

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

(Gastroenteroloji Bilim Dalı)

**KRONİK KARACİĞER HASTALARINDA MALNÜTRİSYONUN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE KRONİK KARACİĞER
HASTALARINDA BÖBREK FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE SİSTATİN-C VE DİĞER
GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI ÖLÇME YÖNTEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr.Tolga ŞAHİN

Ankara, 2010

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
(Gastroenteroloji Bilim Dalı)**

**KRONİK KARACİĞER HASTALARINDA MALNÜTRİSYONUN
DEĞERLENDİRİLMESİ, BÖBREK FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE SİSTATİN-C VE DİĞER
GLOMERÜLER FİLTRASYON HIZI ÖLÇME YÖNTEMLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr.Tolga ŞAHİN

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Haludun SELÇUK

Ankara, 2010 TEŞEKKÜR

Çağdaş medeniyetler düzeyine çıkabilmemiz için bir ömür boyu hiç durmadan çalışan, hatta bu uğurda canını hiçe sayan ulu önderimiz M. Kemal ATATÜRK'e, onun silah arkadaşlarına ve aziz şehitlerimize sonsuz minnetlerimi sunarım.

Bilgi ve klinik tecrübeleriyle olduğu kadar kişiliği ile bizlere ışık tutan, desteğini her zaman yanında hissettiğimiz, değerli hocam iç hastalıkları ana bilim dalı başkanı sayın Prof. Dr. F. Nurhan ÖZDEMİR ACAR'a

Her zaman bilgi ve görüşlerinden, hayat tecrübelerinden faydalandığımız, her zaman yardımlarını ve güleryüzünü bizden esirgemeyen, eşi bulunmaz hocamız, gastroenteroloji bölüm başkanımız sayın Prof. Dr. Uğur YILMAZ' a,

Asistanı olmaktan çok büyük mutluluk duyduğum, asistanlığa başladım günden beri yardımlarını esirgemeyen, hem hocam hem de abim olarak gördüğüm değerli tez danışmanı hocam sayın Doç.Dr. Haldun SELÇUK'a,

Tez çalışmalarım sırasında yardımlarını aldığım gastroenteroloji bölümü uzmanları değerli ağabeylerim sayın Uzm.Dr. A.Emre YILDIRIM, Uzm.Dr.Reskan ALTUN, Uzm.Dr.Serkan ÖCAL'a,

Tezin hazırlanması sırasında hastaların toplanması, ölçümlerinin yapılmasında yardımlarını eksik etmeyen sevgili iç hastalıkları asistanı arkadaşlarım, Dr. Murat BAŞ, Dr. Aysun ŞENTÜRK, Dr. Uğur ÖZDEMİR, Dr. Elçin ERDOĞAN, Dr.Halil KALLI, Dr. Vedat KILIÇ ve asistanlığım boyunca yoğun çalışma temposunda bile birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum diğer tüm asistan arkadaşlarıma,

Gerek tezin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen, gerekse asistanlığımız süresince bizimle birlikte sağlık sektörünün zorluklarını yaşayan sevgili hemşirelerimiz ve sağlık personelimize

Teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de kronik karaciğer hastalığı yaygın görülen ve toplum sağlığını tehdit eden önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Kronik karaciğer hastalarında hastalığın prognozunu belirleyen majör faktörlerden biri de gelişen komplikasyonlardır ve genellikle bu hastalarda gelişen şiddetli malnütrisyon klinisyenlerin gözünden kaçmaktadır.

Bu hasta grubunda gelişen malnütrisyonun hastalığın ileri dönemlerinde yağ ve kas kitlesinde kayıba neden olmaktadır. Renal fonksiyonları değerlendirmede kas kaynaklı kreatinin ve 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi rutin pratikte sık kullanılan testlerdir ve halen GFH' ndaki azalmaya kadar olan süreçteki renal rezervin kaybını ortaya koyabilecek ideal bir marker bulunmamıştır. Exojen markerların klirensi (İnülin, ^{99m}Tc-DTPA, ⁵¹Cr-EDTA, iyotalamat, iyohexol vb.) yoluyla ölçülen GFH ölçüm yöntemleri de zor ve pahalı yöntemlerdir. Bu durum malnütrisyonla bağlı kas kitlesi kaybı bulunan kronik karaciğer hastalarında kas kaynaklı kreatinin ve kreatinin klirensinin güvenilirliğini tartışmaya açmıştır.

Sistatin c bir endojen serin proteaz inhibitörüdür. Sistatin c vücutta bir çok dokuda sentezlenebilir. Ultrafiltrata tamamen geçer ve >%99 oranında tübüler reabsorbsiyona uğrar. Kreatinin gibi tübüler sekresyona uğramaması molekülün kreatinine göre GFH' nı belirlemede avantajlarıdır.

Çalışmamızda kronik karaciğer hastalarında malnütrisyonun fiziksel ve biyokimyasal belirteçlerini incelendi ve özellikle ileri evre child c hastalarda nutrisyonel belirteçlerde belirgin gerileme gözlemlendi. Hastalarda serum sistatin c düzeyi sağlıklı popülasyona göre anlamlı oranda yüksek ölçüldü. Hastaların kendi içinde ise child ve meld skorları ile sistatin c düzeyleri arasında istatistiksel anlamlılık bulunamadı. Çalışmamızda ayrıca hastalarda sistatin c düzeyi ile mikroalbuminüri arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Bu nedenle malnütrisyon ve buna bağlı kas kitlesi kaybı olan bu hastalarda, yüksek serum sistatin c düzeyleri klinisyenlere, kreatinin ve kreatinin klirensi normal olsa dahi fonksiyonel renal parankimal rezervin azaldığı, ılımlı GFH azalmaları konusunda uyarıcı olmalıdır. Çalışmamızda elde edilen bu veriler, özellikle ileri evre karaciğer sirozunda kas kitlesi kaybı sonucu sistatin c' nin kreatinine oranla ılımlı GFH azalmalarında erken bulgu veren bir belirteç olarak kullanılabileceğini işaret etmektedir.

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

Chronic liver disease is one of the common cause of morbidity and mortality which threatening public health in our country as well as all over the world. One of the major factor which determines the prognosis of the chronic liver disease is complications and these patients are usually develop severe malnutrition which clinicians are usually missed.

In this group of patients, nutritional deficiency develops, which is often ignored by most clinicians and progresses with loss of fat and muscle mass. Muscle originated creatinine and creatinine clearance in 24-hour urine are often used in daily practice for evaluation of renal function and an ideal marker to show loss of renal reserve still was not found . Glomerular filtration rate measurement methods through the exogen clearance markers (inulin, ^{99m}Tc-DTPA, ⁵¹Cr-EDTA, iotalamat, iyohecol etc.) are difficult and expensive methods. This has led to a discussion of the safety of muscle-induced creatinine and creatinine clearance in patients with chronic liver disease.

Cystatin c is an endogenous serine protease inhibitor. Cystatin c can be synthesized in many tissues in the body. It completely enters the ultrafiltrate and > 99% of cystatin c is reabsorbed through tubular reabsorption. This molecule does not undergo tubular secretion like creatinine. These properties are the advantages of cystatin c to determine the glomerular filtration rate.

