

**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**ESANSİYEL HİPERTANSİYONDA
SERUM SİSTATİN C'NİN KALP TUTULUMU İLE İLİŞKİSİ:
EKOKARDİYOĞRAFİK ÇALIŞMA**

Dr. Nilgöl AKTAN KÜÇÜKCAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Kıymet Aksoy

ADANA-2006

TEŞEKKÜR

Biyokimya ve Klinik Biyokimya eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Prof. Dr. Levent Kayrın, Prof. Dr. Nurten Dikmen, Doç. Dr. Abdullah Tüli, Doç. Dr. Akif Çürük ve Yrd. Doç. Dr. Tamer İnal'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimime ve tez çalışmalarına yön veren, katkı sağlayan, bilgi ve deneyimlerini paylaştan Prof. Dr. Kıymet Aksoy ve Doç. Dr. Gülen Atilla' ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin oluşumundaki desteklerinden dolayı asistan arkadaşlarıma, tüm Biyokimya Anabilim Dalı çalışanlarına ve merkez laboratuvarı personeline teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince hasta örneklerinin toplanmasına, olguların Ekokardiyografik değerlendirilmesine ve tez çalışmalarına katkı sağlayan, yön veren Prof. Dr. Esmeray Acartürk ve Dr. Mevlüt Koç 'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamın istatistiksel analiz bölümünde verilerin değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Gülşah Seydaoğlu'na teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince, tüm öğrenim hayatım boyunca olduğu gibi her zaman yanımda hissettiğim, desteğini ve sevgisini esirgemeyen sevgili babam Süleyman Aktan'a ve aileme, çalışmalarımda manevi desteğini eksik etmeyen sevgili eşim Akif Küçükcan ve canım kızım Nil Ece Küçükcan'a sonsuz teşekkür ederim.

Tez çalışmamı TF2005LTP6 no' lu proje ile destekleyen Ç.Ü. Rektörlüğü Araştırma Fonu' na teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Nilgöl AKTAN KÜÇÜKCAN

İÇİNDEKİLER

	SayfaNo
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
KISALTMA LİSTESİ	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hipertansiyon	3
2.1.1. Hipertansiyon Tanımı ve Sınıflandırılması	3
2.1.2.Sıklık	3
2.1.3. Etyoloji	4
2.1.4. Esansiyel Hipertansiyonun Fizyopatolojisi	4
2.1.4.1. Oluşum Mekanizması	4
2.1.4.1.2 Primer hipertansiyonda rol oynayan etkenler	5
2.1.5. Hipertansiyona bağlı olarak gelişen hedef organ tutulumları	6
2.1.6. Hipertansiyon komplikasyonları	7
2.1.6.1. Serobrovasküler komplikasyonlar	8
2.1.6.2. Büyük damar komplikasyonları	8
2.1.6.3. Böbrek komplikasyonları	8
2.1.6.4. Kardiyak komplikasyonlar	8
2.1.6.4.1. Sol ventrikül hipertrofisi	9
2.1.6.4.2. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu	9
2.1.6.4.3.Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu	10
2.1.6.4.4.Konjestif Kalp Yetmezliği	10
2.1.6.4.5.Korener Arter Hastalığı	10
2.2.Ekokardiyografi	11
2.2.1. M-mod Ekokardiyografi	11
2.2.2. İki Boyutlu B- mod Ekokardiyografi	11

2.2.3. Doppler Ekokardiyografi	12
2.3. Sistatin C	12
2.3.1. Sistatin C'nin Genel Yapısı	12
2.3.2. Tarihçe	13
2.3.3. Sistatin Ailesinin Sınıflandırılması	13
2.3.4. Sistatinlerin Fizyolojik Fonksiyonları	14
2.3.5. Sistatin C'nin Vücut Sıvılarındaki Konsantrasyonları	15
2.3.6. Sistatin C'nin Stabilitesi	16
2.3.7. Sistatin C'nin Metabolizması	17
2.3.8. Sistatin C'nin Tanı Amaçlı Kullanımı	17
2.3.9. Sistatin C'nin Ölçüm Yöntemleri	18
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	20
3.1. Gereç ve Cihazlar	20
3.1.1. Gereçler	20
3.1.2. Cihazlar	20
3.1.3. Kitler	20
3.2. Örnek Seçimi ve Eldesi	20
3.3. Ekokardiyografi	21
3.4. Analiz Yöntemleri	22
3.4.1. Nefelometrik Yöntem	22
3.4.1.1. Sistatin C'nin ölçümü	23
3.4.1.2. CRP'nin ölçümü	24
3.4.1.3. Türbidimetrik Yöntem	24
3.4.1.4. Albumin'in ölçümü	25
3.5. İstatistik İnceleme	26
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	43
7. KAYNAKLAR	44
8. ÖZGEÇMİŞ	55

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Kan basıncının sınıflandırılması (JNC VII)	3
Tablo 2. Hipertansiyon nedenleri ve görülme oranları	4
Tablo 3. Hipertansiyona bağlı olarak gelişen hedef organ tutulumları	6
Tablo 4. İnsan sistatin proteinaz inhibitörleri	13
Tablo 5. Sistatin C' nin fizikokimyasal özellikleri	15
Tablo 6. Vücut sıvılarındaki Sistatin C düzeyleri	16
Tablo 7. Olguların klinik verileri	28
Tablo 8. Sol ventrikül hipertrofisi (+)ve (-) olguların biyokimyasal parametreleri	29
Tablo 9. Sol ventrikül hipertrofisi (+)ve (-) olguların lipid parametreleri	30
Tablo 10. Klinik ve biyokimyasal verilerin Sistatin C düzeyiyle olan istatistiksel ilişkisi	31

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1. Türbidimetrik ölçümün şematik görünümü	26
Şekil 2. Sistatin C ile sol ventrikül kütle indeksi arasındaki ilişki	33
Şekil 3. Sistatin C ile BUN düzeyi arasındaki ilişki	34
Şekil 4. Sistatin C ile kreatinin düzeyi arasındaki ilişki	35

ÖZET

ESANSİYEL HİPERTANSİYONDA SERUM SİSTATİN C'NİN KALP TUTULUMU İLE İLİŞKİSİ: EKOKARDİYOĞRAFİK ÇALIŞMA

Hipertansiyon kardiyovasküler hastalıklar için saptanabilen önemli risk faktörlerinden birisidir. Tedavi edilmeyen hastalarda kardiyak, serobrovasküler, periferik vasküler ve renal hastalıklara, ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Hipertansiyonun majör klinik sonuçları sadece kan basıncındaki yükselmeden değil aynı zamanda hipertansiyona karşı meydana gelen patofizyolojik, fonksiyonel ve yapısal yanıtlardan kaynaklanır. Kardiyak açıdan oluşan değişimler başlangıçta kompansatuvar olmasına rağmen, tedavi edilmemiş hipertansif hastalarda zamanla kardiyak yapı ve fonksiyonda bozukluğa neden olmaktadır. Sistatin C, 13 kilodalton ağırlığındaki endojen glikozillenmemiş temel bir protein olup glomerüler filtrasyon hızının değerlendirilmesinde kullanılan önemli bir belirteçtir. Serum kreatinin konsantrasyonlarına kıyasla glomerüler filtrasyon hızının daha duyarlı ve özgül bir göstergesidir. Sistatin C' nin esansiyel hipertansiyonlu hastalarda olası organ tutulumlarının saptanmasında önemli bir belirteç olduğu ileri sürülmektedir. Çalışmamızda esansiyel hipertansiyonlu olgularda sol ventrikül hipertrofisi varlığıyla Sistatin C düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışma kapsamına daha önce hiç antihipertansif ilaç almamış veya iki hafta önce ilacı kesmiş olan esansiyel hipertansiyonlu 130 hasta (97 kadın, 33 erkek) alındı. Olguların ekokardiyografik incelemeleri yapılarak sol ventrikül kütle indeksleri ve duvar kalınlıkları belirlendi. Hastalara ait kan örneklerinde rutin biyokimyasal analizlerin yanısıra Sistatin C, CRP ve mikroalbümin düzeyleri de çalışıldı.

Çalışma grubundaki erkeklerin % 18.2'inde, kadınların ise %30.9'da sol ventrikül hipertrofisi varlığı saptandı. Sol ventrikül hipertrofisi olan esansiyel hipertansiyonlu hasta grubunda serum Sistatin C düzeyleri, sol ventrikül hipertrofisi olmayan esansiyel hipertansiyonlu olgulara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p= 0.011$). Çalışmamız sonucunda esansiyel hipertansiyonlu hastalarda sol ventrikül hipertrofisinin tanısında serum Sistatin C'nin önemli bir parametre olduğu ayrıca hipertansiyona bağlı gelişebilecek hedef organ tutulumlarının derecesini göstermede de klinik olarak yararlı ve duyarlı bir parametre olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar sözcükler: Hipertansiyon, esansiyel hipertansiyon, Sistatin C, sol ventrikül hipertrofisi, hedef organ hasarı

ABSTRACT
THE RELATIONSHIP OF CYSTATIN C LEVELS AND CARDIAC DAMAGE
IN ESSENTIAL HYPERTENSION: ECHOCARDIOGRAPHIC STUDY

Hypertension is one of the important determinable risk factors for cardiovascular diseases. It can cause cardiac, cerebrovascular, peripheral vascular and renal failure and severe morbidity and mortality. In patients who are not cured, the major clinical outcomes of hypertension are not only because of high blood pressure, but also pathophysiological, functional and structural answer for hypertension. Although the initial cardiac changes can be compensated, in hypertensive patients not cured cardiac structure and function fails in time.

Cystatin C is a 13 Kda weight basic endogenous nonglycosylated protein which is an important marker to evaluate glomerular filtration rate. It's more sensitive and specific marker for glomerular filtration rate, when compared to serum creatinine concentration. It's also claimed to be an important marker for determining organ damage in essential hypertension. In our study we investigated the relationship between the left ventricular hypertrophy and Cystatin C levels in essential hypertension. We included 130 patients (97 female and 33 male) who have never received antihypertension drugs before or stopped receiving two weeks before. In each case the echocardiographic investigation was carried out to determine left ventricular mass index and wall thickness. Cystatin C, CRP and microalbumin levels are evaluated with routine biochemical analysis. In the study group % 18.2 of men and % 30.9 women had left ventricular hypertrophy. The Cystatin C levels were statically significant elevated in left ventricular hypertrophy (+) essential hypertensive patients when compared with left ventricular hypertrophy (-) patients.

In conclusion Cystatin C can be an important parameter to define left ventricular hypertrophy and it can be also clinically useful, sensitive marker for diagnosis target organ damages in patients with essential hypertension.

Key words: Hypertension, essential hypertension, Cystatin C, left ventricular hypertrophy, target organ damage

KISALTMA LİSTESİ

AKŞ	: Açlık Kan Şekeri
ADK	: Arka Duvar Kalınlığı
BUN	: Kan Üre Azotu
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
CRP	: C-Reaktif Protein
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
EKG	: Elektrokardiyografi
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HT	: Hipertansiyon
HDL-K	: Yüksek Dansiteli Kolesterol
IVSK	: İnterventriküler Septum Kalınlığı
JNC	: Joint National Committee
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDL-K	: Düşük Dansiteli Kolesterol
PETIA	: Particle Enhanced Turbidimetric Immünoassay
PENIA	: Particle Enhanced Nephelometric Immünoassay
SASÇ	: Sol Atriyum Sistolik Çapı
SVKİ	: Sol Ventrikül Kütle İndeksi
SVK	: Sol Ventrikül Kütlesi
SVDç	: Sol Ventrikül Diastolik çap
SVADK	: Sol Ventriküler Arka Duvar Kalınlığı
SPSS	: Statistical Packaget for Social Sciences
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
SVH	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
VYA	: Vücut Yüzey Ağırlığı
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hipertansiyon dünyada oldukça yaygın ve çok yönlü bir toplum sağlığı sorunudur. Neden olduğu diğer organ hastalıkları aracılığı ile hasta morbiditesi ve mortalitesi üzerinde oldukça önemli etkileri vardır. Hipertansiyon olgularının % 90'ında neden belirlenemez bu tür hipertansiyon **esansiyel hipertansiyon** olarak adlandırılır, nedeni belli olan olgular ise **sekonder hipertansiyon** olarak tanımlanır.¹ Hipertansiyon tek başına bir hastalık değil risk faktörü olarak kabul edilen arteriyel kan basıncının yüksekliğinin devamlılık halidir. Tüm yaş guruplarında beyin, kalp, periferik damar ve böbrekleri etkiler.^{2,3} Hipertansiyon sessiz bir kardiovasküler risk faktörüdür. Kan basıncı artışı inme ve miyokard infarktüsü riskini artırır. Hipertansif hastalarda, normotansiflere göre koroner arter hastalığı gelişme olasılığı daha yüksektir. Hem sistolik hem de diyastolik kan basıncındaki yükselmelerin koroner arter hastalığı riskini arttırdığını gösteren sayısız kanıt vardır.^{2,4} Hipertansiyon, sıklıkla insülin direnci ve şişmanlık ile birliktelik gösterdiğinden, hipertansiyon tarafından ortaya konan bu risk diğer kardiovasküler risk etmenlerinin varlığıyla daha da artmaktadır. Sistolik kan basıncındaki her 10 mmHg'lik artış kardiyovasküler hastalık gelişme riskini yaklaşık %30 oranında yükseltir.^{2,5,6}

Son yapılan çalışmalarda esansiyel hipertansiyonlu hastalarda böbrek, kalp ve damarlarda oluşabilecek olası organ tutulumlarının saptanmasında temel bir protein olan Sistatin C'nin önemli bir belirteç olduğu ileri sürülmektedir.⁷ Serum Sistatin C düzeyleri ayrıca lenfoproliferatif hastalıklar, alzheimer hastalığı, progresif demansla birlikte seyreden lökoansefalopati, dejeneratif retina hastalıkları ve kemiğin yeniden yapılanmasında (remodelling) da değişim gösterir.⁸ Sistatin C, 13 kilodalton ağırlığında glikozillenmemiş bazik bir protein olup endojen sistein proteinaz inhibitörlerinden sistatin süper ailesinin bir üyesidir. Sistatin C glomerüler filtrasyon hızı(GFH) için bir belirteç olup endojen ve düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Çocuklarda yaş, boy, cinsiyet ve vücut kompozisyonundan etkilenmez. Glomerüler filtrasyon hızı için serum kreatinin konsantrasyonlarından daha özgül ve duyarlı bir göstergedir. Glomerülerden serbestçe filtre edilir ve tübüllerde katabolize olur. Böbrek dışında herhangi bir atılım yolu yoktur. Tüm nükleusu olan hücrelerde sabit hızda sentezlenir.^{7,9} Bu çalışmada esansiyel hipertansiyonlu hastalarda oluşabilecek son organ tutulumlarının

saptanmasında serum Sistatin C'nin tanısal önemini ve sol ventrikül hipertrofisi gelişimiyle Sistatin C düzeyleri arasında bir ilişkinin olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. HİPERTANSİYON

2.1.1. Hipertansiyonun Tanımı ve Sınıflandırılması:

Hipertansiyon (HT); antihipertansif ilaç almayan bir kişide sistolik kan basıncının (SKB) 140 mmHg veya üzerinde, diyastolik kan basıncının (DKB) da 90 mmHg veya üzerinde bulunması, ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması olarak tanımlanmıştır.¹⁰⁻¹²

Tablo 1’de Joint National Committee VII’ye (JNC VII) göre kan basıncının sınıflandırılması gösterilmiştir.^{10,13}

Tablo 1. Kan basıncının sınıflandırılması (JNC VII)

Kan Basıncı Sınıflaması	(SKB) (mmHg)	(DKB) (mmHg)
Normal	<120	ve <80
Prehipertansiyon	120-139	veya 80-89
Evre I HT	140-159	veya 90-99
Evre II HT	≥ 160	veya ≥ 100

2.1.2. Sıklık: Hipertansiyonun sıklığı, hipertansiyon tanımında kullanılan kriterlere ve çalışılan popülasyonun yaşı ve ırksal yapısına göre değişir. Sınır düzey olarak 140/90 mmHg ve üzeri göz önüne alındığında, özellikle batı ülkelerinde tüm toplumun yaklaşık % 20’sinde HT vardır. Bu oran 18-29 yaş grubunda % 4, 30-39 yaş grubunda % 10-15,

40-49 yaş grubunda % 50 olarak bulunmuştur. Seksen yaş üzerinde ise oran % 65'e kadar çıkar. Türkiye genelinde HT görülme sıklığı erişkinlerde % 33.7'dir.^{11, 14,15}

2.1.3. Etiyoloji: Hipertansiyon etyolojisine göre esansiyel HT (primer, idiyopatik, nedeni bilinmeyen, birincil) ve sekonder HT (ikincil, nedeni bilinen) olmak üzere iki gruba ayrılır. Esansiyel HT, henüz tam açıklanamayan nedenlerle arteriyel kan basıncının sürekli olarak normal kabul edilen değerlerden yüksek olmasıdır (Tablo 2). Hipertansif hastaların %90-95'i bu gruba girer. Sekonder HT ise bir nedene bağlı olarak ortaya çıkar ve genellikle 20 yaş altı ve 50 yaş üzerinde görülür.¹⁴