In our study, physical and biochemical markers of malnutrition were examined in patients with chronic liver disease and significant decline was observed especially on Child C group patients. Serum levels of cystatin c were measured with higher in patients group than healthy populations There was no statistically significant difference between cystatin c levels according to the Child and MELD scores of the patients . In our study also significant positive correlation was found between the levels of cystatin c and microalbuminuria in cirrhosis patients. Therefore, even if creatinine and creatinine clearance are normal in patients with liver cirrhosis, higher serum cystatin c levels may be a warning for clinicians in terms of decreased renal parenchymal functional reserve. The data obtained in our study indicate that cystatin c can be used as a more reliable marker in the evaluation of renal function in patients with moderate and advanced stage chronic liver disease.

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa No |
|---|----------|
| ÖZET | 4 |
| İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT) | 5 |
| İÇİNDEKİLER | 6 |
| KISALTMALAR | 7 |
| TABLO DİZİNİ | 8 |
| GİRİŞ VE AMAÇ | 9 |
| GENEL BİLGİLER | 11 |
| 1.Kronik Karaciğer Hastalığı | 11 |
| 2.Kronik Karaciğer Hastalığı ve Malnütrisyon | 16 |
| 3. Kreatinin, kreatinin klirensi ve glomerüler filtrasyon hızı | 27 |
| 4. Sistatin C (Cystatin C, cys C) | 33 |
| MATERYAL VE METOD | 41 |
| İSTATİSTİKSEL ANALİZ | 42 |
| BULGULAR | 42 |
| TARTIŞMA ve SONUÇ | 51 |
| KAYNAKLAR | 57 |

KISALTMALAR

| | |
|---------------|---|
| AST: | Aspartat Transaminaz |
| ALT: | Alanin Transaminaz |
| ALP: | Alkale Fosfataz |
| GGT: | Gama Glutamil Transferaz |
| BIA: | Bioelektriksel impedans |
| GFH: | Glomerüler Filtrasyon Hızı |
| MELD: | Model For End Stage Liver Disease |
| MDRD: | Modification of Diet Renal Disease |
| FEV-1: | Forced Expiratory Volume (Zorlu Ekspiratuvar Volüm) |
| Ca: | Kalsiyum |
| Mg: | Magnezyum |
| P: | Fosfor |
| S.Cr: | Serum Kreatinin |
| BUN: | Üre Nitrojeni |
| Na: | Sodyum |
| K: | Potasyum |
| SDBK: | Serum Demir Bağlama Kapasitesi |
| BMI: | Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi) |
| TGF-β: | Transforming Growth Faktör Beta |
| EDTA: | Etilen Daimin Tetra Asetik Asit |
| DTPA: | Dietilentriamin Penta Asetik Asit |
| kDa: | Kilo dalton |
| LMWK: | Düşük Molekül Ağırlıklı Kininojen |
| HMWK: | Yüksek Molekül Ağırlıklı Kininojen |
| B2MG: | Beta-2 Mikroglobulin |
| RBP: | Retinol Bağlayıcı Protein |
| IGF-1: | İnsülin Like Growth Faktör-1 |
| ATP: | Adenozin Tri-Fosfat |
| GH: | Growth Hormon |
| TNF-α: | Tümör Nekrozis Faktör-Alfa |
| PEM: | Protein Enerji Malnutrisyonu |
| MAC: | Orta Kol Çevresi |
| BCM: | Body Cell Mass (Vücut Hücre Kitlesi) |
| SGA: | Subjektif Global değerlendirme |
| MAMA: | Orta Kol Kas Alanı |
| HCC: | Hepatoselüler Karsinom |
| HPS: | Hepatopulmoner Sendrom |
| HRS: | Hepatorenal Sendrom |
| PHT: | Pulmoner Hipertansiyon |
| PTZ: | Protrombin Zamanı |
| INR: | International Normalized Ratio |

TABLO DİZİNİ

Tablo-1: Kronik karaciğer hastalığı etyolojisi

Tablo-2: Kronik karaciğer hastalarında gözlenen belirti ve bulgular

Tablo-3: Modifiye Child-Pugh Sınıflaması

Tablo-4 Modifiye Child-Pugh Skorunun Değerlendirilmesi

Tablo-5: MELD Skoru-Mortalite İlişkisi

Tablo-6: Kronik Karaciğer Hastalığında Görülen Lokal ve Sistemik Komplikasyonlar

Tablo-7: Malnutrisyonun organizmada gösterdiği etkiler

Tablo-8: Kronik karaciğer hastalığında malnutrisyon nedenleri

Tablo-9: Kreatinin yapımını, atılımını ve serum kreatinin düzeyini etkileyen böbrek dışı faktörler

Tablo-10: GFH'yı etkileyen faktörler

Tablo-11: Glomerüler Filtrasyon Hızı Belirteçleri

Tablo-12: Sistatin Süper Ailesi

Tablo-13: Gruplardaki bireylerin yaş ve cinsiyetlerine göre dağılımları

Tablo-14: Gruplardaki serum böbrek ve karaciğer fonksiyon belirteçlerinin karşılaştırılması

Tablo-15: Gruplardaki fiziksel ve biyokimyasal nutrisyonel parametre ölçüm bulgularının karşılaştırılması

Tablo-16: Gruplardaki bireylerin boy, kilo, vücut kitle indeksi, BIA ölçüm bulguları, sistatin C düzeyleri ve GFH değerleri açısından karşılaştırılması

Tablo-17: Hasta grubundaki bireylerin child skorlarına göre gruplandırılması

Tablo-18: Hastaların serum böbrek ve karaciğer fonksiyon belirteçlerinin child grupları arasında ve ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırılması

Tablo-19: Hastaların fiziksel ve biyokimyasal nutrisyonel ölçüm bulgularının child grupları arasında ve ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırılması

Tablo-20: Gruplardaki bireylerin boy, kilo, vücut kitle indeksi, BIA ölçüm bulguları, sistatin C düzeyleri ve GFH değerleri açısından karşılaştırılması

Tablo-21: Hasta grubunda bakılan parametrelerin birbirleri ile korelasyonları (r)

Tablo-22: Kontrol grubunda Korelasyonları (r)

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer sirozu, etyolojisinde enfeksiyöz, toksik, otoimmün, ya da konjenital süreçlerin rol oynadığı, normal karaciğer parankiminin kaybı, parankimde bağ dokusunda artış, rejenerasyon nodüllerinin oluşması ve vasküler yapının bozulması ile karakterize, kronik, diffüz, ilerleyici bir biçimde karaciğer parankim hasarı ile seyreden bir kronik karaciğer parankim hastalığıdır (1). Kronik karaciğer hastalığı klinik olarak hepatosellüler yetmezlik ve portal hipertansiyon bulguları ile seyreden mortal bir hastalıktır (1,2). Siroz terimi ilk kez 1826 yılında Laennec tarafından ortaya atılmıştır. Eski yunanca bir terim olan scirrhus, karaciğerin otopside görülen portakal kabuğu görünümünü tanımlamak için kullanılmıştır (3).

Kronik karaciğer hastalığının seyri sırasında çeşitli nedenlerle presipite olabilen, önemli bir bölümü yaşamsal tehdit oluşturan, enerjik ve zamanında tedavileri yapılmadığı takdirde yüksek mortalite ile seyreden, bazı komplikasyonlar görülür (3). Kronik karaciğer hastalığı sırasında görülen başlıca komplikasyonlar, portal hipertansiyona bağlı gastrointestinal kanamalar, asit ve spontan asit infeksiyonları, hepatik koma, hepatosellüler karsinom (HCC), karaciğer yetmezliği, hepatorenal sendrom, pulmoner komplikasyonlar (hepatopulmoner sendrom, pulmoner hipertansiyon), infeksiyonlar, hipersplenizm ve hematolojik bozukluklar, endokrin bozukluklar (diabet, hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm), kardiyak komplikasyonlar (hiperkinetik dolaşım, arteriyel hipotansiyon) ve gastrointestinal komplikasyonlardır (peptik ülser, safra taşları) (3).

Gerek hospitalize edilen gerekse polikliniklerde değerlendirilen hastalarda malnutrisyonun tanınması ve fark edilmesi klinik komplikasyonlar ve dikkatsizlikler nedeniyle sık sık atlanmaktadır. Bu durum özellikle hospitalize edilen hastalarda hastaların yatış sürelerini, klinik prognozlarını ve tedavi maliyetini olumsuz yönde etkilemektedir (4). Bu durum özellikle kronik karaciğer hastalarında oldukça belirgin bir biçimde karşımıza çıkmaktadır. Klinik şartlarında kronik karaciğer hastalığının ağır seyri ve sık gerçekleşen diğer komplikasyonlar bu hastalarda malnutrisyonu ve onun yarattığı klinik sonuçları gölgelemekte, bu durum da tedavi başarısını olumsuz yönde etkilemektedir (4).

Bu grup hastalarda malnutrisyonun prevalansı oldukça yüksektir ve hastaların yaşam süresi ve kalitesi üzerinde olumsuz etkileri olan bir negatif prognostik faktördür (4). Özellikle terminal dönem kronik karaciğer hastalarında %70-100 oranında protein enerji malnutrisyonu gözlenmektedir (5). Protein kalori malnutrisyonu kronik karaciğer hastalarında etyolojik neden ne olursa olsun oldukça sık gözlenir (5). Kronik karaciğer

hastalarında günümüzde artan tedavi olanakları ve karaciğer transplantasyonu sıklığının artması nedeni ile bu hastalarda malnutrisyonun saptanması, önlenmesi ve malnutrisyon gelişmiş ise agresif tedavisi oldukça büyük önem kazanmıştır (6). Kronik karaciğer hastalığında özellikle transplantasyon alıcı adayları olan terminal dönem hastalarda nutrisyonel durumun doğru değerlendirilmesi, doğru ölçümlerin yapılması hastalığın prognozunun kötüleşmemesi ve transplantasyona hazırlık açısından önemli bir yer tutar (5). Malnutrisyon, günümüzde kronik karaciğer hastalarının transplantasyon operasyonunu kaldırabilmesini ve transplantasyon sonrası sağkalımlarını direkt etkileyen majör bir faktör olarak kabul edilmektedir (5). Kronik karaciğer hastalığında özellikle orta ve ileri evre hastalarda malnutrisyona bağlı kas kitlesinde azalma, bu hastalarda böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede kas kaynaklı olan kreatininin güvenilirliğinin sorgulanması ihtiyacını doğurmaktadır. Kreatininin diğer bir dezavantajı da tubuler sekresyona uğramasıdır (5).

Sistatin-C 122 aminoasitten oluşan, 13 kDa molekül ağırlığına sahip, non-glikozile peptidli bir endojen serin proteaz inhibitörüdür ve ilk kez 1961'de J. Clausen tarafından insan serebrospinal sıvısında bir protein olarak saptanmıştır (7,8). Bir housekeeping gen ürünü olup tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilebilir. Zaman içerisinde yapılan çalışmalar sistatin ailesi ve özellikle sistatin C hakkında yeni bilgileri ortaya çıkarmış, bu molekülün kreatinin gibi glomerüler filtrasyona uğrayan, ancak tubuler sekresyona uğramayan bir molekül olduğu keşfedilmiştir. Yapılan ardışık çalışmalarda sistatin C' nin kreatininin aksine böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kas kitlesinden bağımsız ve GFR' daki en küçük değişikliklere bile duyarlı bir marker olarak, glomerüler filtrasyon hızı ve dolayısıyla böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabileceği saptanmıştır (7,8,9).

Biz de yukarıdaki bilgiler ışığında yaptığımız çalışmamızda BÜTF ANKARA hastanemiz gastroenteroloji bölümüne başvuran kronik karaciğer hastalarında fiziksel ölçümler, biyokimyasal beslenme parametrelerini kullanıp, bu hastalarda bilinen böbrek fonksiyon testleri ile serum sistatin C düzeylerini karşılaştırarak, kronik karaciğer hastalığında malnutrisyonun sıklığını, malnutrisyonun kas kitlesi, biyokimyasal parametreler ve böbrek fonksiyonları üzerine etkilerini, ayrıca bilinen böbrek fonksiyon testi yöntemleri ile sistatin C' nin kronik karaciğer hastalarında böbrek fonksiyonlarını değerlendirmesinde güvenilirliklerini inceledik.

II.GENEL BİLGİLER

1. KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI

1.1. ETYOLOJİ

Kronik karaciğer hastalığı tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de sağlık, ekonomik, sosyal sorunlar ve ölümlere yol açan kronik hastalıkların başında gelmektedir (3). Hastalığın nedeni sosyo-ekonomik ve kültürel farklılıklara göre değişkenlik gösterir (3). Genel olarak bakıldığında kronik karaciğer hastalığı etyolojisinde viral hepatit virüsleri ve alkol açık farkla önde gitmektedir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde aşırı alkol kullanımına bağlı olarak karşımıza çıkarken, Türkiye' nin de içerisinde olduğu az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en sık kronik viral hepatit zemininde gelişmektedir (3).

Bunların dışında kalıtsal metabolik hastalıklar, hepatik venlerdeki tıkanıklık da siroza neden olabilir. Tüm bu klinik ve laboratuvar araştırmalarına rağmen nedenin ortaya konulamadığı bir grup hasta vardır ki bu hastaların durumları idiyopatik siroz ya da kriptojenik siroz olarak isimlendirilir (3). Tablo 1' de kronik karaciğer hastalığına yol açabilecek nedenler sınıflandırılarak sıralanmıştır:

Tablo-1: Kronik karaciğer hastalığı etyolojisi (3)

| | |
|---|--|
| <p>A- KANITLANMIŞ NEDENLER</p> <p>1- KRONİK HEPATİTLER</p> <p>a. Viral hepatitler (B, C, D)</p> <p>b. Otoimmün hepatitler</p> <p>2- ALKOL</p> <p>3- BİLİYER HASTALIKLAR</p> <p>a. Primer Biliyer Siroz</p> <p>b. Primer Sklerozan Kolanjit</p> <p>c. Sekonder Biliyer Siroz</p> <p>d. Diğer kolestatik Hastalıklar (Biliyer Atrezi, Caroli Hastalığı v.b.)</p> <p>4-KALITSAL METABOLİK NEDENLER</p> <p>a. Hemokromatozis</p> <p>b. Alfa-1 Antitripsin Eksikliği</p> <p>c. Wilson Hastalığı</p> <p>d. Kistik Fibrozis</p> <p>e. Glikojen Depo Hastalıkları</p> <p>f. Galaktozemi</p> <p>g. Herediter Tirozinemi</p> <p>h. Herediter Fruktöz İntoleransı</p> <p>ı. Herediter Hemorajik Telenjektazi</p> <p>i. Abetalipoproteinemi</p> <p>j. Porfirialar</p> <p>k. Byler' s Hastalığı</p> <p>5-İLAÇLAR VE TOKSİNLER</p> | <p>6-VENÖZ ÇIKIŞ OBSTRÜKSİYONU</p> <p>a. Budd-Chiari Sendromu</p> <p>b. Veno-Okluzif Hastalık</p> <p>c. Konjenital Web Lezyonu</p> <p>7- KALP YETMEZLİĞİ</p> <p>a. Kronik Sağ Kalp Yetmezliği</p> <p>b. Triküspit Kapak Yetmezliği</p> <p>c. Konstriktif Perikardit</p> <p>8-İNTESTİNAL BYPASS OP</p> <p>a. Jejuno-ileal bypass</p> <p>b. Gastroplasti</p> <p>9-DİĞER NEDENLER</p> <p>a. Sifiliz</p> <p>b. Sarkoidoz</p> |
| | <p>B- KANITLANMAMIŞ NEDENLER</p> <p>1-Viral Hepatit G</p> <p>2-Şistozomiazis</p> <p>3-Mikotoksinler</p> <p>4-Malnutrisyon</p> <p>5-Obezite</p> <p>6-Diyabetes Mellitus</p> <p>7-Non-Alkolik Steatohepatit</p> |
| | <p>C- NEDENİ BİLİNMEYENLER</p> <p>1-Kriptojenik (İdiyopatik)</p> <p>2-İndian Çocukluk Çağı Sirozu</p> |