Tablo 2. Hipertansiyon nedenleri ve görülme oranları

Hipertansiyon tipi	Görülme oranı
Esansiyel hipertansiyon	% 95
Sekonder hipertansiyon	% 5
Kronik böbrek hastalığı	% 2-4
Renovasküler hastalık	% 1
Aort koarktasyonu	% 0,1
Primer aldosteronizm	% 0,1
Cushing sendromu	% 0,1
Feokromasitoma	% 0,2
Oral kontraseptif kullanımı	% 0,6

2.1.4. Esansiyel Hipertansiyonun Fizyopatolojisi

2.1.4.1. Oluşum Mekanizması

Arteriyel kan basıncı kalp debisi ve sistemik vasküler direnç tarafından belirlenir ve aşağıdaki şekilde formüle edilebilir;

Arteriyel kan basıncı= Kardiyak debi x Sistemik vasküler direnç

Kardiyak debi= Atım hacmi x Kalp hızı

Arteriyel kan basıncının yükselmesi kalp debisinde ve/veya sistemik vasküler dirençte artma sonucunda ortaya çıkar.¹⁶

Kalp atım hacmi ve periferik vasküler direnci etkileyen birçok faktör vardır. Kalp atım hacmi; preload (kalbin ön yükü), afterload (kalbin ard yükü) ve kontraktilite gibi faktörlerden etkilenir. Periferik vasküler direnç ise; damar çapı, damar duvarının yapısı ve damar düz kas tonusundan etkilenir.¹⁶

Hipertansiyonun başlangıç dönemlerinde ve hafif hipertansiyonda kalp debisi, kalp hızı ve sol ventrikül kontraktilitesinde artma ve periferik vasküler dirençte yükselme görülür. Bu dönemde hastalarda hiperkinetik olarak adlandırılabilen bir hemodinami söz konusudur. Yıllar geçtikçe ve özellikle hipertansiyonun tedavi edilmediği durumlarda periferik vasküler dirençte artma ve kalp debisinde azalma ortaya çıkar. Yani hiperdinamik tablo yavaş yavaş geriler.^{17,18}

2.1.4.2. Primer Hipertansiyonda Rol oynayan Etkenler

1) Hemodinamik değişiklikler

- a. Kardiyak değişiklikler (hiperkinetik dolaşım, sıvı volüm artışı, kardiyak hipertrofi, otoregülasyon)
- b. Periferik arter değişiklikleri (vazokonstriksiyon, yapısal değişiklikler, damar duvarı/lümen oranında artış, yeniden yapılanma)

2) Genetik etkenler

3) Aşırı tuz alımı

4) Renal sodyum retansiyonu

- a. Basınç -natriürezis ilişkisinin değişmesi (Guyton hipotezi)
- b. Edinsel natriüretik hormon
- c. Renin ve nefron heterojenitesi
- d. Azalmış nefron kütlesi

5) Renin –anjiyotensin sistemi değişiklikleri

6) Stres ve aşırı sempatik aktivite

7) Hücre membran değişiklikleri

- a. İyon transportundaki değişiklikler
- b. Hücre membranındaki anormallikler

8) Endotel disfonksiyonu

- a. Nitrik oksit azalması
- b. Endotelin artışı

9) İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi

10) Obezite

11) Diğer olası mekanizmalar

- a. Anormal steroid metabolizması
- b. Vazoaktif peptidler
- c. Prostaglandinler
- d. Medüllipin:Renomedüller vazodepressör lipid

12) Katkıda bulunan faktörler

- a. Fötal etkenler
- b. Kalsiyum-paratiroid hormon metabolizması
- c. Diğer mineral değişiklikleri
- d. Sigara
- e. Alkol
- f. Fiziksel inaktivite

Esansiyel hipertansiyonun nedeni bilinmemekle birlikte sonuçta; kalp debisi, sistemik damar direnci, sodyum dengesi ve kan volümünü düzenleyen kontrol mekanizmalarının bozulması ile ortaya çıkmaktadır.^{16,19}

2.1.5. Hipertansiyona Bağlı Olarak Gelişen Hedef Organ Tutulumları

Hipertansiyon tanı ve tedavisinin amacı kardiyovasküler riski ve ilişkili olan morbidite ve mortaliteyi olabildiğince azaltmaktır.^{12,20} Hipertansiyona bağlı gelişen hedef organ tutulumları Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hipertansiyona bağlı olarak gelişen hedef organ tutulumları

Organ Sistemleri	Bulgular
Göz	Retinopati (hemoraji,eksuda) Papil ödemi
Serebrovasküler	Geçici iskemik atak

	İnme, pleji, parezi
Periferik arterler	Ekstremitelerde nabzın alınamaması (dorsalis pedis dışında) Kladikasyo intermittant Arteriyel anevrizma
Böbrek	Mikroalbuminüri (30-300 mg/24 saat) Proteinüri (> 150 mg/dl/ 24 saat) Serum kreatinin > 1,5 mg/dl Böbrek yetmezliği
Kardiyak	Konjestif kalp yetmezliği Koroner arter hastalığı Sol ventrikül hipertrofisi

Bu nedenle hipertansiyonun sınıflanmasında kan basıncına ek olarak hedef organ tutulumu ve risk faktörleri de değerlendirilmelidir.^{12,20}

Hastane dışında hipertansiyon tanısı konulan hastaların yaklaşık %20-30' unda beyaz önlük hipertansiyonu görülmektedir.¹² Bu olguların çoğunda gerçek hipertansif hastalarda görülen hedef organ tutulumu, dislipidemi ve hiperinsülinemi gibi metabolik bozukluklar görülmez.²¹ Bu durumda ilaç tedavisi yerine yaşam tarzlarında değişiklik yapmak daha uygun görülmektedir.

2.1.6. Hipertansiyon Komplikasyonları:

Hipertansiyon uzun dönemde ve özellikle tedavi edilmediğinde çok çeşitli komplikasyonlara yol açabilen bir hastalıktır. Hipertansiyonda primer hedef arteriyel damarlardır. Özellikle küçük arterler ve arteriyollerde gelişen dejeneratif değişiklikler

bir çok organı hedef organ durumuna getirir. Bu organlarda gelişebilecek komplikasyonların önlenmesi açısından etkin bir tedavi yapılması büyük önem taşır. Tedavi edilmediği durumlarda hipertansif hastaların yaklaşık %50'si koroner arter hastalığı veya konjestif kalp yetmezliği, %33'ü inme ve %10-15'i kadarı da böbrek yetmezliği nedeniyle kaybedilirler.¹⁶

2.1.6.1. Serebrovasküler Komplikasyonlar

İnme riski kan basıncı yüksekliği ile ilişkili olup kalp hastalığı ve kanserin ardından gelen en önemli ölüm nedenidir. Hipertansiyona bağlı ortaya çıkan inmelerin yaklaşık % 75'i emboli veya arteriyel tromboza bağlı infarkt sonucunda, % 25'i intraparaknimal kanamaya bağlı olarak ve % 5'i ise subaraknoid kanama sonucunda meydana gelmektedir.

Geçici iskemik ataklar geniş arterlerdeki (örneğin karotis gibi) aterotrombotik hastalıklara veya geçici serebrovasküler arter spazmlarına bağlı oluşur.²²

2.1.6.2. Büyük Damar Komplikasyonları

Abdominal aort anevrizması sıklığı hipertansiyonlu hastalarda yüksektir. Aort diseksiyonu olan hastaların %70-90'ında hipertansiyon vardır. Aort diseksiyonu hem çıkan aortada (proksimal veya tip A) hem de inen aortada (distal veya tip B) görülmektedir.²³

2.1.6.3. Böbrek Komplikasyonları

Böbreklerde HT'a bağlı olarak afferent arteriyollerde hyalinizasyon ve skleroz oluşur. En erken semptom basınç natriürezisi ve noktüridir. Laboratuvarda ise mikroalbuminüri en erken bulgudur. Mikroalbuminüri intraglomerüler hipertansiyon varlığının göstergesidir. Serum ürik asit seviyesi hastaların çoğunda yüksektir ve nefroskleroza yansır.²⁴

Renal fonksiyonlar progresif olarak azalır ve kaçınılmaz olarak önlemlerin alınmasına göre belirli oranda böbrek hasarı er veya geç oluşur. Hatalı önlem ve tedaviler sonucunda kronik böbrek yetmezliği gelişebilir.²⁴

2.1.6.4. Kardiyak Komplikasyonlar

Hipertansif hastalarda zaman içerisinde başlıca iki tip kalp hastalığı gelişebilir. Bunlar hipertansif kalp hastalığı ve koroner kalp hastalığıdır. Her iki hastalığın gelişmesinin temelinde de artmış periferik direnç ve bunun uzun dönemde oluşturduğu vasküler yapısal değişiklikler, vasküler ve kardiyak hipertrofi yatmaktadır. Yetersiz tedavi edilen hipertansif hastaların yaklaşık %50'sinde ölüm nedeni koroner kalp hastalığı veya konjestif kalp yetmezliğidir.¹⁶

2.1.6.4.1. Sol Ventrikül Hipertrofisi:

Hipertansiyonda uzun yıllar devam eden kronik basınç yüklenmesi ve periferik yüksek direnç kalpte yapısal ve fonksiyonel adaptif değişikliklerin gelişmesine yol açar. Bu değişikliklerin başında sol ventrikül hipertrofisi(SVH) gelir.²⁵ Sol ventrikül hipertrofisinin klinikte en fazla rastlanan nedeni hipertansiyondur. Laufer ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hafif hipertansiyonda %12, uzun süreli hipertansiyonda %30 oranında SVH saptanmıştır.²⁵ SVH vücut kütle indeksi ile ilişkilidir, obez hastalarda normal hastalara göre SVH prevalansının dokuz kat arttığı bildirilmiştir.²⁶ Zencilerde gece kan basıncı daha düşük olmakta ve beyazlara göre aynı kan basıncı olan olgularda daha sık konsantrik hipertrofi gelişmektedir.²⁷ Sol ventrikül hipertrofisi tipinin prognoz açısından önemi vardır. Hipertansiyona bağlı oluşan SVH genellikle konsantrik tiptedir, ancak bazı olgularda asimetrik septal hipertrofi şeklinde de olabilir. Konsantrik hipertrofi gelişen olgularda kardiyovasküler olaylar ve mortalite daha sık görülmektedir.²⁸ Hipertansiyonun seyri sırasında gelişen belirgin SVH masum bir kompanzasyon mekanizması olarak değil, ciddi bir belirti olarak kabul edilmelidir.²⁹

Sol ventrikül hipertrofisi gelişmiş hipertansiyonlu hastalarda ani ölümler SVH olmayanlara göre daha fazladır. Ani ölümlerin ventriküler aritmiler nedeni ile olduğu kabul edilmektedir.²⁹ Hipertrofi sonucu subendokardial bölgede iskemi, bazal oksijen gereksiniminde artış ve koroner akım rezervinde azalma meydana gelir. Bu nedenlerle ventriküler hipertrofi kan basıncından bağımsız olarak ani ölüm, koroner kalp hastalığı, anjina, akut miyokard infarktüsü, inme ve konjestif kalp yetmezliğine yol açabilir. Hipertrofili hastalarda ventrikül kalınlığı normal olan olgulara göre genel mortalitenin dört kat, kardiyovasküler mortalitenin ise yedi-dokuz kat arttığı bildirilmiştir.³⁰

2.1.6.4.2. Sol Ventrikül Diyastolik Disfonksiyonu

Hipertansif hastalarda henüz SVH gelişmeden önceki dönemlerde bile hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonlarda değişiklikler başladığı gösterilmiştir Erken dönemde sistolik fonksiyonda yani kontraktilitede artışa karşın diyastolik fonksiyonda bozulma gelişir.^{17,18} Ayrıca aktif ve enerji gerektiren erken diyastolik (relaksasyon) fazda bozukluk gelişir. Sol ventrikül duvar kalınlığının artması ile esneme gücünde azalma olur. Bunların sonucunda da sol ventrikülün pasif geç doluş döneminde bozukluk ortaya çıkar.

Sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğuna ilişkin bulgular, hipertansif kişilerin sağlıklı çocuklarında bile gözlenmiştir.³¹ Bu bulgular doğrudan kan basıncının dışındaki bazı etkenlerin de ventrikül fonksiyonunu etkilediğini düşündürmektedir.

2.1.6.4.3. Sol Ventrikül Sistolik Disfonksiyonu

Uzun süre devam eden SVH sonucunda sistolik fonksiyonda da yani kontraktilitede de bozulma görülür. Sol ventrikülde ilerleyici olarak gelişen dilatasyon ve pompa fonksiyonunun giderek azalması sonucunda hipertansif kalp hastalığının son evresi olan konjestif kalp yetmezliği ortaya çıkar.³²

2.1.6.4.4. Konjestif Kalp Yetmezliği

Konjestif kalp yetmezliği (KKY) gelişen hastaların % 91'inde hipertansiyon vardır. Hipertansiyon KKY gelişme riskini normotansiflere göre üç kat artırır.³² Hipertansif hastalardaki KKY ataklarının çoğu dilate kardiyomiyopatiyle ilişkilidir. Dilate kardiyomiyopati hastaların çoğunda HT görülür ancak retinal ve glomerüler değişiklikler oluşmaz. Dilate kardiyomiyopati hastalarda, hipertansif hastalara göre daha kısa sürede kalp yetmezliği oluşur.

Konjestif kalp yetmezliği hastalarının yaklaşık % 40'ında sol ventrikül sistolik işlevi korunur. Ancak SVH'ne bağlı diyastolik işlev bozukluğu, fibrozis ve iskemiye bağlı olarak kalbin artyükünde artma meydana gelir.³³ Eldeki veriler, antihipertansif tedavinin KKY'ni tam olarak önlemediğini ancak gelişmesini bir kaç on yıl (dekad) ertelediğini düşündürmektedir.³⁴

2.1.6.4.5. Koroner Arter Hastalığı

Hipertansif hastalarda koroner arter hastalığının görülme sıklığı beş kat daha fazladır. Ancak bu iki hastalık arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılmamıştır. Hipertansiyon başlıca küçük arter ve arteriyolları etkiler. Ateroskleroz ise daha çok orta boy ve büyük arterleri tutmaktadır. Kolesterol düşürücü tedavinin hipertansif hastalarda da koroner olayları azaltması, koroner kalp hastalığı gelişiminde hiperkolesterolemik aterosklerozun daha fazla rol oynadığını düşündürmektedir.¹⁸

2.2. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi, ultrasonik dalgaları kullanarak kalbin fonksiyonu ve yapısı hakkında bilgiler veren girişimsel olmayan bir yöntemdir. Vücuttan yansıyan ultrasonik dalgalar ekokardiyografi cihazında toplanır ve bilgisayar programı yardımıyla görüntü haline getirilir. Bu yansıyan dalgalardan sırasıyla büyüklüğüne göre A-mod, mesafe ve hareketine göre M-mod ve çok sayıda yansıma noktalarının birleştirilmesiyle de B-mod (iki boyutlu) görüntüleme elde edilir.³⁵

2.2.1. M-mod Ekokardiyografi

İki boyutlu ekokardiyografi rehberliğinde yapılmaktadır. Sol kalbin M-mod kayıtları transdüser sternumun sol kenarında 4. interkostal aralığa yerleştirilerek parasternal uzun aks görüntüleri üzerinden elde edilir. Görüntülerde boyuna eksen kalbin göğüs duvarından yüksekliğini, enine eksen ise zaman kaydını ölçer. Ultrason ışını aort kapağı hizasında aort ve sol atriyum hakkında bilgi verirken, ışının mitral kapak uçlarına getirilmesi ile mitral kapak hareketleri değerlendirilebilir. Ultrason ışını mitral kapak ile papiller kas arasına yerleştirildiğinde sol ventrikül duvar kalınlıkları , sistol ve diyastol iç çapları ve sol ventrikül kütlesi incelenebilir.³⁶

2.2.2. İki Boyutlu B-mod Ekokardiyografi

Ekokardiyografik incelemeye genellikle parasternal uzun aks konumundan başlanır. Parasternal kısa aks görüntüleri incelendikten sonra apikal dört boşluk, iki boşluk ve beş boşluk görüntüleri sırasıyla değerlendirilir.³⁶

İki boyutlu ekokardiyografi genel anlamda kalbin anatomik ve fonksiyonel yapısı hakkında bilgi verir. Özellikle bölgesel duvar hareketlerinin, kapak yapılarının, kalsifikasyonların ve perikardiyal efüzyon varlığının değerlendirilmesinde çok

yararlıdır. Bunun yanı sıra subkostal ve suprasternal görüntüler, genellikle parasternal ve apikal görüntülerin yeterli olmadığı durumlarda daha detaylı bilgi sağlamak amacıyla kullanılır.³⁶

2.2.3. Doppler Ekokardiyografi

Hareket eden cisimlere gönderilen ve onlardan geri dönen ultrasonik dalgaların frekansları arasındaki farkın değerlendirilmesi sonucu Doppler geliştirilmiştir.³⁶ Sabit bir referans noktasına doğru yaklaşan dalgasal hareketin dalga boyu kısalır, frekansı artar. Eğer uzaklaşmaktaysa dalga boyu uzar, frekans azalır. Buna göre hedef nesneye giden ve yansıyan dalganın frekans değişimlerini ölçerek bu nesnenin hareket hızının ve yönünün belirlenebilmesi mümkündür. Kan akımını temsil edebilecek en iyi yansıtıcı nesneler olarak eritrositler seçildiğinde, kan akımlarının frekans değişimleri de ölçülebilir. Kullanılan Doppler sisteminde transdüserden uzaklaşan kırmızı hücrelerden gelen sinyaller mavi, transdüsera yaklaşan kırmızı kan hücrelerinden gelen sinyaller kırmızı renkte kodlanmaktadır.³⁶⁻³⁸

Doppler inceleme çeşitli yöntemlerle yapılır;

-Nabız dalgalı Doppler (Pulse wave Doppler)

-Devamlı dalgalı Doppler (continues wave Doppler)

-Renkli Doppler

-Doku Doppler.

2.3. Sistatin C

Sistatin C, gamma-Trace veya post gamma globulin olarak adlandırılan nonglikolize, düşük molekül ağırlıklı sitoplazmik bir protein olup, sistein proteinaz inhibitörlerinden sistatin süperaillesinin bir üyesidir.³⁹⁻⁴⁴

2.3.1. Sistatin C'nin Genel Yapısı

Sistatin C, iki disülfid köprüsü içeren, 120 aminoasit içeren tek bir polipeptid zincirinden oluşmuş, düşük molekül ağırlıklı (13-kDA), nonglikolize temel bir proteindir.^{39,41,42,45-49} İzoelektrik noktası 9.3 ve molekül çapı 1.51 nm'dir.^{50,51}

Sistatin C geni 20. kromozomda (20 p11,2) bulunur, uzunluğu 7,3 kb olup üç ekson içerir.^{52,53} Sistatin C geni tüm çekirdekli hücrelerde bulunur, inflamatuvar

olaylarda ve malignansilerde Sistatin C üretim hızı değişmez. Sistatin C geninin house-keeping tipte bir gen olduğu ve bu yüzden hücrelerin bir çoğu tarafından sabit bir üretim hızıyla üretildiği gözlenmiştir.^{40,41,45,54-56}

2.3.2. Tarihçe

İlk olarak Clausen 1961 yılında yayınlanan raporunda, insan serobrospinal sıvısında, “ **serebrospinal sıvı-spesifik** “ bir proteinin varlığından bahsetmiştir . Aynı yıl Butler ve Flynn de proteinürlü hastaların idrarında **post-gamma globulin** adını verdikleri bir protein tarif etmişlerdir. Hochwalc ve Thorbecke tarafından 1962 yılında kanda, plazmada, plevral sıvıda, asidik sıvıda, idrarda ve merkezi sinir sisteminde bu proteinin varlığı araştırılmış ve gamma elektroforetik mobilitesine bağlı olarak isimlendirilmiştir. Son 20 yılda ise postgamma globulin ve gamma trace isimlendirilmeleri yerine Sistatin C kullanılmıştır.⁵¹

Sistatin C’nin molekül ağırlığının düşük olması ve sabit üretim hızı bu proteinin serum konsantrasyonunun GFH’la ile orantılı olduğunu düşündürmüştür.^{40,46,55,57}

2.3.3. Sistatin Ailesinin Sınıflandırılması

Sistatin C bir sistein proteinaz enzim inhibitörü olup bütün üyeleri sistein proteinaz inhibitör etkisi gösterirler ve sistatin süper ailesini oluştururlar. Sistatin süper ailesi üç alt gruba ayrılır.^{39,41,42, 54,58-61} Bu gruplar Tablo 4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. İnsan sistatin proteinaz inhibitörleri

Grup I	Grup II	Grup III
Sistatin A	Sistatin C	Düşük molekül ağırlıklı kininojen (LMWK)
Sistatin B	Sistatin D	
	Sistatin S	Yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK)
	Sistatin SU=Sistatin SN	
	Sistatin SA	

Sistatinlerin tümü, nonglikolize, molekül ağırlığı 13.000 Dalton olan proteinlerdir. Birinci alt grupta yer alan sistatinler hücre içi, ikinci alt grupta yer alanlar ekstrasellüler ve üçüncü alt grupta yer alanlar ise intravasküler yerleşimlidirler.^{47,61,62}

Sistatinler en iyi şekilde, immunolojik yöntemlerle ayrıştırılarak intrasellüler dağılımları ile ilgili bilgiler elde edilmiştir. Bu bilgilere göre; Sistatin A epidermal hücrelerde ve polimormorfonükleer lökositlerde, Sistatin B skuamöz epitel hücreleri ve lenfositlerde, Sistatin S tükrük ve gözyaşı gibi sekresyonlarda, kininojenler plazma, sinovyal sıvı ve amniyotik sıvıda bulunmaktadır. Sistatin C ise yoğun olarak adrenal medülla, pankreas adacıkları, tiroit bezi ve adenohipofizde ayrıca beyin kortikal nöronlarında saptanmıştır.^{63,64} Sistatin C, II. Grubun üyesidir ve preprotein olarak sentezlenir. Sistatin S, Sistatin SN ve Sistatin SA gelişimsel olarak birbirlerine çok yakındırlar. Bunlar immunohistokimyasal olarak çapraz reaksiyonlar gösterirler ve 121 aminoasitlik rezidüleri, Sistatin C ile yaklaşık % 50 benzerlik gösterir.⁵⁴

2.3.4. Sistatinlerin Fizyolojik Fonksiyonları

Sistatinler, endojen ve eksojen sistein proteinaz aktivitesini düzenlemektedir. Önemli ortak özelliklere sahip olan bu proteinler sistein proteinazlarından papain, ficin, katepsin B, H ve L'yi ayrıca dipeptidil peptidaz l'i de inhibe etmektedir.^{32,54} Sistatinlerin sistein proteinazların zarar verici proteolitik etkilerini kontrol ettiği ve lokal olarak sınırlamada rol oynadığı düşünülmektedir.^{39,63}

Sistatin C, monositler ve makrofajlardan sekrete olur ve komplemanın 4. komponentiyle arasında özel bir ilişki vardır. Sistatin C'nin lökosit kemotaksisini ve fagositozunu da modüle ettiği ve bu nedenlerle de inflamatuvar süreçte düzenleyici rol oynadığı öne sürülmektedir.⁵⁴

Katepsin B, H, K ve L'nin glomerüller üzerindeki varlığı ve endojen glomerüler sistein proteazların intakt bazal membran parçalama yeteneği esas alındığında, Sistatin C'nin mezengial hücre proliferasyonu ile seyreden glomerüler hastalıklarda önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir.³⁹

Sistatin C'nin koruyucu fonksiyonları da vardır, bağ dokusunu ölü ve malign hücrelerden salgılanan intrasellüler enzimlerin yıkımından korur. Grub II'nin diğer üyeleri olan Sistatin D, S, SN ve SA'nın insan vücut sıvılarında dağılımları kısıtlıdır ve Sistatin C ile birlikte mikrobiyal enfeksiyonlara karşı koruyucu rolleri vardır. Bunun

nedeni birçok parazitik protozoanın (dizanteri etkeni Entamoeba Histolitika ve Chagas hastalığına neden olan Trypanozoma cruzi) sistein proteinaz üretmesidir. Mikroorganizmalarda bulunan sistein proteinazın mikroorganizmanın çoğalmasında ve dokulara penetrasyonunda aktif olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca sistatinlerin antiviral özellikleri polio, herpes simplex ve corona virüsle enfekte hücre kültürlerinde saptanmıştır.^{39,42}

İnsan sistein proteinazları (Katepsin H, L, B, G, N, S elastaz, papain, ficin, bromalein, kalpain, dipeptidil peptidaz), protein ve peptidlerin intrasellüler katabolizmasında önemli rol oynamaktadır.³⁹ Sistatin C'nin ayrıca hücrelerin lokal hücre dışı ortamlarını koruyan ek bir rol oynadığı ve sekresyon işleminde intrasellüler sistein proteinaz aktivitesini düzenlediği düşünülmektedir.^{65,66}

2.3.5. Sistatin C'nin Vücut Sıvılarındaki Konsantrasyonları

Sistatin C'nin primer yapısı, fizikokimyasal ve immunolojik özellikleri belirlenmiştir ancak biyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir.^{48,51, 61,63,67} Sistatin C'nin fizikokimyasal özellikleri Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Sistatin C' nin fizikokimyasal özellikleri

Polipeptid zincirleri: Tek, 120 aminoasit rezidüsü

Glikolizasyon: Yok

Moleküler ağırlığı: 13.343 Da (nonhidroksile); 13.359 Da (pozisyon 3'de hidroksile prolin rezidüsü)

Elektroforetik mobilitesi: Gama 3(pH 8.6' da agaroz jel elektroforezinde)

Amino asit dizisi:

SSPGK PPRLV GGPMD ASVEE EGVRRL ALDFA VGEYN KASND MYHSR
ALQVV RARKQ IVAGV NYFLD VELGR

Disülfid bağları: 73 ve 83 rezidüleri ve 97 ile 117 rezidüleri arasında

Gen lokalizasyonu: Kromozom 20 p 11.2

Sistatin C, vücuttaki çekirdekli hücrelerin hemen hepsinde üretilir. Bütün dokularda ve biyolojik sıvılarda ölçülebilir miktarlarda olup seminal plazma, serobrospinal sıvı ve sütte yüksek konsantrasyonlarda bulunur.^{40,41,46,,48,49,59,63,64,68} Tükürük, kolostrum, asidik mayi ve plevral sıvıda ise düşük konsantrasyonlarda bulunur.^{40,41,46,67} Yapımı inflamatuvar olaylardan etkilenmez, bu nedenle akut faz proteini değildir. Sistatin C'nin vücut sıvılarındaki dağılımı Tablo 6'da verilmiştir.^{39,61,64,69}

Tablo 6. Vücut sıvılarındaki Sistatin C düzeyleri

	Ortalama ve referans aralığı (mg/ l)
Kan plazma:	0.96; 0.57-1.79
Serobrospinal sıvı	5.8; 3.2-12.5
İdrar	0.095; 0.033-0.29
Tükürük	1.8; 0.36-4.8
Seminal plazma	51.0; 41.2-61.8
Amnion sıvısı	1.0; 0.8-1.4
Göz yaşı	2.4; 1.3-7.4
Anne sütü	3.4; 2.2-3.9

Serobrospinal sıvıdaki konsantrasyonu normal plazma konsantrasyonunun beş-altı katıdır. Bu düzeyler plazmadan pasif olarak filtre edilen bir protein için yüksektir ve Sistatin C'nin santral sinir sisteminde üretildiğini düşündürmektedir. Üç aylıktan küçük bebeklerde serobrospinal sıvı konsantrasyonlarının 22 mg/l'ye kadar çıktığı saptanmıştır.^{52,64,69,70}

2.3.6. Sistatin C'nin Stabilesi

Serum ve plazmada bulunan Sistatin C oldukça stabildir. Buzdolabında +4C⁰ 'de bir hafta, -20 C⁰ 'de ise üç ay saklanabilir. Daha uzun süreli saklamalar için -70 C⁰ kullanılır. Sistatin C'nin kan örneklerinde stabil olması kanda transferrin gibi doğal

koruyucuların ve ayrıca α_2 -makroglobulin, α_1 -antitripsin ve kininojen gibi proteinaz inhibitörlerinin yüksek konsantrasyonlarda bulunmasına bağlı olabilir.³⁹

Sistatin C beyin omurilik sıvısında stabil değildir, çok çabuk parçalanır. Bunun nedeninin beyin omurilik sıvısında granüositlerin ürettiği serin proteinazlar ve örneğe karışan mikroorganizmalar tarafından parçalandığı düşünülmektedir.^{39,70} Beyin omurilik sıvısında Sistatin C ölçümlerinde stabiliteyi sağlamak amacıyla serin proteinaz inhibitörlerinin (örneğin Benzadim Klorür) eklenmesi önerilmektedir.³⁹

Sistatin C idrarda stabil değildir. Mesanede bulunan veya idrara dışardan bulaşmış mikroorganizmalar nedeniyle ya da değişik nedenlerle hasar görmüş böbrek dokusundan açığa çıkan proteolitik enzimlerle parçalanır. Alınan idrar örneğinde Sistatin C'yi tam olarak stabil tutmak mümkün değildir.^{39,61,64}

2.3.7. Sistatin C'nin Metabolizması

Sistatin C böbrekler tarafından süzülür. Düşük molekül ağırlığı (13Kda) ve fizyolojik pH'da pozitif elektrik yüküne sahip olması nedeniyle glomerüllere serbestçe filtre edilip tamamı proksimal tübülde absorbe edilir ve proksimal tübül hücrelerinde kolaylıkla katabolize edilir.^{39,43,46,71} Bu nedenle normal idrarda konsantrasyonu oldukça düşüktür.^{39,67,71} Sistatin C'nin böbrek dışında başka bir atılım yolu yoktur.⁹

2.3.8. Sistatin C'nin Tanı Amaçlı Kullanımı

Sistatin C kan düzeylerinin stabil olması, glomerüllerden serbestçe filtre edilmesi, tübüllerden tamamen geri emilip katabolize olması ve sekrete edilememesi nedenleriyle GFH'nın belirlenmesinde çok iyi bir parametredir.^{43,62,72,73} Aynı zamanda yaşlı insanlarda gözlenen serum Sistatin C düzeylerindeki artışın kardiyovasküler nedenler, miyokard infarktüsü ve inmelere bağlı olarak artan mortalite riskinin önceden belirlenmesi açısından önemli bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.⁴³ Glomerüler filtrasyon hızı ölçümü için araştırılan diğer düşük molekül ağırlıklı proteinlere kıyasla GFH ile daha iyi bir korelasyon gösterdiği bildirilmektedir.^{61,63,72} Sistatin C hem çocuklarda hem de erişkinlerde GFH için yeni bir belirteç olup endojen, düşük molekül ağırlıklı, katyonik bir proteindir.⁵⁶ Sistatin C serum kreatinin konsantrasyonuna kıyasla GFH için daha spesifik ve sensitif bir gösterge olup, serum konsantrasyonu yaş, cinsiyet, kas kütlesi, vücut yağ içeriği hiperbilirubinemi, hemoliz, diyet; çocuklarda ise

yaş, boy, cinsiyet ve vücut kompozisyonundan etkilenmez.^{9,43,73} Sistatin C GFH'nın ölçümünde kreatininden üstündür. Sistatin C; allograft fonksiyonu ve terapötik nefrotoksite gibi klinik olaylarda GFH'nın değerlendirilmesinde rol oynar.⁹ Serum Sistatin C düzeyleri ayrıca lenfoproliferatif hastalıklar, Alzheimer hastalığı, ilerleyici demansla birlikte seyreden lökoensefalopati, dejeneratif retina hastalıkları, vasküler anevrizmalar, kemik yeniden yapılanması, otoimmün hastalıklar, amiloidozis, multipil siklerozda ve yüksek doz kortikosteroid tedavi verilen nefrotik sendrom veya astım gibi kronik hastalıklarda da değişim göstermektedir.^{8,39,44,68,74}

Tübüllerin bozukluğu durumunda Sistatin C düzeyleri idrarda çok yükselir. Ancak Sistatin C'nin idrarda parçalanması hastalığın tanı ve incelenmesinde önemli olan bu parametreden yararlanmayı zorlaştırmaktadır.^{44,64}

Sistatin C kalıtsal amiloid anjiopati hastalığında BOS'ta düşük düzeylerde bulunur.^{39,40,41,68,74} Bu hastalık amiloidozla birlikte seyreden herediter serebral hemoraji ve amiloidozun serebral kan damarları ile sınırlı olduğu otozomal dominant bir formdur.^{40,41,44,58,75-77} Amiloid proteini, Sistatin C'ye benzer, yalnız 10 aminoasit daha kısadır ve 58'ci rezidüsünde fazladan bir aminoasit vardır.⁴⁴ Hastalık arter duvarlarında, özellikle beyinde, amiloid depolanması ile karakterizedir. En ciddi sonuçlarından biri paralizi, bunama ve hastalığa erken yakalanmış fertlerin 40 yaşından önce ölümüne yol açan stroke(inme) durumudur. Sistatin C geninde oluşan bir mutasyon sonucu meydana gelir.^{40,41,58} Leu 68 Gln yer değişimi masif sistemik protein birikimi ile sonuçlanır. Özellikle birikim beyin kan damarlarında olduğundan, hemoraji ve erken ölüm gerçekleşir. Hastalığın tanısı BOS'ta Sistatin C düzeylerinin normale göre çok düşük bulunmasıyla konulabilir.^{39,44,58,73} Belirli dokulardaki Sistatin C konsantrasyonundaki azalma, damarlarda amiloid birikimine neden olacağı için serebral kanama ve ateroskleroz hızında artmaya neden olabilir.⁸