1.2. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

Siroza ilerleyen tüm kronik karaciğer hastalarında ortak histopatolojik bulgular hepatik fibrozis ve nodüler rejenerasyondur. Bununla birlikte kronik karaciğer hastalarının çoğunluğunda ortak klinik bulgular vardır. Bazı semptomlar hastalığın kompensasyon

durumuna göre farklılıklar gösterebilir. Hastaların önemli bir kısmının tanısı asit ve sarılık ortaya çıktıktan yani dekompanseasyon oluştuğundan sonra konulabilmektedir. Daha küçük bir bölümünde ise tanı, tesadüfen başka nedenlerle yapılan muayene ve testler sırasında saptanan bulguların irdelenmesi ile konulmaktadır. Kronik karaciğer hastalığının ileri evrelerinde klinik bulgulara bakılarak etyolojik nedenleri ayırabilmek, yukarıda örnekleri verilen bazı koşullar dışında oldukça güçtür. Burada hastanın öyküsü ve fizik muayene bulguları ayırıcı tanıda yararlı olabilir (3).

Tablo-2. Kronik karaciğer hastalarında gözlenen belirti ve bulgular (3)

| SEMPTOMLAR | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> -Halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük -Hafif ateş -İştahsızlık, kilo kaybı, malnutrisyon -Bulantı, kusma -Kas krampları ve ağrıları -Kaşıntı -Kilo artışı -Ödem, asit | <ul style="list-style-type: none"> -Spontan kanamalar (dişeti, burun kanamaları, ekimozlar) -Erkeklerde jinekomasti, testiküler atrofi, impotans, kıllanmada azalma -Cinsel davranış değişiklikleri, libido azalması |
| FİZİK MUAYENE BULGULARI | |
| <ul style="list-style-type: none"> -Cheilitis -Dilde papiller atrofi -Palor, ikter, ekimoz, pigmentasyon artışı -Parotis bezinde büyüme -Spider anjiomalar -Palmar eritem -Temporal atrofi, kas atrofileri, adipoz doku kaybı -Ellerde tenar ve hipotenar atrofi -Beyaz tırnak, çomak parmak, Dupuytren kontraktürü | <ul style="list-style-type: none"> -Jinekomasti, testiküler atrofi -Siyanoz, dispneik solunum -Ödem, asit, splenomegali -Pigmentasyon artışı |

1.3. HASTALIĞIN EVRE VE PROGNOZUNUN BELİRLENMESİ

Kronik karaciğer hastalığında en yaygın olarak kullanılan araç Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıflamasıdır. İlk kez 1964 yılında Child ve Turcotte tarafından ileri sürülen bu skorlama sistemi başlangıçta porto-kaval şant cerrahisi ile ilişkili operatif mortalitenin

gösterilebilmesi amacıyla kullanılmıştır. Pugh tarafından 1973 ' te ileri sürülen ve kabul gören modifiye hali ile bu skora sistemi günümüzde kronik karaciğer hastalığında prognozun saptanabilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Modifiye halinde hastanın beslenme durumunun yerini serum albumin düzeyi almıştır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar ileri evre kronik karaciğer hastalığında CTP sınıflamasının hastalardaki yaşam beklentisini saptayabileceğini göstermektedir. Child skoru en az 5, en çok 15 olabilir. CTP skoru 10 ve üzerinde olan hastaların 1 yıl içerisinde kaybedilmeleri olasılığı yaklaşık %50 kadardır. Tablo 3 ve 4 ' de Child-Turcotte-Pugh sınıflaması ve bu sınıflamaya göre tahmini 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları belirtilmiştir (2,3).

Tablo-3: Modifiye Child-Pugh Sınıflaması

| Parametre | 1 puan | 2 puan | 3 puan |
|---------------------------------|------------------------|--|--|
| Asit | Yok | Hafif | Orta ve Üzeri (Refrakter) |
| Bilirubin (mg / dl) | <2 | 2-3 | >3 |
| PSK ' de Bilirubin (mg / dl) | <4 | 4-10 | >10 |
| Albumin (g / dl) | >3,5 | 2,8-3,5 | <2,8 |
| PTZ Uzaması (INR) (saniye) | <4 sn. veya INR<1,7 | 4-6 sn. veya INR=1,7-2,3 | >6 sn veya INR>2,3 |
| Ensefalopati | Yok | Evre 1-2 (veya tedavi ile suprese) | Evre 3-4 (veya Refrakter= Tekrarlayan 2 ve üzeri) |

Tablo-4 Modifiye CTP Skorunun Değerlendirilmesi

| Puan | Child Derecesi | KC Rezervinde Azalma | 1 yıllık sağkalım | 2 yıllık sağkalım |
|----------|----------------|-------------------------|----------------------|----------------------|
| 5-6 puan | Child-A | %30 | %100 | %85 |
| 7-9 puan | Child-B | %50 | %81 | %57 |
| 10-15 | Child-C | %90 | %45 | %35 |

Kronik karaciğer hastalığında kullanılan bir diğer prognoz belirleyici sistem, 2002 yılından itibaren ilk olarak Amerika Birleşik Devletlerinde kullanılmaya başlayıp kısa sürede tüm dünyada kabul gören MELD (Model for End Stage Liver Disease) skora sistemidir. Bu skora sisteminde özel olarak geliştirilen bir formül ile hastaların kreatinin, INR ve bilirubin değerleri kullanılmakta ve belirlenen skora göre prognoz, tahmini olarak öngörülmektedir. MELD skoru hesaplanması;

MELD=3,78x[LogeBil(mg/dl)]+9,57x[LogeS.Cre(mg/dl)]+11,2x[LogeINR]+6,43 formülü ile yapılır. MELD skoru maksimum 40 olabilir. 40 ‘ tan büyük olursa da 40 kabul edilir. MELD skoru hesaplanan kronik karaciğer hastası aynı zamanda akut veya kronik böbrek yetmezliğine sahipse ya da son bir haftada 2 veya daha fazla kere hemodiyalize girmişse serum kreatinin düzeyi 4,0 mg/dl olarak alınır. MELD skorunda kullanılan parametrelerden herhangi biri 1 ‘ in altında ise 1,0 olarak alınır. MELD skoruna göre hastalarda beklenen 3 aylık mortalite oranları tablo-5 ‘ de gösterilmiştir (23).