2.3.9. Sistatin C'nin Ölçüm Yöntemleri

İlk olarak Lofberg 1979'da enzim immunoassay ile Sistatin C ölçümünü gerçekleştirmiştir. Sonradan daha basit ve daha sensitif olan radiofloresans ve çeşitli enzim immunoassay yöntemleri geliştirilmiştir. Yöntemlerin analitik güvenilirliğini arttırmak için 1993'te Pergande ve Jung ticari olarak elde edilebilen vücut antikorlarını kullanarak, sandviç enzim immunoassay yöntemini geliştirmişlerdir. Bu yöntemde test

süresinin ideal standartlardan uzak olması nedeniyle acil istemlerde problem ortaya çıkmıştır. Lateks partikül aglutinasyonuna dayanan bir diğer yöntem de Bernard ve ark. tarafından geliştirilen "**Partikül Counting Immunassay**" yöntemidir.⁴⁵

Tamamen otomatize olan "**Particle Enhanced Turbidimetric Immünoassay**" (PETIA) ve "**Particle Enhanced Nephelometric Immunoassay**" (PENIA) yöntemleri 1994-1997 yılları arasında geliştirilmiştir. Bu yöntemler güvenilir, hızlı, basit ve ucuz olmaları açısından Sistatin C'nin rutin ölçümü için uygundur.⁴⁵

Heparinli ve EDTA'lı plazma Sistatin C konsantrasyonları serum Sistatin C konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında sadece istatistiksel anlamda değişiklik bulunmasına rağmen bu farkın klinik anlamı yoktur.⁷⁰ Sodyum sitratlı plazmada seruma göre %10 daha düşük değerler elde edilmiştir. Bu durum vakutainer tüplerinde kullanılan 1/10 oranında antikoagülanın dilusyonel etkisine bağlı olabilir. Sonuç olarak Sistatin C'nin serum ve EDTA'lı plazmada çalışılması önerilmektedir.^{7,63}

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Gereç ve Cihazlar

3.1.1. Gereçler

1. Santrifüj.....Heraeus Labofuge 400
2. Otomatik Pipet.....Gilson P-1000, P-250, P-100 µl

3.1.2. Cihazlar

1. Biyokimya otoanalizörü.....Roche Diagnostics Modüler DPP
2. Biyokimya otoanalizörü.....Roche Diagnostics Cobas Integra 800
3. Nefelometre..... Dade Behring BNII
4. Ekokardiyografi.....Acuson Sequoia C 256

3.1.3. Kitler

1. Roche Diagnostics Kit
2. N Lateks Sistatin C Kit (Dade Behring Diagnostics)

3.2. Örnek Seçimi ve Eldesi

Hasta kan örnekleri, Ç.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı arasında yapılan protokole uygun olarak, Ç.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine başvurup; esansiyel hipertansiyon tanısı ile ekokardiyografi yapılan hastalardan elde edildi. Örnek toplanması altı aylık sürede gerçekleştirildi.

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine Mart 2005 - Eylül 2005 tarihleri arasında başvuran ve hipertansiyon tanısı konulan en az üç farklı ölçümde oturur pozisyonda brakial arter üzerinden sfingomanometreyle sistolik kan basıncı 140 mmHg ve / veya diastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olarak

bulunan ve daha önce hiç antihipertansif ilaç kullanmamış veya iki hafta önce ilacı kesmiş olan hastalar arasından akut koroner sendromu (EKG'si normal ve göğüs ağrısı olmayan), diabetes mellitusu (AKŞ > 126 mg / dl) ve bilinen bir böbrek hastalığı serum kreatinin > 1.1 (kadın) veya > 1.4 mg / dl (erkek) olmayan ardışık 130 olgu (97 kadın, 33 erkek) çalışma kapsamına alındı. Olguların hiçbirinde belirgin bir sekonder hipertansiyon nedeni bulunmuyordu. Tüm hastaların ekokardiyografi öncesi yaş, boy ve vücut ağırlıkları ölçüldü. Diabetes mellitus, sigara kullanımı, ilaç kullanımı ve ailesel hastalık öyküleri kaydedildi. Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve onaylanmış rıza formları alındı. Çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından onaylandı. Çalışma kapsamına alınan olguların sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları klasik Doppler, doku Doppler görüntüleme ile değerlendirildi. Sol ventrikül kütle indeksleri ve duvar kalınlıkları belirlendi. Hastalara ait kan örneklerinden rutin biyokimyasal analizler yapıldı ve ayrıca Sistatin C, CRP ve mikroalbumin düzeyleri merkez laboratuvarında otoanalizörlerde çalışıldı.

Kan örnekleri oniki saatlik açlık sonrası sabah 08⁰⁰-10⁰⁰ saatleri arasında, 15 dakika dinlenmenin ardından, oturur pozisyonda sol kol antekubital bölgeden alındı. Kan örnekleri antikoagülan içermeyen jelli tüplere (SS Vacutainer) alındı ve 3500 rpm'de 5 dakika santrüfjü edilerek serumları ayrıştırılarak aynı gün içerisinde çalışıldı. İdrar örnekleri ise yine aynı saatler arasında toplandı ve aynı gün içerisinde çalışıldı.

3.3. Ekokardiyografi

Ekokardiyografik incelemeler Acuson Sequoia C 256 model cihaz (Acuson Corporation, Mountain View, CA, USA) ve 3,5 Mhz prob kullanılarak yapıldı. Hasta sırt üstü yatar pozisyonda ve sol yana yatar şekilde sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları klasik Doppler, doku Doppler görüntüleme ile değerlendirildi. M-mod ekokardiyografik inceleme iki boyutlu ekokardiyografi kılavuzluğunda yapıldı ve diyastol sonu interventriküler septum kalınlığı (IVSK), arka duvar kalınlığı (ADK), sol ventrikül sistol sonu çapları, aort kökü çapı , sol atriyum sistolik çapı (SASÇ) ölçüldü. Sol ventrikül diyastolik ölçümleri kullanılarak Devereux formülü ile sol ventrikül kütlesi vücut yüzey alanına bölünerek sol ventrikül kütle indeksi (SVKI) hesaplandı.

Sol ventrikül kütlesi (SVK) sol ventrikül diastolik çap (SVDç, cm), interventriküler septum kalınlığı (IVSK, cm), sol ventriküler arka duvar kalınlığı(SVADK) ölçümlerini kullanarak Devereux formülü ile hesaplandı⁷⁸:

Sol ventrikül kütlesi(g):

$$=1.04 \times [(SVD\check{c}+IVSK+SVADK)^3-(SVDS\check{c})^3] -13,6.$$

Olguların vücut yüzey alanı (VYA) DuBois fomülü ile hesaplandı ⁷⁹:

$$VYA (m^2)= ((Ağırlık)^{0,425} \times (Boy)^{0,725}) \times 0,007184$$

SVKİ (Sol ventrikül kütle indeksi) g/m² ⁷⁸:

$$=SVK/ VYA.$$

Esansiyel hipertansiyonlu olguların SVKİ > 134g/m²(erkek) ve SVKİ > 110g/m² (kadın) olanlar sol ventrikül hipertrofili olarak değerlendirildi.⁸⁰

3.4. Analiz Yöntemleri

3.4.1. Nefelometrik Yöntem

Nefelometrik yöntemler türbidimetrik yöntemler gibi dağılan ışığı ölçme prensibine dayanır. Bir ışık süspansiyon içindeki partiküle çarptığı zaman absorbe ve reflekte olup saçılır veya transmittir olur. Nefelometride ölçülen ise saçılan ışıktır. Nefelometri, geçen/transmittir ışık ile aynı yönde olmayan, dedektöre yönlendirilen saçılan veya yansıyan ışık enerjisinin saptanmasıdır. Çoğu nefelometreler gelen ışığa dik olarak saçılan ışığı ölçmektedir. İdeal bir nefelometrik cihaz, başıboş ışıktan arınmış olmalıdır. Ancak, optik yoldaki, örnek küvetindeki veya örneğin kendisindeki bileşenlerin ürettiği başı boş ışığa bağlı olarak, nefelometrik ölçümlerde tamamen karanlık alan elde etmek zordur. Bazı nefelometreler, daha büyük taneciklerden (örneğin, immün kompleksler) saçılan ışığın oluşturduğu, artmış ileriye doğru saçılım şiddetinin avantajını elde etmek amacıyla, 90⁰ dışındaki açılarda saçılan ışığı ölçmek üzere tasarlanmıştır. Türbidimetri ve nefelometri arasındaki seçim, uygulamaya ve mevcut cihaza bağlıdır. Bulanıklığa/türbidimetriye bağlı soğurumda oluşan küçük değişiklikleri kesin biçimde ölçmek zor olduğundan nefelometri tercih edilmiştir. Ancak

kararlı ve yüksek çözünürlükteki fotometrik sistemler, serum proteinlerinin immunolojik ölçümlerinde nefelometrik yöntemlerle yarışır düzeyde duyarlıdırlar. Yine de nefelometri düşük konsantrasyondaki antijen-antikor reaksiyonlarının duyarlı ölçümünde bir avantaj sağlamaktadır.⁸¹ Nefelometri, antijen-antikor kompleksini ölçmede kullanılır. Spesifik antikorlarla, antijenlerin bağlanması sonucu oluşan insoluble immunopresipitasyon ürünlerinin oluşum oranlarını ölçer. ASO, RF ve CRP gibi parametrelerinin yanısıra immunoglobulinler, apolipoproteinler ve akut faz reaktanlarının da ölçümü yapılabilmektedir.⁸²

3.4.1.1. Sistatin C'nin Ölçümü

Sistatin C Ölçümü Dade Behring BNII otoanalizöründe [(Particle Enhanced Nephelometric Immunoassay (PENIA))] yöntemi ile yapıldı.

Testin prensibi:

İnsan Sistatin C'sine spesifik antikorlarla kaplı polistiren partiküller insan Sistatin C'si içeren örneklerle karıştırıldığında agrege olurlar. Bu agregatlar, örnekten geçirilen bir ışık demetinin dağılmasına yol açarlar. Dağılan ışığın şiddeti, örnek içindeki ilgili proteinin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Konsantrasyonu bilinen bir standartla karşılaştırma yapılarak örneğin konsantrasyonu belirlenir.^{73,83-85}

Örnekleme:

Serum veya EDTA'lı plazma Sistatin C ölçümü için en uygun örneklerdir. Alınan örnekler mümkün olduğu kadar taze (+4 C⁰'de maksimum yedi gün saklanır) ya da dondurularak saklanmalıdır. Örnekler alınmalarını takiben 24 saat içinde dondurulup küçük porsiyonlar halinde saklanarak yineleyen donma erime döngüleri önleendiğinde -20 C⁰'nin altında üç aya kadar saklanabilir. Örneklerde bulanıklık ve partiküller bulunması ölçümü engelleyebilir. Bu nedenle serum örnekleri tamamen koagüle olmalıdır veya hiçbir fibrin partikülü içermemelidir. Lipemik örnekler ya da eritildikten sonra bulanık olan donmuş örnekler testten önce santrüfjle (15,000 .g'de 10 dakika) berrak hale getirilmelidir.

3.4.1.2. CRP'nin Ölçümü

CRP infeksiyöz ve infeksiyöz olmayan inflamatuvar süreçlerde serum veya plazma seviyeleri en çok yükselen akut faz proteinlerinden biridir. Karaciğerde sentezlenir ve normalde serum veya plazmada eser miktarda bulunur. Doku hasarı, infeksiyon veya akut inflamasyona neden olan çeşitli hastalık durumlarında CRP seviyeleri yükselir. Yükselmiş CRP seviyeleri daima patolojik değişikliklerle ilişkili olduğundan inflamatuvar süreçlerle ilişkili hastalıkların tanısı, tedavisi ve takibinde faydalı bilgiler sağlar.⁸⁶⁻⁸⁸ Yüksek duyarlıklı testlerle yapılan CRP ölçümünün gelecekte kardiyovasküler veya periferik hastalık gelişmesi riskine ilişkin bir öngösterge olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir.⁸⁹

Çalışmamızda CRP ölçümü Dade Behring BNII otoanalizöründe [Particle Enhanced Nephelometric Immunoassay (PENIA)] yöntemi ile yapıldı.

Testin prensibi:

İnsan CRP'sine spesifik monoklonal antikorlarla kaplı polistiren partikülleri CRP içeren örneklerle karıştırıldığında agreste olurlar. Bu agregatlar örnekten geçirilen bir ışık demetinin dağılmasına neden olurlar. Dağılan ışığın şiddeti örnekteki ilgili proteinin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Test sonuçları konsantrasyonu bilinen bir standartla karşılaştırılarak değerlendirilir.^{90,91}

Sağlıklı kişilerin referans aralığı $\leq 3 \text{ mg/l}$ 'dir.^{92,93}

Örnekleme:

Uygun örnekler mümkün olduğu kadar taze (+4 C⁰'de maksimum sekiz gün saklanır) veya dondurularak saklanmış serum veya EDTA'lı plazma olabilir. Örnekler 24 saat içinde dondurulduğu takdirde -20 C⁰'nin altında sekiz ay saklanabilir. Serum örnekleri tamamen koagüle olmalıdır ve hiçbir fibrin partikülü içermemelidir. Lipemik örnekler ya da eritildikten sonra bulanık hale gelen donmuş örnekler santrifüjle berrak hale getirilmelidir. Lipemi veya hemoliz yanlış pozitif sonuç verebilir.

3.4.1.3. Türbidimetrik Yöntem

Dağılan ışığı ölçen bir yöntemdir. Türbidite, bulanıklık demektir ve turbidimetre ile bulanıklık ölçülür. Türbidite gelen ışık demetinin şiddetinin çözeltiden geçerken azalmasına neden olur. Işığın saçılım, yansıma ve soğurulmasının neden olduğu ışık şiddetindeki azalış turbidimetri ile ölçülür. Absorbe olan ışığın miktarı örnek konsantrasyonu ve partikül büyüklüğüne bağlıdır. Türbidimetrik ölçümler spektrofotometrelerin çoğunda ve de otomatize klinik kimya analizörlerinde yapılabilir. Mikroışlemci ile çalıştırılan modern spektrofotometre ve fotometrelerin kararlılığı ve ayırım gücü turbidimetrenin kesin ve doğru ölçümünü sağlamaktadır.⁸¹

Antijen –antikor reaksiyonları turbidimetrenin başlıca kullanım alanıdır. Serum, beyin omurilik sıvısı, idrar ve diğer vücut sıvılarında protein ölçümleri yapılabilir. Bunun yanında kültürlerde bakteri üremesi ve antibiyotik duyarlılığı da turbidimetreye ölçülebilir.⁸²

3.4.1.4. Albumin'in ölçümü

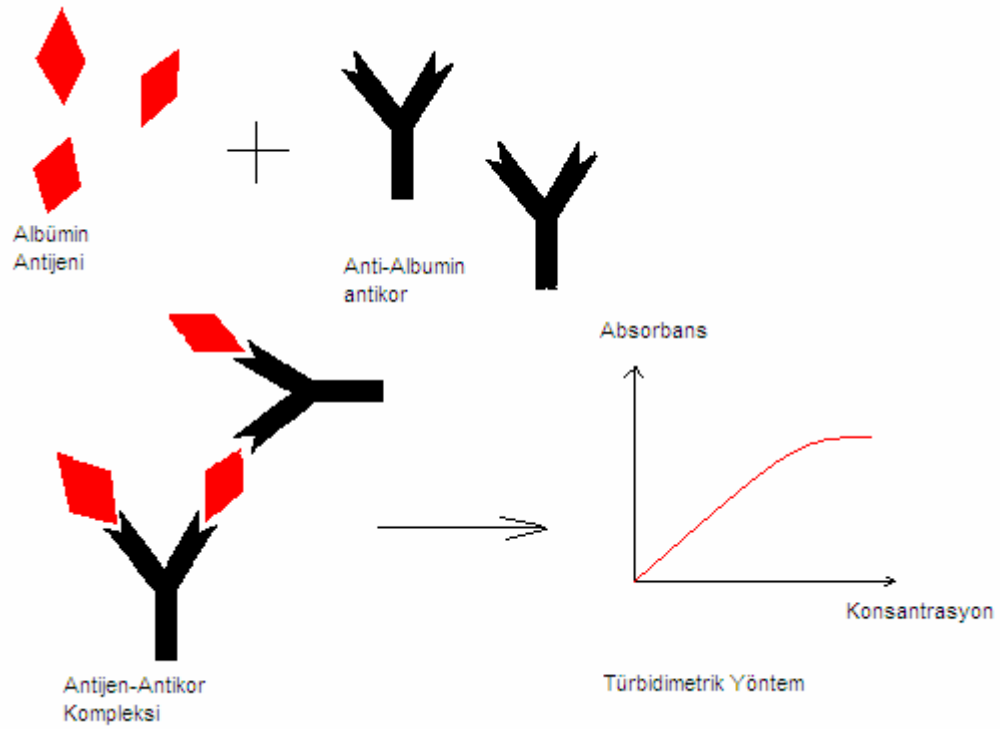
Albumin, moleküler ağırlığı 66,000 dalton olan, glikolize olmayan bir proteindir. Karaciğerin parankimal hücrelerinde günde 14g sentezlenir. Albumin kantitatif olarak plazma ve idrar içindeki en önemli protein bileşenidir. Plazma içindeki başlıca iki fonksiyonu ise onkotik basıncı sağlamak ve taşımadır. Suda çözünürlüğü az olan maddeler (serbest yağ asitleri, bilüribin, metal iyonları, hormonlar ve ilaçlar) için en önemli taşıma proteindir.

İdrarla 30-300 mg/ gün albumin atımı mikroalbuminüri olarak tanımlanır. Bu miktar dipstick testi için oldukça düşük bir konsantrasyondur. Mikroalbumin ölçümü diabetes mellituslu hastalarda diabetik nefropatinin geri dönüşümlü evresinin erken tanısında oldukça önemlidir. Mikroalbuminüri ayrıca diabetes mellitus, preeklampsi, hipertansiyon ve sistemik lupus eritematosusda albuminüriyi saptamak için de kullanılır. Artmış atılım; ekzersiz, hamilelik, ateşli inflamatuvar hastalık, üriner yol enfeksiyonları, üriner yoldaki kanamalar veya benign postural proteinüri nedeniyle de olabilir. Albuminüri nedenleri glomerüler (diyabetik mikroangiopati, yüksek tansiyon, minör glomerüler lezyon), tübüler (reabsorbsiyonun inhibisyonu) veya postrenal olabilir. Radyal immunodifüzyon, nefelometri ve türbidite gibi bir dizi yöntem albumin ölçümünde kullanılabilir.⁹⁴⁻⁹⁸

Çalışmamızda albumin ölçümleri Roche Diagnostics Modüler DPP otoanalizöründe türbidimetrik yöntemle yapıldı.

Testin prensibi:

Anti-albumin antikorları, örnekteki antijenle reaksiyona girerek, antijen/antikor kompleksi oluştururlar. Aglütinasyon türbidimetrik olarak ölçülür (Şekil 1).⁹⁴



Şekil 1. Türbidimetrik ölçümün şematik görünümü

Örnekleme:

Spot idrar örnekleri veya 24 saatlik idrar 20-25 C⁰'de yedi gün, 4-8 C⁰'de bir ay, -20 C⁰'de ise altı ay stabildir. Bulanık örnekler deney yapılmadan önce santrüfjlenerek berrak hale getirilmelidir.

3.5. İstatistik İnceleme

Tüm analizler SPSS 12.0 istatistiksel yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Grup verileri ortalama ± standart sapma ile (ort ± SS) belirtildi. Grupların karşılaştırılmasında

Student t testi, Mann Whitney U, ki-kare, Spearman ve Pearsons korelasyon testleri kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan olgular Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve esansiyel hipertansiyon tanısı konulan hastalar arasından seçildi. Çalışmaya daha önce hiç antihipertansif ilaç kullanmamış veya kullanmış fakat en az iki hafta önce kesmiş, akut koroner sendromu (elektrokardiyografisi normal ve göğüs ağrısı olmayan), diabetes mellitusu ve bilinen böbrek hastalığı bulunmayan ardışık 130 olgu (97 kadın, 33 erkek) dahil edildi. Çalışmaya alınan olguların tümüne ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografik verilere göre Devereux ve DuBois formülü kullanılarak olguların SVKİ'leri belirlendi. Olgulardan SVKİ > 134g/m² olan erkekler ve SVKİ > 110g/m² olan kadınlar sol ventrikül hipertrofisi pozitif [SVH (+)] diğerleri ise sol ventrikül hipertrofisi negatif [SVH (-)] olarak değerlendirildi.

Çalışma kapsamına alınan olguların klinik verileri Tablo 7' de gösterildi.

Tablo 7. Olguların klinik verileri

	SVH (+) n=36	SVH (-) n=94	P değeri
Kadın/ Erkek	30/ 6 (30.9/ 18.2)	67/ 27 (69.1/ 81.8)	0.16
Yaş	59.7 ± 11.2	54.9 ± 10.4	0.02
VKİ (kg/ m ²)	27.1 ± 6.3	28.7 ± 4.2	0.08
SVKİ (g/m ²)	135.6 ± 24.3	90.1 ± 16.4	0.00

SVH (+) : Sol ventrikül hipertrofisi olanlar

SVH (-) : Sol ventrikül hipertrofisi olmayanlar

SVKİ: Sol ventrikül kütle indeksi

(): Olguların % dağılımı

Hasta grubu 97 kadın ve 33 erkekten oluştu. Ekokardiyografik incelemeler sonucunda SVH (+) olduğu belirlenen hastaların yaşları 44 ile 85 arasında

değişmekteydi ve yaş ortalamaları ise 59.7 ± 11.2 olarak bulundu. Çalışma grubuna alınan erkek hastaların altısı (% 18.2), kadın hastaların ise otuzu (%30.9) SVH (+) bulundu. Cinsiyetler arasında SVH pozitifliği açısından anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0.158$). SVH (+) ve SVH (-) olan hastaların vücut kütle indeksleri (VKİ) incelendiğinde aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.08$). Fakat SVH (+) ve SVH (-) olan hastaların yaşları karşılaştırıldığında ise yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi ($p=0.02$) (Tablo 7).

Çalışma grubunun biyokimyasal parametrelerinin tanımlayıcı istatistiksel verileri tablo 8’de gösterildi.

Tablo 8. Sol ventrikül hipertrofisi (+) ve (-) olguların biyokimyasal parametreleri

	SVH (+) n=36	SVH (-) n=94	P değeri
Sodyum (mmol/l)	140 ± 3 140 (135-146)	140 ± 3 140 (132-155)	0.56
Potasyum (mmol/l)	4.2 ± 0.4 4 (4-5)	4.4 ± 0.6 4 (3-6)	0.11
Kalsiyum (mg/dl)	9.9 ± 0.4 10 (9-10)	9.7 ± 1.3 10 (2-11)	0.42
Fosfor (mg/dl)	3.7 ± 0.7 4 (3-5)	3.9 ± 0.7 4 (2-6)	0.31
Glukoz (mg/dl)	91 ± 10 90 (67-109)	93 ± 12 92 (63-130)	0.32
BUN (mg/dl)	15 ± 5 13 (9-31)	13 ± 4 13 (6-24)	0.06
Kreatinin (mg/dl)	0.8 ± 0.2 0.7 (0.4-1.5)	0.8 ± 0.2 0.8 (0.4-1.3)	0.79
Ürik Asit (mg/dl)	5.3 ± 1.3 5 (3-8)	4.9 ± 1.4 5 (1-9)	0.15
CRP (mg/l)	5.5 ± 4.4 3 (3-20)	4.8 ± 3.2 3 (0-16)	0.49

Mikroalbumin (mg/l)	22.8±25.1 10.9 (1.2-100)	12.4±9.9 8.8 (1.4-47.6)	0.05
Sistatin C (mg/l)	0.9±0.4 0.9 (0.5-1.3)	0.7±0.3 0.7 (0.4-1.0)	0.01

SVH (+) : Sol ventrikül hipertrofisi olanlar

SVH (-) : Sol ventrikül hipertrofisi olmayanlar

Olguların biyokimyasal parametreleri incelendiğinde (Tablo 8); SVH (+) olan grupta, Sistatin C düzeyinin ortalaması 0.9 ± 0.4 mg/l, SVH (-) olan grupta ise 0.7 ± 0.3 mg/l olarak saptandı. SVH (+) ve SVH (-) olan gruplarda Sistatin C düzeyleri istatistiksel olarak incelendiğinde SVH (+) olan grupta Sistatin C düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulundu ($p= 0.01$). Ortalama mikroalbumin düzeyleri SVH (+) olanlarda 22.8 ± 25.1 mg/l, SVH (-) olanlarda ise 12.4 ± 9.9 mg/l olarak belirlendi. Gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında mikroalbumin düzeyleri SVH (+) olan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p= 0.05$). Olguların sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor, glukoz, BUN, kreatinin, ürik asit ve CRP verileri incelendiğinde ise SVH (+) ve SVH (-) olan gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 8).

Tablo 9. Sol ventrikül hipertrofisi (+) ve (-) olguların lipid parametreleri

	SVH (+) n=36	SVH (-) n=94	P değeri
Total kolesterol (mg/dl)	195±35 197 (114-289)	204±44 203 (109-351)	0.27
HDL- kolesterol (mg/dl)	50±8 49 (33-67)	50±12 50 (22-85)	0.82
LDL-kolesterol (mg/dl)	113±31 107 (37-186)	119±40 118 (19-249)	0.37
Trigliserid (mg/dl)	165±99 138 (57-561)	177±103 148 (55-549)	0.54

SVH (+) : Sol ventrikül hipertrofisi olanlar

SVH (-) : Sol ventrikül hipertrofisi olmayanlar

Sol ventrikül hipertrofisi olan ve olmayan hastaların lipid profilleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 9).

Tablo 10. Klinik ve biyokimyasal verilerin Sistatin C düzeyiyle olan istatistiksel ilişkisi

Parametreler	Sistatin C r	p
SVKİ (g/m ²)	0.20	0.02
VKİ	-0.08	0.35
Cinsiyet	-0.09	0.38
Yaş	0.29	0.01
Glukoz (mg/dl)	0.06	0.53
BUN (mg/dl)	0.33	0.00
Kreatinin (mg/dl)	0.35	0.00
Ürik Asit (mg/dl)	0.16	0.08
Sodyum (mmol/l)	0.06	0.51
Potasyum (mmol/l)	0.00	0.99
Kalsiyum (mg/dl)	-0.04	0.66
Fosfor(mg/dl)	-0.00	0.98
Total kolesterol (mg/dl)	-0.09	0.30
HDL-K (mg/dl)	-0.08	0.35
LDL-K(mg/dl)	-0.03	0.75
Trigliserid(mg/dl)	-0.03	0.71
CRP(mg/L)	-0.04	0.64
Mikroalbümin(mg/L)	0.11	0.21