Tablo-5: MELD Skoru-Mortalite İlişkisi

| MELD SKORU | 3 AYLIK MORTALİTE |
|------------|-------------------|
| ≥40 | % 100 |
| 30-39 | % 83 |
| 20-29 | % 76 |
| 10-19 | % 27 |
| <10 | % 4 |

Genel olarak kronik karaciğer hastalığı dekompanse hale geldikten sonra 5 yıllık sağkalım oranı %7-10 aralığındadır. Kompanse kronik karaciğer olgularında da yıllık dekompanse gelişme oranı %10 kadardır. Dekompansasyon tanısı konan hastaların önemli bir kısmı ilk 3 yıl içerisinde kaybedilmektedir (2,3).

1.4. KOMPLİKASYONLAR

Kronik karaciğer hastalığının seyri sırasında çeşitli nedenlerle presipite olabilen, önemli bir bölümü yaşamsal tehdit oluşturan, enerjik ve zamanında tedavileri yapılmadığı takdirde yüksek mortalite ile seyreden, bazı komplikasyonlar görülür (3). Tablo-6 ‘ da kronik karaciğer hastalığında görülebilen komplikasyonlar sıralanmıştır.

Günümüzde yapılan birçok araştırma sonucunda kronik karaciğer hastalığında görülen komplikasyonların büyük kısmının fizyopatolojik mekanizmaları kısmen de olsa aydınlatılmış ve yeni tedavi modaliteleri geliştirmeye başlanmıştır. Kronik karaciğer hastalarında mevcut koşullarda, özellikle de ileri evrede olup transplantasyon ihtiyacı doğan hastalarda, komplikasyonların sık ve şiddetli bir biçimde gelişmesi, hastalarda araya giren bu komplikasyonların hızlı tanı ve agresif tedavisini gerekli kılmaktadır. Özellikle transplantasyon alıcı adayları olan, terminal dönem kronik karaciğer hastalarında klinik bulgular ve sık gelişen komplikasyonlar nedeni ile malnutrisyon çoğu klinisyen tarafından erken fark edilememekte, hatta malnutrisyona diğer komplikasyonlar kadar önem verilmemektedir.

Tablo-6: Kronik Karaciğer Hastalığında Görülen Lokal ve Sistemik Komplikeasyonlar (3)

| |
|--|
| 1-Portal Hipertansiyona Bağlı Komplikeasyonlar |
|--|

| |
|---|
| a.Gastrointestinal sistem kanamaları (Özafagus varis kanamaları ve diğerleri) |
| b.Asit ve spontan asit infeksiyonları (spontan bakteriyel peritonit) |
| 2-Hepatik Ensefalopati |
| 3-Hepatoselüler Karsinom (HCC) |
| 4-Karaciğer Yetmezliği |
| 5-Hepatorenal Sendrom (HRS) |
| 6-Pulmoner Komplikasyonlar |
| a.Hepatopulmoner Sendrom (HPS) |
| b.Pulmoner Hipertansiyon (PHT) |
| c.Hepatik Hidrotoraks |
| 7-İnfeksiyonlar |
| 8-Hipersplenizm, splenomegali |
| 9-Hematolojik Bozukluklar (Anemi, lökopeni, trombositopeni vb.) |
| 10-Endokrin Bozukluklar (DM, hipoglisemi, feminizasyon, hipogonadizm) |
| 11-Kardiyak Komplikasyonlar (Hiperkinetik dolaşım, arteriyel hipotansiyon) |
| 12-Gastrointestinal Komplikasyonlar (Peptik ülser, safra taşları vb.) |
| 13-Malnutrisyon |
| 14-Osteoporoz |

2. KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI VE MALNUTRİSYON

Malnutrisyon, kronik hastalığa sahip hastalarda hastanın yaşam süresi ve kalitesi, tedavi uyumu ve tedavi başarısını olumsuz yönde etkileyen önemli bir parametredir. Özellikle hastanede yatan hastalarda malnutrisyon, tedaviye yanıtı geciktirmekte, bu süreçte hastalarda infeksiyon v.b. araya giren yeni sorunların ortaya çıkışına zemin hazırlamakta, hastaların hastanede yatış süresinin uzamasına yol açmakta ve dolayısıyla tedavi maliyetlerinin artmasına neden olmaktadır (4,23). Bu nedenle malnutrisyonun önlenmesi, eğer gelişmiş ise hızlı fark edilip, agresif bir biçimde tedavisi özellikle kronik hastalarda tedavinin olmazsa olmaz bir unsurudur (23). Malnutrisyonun organizmada neden olduğu primer ve seconder olumsuz etkiler tablo-7 ' de gösterilmiştir.

Tablo-7: Malnutrisyonun organizmada gösterdiği etkiler

| A-PRİMER ETKİLERİ | B-SEKONDER ETKİLERİ |
|-------------------|---------------------|
|-------------------|---------------------|

| | |
|------------------------------------|-------------------------------------|
| 1-İmmün yanıtta yetersizlik | 1-Morbiditede artış |
| 2-Enfeksiyonlara eğilimin artması | 2-Mortalitede artış |
| 3-Yara iyileşmesinde gecikme | 3-Hastanede kalış süresinin uzaması |
| 4-Hipoproteinemi | 4-İyileşme döneminin uzaması |
| 5-Barsak motilitesinde azalma | 5-Maliyeleri artması |
| 6-Kas zayıflığı | |
| 7-Solunum fonksiyonlarında azalma | |
| 8-Dolaşım sisteminde yetersizlik | |
| 9-Böbrek fonksiyonlarında bozukluk | |

Günümüzde mevcut tıbbi bilgiler ışığında, malnutrisyonun gerek alkolik gerekse non-alkolik kronik karaciğer hastalığında yaygın olarak gözlenen, hastalığın şiddeti artıp evresi ilerledikçe daha yaygın ve şiddetli saptanan bir bulgu olduğu, yapılan bir çok klinik araştırma ile defalarca kanıtlanmıştır. Malnutrisyon ilk olarak Child-Turcotte sınıflamasında portokaval şant cerrahisi olan sirozlu hastalarda mortalite riskini tahmin etmede bir parametre olarak kullanılmıştır. Sonraki yıllarda yapılan çok sayıda çalışma ile malnutrisyonun gerek kronik karaciğer hastalığında, gerekse abdominal cerrahi sonrası medikal tedavi alanlarda prognostik bir değer olduğu ispatlanmıştır (24).

2.1. KRONİK KARACİĞER HASTALARINDA NUTRİSYONEL DEĞERLENDİRME ve MALNUTRİSYONUN ÖNEMİ

Kronik karaciğer hastalığında özellikle pre-transplant dönemde olan, terminal dönem hastalarda nutrisyonel durumu değerlendirmek için geliştirilen ve tüm dünyaca kabul gören, spesifik ve gold standart bir yöntem henüz yoktur (6). Kronik karaciğer hastalarında tam bir nutrisyonel değerlendirmenin sıvı retansiyonu, hipoproteinemi ve diğer bir takım komplikasyonlar nedeni ile zor ve geniş kapsamlı bir işlem olduğu yapılan çalışmalarla ispatlanmıştır. Nitekim kronik karaciğer hastalığı tek başına, karaciğerde sentezlenen retinol bağlayıcı protein, transferin, albumin, prealbumin gibi nutrisyonel durumu yansıtan plazma proteinlerinin sentezinde azalmaya ve immün sistemde yetersizliğe, nutrisyonel duruma bakılmaksızın yol açmaktadır (24).