SVKİ: Sol ventrikül kütle indeksi

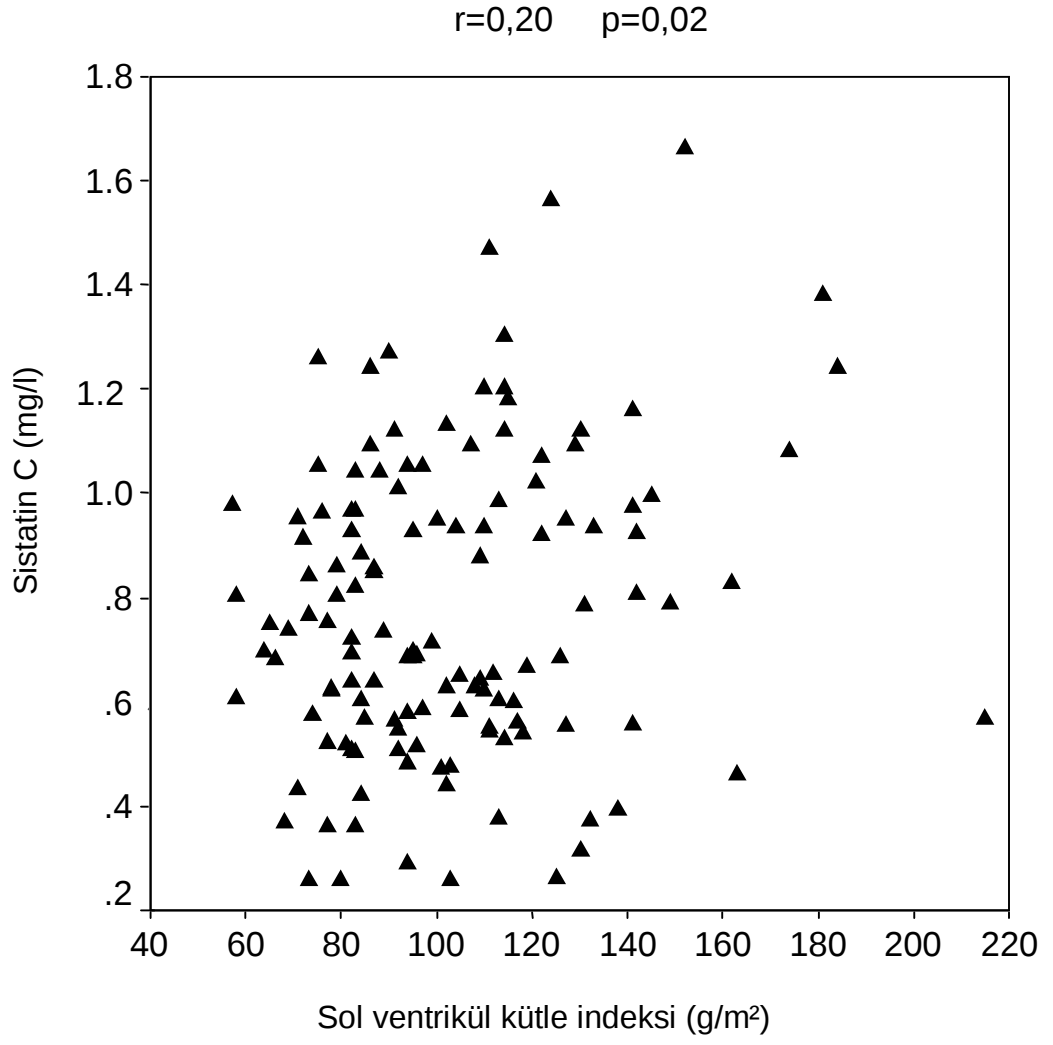
BUN: Kan üre azotu

HDL-K: Yüksek dansiteli kolesterol

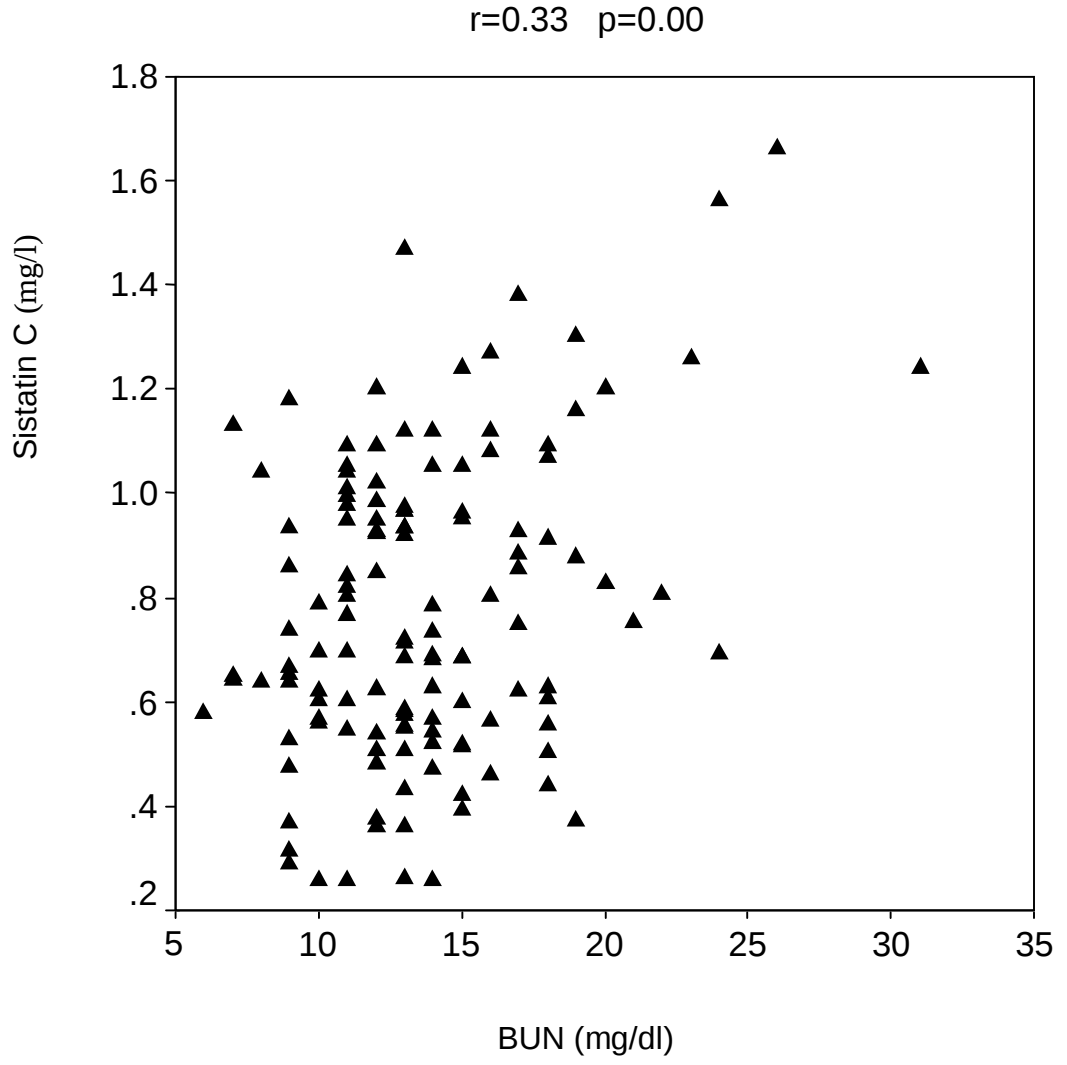
LDL-K: Düşük dansiteli kolesterol

CRP: C-Reaktif protein

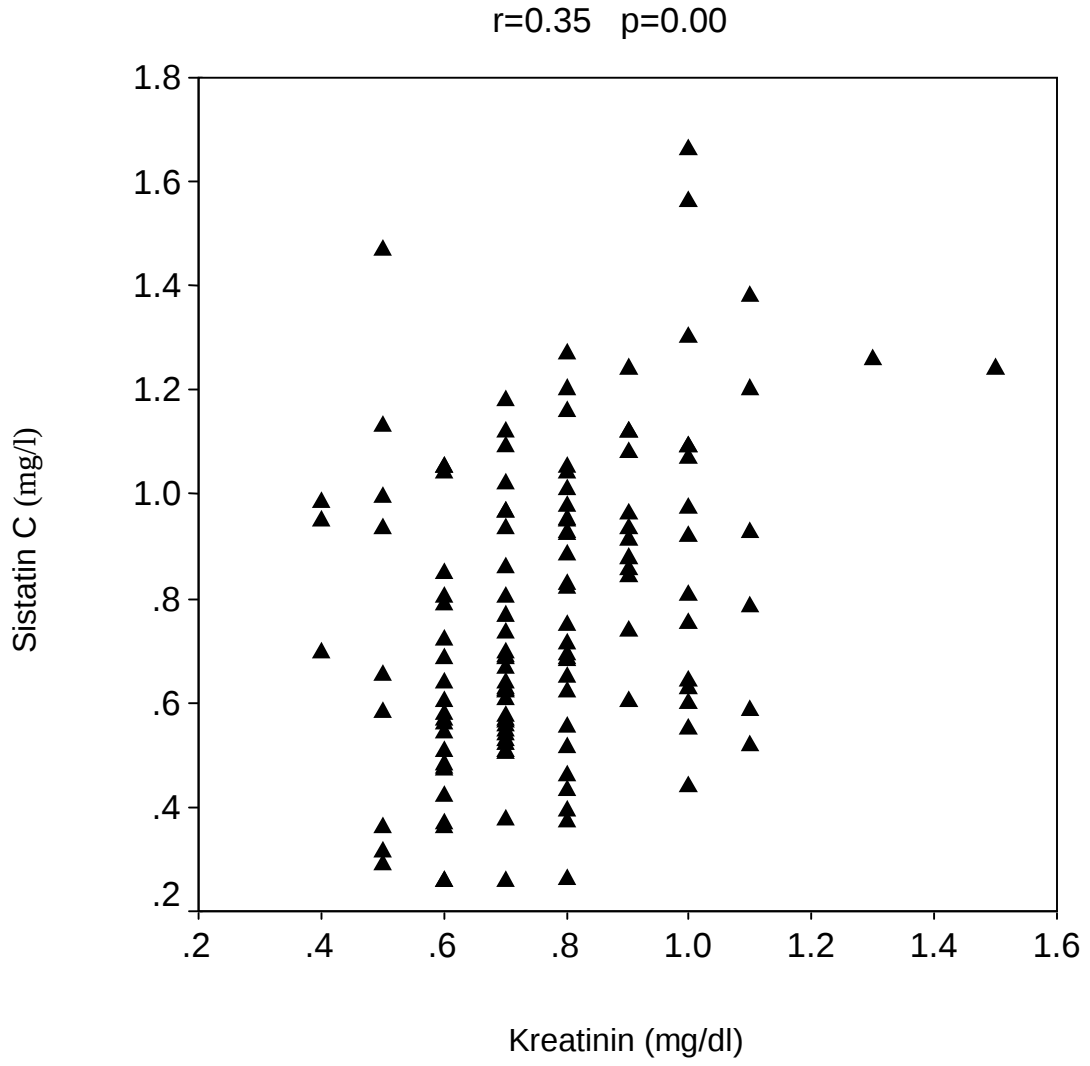
Tablo 10' da olguların klinik ve biyokimyasal verilerinin Sistatin C düzeyiyle olan istatistiksel ilişkisi gösterildi. Çalışma grubundaki hastaların Sistatin C düzeyleri ile SVKİ' leri arasında pozitif bir ilişki bulundu ($p = 0.02$, $r = 0.20$) (şekil 2). Olgulara ait Sistatin C düzeyleri ile BUN ve kreatinin düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; Sistatin C ve BUN düzeyleri ($p= 0.00$, $r= 0.33$) ve Sistatin C ile kreatinin düzeyleri arasında da ($p=0.00$, $r=0.35$) pozitif bir ilişki saptandı (şekil 3, şekil 4). Olguların yaşları ile Sistatin C düzeyleri arasında pozitif bir ilişki vardı ($p= 0.01$, $r= 0.29$). Ancak Sistatin C düzeyleri ile cinsiyetler, VKİ'leri, CRP düzeyleri ve diğer biyokimyasal parametreler arasında bir ilişki gözlenmedi ($p> 0.05$).



Şekil 2. Sistatin C ile sol ventrikül kütle indeksi arasındaki ilişki



Şekil 3. Sistatin C ile BUN düzeyi arasındaki ilişki



Şekil 4. Sistatin C ile kreatinin düzeyi arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Hipertansiyon tüm dünyada yaygın, temel bir toplum sağlığı sorunudur ve neden olduğu komplikasyonlarla morbidite ve mortalite üzerinde oldukça etkilidir. Genellikle obeziteyle birliktelik gösterdiğinden beraberinde diyabetes mellitus ve kronik böbrek hastalığı görülme sıklığı da yüksektir.^{2,99} Joint National Committee (JNC)-VII kılavuzlarında hipertansiyon; antihipertansif ilaç almayan bir kişide SKB'nın 140 mmHg veya üzerinde, DKB'nın 90 mmHg veya üzerinde bulunması, ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması olarak tanımlanmıştır.^{10,100} Sistolik kan basıncı 120-139 mmHg veya DKB 80-89 mmHg arasında olan kişiler prehipertansif olarak kabul edilir.^{10,13} Prehipertansif kişilerde kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişimini önlemek amacıyla sağlıklı yaşam için bazı önlemler alınması gerekmektedir.¹⁰¹ Framingham Kalp Çalışması sonuçlarına göre 55 yaşında normotansif olan kişilerde yaşamları boyunca hipertansiyon gelişme riski yaklaşık %90'dır.^{2,102} Hipertansiyon klinikte iki şekilde görülür. Nedeni belirlenemeyen hipertansiyona **esansiyel**, belirli bir etyolojik nedene bağlanana ise **sekonder hipertansiyon** denir. Esansiyel hipertansiyon tüm hipertansiyon olgularının yaklaşık %95'ni oluşturur.¹⁴

Hipertansiyon başlıca böbrek ve kardiyovasküler sistemi hedef alır. Hedef organ tutulumları arasında kalp (KKY, KAH, SVH), böbrek (mikroalbüminüri, proteinüri), beyin (inme), periferik arterler (arteryel anevrizma) ve göz (retinopati, papil ödemi) sayılabilir. Sistolik kan basıncının 40-70 yaş arasındaki kişilerde 20 mmHg, DKB'nın ise 10 mmHg yükselmesi KVH gelişme riskini iki kat artırmaktadır.^{2,103} Hipertansiyonda basınç yüküne bağlı olarak gelişen SVH hipertansif kalp hastalığının klinik bir göstergesidir. Ancak bu adaptasyona bağlı olarak kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış meydana gelir.¹⁰⁴ Hipertrofili hastalarda kardiyovasküler mortalite riski yaklaşık 7-9 kat artmaktadır.³⁰ Yapılan birçok çalışmada SVH'nin inme, akut koroner sendromlar, kalp yetersizliği ve ani ölüm riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁴ Sol ventrikül hipertrofisi gelişmiş hipertansiyonlu hastalarda ani ölüm SVH olmayanlara göre daha fazla görülmektedir. Ani ölüm meydana gelen hastaların % 80'inde koroner arter hastalığı vardır. İlerlemiş sol ventrikül disfonksiyonu, iskemik ve iskemik olmayan kardiyomiyopati ani kardiyak ölüm için önemli risk faktörleridir. Hipertansiyon atriyal ve ventriküler aritmi gelişimi açısından da önemli bir risk faktörü

olup ani ölümlerin ventriküler aritmiler ve miyokard iskemisine eşlik eden subendokardiyal fibrozise bağlı olduğu düşünülmektedir.^{29,30,104}

Esansiyel hipertansiyon böbrek fonksiyon bozukluğuna ve kronik böbrek hastalığı gelişimine de neden olabilir. Kardiyovasküler hastalıkların prognozunu belirleyen en önemli faktörlerden biri de böbrek fonksiyonlarıdır.¹⁰⁵ Böbrek fonksiyon bozukluğunun belirlenmesinde kullanılan parametreler albüminüri yanısıra serum kreatinini, kreatinin klerensi ve Sistatin C'dir. Düşük moleküler ağırlıklı plazma proteinleri hastalık durumlarının belirlenmesinde oldukça önemlidir. **Sistatin C**, tip 2 sistatin süper ailesine bağlı düşük moleküler ağırlıklı bir endojen sistein proteinaz inhibitörü olup glomerüler filtrasyon hızının(GFH) ölçümünde yeni bir belirteç olarak klinikte kullanılmaktadır.¹⁰⁶ Sistatin C çocuklarda yaş, boy, cinsiyet, vücut ağırlığı ve vücut yüzeyi gibi faktörlerden etkilenmez. Glomerüllerden serbestçe filtre edilir, tübüllerde katabolize olur ve böbrek dışında başka atılım yolu yoktur.⁹ Nükleusu olan tüm hücrelerde sabit hızda, CST3 geni tarafından kodlanarak enflamatuvar olaylardan etkilenmeksizin üretilir. Sistatin C tüm vücut sıvılarında mevcut olup özellikle serobrospinal sıvı, seminal plazma ve sütte yoğun olarak bulunur. Çocuklarda, yetişkinlerde ve yaşlılarda yapılmış çok sayıdaki klinik çalışmada böbrek fonksiyon bozukluğunun belirlenmesinde Sistatin C'nin serum kreatininden daha iyi tanısal doğruluk gösterdiği saptanmıştır.^{106,107} Sistatin C'nin esansiyel hipertansiyonlu hastalarda oluşabilecek böbrek, kalp ve damar tutulumlarının saptanmasında önemli bir belirteç olabileceği ileri sürülmektedir.⁷

Sol ventrikül hipertrofisinin saptanması için elektrokardiyografi (EKG) önemli olmakla beraber, ekokardiyografi SVH değerlendirilmesinde daha duyarlı ve sık kullanılan bir yöntemdir. Ekokardiyografide saptanan sol ventrikül kütlelerinin vücut yüzey alanına bölünmesi ile elde edilen SVKİ daha pratik ve kullanışlıdır. Ekokardiyografi sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonun varlığını belirlemede, hastaların tedavisini düzenlemede ve izleminde de yararlıdır. Ayrıca yakın zamanda B-tipi natriüretik peptid düzeyi sol ventrikül diyastolik ve sistolik disfonksiyonlu hastaların tanısında kullanılmakta ve bu peptidin serum düzeyi prognozla ilişkilendirilmektedir.¹⁰⁴ Sol ventrikül yapısındaki değişiklikler ve fonksiyon bozuklukları belirtilen tanı yöntemleri ile erken dönemde saptanabilir ve böylece bozukluk ilerlemeden uygun tedavi düzenlemeleri yapılabilir.

Hipertansiyonun ciddiyeti arttıkça SVH görülme riski de artar. Sol ventrikül hipertrofisi kan basıncı düzeyine ek olarak kapak hastalığı ve iskemik kalp hastalığıyla da ilişkilidir. Ayrıca sol ventrikül hipertrofisi oluşumunda yaş, cinsiyet, ırk, VKİ ve sempatik sinir sisteminin de önemli rol oynadığı bilinmektedir.^{104,108}

Miao ve arkadaşları hipertansiyonlu sıçanlarda yaptıkları çalışmada SVH'nin dişi sıçanlarda erkeklerden daha belirgin olduğunu saptamışlardır.¹⁰⁹ Sol ventrikül hipertrofisi gelişimiyle cinsiyet ve diğer ilişkili olabilecek faktörlerin araştırıldığı başka bir çalışmada da 106 kadın ve 114 erkekten oluşan 220 tedavi edilmemiş esansiyel hipertansiyonlu hastada ekokardiyografik inceleme yapılmış ve her iki cinste de SVKİ ve yaş arasında anlamlı pozitif bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca erkeklerde SVKİ ve VKİ arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.¹¹⁰ Bizim çalışmamızda da SVH gelişimi ile yaş arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0.02$). Ancak diğer çalışmalardan farklı olarak SVH gelişimi ile cinsiyet ve VKİ arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p=0.16$ $p=0.08$, Tablo 7).

Esansiyel hipertansiyon yapısal ve fonksiyonel böbrek bozukluğuna da neden olabileceğinden hipertansif hastalarda böbrek fonksiyonlarının izlenmesi tedavilerin planlanması açısından oldukça önemlidir.¹¹¹ Esansiyel hipertansiyonlu hastaların yaklaşık %10-40'da saptanan mikroalbuminüri kardiyovasküler morbidite ve mortalite için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.^{7,112} Mikroalbuminüri gelişiminin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar; kan basıncı yüksekliği, insülin direnci, aterojenik serum lipid profili, endotel disfonksiyonu ve artmış renin-anjiyotensin- aldosteron sistem aktivitesidir. Mikroalbuminüri metabolik olan ve olmayan birçok risk faktörü ile ilişkili olup esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yaygın mikrovasküler hasar göstergesidir ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, kardiyovasküler mortalitenin ön belirleyicisi olarak değerlendirilmektedir.^{112,113} Bu nedenlerle üriner albumin atılımının ölçümü hipertansif hastalar için oldukça önemlidir.

Esansiyel hipertansiyonlu hastalarda üriner albumin atılımının karotid duvar kalınlığı artışı, retinal vasküler değişiklikler ve sol ventrikül hipertrofisi gibi hipertansif ve aterosklerotik vasküler hasarların erken belirtilerinin varlığı ile ilişkili olduğu da düşünülmektedir.^{7,114} Pontremoli ve arkadaşları 787 esansiyel hipertansiyonlu hastada mikroalbuminüri görülme sıklığını ve mikroalbuminürinin kardiyovasküler hastalık gelişimiyle ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında üriner albumin atılımının esansiyel

hipertansiyona bağılı olarak gelişebilecek kardiyovasküler hasar tanısı için iyi bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir.¹¹² Hipertansiyonlu hastalarda mikroalbuminüri ve kardiyak yapı değişiklikleri arasındaki bağlantının araştırıldığı bir çalışmada da üriner albumin atılımının SVH olan hastaları belirlemede ve kardiyovasküler riski saptamada yararlı olduğu bildirilmiştir.¹¹⁵ Mikroalbuminürinin esansiyel hipertansiyonda erken hedef organ tutulumu ile ilişkili olup olmadığının araştırıldığı başka bir çalışmada ise mikroalbuminürisi olan ve olmayan iki grupla normotansif kontrol grubu karşılaştırılmış; mikroalbuminürisi olanlarda erken organ tutulum bulgularının (sol ventrikül kütle indeksinde artış, karotid arterlerde duvar kalınlığında artma ve intrarenal vasküler rezistansda artma) varlığı gösterilmiştir.¹¹³

Bizim çalışmamızda da literatürdeki benzer çalışmalarla uyumlu olarak SVH olan hipertansiyonlu olgularda SVH olmayanlara göre mikroalbumin düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p= 0.05$, Tablo 8).

Kardiyovasküler hastalıkların seyrinde en belirleyici faktörlerden birinin renal fonksiyon olduğu bilinmektedir.^{105,116} Glomerüler filtrasyon hızı böbrek fonksiyonlarının en iyi göstergesi olup kreatinin klerensi veya serum kreatinin konsantrasyonlarına bakılarak değerlendirilir.¹¹⁷⁻¹¹⁹ Ancak GFH belirlenmesinde kullanılan yöntemlerin rutin uygulamalarda bazı dezavantajları vardır.¹¹⁷ Kreatinin GFH değerlendirmesinde iyi bir parametre değildir bunun nedeni serum kreatinin düzeylerinin GFH'nın % 50 oranında azaldığında ($GFH < 60$ ml/dakika) yükselebilesidir. Bu durum böbrek bozukluğunun erken tanısında gecikmeye neden olabilir. Kreatinin ölçümleri ayrıca serum kreatininin kas kütlesi ve protein alımıyla ilişkili olması, böbrek dışı eliminasyonları ve bireyler arası biyolojik varyasyonlardan etkilenebilmesi nedenleriyle ideal bir GFH belirteci değildir. Yirmidört saatlik idrar toplanmasına dayanan endojen kreatinin klerensi hesaplamaları serum kreatinine kıyasla daha güvenilirdir. Ancak bu yöntemin de örnek toplanması ile ilişkili hatalar, kreatinin atılımının günlük varyasyonları ve tübüler kreatinin atılımının yaşa bağılı olarak azalması gibi bazı sakıncaları vardır.^{7,117}

Sistatin C, kreatininin aksine renal tübüllerden sekrete edilmemesi, kas kütlesinden etkilenmemesi ve GFH' da hafif veya orta dereceli bir düşüş olduğu durumlarda da artış göstermesi gibi nedenlerle daha kolay, güvenilir ve stabil bir parametre olmasıdır.^{9,117-119} Sağlıklı bir böbrekte, filtre edilen albuminin % 99'undan

fazlası tübüler hücrelerden geri emilir ve katabolize edilir. Esansiyel hipertansiyonda gözlenen mikroalbüminüri tübüler geri emilimle ilişkili bir bozukluğa bağlı olmayıp intra-glomerüler basınç artışı ve/veya glomerüler hasarı takiben oluşan glomerüler vasküler geçirgenliğin artışıyla ilişkilidir.^{7,120} Albumin atılım hızı 24 saatlik idrar örnekleriyle ölçüldüğü için fiziksel aktivite, vücut pozisyonu, ateşle beraber seyreden akut hastalık gibi birçok fizyolojik durumdan etkilenmektedir.¹²¹ Buna karşılık, serum Sistatin C tüm nükleuslu hücrelerden sabit hızda salınmakta, üretimi enflamatuvar durumlardan etkilenmemekte ve tek bir kan örneği ile kolayca ölçülebilmektedir.^{7,122} Tüm bu veriler özellikle esansiyel hipertansiyonlu hastalarda serum Sistatin C düzeylerinin glomerüler filtrasyon hızı ve böbrek bozulmasının erken evrede saptanması için önemli bir belirteç olduğunu düşündürmektedir.