Kronik karaciğer hastalığında prognozu düzelten temel ve en etkin tedavi karaciğer transplantasyonudur. Akut fulminan hepatik yetmezlikle gelen hastalar dışında, karaciğer transplantasyon adayları olarak başvuran hastalarda çoğunlukla malnutrisyon ile prezentasyon mevcuttur ve nutrisyonel bulgular genelde hepatik yetmezlik bulgularından önce gelişir.

Kronik karaciğer hastalarında primer ve sekonder nedenlere bağlı malnutrisyon nedeni ile bu hastaların gerek transplantasyon, gerekse diğer cerrahi operasyonları ve bu operasyonların sonrasındaki post-operatif dönemde ortaya çıkabilecek komplikasyonları kaldırmaları oldukça güçtür (6).

Kronik karaciğer hastalığında sık görülen protein enerji malnutrisyonu (PEM), infeksiyonlar, ensefalopati, asit gelişimi, varis kanaması gibi komplikasyonlarla yakın ilişkilidir (6,29). PEM aynı zamanda karaciğer transplantasyonu sonrası greft survival' ı prognozunda önemli bir belirteçtir (6,27).

Kronik karaciğer hastaları hastalık süresince sıklıkla, elektif veya acil cerrahi operasyon ihtiyacı duyabilirler. Kronik karaciğer hastalarında kolelithiazis, umbilical herni, peptik ülser ve komplikasyonları (kanama, perforasyon v.b.) ve gastrointestinal maligniteler diğer popülasyona göre daha sık gözlenir ve genelde cerrahi gerektirir. Bunların dışında kronik karaciğer hastalığının bizzat kendisine bağlı komplikasyonlar (kontrol edilemeyen özafagus varis ve diğer gastrointestinal bölge kanamaları, portal hipertansiyon, hepatoselüler karsinoma) nedeni ile hastalarda sık sık cerrahi endikasyonlar doğmaktadır. Yapılan çalışmalarda kronik karaciğer hastalarının yaklaşık %10' unda, hayatlarının son 2 yıllık sürecinde en az 1 kez herhangi bir nedenle cerrahi gereksinimi doğduğunu göstermektedir (27).

Mevcut tabloya eklenen infeksiyonlar, kanamalar, renal problemler ve multi sistem organ yetmezlik tabloları, hastaların geçirdiği transplantasyon ve diğer cerrahi prosedürlerin sonuçlarını ve başarılarını belirgin olarak olumsuz yönde etkilemektedir. Anestezi ve cerrahi işlemlerin kronik karaciğer hastalarında dekompanse edilebilir etkileri olduğu zaten bilinmektedir. Sirotik hastalarda torasik ve genitoüriner sistem cerrahileri, abdominal cerrahiden daha düşük risklidir (27,28). Bununla birlikte acil müdahale gerektiren işlemler ,elektif cerrahi işlemlere göre daha yüksek mortaliteye sahiptir.

Kronik karaciğer hastalarında yüksek cerrahi komplikasyon ve mortalitenin başlıca nedenleri hastalığın ciddiyet düzeyi ve bu hastalarda sık gözlenen malnutrisyondur. Protein enerji malnutrisyonu zemininde artış gösteren infeksiyonlar, sıvı retansiyonu, sütür hattında bozulmalar ve yara iyileşmesinde gecikmeler cerrahi mortaliteyi arttıran diğer nedenlerdir. Yine bu hastalardaki ciddi malnutrisyon cerrahi operasyon iyi sonuçlandırılrsa da, post-operatif komplikasyonları arttırarak cerrahi mortaliteyi arttırmaktadır (27,28). Transplantasyon merkezlerince yapılan pek çok çalışmada, transplantasyon öncesi hastaların nutrisyonel durumlarının uygun ve doğru biçimde değerlendirilmesi sonucu yapılan nutrisyonel desteklerin, transplantasyon öncesi ve sonrası görülen infeksiyonların

önlenmesi veya azaltılmasında, post-transplant dönemde yara iyileşmesinin hızlanmasında ve besin depolarının dolmasında önemli faydalar gösterdiği ispatlanmıştır (5).

Kronik karaciğer hastalığında nutrisyonel durumun değerlendirilip, malnutrisyonun ve düzeyinin belirlenmesi için; basit aletlerle yapılabilecek kolay uygulanabilir ölçümler ve bunların yanı sıra, son yıllarda yapılan çalışmalarda nutrisyonel durumu saptama ve malnutrisyonu belirlemede başarılı sonuçlar veren yeni ve gelişmiş bazı teknikler kullanılabilir. Vücut kitle indeksi (body mass index=BMI), triceps deri kalınlığı, üst orta kol çevresi, vücut ağırlığı ölçümleri yapılarak nutrisyonel durum hakkında fikir edinilebilir.. Yine de kronik karaciğer hastalarında özellikle dekompanseasyon geliştikten sonraki dönemde sıvı retansiyonu ve asit nedeni ile bu parametrelerin yanlış sonuçlar vermesi olasıdır. Non-invazif hasta başı yöntemlerin kullanımının kısıtlayıcı bazı özellikleri olabilir. Üst orta kol çevresi ve triceps deri kalınlığı genellikle beslenme dışı faktörlerden etkilenmezler. Ayrıca kronik karaciğer hastalarında ödem genelde üst extremitelerde az toplandığından, doğru olarak ölçüldüklerinde, sirozlu hastaların nutrisyonel durumu hakkında tama yakın doğru bilgiler verebilirler. Vücut kompartmanlarının ölçümü nutrisyon durumunu belirlemek için uygun olabilir ama pahalı ve kompleks teknikler gerektirdiği için kullanımı sınırlıdır (24,25). Buna karşılık geleneksel nutrisyon değerlendirme modeli ucuz, basit ve doktorlar, öğrenciler, hemşireler, diyetisyenler tarafından anlaşılabilir olduğu için daha sık kullanılır. Sonuçlar farklı metodlarla çalışıldığında nutrisyon durumunu belirlemek için daha yararlı bilgiler alınabilir.(30) Bu metodlarla yapılan ölçümlerde kişiden kişiye farklı sonuçlar elde etme olasılığı olsa da, klinik pratikte geniş hasta gruplarının nutrisyonel açıdan taranmasında hala en uygun yöntemler olarak görünmektedirler (4,24,25).

Bioelektriksel impedans ve dual X ray absorpsiometri gibi yöntemlerin yapılan çalışmalar sonucunda vücut yağ, kas ve sıvı oranlarını belirleyerek, ideale yakın ölçümler yaptıkları saptanmıştır. Yine de bu ölçüm tekniklerinin klinik pratikte günümüzde geniş hasta popülasyonlarına uygulanması pek mümkün görünmemektedir (4,24).

İleri evre kronik araciğer hastalığında asit ve ödeme bağlı olarak kaşeksi genellikle maskelenir. Bu nedenle bu hastalarda nutrisyonel durumun saptanıp, malnutrisyonun belirlenmesinde bioimpedans analizi veya dualfon X-Ray absorpsiometrisi gibi gelişmiş yöntemler son yıllarda belli merkezlerde yavaş yavaş klinik uygulamaya girmeye başlamıştır. Bu yöntemler yapılan birçok klinik çalışmada malnutrisyonun saptanmasında üstünlüklerini ispatlamışlardır. Bununla birlikte günümüzde, üst kol deri kalınlığı, kol

çevresi gibi ölçüm yöntemleri sirozlu hastalarda nutrisyonel durumun değerlendirilmesinde tekrarlanabilir, kolay uygulanabilir değerli yöntemler olmayı sürdürmektedir (4,24,25).

Bu hastalarda yapılan son yıllarda yapılan nutrisyonel çalışmalar, kas gücü ölçümünün, nutrisyonel durumu değerlendirmedeki potansiyel değeri üzerine odaklanmıştır ve kas gücü ölçümünün iyi klinik sonuçlar vereceği gösterilmiştir (24).

Sirozlu 1400 ‘ den fazla hastada yapılan çok merkezli İtalyan çalışmasında antropometrik ölçüm metodları kullanılarak, hastalarda boy ile ilişkili düşük vücut ağırlığı prevalansı sadece % 5 olarak bulunmuştur, fakat hastaların % 20’ sinde vücut ağırlığının %10 ’ undan fazla yeni oluşmuş kilo kaybı gelişmiş olduğu görülmüştür. Burada ölçümler orta kol kas alanı (MAMA) ya da orta kol yağ alanı ile yapılmıştır. Toplam hastaların %30’ undan fazlasında malnutrisyon görülmüştür. Aynı çalışmada, hafif hastalık durumunda bile (child A) hastaların %25’ inde malnutrisyon tespit edilmişken, child C grubu hastalarda bu oranın %50-60 aralığına yükseldiği saptanmıştır. Bu çalışmanın takibinde child A ve B grubunda olan sirotik hastalarda hayatta kalmanın MAMA ile ilişkili olduğu, fakat child C grubunda bu ilişkinin olmadığı, bu nedenle nutrisyonel durumun daha iyi prognoz için önemli olduğu öngörülmüştür.(6,27) Diğer bir çalışmada MAC’ ın (orta kol çevresi) sağ kalım ile ilişkili bağımsız faktör olduğu ve child-pugh skorlaması ile kombine edildiğinde prognostik iyiliği kanıtladığı tespit edilmiştir. Tüm vücut nötron aktivasyon analizi ile yapılan bir çalışmada, child- A sınıfındaki hastalarda tüm vücut nitrojen içeriğinin azaldığı gösterilmiştir ki, bu metod nutrisyon durumunu ölçmede altın standart olarak kabul görmektedir. Çok daha yeni bir çalışmada total vücut suyu ve ekstrasellüler sıvı ölçümlenerek elde edilen vücut hücre kitlesi (BCM= body cell mass) hesaplanmış ve child- A grubundaki hastalarda BCM ’ nin azaldığı görülmüştür. Child-A sınıfındaki MAC ile ölçüm yapıldığında bozulmuş nutrisyon durumu saptanan (malnutrisyonlu) hastalarda, hastaların %34’ünde günlük enerji alımının azaldığı (30 kkal/kg/ gün) ve %48 ’ inde protein alımı azlığı (1 gr /kg/gün) gösterilmiştir (25).

Kronik karaciğer hastalarında daha önce yapılan çalışmalarda bozulmuş beslenme durumu klinik prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Child-A grubu hastalarda subjektif global değerlendirme (SGA) ya da el kavrama gücünün ölçümleri yapılmış, her ikisi ile de malnutrisyon ile uyumlu olan hastalarda, bir yıl içinde major komplikasyon ve ölümlerde artış olduğu gösterilmiştir. Çalışmaların çoğu hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak nutrisyonel durumun daha da bozulduğundan bahseder, ancak hafif hastalığın klinik sonuçları ile ilişkili beslenme problemleri her zaman daha değerli olmuştur. Çünkü ileri evre hastalarda araya giren şiddetli komplikasyonlar, sıvı retansiyonu sonucu asit ve ödem

gelişiminin artışı, malnutrisyonun rutin yöntemlerle net olarak saptanmasını güçleştirmektedir. Ekstra olarak diğer pek çok çalışmada alkol, virüs, kriptojenik siroz gibi etiyojolojiye sahip farklı karaciğer hastalıklarında, malnutrisyonun prevelansı ya da yarattığı fonksiyonel bozukluklar farklılık göstermemektedir. Yukarıda bahsedilen farklı klinik sonuçlara ilave olarak nutrisyonel durum fizyolojik fonksiyonların yetersizliği ile ilişkilidir. Diz ve dirsek kas kuvvetinde azalma olduğu, sirotik hastalarda tanımlanmıştır ve bu durum yağsız vücut kitlesi ile ilişkili bulunmuştur. Malnutrisyon karaciğer sirozunda aynı zamanda immün yetersizlik ile de ilişkilidir (örneğin deri testinde anerji, sık tekrarlayan infeksiyonlar, antibiyotik tedavisine yetersiz yanıt gibi), fakat immün yetersizlik ile karaciğer fonksiyonları arasındaki bağımsız ilişki, nutrisyonel durum ile ilişkili olarak açıkça araştırılmamıştır. Sadece bir çalışmada malnutrisyonun child evrelemesi, hastalığın şiddetinde artış ve immün yetersizlik ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmada malnutrisyondaki artış ve anerji birbirine paralel bulunmuştur. Sirotik hastalarda malnutrisyon mental fonksiyonları da bozabilir. Bu durumun saptanmasından sonra bu hastalarda aromatik aminoasitlerin diyetle arttırılmasının katkıda bulunduğu endojen proteinlerin parçalanmasındaki artış nedeni hepatik ensefalopati sıklığının arttığını savunan görüş ve yayınlar da vardır. Bununla birlikte hastalarda nutrisyonel durum ile hepatik ensefalopati arasındaki ilişki olasılığı henüz incelenmemiştir. Sirotik hastalarda sıvı toplanması (asit, ödem) nedeni ile BMI (vücut kitle indeksi) ile nutrisyonel durumun takibi güvenilir değildir. Bu sıvı toplanması olan hastalar için klinikte özellikle terminal dönem transplantasyon adayları hastalarda ciddi problem oluşturmaktadır. Çoğu hastada asit miktarı tesbit edilip toplam vücut ağırlığından çıkarılmaktadır. Düşük BMI' e sahip hastalarda malnutrisyon mevcuttur. BMI 'e alternatif olarak Bioimpedans elektriksel analizi (BIA) ya da diğer sofistike metodlar önerilmektedir. Nutrisyon durumunu belirlemede, SGA ya da antropometrik yöntemlerin basit metodlar olduğu vurgulanmalıdır. Düşük MAC ve düşük el kavrama kuvvetinin birbiri ile kombine edilmesi düşük BCM' li (izotop dilüsyonu ile hesaplanmış olarak) hastaları tanımlamada yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. BCM, SGA ile ilişkili değildir. Bu durum MAC' in basit ölçüm teknikleri ve el kavrama kuvveti ölçümü ile kombine edilmesinin BCM' i yansıtmada daha iyi olduğunu göstermektedir (25).

2.2. KRONİK KARACİĞER HASTALIĞINDA MALNUTRİSYONUN ETYOLOJİ VE FİZYOPATOLOJİSİ

Kronik karaciğer hastalığında malnutrisyon fizyopatolojisi multifaktöriyel, oldukça karmaşık ve kompleks bir yapıya sahiptir (24). Kronik karaciğer hastalarında gözlenen

protein enerji malnutrisyonu (PEM), klinikte sıklıkla halsizlik, yorgunluk, güçsüzlük, çabuk yorulma, kilo kaybı ve iştahsızlık gibi semptomlarla kendini gösterir. Prevelansı etyolojiden bağımsızdır. Alkolik ve non-alkolik sirozlularda hemen hemen aynı oranda görülmektedir (6,24,30,31,32).