Johnston ve arkadaşları sağlıklı yaşlı popülasyonda kardiyak ve renal fonksiyonların biyokimyasal indikatörleri olan NT-proBNP, Sistatin C ve bu iki parametrenin yaş, cinsiyet ve diğer fizyolojik faktörlerle olan ilişkisini araştırmışlar ve NT-proBNP'nin yaş ve cinsiyetten etkilendiğini, oysa Sistatin C'nin sadece yaşla pozitif korelasyon gösterdiğini ancak cinsiyetle ilişkisi olmadığını saptamışlardır.¹⁰⁵ Yaşları 28 ile 78 arasında değişen 8058 Hollandalı bireyde yapılan bir çapraz çalışmada serum Sistatin C düzeylerini renal fonksiyon dışında etkileyen faktörler araştırılmış ve ileri yaş, erkek cinsiyet, fazla kilo, yaygın sigara kullanımı ve yüksek CRP düzeylerinin serum Sistatin C yüksekliğiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde serum Sistatin C ve kreatinin arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır.¹²³ Biz de çalışmamızda benzer olarak Sistatin C düzeyleri ile yaş arasında pozitif bir korelasyon bulduk ($p= 0.01$, $r= 0.29$). Ancak farklı olarak Sistatin C düzeyleri ile cinsiyetler, VKİ'leri, CRP düzeyleri ve diğer biyokimyasal parametreler arasında bir ilişki saptayamadık ($p> 0.05$, Tablo 10).

Sistatin C'nin kreatinin klerensi ile karşılaştırıldığı çalışmalarda; serum Sistatin C'nin glomerüler filtrasyon hızındaki azalmanın daha erken ve daha güvenilir bir belirteci olduğu sonucuna varılmış ve Sistatin C'nin özellikle esansiyel hipertansiyon hastalarında ve erken evre böbrek fonksiyon bozukluğunun saptanmasında duyarlı bir gösterge olduğu belirtilmiştir.^{7,111}

Son yıllarda glomerüler filtrasyon hızının serum göstergesi olarak klinikte $\beta 2$ mikroglobülin de kullanılmaktadır. $\beta 2$ mikroglobülin ayrıca malign, kollajen doku ve

infeksiyöz hastalıklarda da yükselmektedir.^{7,124} Ancak $\beta 2$ mikroglobülinin glomerüler filtrasyon hızının orta derecedeki düşüşlerini saptamada serum Sistatin C'ye göre daha az duyarlı olduğu bildirilmiştir.¹²⁵ Sonuç olarak bugüne kadar yapılan çalışmalar serum Sistatin C'nin böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesinde diğerlerinden daha stabil, güvenilir ve uygun bir parametre olduğunu göstermektedir.^{7,117-119} Serum Sistatin C'nin böbrek fonksiyon bozukluğu yanı sıra özellikle metil prednizolon ile tedavi edilen astım hastalarında, melanom ve kolorektal kanser gibi malign hastalığı olanlarda da yükseldiği gösterilmiştir.^{126,127} Sistatin C konsantrasyonunun yaş, ağırlık, sigara, cinsiyet ve CRP gibi faktörlere ek olarak karaciğer ve tiroid hastalığından da (hipo ve hipertiroidizm) etkilendiğini gösteren çalışmalar vardır.^{107,123}

Sistatin C'nin kalp yetersizliği olan bireylerde de mortalite riskinin birleşmesinde kreatinine kıyasla daha iyi bir ön belirteç olduğunu ve bu hastalarda böbrek fonksiyonlarını daha erken evrede belirleyebileceğini gösteren çalışmalar vardır.^{43,116}

Sistatin C ve diğer böbrek bozukluğu belirteçlerinin koroner kalp hastalığında prognozun belirlenmesindeki etkinliğini araştıran bir çalışmada Sistatin C'nin önemli bir prognostik değeri olduğu gösterilmiştir.¹¹⁸

Bicik ve arkadaşları, 84 diyabetik, 84 hipertansif ve 76 sağlıklı bireyden oluşan çalışma grubunda Sistatin C'nin özgüllük ve duyarlılığını değerlendirmişler ve diğer böbrek fonksiyon belirteçleriyle olan ilişkilerini incelemişlerdir.¹¹⁷ Özellikle diyabetik ve hipertansif hastalarda Sistatin C'nin diğer belirteçlere göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiğini saptamışlardır. Ayrıca Sistatin C'nin erken evre böbrek yetmezliğini ortaya çıkarmada daha iyi bir belirteç olduğunu da bildirmişlerdir.¹¹⁷

Bu çalışmada Sistatin C düzeyleri ile BUN arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($p=0.00$, $r=0.33$, Tablo 10, Şekil 3). Aynı şekilde Sistatin C ile kreatinin arasında daki ilişki de pozitif bulunmuştur ($p=0.00$, $r=0.35$, Tablo 10, Şekil 4). Çalışmamız sonuçları bugüne kadar yapılan araştırmalarla uyumlu olarak serum Sistatin C'nin GFH'nın belirlenmesi için iyi bir belirteç olduğunu göstermektedir.

Serum Sistatin C düzeylerinin GFH'daki değişiklikleri daha iyi yansıttığına ve GFH belirlenmesinde iyi bir alternatif olduğunu bildiren çalışmalar çoğunlukta olmasına rağmen serum Sistatin C ve serum kreatinin düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığını savunan araştırmacılar da vardır.^{7,117-119,123} Klinik kullanımda serum

Sistatin C ölçümünün diğer GFH belirleme yöntemlerinin yerini alıp alamayacağı serum Sistatin C düzeylerini etkileyen faktörleri belirleyecek ileri çalışmalarla ortaya çıkacaktır. Sistatin C'nin GFH'nı belirlemedeki güvenilirliği ile ilgili araştırma sonuçlarındaki farklılıklar seçilen hasta grubu, kullanılan laboratuvar yöntemi ve kalibrasyon materyallerindeki farklılıklara bağlanabilir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalar Sistatin C'nin miyokard infarktüsü, inme ve konjestif kalp yetersizliği gibi tüm kardiyovasküler mortalite nedenleriyle serum kreatinin ve ölçülmüş GFH'ne göre daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir.¹²⁸⁻¹³² Bulgularımız bu çalışmalarla karşılaştırıldığında, SVH (+) olgularda Sistatin C düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p = 0.01$, Tablo 8). Bu veriler de Sistatin C'nin kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Esansiyel hipertansiyonlu olgularda böbrek, kalp ve damar gibi hedef organ tutulumları ile serum Sistatin C düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, serum Sistatin C, albümin atılım hızı ve SVKİ ile arasında ilişki olduğu bulunmuştur. Serum Sistatin C düzeyinin böbrek fonksiyonunu belirlemede yararlı ve kullanışlı bir parametre olduğu bildirilmektedir. Ayrıca esansiyel hipertansiyonlu hastalarda böbrek, kalp ve damar gibi hedef organ tutulumlarının erken bir belirteci olabileceği de savunulmaktadır.⁸ Bu çalışmada benzer olarak Sistatin C düzeyleri ve SVKİ'leri arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur ($p = 0.02$, $r = 0.20$, Tablo 10). Ancak farklı olarak çalışmamızda sistatin C düzeyleri ve mikroalbümin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p > 0.05$, Tablo 10).

Çalışmamızın sonucunda esansiyel hipertansiyonlu hastalarda oluşan sol ventrikül hipertrofisinin erken evre tanısında serum Sistatin C'nin tanısal olarak değerli bir parametre olduğu gözlenmiştir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Esansiyel hipertansiyonlu sol ventrikül hipertrofisi olan grupta sistatin C düzeyleri anlamlı olarak yüksektir ve sistatin C düzeyleri ile SVKİ arasında pozitif bir ilişki vardır. Bu verilere göre serum sistatin C, SVH'nin saptanmasında duyarlı ve yararlı bir parametredir.
2. Serum sistatin C ile BUN ve kreatinin düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır. Buna göre serum sistatin C, böbrek fonksiyonlarının en önemli göstergesi olan glomerüler filtrasyon hızını güvenilir olarak yansıtmaktadır. Böbrek fonksiyonları normal veya azalmış hastalarda klinik kullanımda yararlı bir parametredir.
3. Sol ventrikül hipertrofisi olan grupta mikroalbümin düzeyleri SVH olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Mikroalbüminüri esansiyel hipertansiyonlu hastalarda yaygın mikrovasküler hasarın varlığının bir göstergesi olduğundan SVH'lı hastaları belirlemede yararlı bir belirteçtir ve hipertansif hastalarda kardiyovasküler mortalitenin ön belirteci olarak kullanılabilir.
4. Serum sistatin C'nin klinik uygulamada böbrek fonksiyonlarını belirleyen diğer parametrelerin yerini alabilmesi ve esansiyel hipertansiyonlu olgularda diğer organ tutulumlarının erken tanısında güvenle kullanılabilmesi için serum sistatin C düzeyini etkileyen faktörleri araştıran ve kesin tanımlanmış "cut-off " değerlerini belirleyen diğer çalışmalara gereksinim vardır.
5. Bu çalışma bu konuda yapılmış literatürdeki ikinci çalışmadır.

7.KAYNAKLAR

1. Tansiyon. Erişim: (<http://www.tansiyon.gen.tr/tanitim.asp>). Erişim Tarihi: 27.02.2006.
2. **Andros V.** Uncontrolled blood pressure in a treated, high-risk managed care population. *Am J Manag Care*, **2005**; 11: 215-219.
3. Hipertansiyonun tanımı ve sınıflandırılması. Erişim: (http: // www.genetikbilimi.com/genbilim/hipertansiyon2.ht). Erişim Tarihi: 27.02.2006.
4. **Kanadaşı M, Koç M.** Hipertansif kalp hastalığı. *Tıpmad*, **2005**; 9: 36-41.
5. **Soydan İ.** Etiyolojik Faktörler. Ed: Kültürsay H. In: *Korener Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma*. 1.Baskı, İstanbul: Argos, **2001**: 67-190.
6. **Libby P, Ridker P M, Genest J.** The Vascular Biology of Atherosclerosis and Risk Factors for Atherosclerotic Disease. Ed: Braunwald E, Zipes D P, Libby P. In: *Heart Disease* .6th Ed., Philadelphia: Saunders, **2001**: 995-1039.
7. **Watanabe S, Okura T, Liu J, Miyoshi K, Fukuoka T, Hiwada K, Higaki J.** Serum cystatin C level is a marker of end organ damage in patients with essential hypertension. *Hypertens*, **2003**; 26: 895-899.
8. **Mares J, Stejskal D, Vavrouskova J, Urbanek K, Herzig R, Hlustik P.** Use of cystatin C determination in clinical diagnostics. *Biomed*, **2003**;147(2): 177-180.
9. **Demott W.** Laboratory Test Handbook . 5th Ed, Ohio: Lexi Company, **1994**.
10. **Moser M.** From JNC 1 to JNC 7-What have we learned ?. *Prog Car Dis* , **2006**; 48(5): 303-315.
11. **Brown DJ, Metiko EB.** Prevalence of hypertension in a sample of Black American adults using JNC 7 classifications. *J Natl Black Nurses Assoc*, **2005**; 16(2): 1-5.
12. **Pickering TG.** Blood pressure measurement and detection of hypertension . *Lancet*, **1994**; 344: 31-35.
13. **Chio YH, Wu SC, Tseng CD.** Progression of pre-hypertension, stage 1 and 2 hypertension (JNC 7): a population-based study in Keelung, Taiwan (Keelung Community-based Integrated Screening No.9).*J Hypertens*, **2006**; 24(5): 821-828.

14. **Bozdemir N, Paycı S, Kurdak H.** Hipertansiyonda ölçüm, tanım ve sıklık. *Tıpmad*, **2005**; 9: 15-19.
15. **Onat A, Sansoy V, Yıldırım B, Keleş İ, Çetinkaya A, Aksu H, Uslu N, Gürbüz N.** Erişkinlerimizde kan basıncı: 8 yıllık seyri, tedavi oranı, koroner kalp hastalığı ile bazı etkenlerle ilişkileri . *Türk Kardiyoloji Derneği Araştırması* **1999**; 27: 136-43.
16. **Kaplan NM.** Systemic Hypertension : Mechanism and Diagnosis. Ed: Braunwald E In: Heart Disease. 6th Edition . W.B. Saunders Company **2001**; 941-71.
17. **Devereux RB, Roman MJ, Ganau A, Saba PS, Alderman MH.** Assessment of left ventricular function by the midwall fractional shortening/ end-systolic stress relation in human hypertension. *J Am Coll Cardiol* , **1994**; 23(6): 1444-51.
18. **Ren JF, Pancholy SB, Iskandrian AS.** Doppler echocardiographic evaluation of the spectrum of left ventricular diastolic dysfunction in essential hypertension. *Am Heart J*, **1994**; 127: 906-13.
19. **Yeksan M.** Esansiyel hipertansiyon patogenezi. *Tıpmad*, **2005**; 9: 7-14.
20. **Eryavuz A.** Sol ventrikül kitlesi ve diyastolik fonksiyona hipertansiyon ve obezitenin etkisi. Uzmanlık tezi, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya, **2003**.
21. **Marchesi E, Perani G, Falaschi F, Negro C, Catalano O.** Metabolic risk factors in white coat hypertensives. *J Hum Hypertens*, **1994**; 8: 475-9.
22. **Spence DJ, Zarnke KB.** Stroke and Hypertension. Ed: Oparil S, Weber MA. In: Hypertension. 1th ed. Philadelphia: Saunders Co, **2000**; 277-286.
23. **Kaplan NM.** Hypertensive and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Ed: Braunwald E, Zipes DP, Libby P . In: Heart Disease. 6th ed, Philadelphia: Saunders Co, **2001**: 941-1425.
24. **Spitalewitz S, Faubert PF, Porush JG.** Chronic Renal Insufficiency In Hypertension : Slowing It's Progression. Ed: Oparil S, Weber MA. In: Hypertension. 1th Ed, Philadelphia: Saunders Co, **2000**; 286-296.
25. **Laufer E, Jennings GL, Korner PI, Dewar E.** Prevalence of cardiac structural and functional abnormalities in untreated primary hypertension. *Hypertension*, **1989**; 13(2): 151-62.
26. **Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Whitworth J.** 1999 World health organization – international society of hypertension guidelines for the management sub-committee of the World Health Organization. *Clin Exp Hypertens*, **1999**; 21(5-6):1009-60.

27. **Missault LH, De Buyzere ML, De Bacquer DD, Duprez DD, Clement DL.** Relationship between left ventricular mass and blood pressure in treated hypertension. *J Hum Hypertens*, **2002**; 16(1): 61-6.
28. **Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH.** Relation of left ventricular mass and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med*, **1991**; 114(5):345-52.
29. **McLenachan JM, Dargie HJ.** Determenants of ventricular arrhythmias in cardiac hypertrophy .*j Cardiovasc Pharmacol*, **1991**; 17:46-9.
30. **Kannel WB, Cobb J.** Left ventricular hypertrophy and mortality –results from the Framingham Study. *Cardiology*, **1992**; 81(4-5):291-8.
31. **Graettinger WF, Neutel JM, Smith DH, Weber MA.** Left ventricular diastolic filling alterations in normotensive young adults with a family history of systemic hypertension. *Am J Cardiol* **1991**; 68(1):51-6.
32. **Levy D, Larson M, Vasan R.** The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*, **1996**; 275(20).
33. **Vasan RS, Levy D.** The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure.A clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med* **1996**; 156:1789-96.
34. **Kannel WB, Ho K, Thom T.** Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J* **1994**; 72: 3-9.
35. **Weyman AE, Arthur E.** *Principles and Practice of Echocardiography*. 2th ed. USA, Lea and Febiger, **1994**.
36. **Isaaz K, Thomson A, Ethovenot G.** Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol*, **1989**; 64: 66-75.
37. **Nanda NC.** *Doppler Echocardiography*. 2th ed. Pennsylvania, USA: Lea and Febiger, **1993**.
38. **Walton S, Leech G.** *An Introduction to Doppler Echocardiography*. 1th ed, London: Current Medical Literature Ltd., **1994**.
39. **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.

40. **Palsdottir A, Abrahamson M, Thorsteinsson L, Arnason A, Olafsson I, Grubb A, Jensson O.** Mutation in cystatin C gene causes hereditary brain haemorrhage. *Lanset*, **1988**; 2: 603-604.
41. **Ghiso J, Pons –Estel B, Frangione B.** Hereditary cerebral amyloid angiopathy : the amyloid fibrils contain a protein which is a variant of cystatin C, an inhibitor of lysosomal cysteine proteases. *Biochem Biophys Res Commun*, **1986**; 136(2): 548-54.
42. **Ekiel I, Abrahamson M.** Folding- related dimerization of human cystatin C. *Am Soc Bioc Mol Bio*, **1996**; 271(3):1314-1321.
43. Human cystatin C. Erişim: ([http:// www. hytest. fi/ high- lights 22. php](http://www.hytest.fi/highlights22.php)). Erişim Tarihi: 12/12/2005.
44. **Cimerman 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.
45. **Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H.** Serum concentration of cystatin C, factor D, and beta 2 –mikroglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand*, **1985**; 218(5): 499-503.
46. **Randers E, Erlands E J.** Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function a review. *Clin Chem Lab Med*, **1999**; 37(4): 389-95.
47. **Gökkuşu CA, Özden TA, Gül H, Yıldız A.** Relationship between plasma cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx-transplant patients. *Clin Bioc*, **2004**; 37: 94-97.
48. **Yasuhura O, Hanai K, Ohkubo I, Sasaki M, McGeer PL, Kimura H.** Expression of cystatin C in rat, monkey and human brains. *Brain Research*, **1993**; 628: 85-92.
49. **Ciğerli Ş, Çoruhlu A, Eren N, Serin E.** Glomerüler filtrasyonun değerdendirilmesinde cystatin C ve β_2 mikroglobulinin yeri. 1. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi Bildiri Kitapçığı. Nisan **2000**.
50. **Uchida K, Gotoh A.** Measurement of cystatin C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta*, **2002**; 323: 121-128.
51. **Kyshe-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom 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: 1921-6.

52. **Cathcard HM, Huang R, Lanham IS, Corder EH.** Cystatin C as a risk factor for Alzheimer disease. *Neurology*, **2005**; 64: 755-757.
53. **Hamil K, Liu Q, Sivashanmugam P, Yenugu S, Saundararajan R, Grossman G.** Cystatin 11: a new member of the cystatin type 2 family. *Endocrinology*, **2002**; 143(7): 2787-2796.
54. **Newman D.** More on cystatin C. *Clin Chem*. **1999**; 45: 718-719.
55. **Grubb A, Abrahamson M, Olafsson I, Trojnar J, Kasprzykowska R, Kasprzykowski F, Grzonka Z.** Synthesis of cysteine proteinase inhibitors structurally based on the proteinase interacting N-terminal region of human cystatin C. *Biol Chem Hoppe Seyler*, **1990**; 371: 137-44.
56. **Bökenkamp A, Vijk J, Lentze M.** Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and β_2 mikroglobulin concentrations. *Clin Chem*, **2002**; 1123-1126.
57. **Abdella N, Mojiminiyi OA, Akanji AO.** Homocysteine and endogeneous markers of renal function in type 2 diabetic patients without coronary heart disease. *Diabetes Res Clin Pract*, **2000**; 50(3): 177-85.
58. **CST3 cystatin C (amyloid angiopathy and cerebral hemorrhage).** **Erişim:** ([http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=gene&cmd=Retrieve&dopt=Graphics](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=gene&cmd=Retrieve&dopt=Graphics)). **Erişim Tarihi:** 12/12/2005.
59. **Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP.** Serum cystatin C : a replacement for creatinine as a biochemical marker of GFR. *Kidney Int Supp*, **1994**; 47:20-22.
60. **Oberbauer R, Nenov V, Wedekam C, Haas M, Szekeres T, Mayer G.** Reduction in mean glomerular pore size coincides with the development of large shunt pores in patients with diabetic nephropathy. *Nephrology*, **2001**; 9:49-5.
61. **Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W.** Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research. *Clin Biochem*, **2005**; 38: 1-8.
62. **Grubb A.** Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol*, **1992**; 20-27.
63. **Mussap M, Ruzzante N, Varagnolo M, Plebani M.** Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routinary measurement of human cystatin C. *Clin Chem Lab Med*, **1998**; 36(11): 859-865.

64. **Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J.** Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Clin Chem*, **1999**; 45:1866-1868.
65. **Lerner UH, Johanson L, Ransjö M, Rosenquist JB, Reinholt FP, Grubb A.** Cystatin C, an inhibitor of bone resorption produced by osteoblasts. *Acta Physiol Scand*, **1997**; 161: 81-92.
66. **Kabanda A, Jadoul M, Lauwerys R, Bernard A.** Low molecular weight proteinuria in chinese herbs nephropathy. *Kidney Int*, **1995**; 48(5): 1571-1576.
67. **Berti PJ, Storer AC.** Local pH dependent conformational changes leading to proteolytic susceptibility of cystatin C. *Biochem J*, **1994**; 302: 411-416.
68. **Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brünner N.** Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem*, **1998**; 44: 2556-2557.
69. **Seco ML, Rus A, Sierra M, Caballero M, Borque L.** Determination of serum cystatin C in patients with essential hypertension. *Nephron*, **1999**; 81: 446-447.
70. **Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG.** Reference interval for serum cystatin C in children. *Clin Chem*, **1999**; 45: 1856-1858.
71. **Visvardis G, Griveas I, Zillidou R, Papadopoulou D, Mitsopoulos E, Kyriklidou P, Manau E.** Glomerular filtration rate estimation in renal transplant patients based on serum cystatin C levels: comparison with other markers of glomerular filtration rate. *Transplant Proc*, **2004**; 36: 1757-1759.
72. **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**; 47:312-318.
73. **Chu SC, Wang CP, Chang YH, Hsieh YS, Yang SF, Su JM.** Increased cystatin C serum concentrations in patients with hepatic diseases of various severities. *Clin Chim Acta*, **2004**; 341: 133-138.
74. **Mojiminiyi OA, Abdella N, George S.** Evaluation of serum cystatin C and chromogranin A as a markers of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest*, **2000**; 60(6): 483-9.
75. **Castiglioni A, Savazzi GM.** Physiopathology and clinical aspects of diabetic nephropathy. *Nephron*, **1988**; 50(2): 151-163.

76. **Grubb A.** Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol*, **1992**; 38: 20-27.
77. **Finney H, Newman DJ, Price CP.** Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem*, **2000**; 37: 49-59.
78. **Maruyama K, Hasegawa S, Nakatani D, Paul AK.** Left ventricular mass index measured by quantitavive gated myocardial SPECT with ^{99m} Tc-tetrofosmin: a comparasion with echocardiography. *Anna Nuc Med*, **2003**; 17: 31-39.
79. Medical calculators. Erişim: [http:// www-users. med. cornell. edu/ ~spon/ picu/calc/ bsacalc. Htm](http://www-users.med.cornell.edu/~spon/picu/calc/bsacalc.Htm). Erişim Tarihi: 24.11.2005.
80. **Schneider MP, Klingbeil AU, Delles C, Ludwig M.** Effect of irbesartan versus atenolol on left ventricular mass and voltage. *Hypertension*, **2004**; 44: 61.
81. **Burtis CA, Ashwood ER.** *Tietz Fundemantals of Clinical Chemistry*. 5th Ed. USA, Saunders, **2001**: 88-89.
82. **Adam B, Ardıçoğlu NY.** *Klinik Biyokimya Analiz Metodları*. 1. Baskı, Ankara: Atlas Kitapçılık Tic Ltd şti, **2002**: 92.
83. **Harmoinen AP, Kouri TT, Wirta OR.** Evaluation of plazma Cystatin C as a marker for glomerular filtration rate in patients with type 2 Diabetes. *Clin Nephrol*, **1999**; 52(6): 363-370.
84. **Erlandsen EJ, Randers E, Kristensen JH.** Evaluation of the dade behring N latex cystatin C assay on the dade Behring Nephelometer II System. *Scand J Clin Lab Invest*, **1999**; 59(1): 1-8.
85. **Finney H, Newman DJ, Gruber W.** Initial evaluation of cystatin C measurement by particle enhanced immunonephelometry on the Behring Nephelometer Systems. *Clin Chem*, **1997**; 43: 1016-22.
86. **Dixon JS, Bird HA, Sitton NG.** C-reactive protein in the serial assesment of disease activity in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheum*, **1984**; 13: 39-44.
87. **Hind CRH, Pepys MB.** The role of serum C-reactive measurement in clinical practice. *Int Med* , **1984**; 5: 112-51.
88. **Van Leeuwen M, Van Rijswijk MH.** Acute phase proteins in monitoring of inflammatory disorders. *Baillieres Clin Rheuma*, **1994**; 8: 531-52.

89. **Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW.** Markers of inflammation and cardiovascular disease : application to clinical and public health practice : a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation*, **2003**; 107: 499-511.
90. **Baudner S, Bienvenu J, Blirup-Jensen S.** The certification of a matrix reference material for immunochemical measurement of 14 human serum proteins. CRM 470. Brussels : Community Bureau of Reference, Commision of the European Communities. BCR Information, reference materials. **1993** report EUR 15243 EN (ISSN 1018-5593); 1-17.
91. **Whicher JT, Ritchie RF, Johnson AM.** New international reference preparation for proteins in human serum. *Clin Chem*, **1994**; 40: 934-8.
92. **Tracy RP, Lemaitre RN, Psaty BM.** Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **1997**; 17: 1121-7.
93. **Macy EM, Hayes TE, Tracy RP.** Variability in the measurement of C-reactive protein in healthy subjects: implications for reference intervals and epidemiological applications. *Clin Chem*, **1997**; 43: 52-58.
94. **Mülticenter Study of Tina-quant .** Albumin in urine and β -N-acetyl-glucosaminidase (β -NAG) in urine. Workshop Munich, November 29-30, 1990. *Wien klin* **1991**; 103, Supplement 189: 1-64.
95. **Greilling H, Gressner AM.** Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie, 3rd ed. Stuttgart: Schauttauer, **1995**; 223-224, 749-750.
96. **Rothchild MA, Oratz M, Schreiber SS.** Serum albumin. *Hepatology*, **1988**; 8: 345-401.
97. **Schaufelberger H, Caduff F, Engler F.** Evaluation eines Streifentests (Micral-Test) zur semiquantativen erfassung der mikroalbuminurie in der praxis, *Schweiz med Wschr*, **1992**; 122: 576-581.
98. **Hofmann W, Guder WG.** A Diagnostic program for quantative analysis of proteinurea . *J Clin Biochem*, **1989**; 27: 589-600.
99. **Narkiewicz K.** Obesity and hypertension the issue is more complex than we thought. *Nephrolo Dial Trans*, **2006**; 21(2): 264-267.

100. **Cuddy ML.** Treatment of hypertension : guidelines from JNC 7 (the seventh report of the Joint National Committee on Prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure 1). *J Pract Nurs*, **2005**; 55(4): 17-21.
101. **Gere V, Buksa M.** Similarity and difference between American (JNC 7) and European (2003 ESH/ ESC) guidelines for management of hypertension. *Med Arh*, **2005**; 59(6): 396-399.
102. **Vasan RS, Beiser A, Seshadri S.** Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The framingham heart study. *JAMA*, **2002**; 287: 1003-1010.
103. **Lewington S, Clarke R, Quizilbash N.** Age-specific relance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta- analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. **2002**; 360: 1903-1913.
104. **Liao Y, Cooper RS, McGee DL, Mensah GA.** The relative effects of left ventricular hypertrophy, coronary artery disease , and ventricular dysfunction on among black adults. *JAMA*, **1995**; 273(20): 1592-1597.
105. **Johnston N, Jernberg T, Lindahl B, Lindback J.** Biochemical indicators of cardiac and renal function in a healthy elderly population. *Clin Biochem*, **2004**; 37: 210-216.
106. **Musap M, Plebani M.** Biochemistry and clinical role of human cystatin C. *Crit Rev Clin Lab Sci*, **2004**; 41(5-6): 467-550.
107. **Curhan G.** Cystatin C: A Marker of renal function or someting more. *Clin Chem*, **2005**; 51(2): 293-294.
108. **Gradman AH, Alfayoumi F.** From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure : manegement of hypertensive heart disease. *Prog Cardiovasc Dis*, **2006**; 48(5): 326-341.
109. **Miao CY, Xie HH, Zhan LS, Su DF.** Blood pressure variabilty is more important than blood pressure level in determination of end-organ damage in rats . *Hypertens*, **2006**; 24(6): 1137-1146.
110. **Saitoh M, Nishimura H, Tanaka T, Kondon T.** Gender- related differences in target organ damage in untreated patients with essential hypertension. *Intern Med*, **2006**; 45(6): 377-383.
111. **Seco ML, Rus A, Sierra M, Caballero M, Borque L.** Determination of serum cystatin C in patients with essential hypertension. *Nephron*, **1999**; 81(4): 446-447.
112. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in essential hypertension. Erişim: <http://hyper.Ahajournals.org/cgi/content/full/30/5/1135> Erişim Tarihi: 30.12.2004.

113. **Pontremoli R, Nicolella C, Viazzi F, Ravera M.** Microalbuminuria is an early marker of target organ damage in essential hypertension. *Am J Hypertens*, **1998**; 11: 430-438.
114. **Veerman DP, Blok K.** Relationship of steady state and ambulatory blood pressure variability to left ventricular mass and urinary albumin excretion in essential hypertension . *Am J Hypertens*, **1996**; 9: 455-460.
115. **Plavnik FL, Kohlmann N.** Relationship between microalbuminuria and cardiac structural changes in mild hypertensive patients. *Braz J Med Biol Res*, **2002**; 35(7): 799-804.
116. **Shlipak MD, Sarnak MD.** Cystatin C and mortality in elderly persons with heart failure . *J Am Coll Cardio*, **2005**; 45: 268-271.
117. **Bicik Z, Bahcebaşı T, Kulaksızoğlu S.** The efficacy of cystatin C assay in the prediction of glomerular filtration rate, is it a more reliable marker for renal failure. *Clin Chem Lab Med*, **2005** 43(8): 856-861.
118. **Koenig W, Twardella D, Brenner H.** 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(2): 321.
119. **Schlipak MG, Praught ML, Sarnak MJ.** Update on cystatin C: new insights into the importance of kidney dysfunction. *Nephrol Hypertens*, **2006**; 15: 270-275.
120. **Rosa TT, Palatini P.** Clinical value of microalbuminuria in hypertension. *J Hypertens*, **2000**; 18: 645-654.
121. **Reuben DB, Wachtel TJ, Brown PC.** Transient proteinuria in emergency medical admissions. *N England J Med*, **1982**; 306: 1031-1033.
122. **Tian S, Kusano E, Oharo T.** Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases . *Clin Nephrol*, **1997**; 48: 104-108.
123. **Knight E, Verhave J, Spiegelman D.** Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*, **2004**; 1416.
124. **Malaguarnera M, Di Fazio I, Ferlito L.** Increase of serum β_2 microglobulin in patients affected by HCV correlated hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, **2000**; 12: 937-939.

125. **Tamba K, Kusano E, Ando Y, Asano Y.** Prospective evaluation of renal function by serum cystatin C: comparison with three other parameters of glomerular filtration rate. *Jap J Nephrol*, **2001**; 43: 646-650.
126. **Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M.** Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinase, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta*, **2000**; 300: 83-95.
127. **Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brünner N.** Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem*, **1998**; 44: 2556-2557.
128. **O'Hare AM, Newman AB.** Cystatin C and Incident peripheral arterial disease events in the elderly. *Arch Intern Med*, **2005**; 165: 2666-2670.
129. **Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO.** Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med*, **2005**; 142: 497-505.
130. **Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R.** Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N England J Med*, **2005**; 352: 2049-2060.
131. **Shlipak MG, Katz R, Fried LF.** Cystatin C and the mortality in elderly persons with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, **2005**; 45: 268-271.
132. **Shlipak MG, Praught ML, Sarnak MJ.** Update on cystatin C: new insights into the importance of mild kidney dysfunction. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, **2006**; 15: 270-275.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Nilgöl Aktan Küçükcan
Doğum Tarihi ve Yeri : 1.06.1972 Mersin
Medeni Durumu : Evli
Adres : Kurtuluş Mah. Sacide Hanım Apt. 11/6 Seyhan Adana
Telofon : 0505 -5235335
E-mail : naktan@cu.edu.tr
Mezun olduğu Tıp
Faköltesi : ukorova niversitesi
Görev Yerleri : ukurova nv. Tıp Faköltesi Acil, KSÜ Tıp Faköltesi
Biyokimya
Yabancı Dil : İngilizce