Su ve tuz kısıtlaması nedeni ile yetersiz alınan besinlere bağlı olarak, bu hastalarda yetersiz kalori alımı söz konusudur (6). Sağlıklı insanlarda glikojen depoları 36-48 saatlik bir açlık boyunca beynin glukoz ihtiyacını karşılayacak düzeyde bulunur. Kronik karaciğer hastalarında ise glikojen rezervi sadece 6-8 saatlik bir açlık süresince glukoz düzeyini koruyacak seviyededir. Bu durum da protein katabolizmasında artış, ortaya çıkan aminoasitlerin glukoneogeneze substrat olarak kullanılıp glukozla dönüştürülmesi ve yağların acil enerji kaynağı olarak seçilip, organizma tarafından hızla yakılması ile sonuçlanan bir sürecin başlamasına yol açar. Sonuçta karaciğer glikojen rezervindeki yetersizlik açlığa çok benzeyen bir metabolik durumun ortaya çıkmasına neden olur. Yapılan çeşitli çalışmalarda bir gece boyunca kısa süre aç bırakılan sirozlu hastalarda, gece yemek yiyip aç kalmayan sirozlu hastalara göre protein sentezinde anlamlı azalma saptanmıştır (24).

Son dönem kronik karaciğer hastaları genelde vitamin ve eser element eksikliklerinin sık görüldüğü hastalardır (6,25). Alkolik sirozlu hastalarda özellikle folat, pridoksal-5-fosfat(vitamin B6 koenzimi) gibi vitaminlerin eksiklikleri yaklaşık %70 hastada mevcuttur (6,33).

Alkolik ve kronik hepatit C' ye bağlı sirozlularda tiamin seviyeleri genellikle oldukça düşüktür ve sonuçta Wernicke-Korsakoff sendromu ve Beriberi Kardiyomyopatisi gelişme riski bu grup hastalarda artmıştır (6). Erken ve ileri evre kronik karaciğer hastalığında vitamin A eksikliği de ciddi bir problemdir ve bu hastalarda vitamin A depolarındaki yetersizlik bazen infertilite veya gece körlüğüne yol açabilir. Bu hastalarda A vitamini replasmanı yapılırken dozların iyi ayarlanması gerekir. Çünkü yüksek doz A vitamini ile replasman yapılan hastalarda polar retinoid bileşiklerinin hepatotoksik etki gösterip, apoptozis ve fibrinogenesi indükleyerek karaciğer hasarı yapabilecekleri gösterilmiştir (6).

,Karaciğer vücudun en büyük ve en önemli metabolik organıdır. Karbonhidrat, lipid, protein, vitamin ve eser elementlerin metabolizmalarında temel rollere sahiptir. Karaciğer ayrıca immün sistemin de önemli bir parçasıdır. Kronik karaciğer hastalığında malnutrisyonun bir çok nedeni vardır. Bazıları karaciğer hasarına yol açan altta yatan nedene bağlı iken, bazıları da karaciğer hastalığının tipine bağlı olmaksızın karaciğer

fonksiyonlarında azalmaya yol açar. Tablo-8’ de kronik karaciğer hastalığında malnutrisyonun bilinen nedenleri sıralanmıştır.

Tablo-8: Kronik karaciğer hastalığında malnutrisyon nedenleri (6)

| |
|--|
| <p>1-DİETLE ALIM EKSİKLİĞİ</p> <p>a) İştahsızlık, bulantı, kusma,</p> <p>b) Erken tokluk hissi: Tat anormallikleri, yemeklerin protein ve tuz kısıtlamaları nedeni ile tatsız olmaları</p> <p>c) Reflü Hastalığı: Asit, anormal barsak motilitesi</p> |
| <p>2-MALABSORBSİYON</p> <p>a) Pankreatik yetmezlik</p> <p>b) Kolestaz: Yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E, K) emilememesi</p> <p>c) İlaç ilişkili daire: Laktüloz, antibiyotikler, diüretikler, kolestiramin</p> |
| <p>3-METABOLİK DENGESİZLİK VE BOZUKLUK</p> <p>a) Komplikasyonlar sırasında hipermetabolizma gelişmesi: Enfeksiyonlar, kanamalar, asit dekompanseasyonu , ensefalopati</p> <p>b) GH Rezistansı ve protein katabolizmasında artış: Kronik inflamasyon, bozulmuş karaciğer protein sentezi</p> <p>c) Hepatik insülin direnci gelişmesi nedeni ile glukoz homeostazisinin bozulması: Glukoneogenezin ve dolayısıyla protein yıkımının artışı, azalmış glikojen depoları ve bozulmuş glikojenoliz</p> <p>d) Artmış lipoliz, artmış lipid-yağ asidi oksidasyonu</p> <p>e) Proinflamatuvar sitokinler: TNF alfa, Interlökinler, Leptin</p> |
| <p>4-İYATROJENİK</p> <p>a) Araştırma, rutin tahlil ve tetkikler için yapılan açlık uygulamaları</p> <p>b) Ensefalopati sırasında uygulanan protein kısıtlamaları</p> <p>c) Geniş volümlü parasentez yapılması</p> |

Çinko eksikliği son dönem dekompanse kronik karaciğer hastalarında sık görülür. Bu durum çoğunlukla tedavide kullanılan diüretiklerin idrarla çinko ekskresyonunu arttırması ve azalan intestinal çinko absorpsiyonuna bağlıdır. Çinko eksikliği koku ve tat alma bozuklukları, protein metabolizmasında bozukluklar, ensefalopati ve yara iyileşmesinde gecikme gibi belirti ve bulgularla seyreder. Yapılan son araştırmalarda kronik karaciğer hastalarında tedavide çinko replasmanı yapılmasının, amonyak (NH₃) düzeylerini düşürdüğü, alanin değişimine yol açtığı, karaciğer fonksiyonları, child pugh skoru ve psikometrik testlerde düzelmeye yol açtığı saptanmıştır (6).

Kronik karaciğer hastalığında enerji tüketiminde bir artış yoktur. Yapılan son çalışmalarda c hild A grubu hastalar ile normal sağlıklı populasyon arasında antropometrik değerlendirmelerle yapılan karşılaştırmalarda, child A grubu hastaların normal enerji dengesine sahip oldukları saptanmıştır. Yine 74 sirozlu hasta ile yapılan bir başka çalışmada son dönem kronik karaciğer hastalarıyla sağlıklı bireyler arasında enerji tüketimi açısından fark görülmemiştir.

Müler ve arkadaşlarının yaptığı son bir çalışma, sirozlu hastalarda yaklaşık %33 hipermetabolizma, %63 normometabolizma ve %3 hipometabolizma olduğunu göstermiştir. Yani kronik karaciğer hastalarının çoğunluğunda metabolizma hızı sağlıklı bireylerle aynı bulunmuştur. Müler ve arkadaşları ayrıca bu hastaların büyük bir kısmında serum katekolamin düzeylerinin yüksek seyrettiğini saptamış ve bunun bu hastalarda sık kullanılan beta bloker ilaçlara bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu durum aynı zamanda sirozda beta blokerlerin enerji kullanımını azaltıp nitrojen balansına pozitif yönde yardımcı olduğunu gösterebilir (34).

Kronik karaciğer hastalığında malnutrisyonun en sık sebebi iştahsızlığa bağlı az besin tüketimidir. Bu durum daha çok proinflatuar sitokinlere özellikle de artmış tümör nekrozis faktör alfaya (TNF- α) bağlanmaktadır (6).

Yine kronik karaciğer hastalarında yapılan çalışmalarda %45' leri bulan helicobacter pylori enfeksiyonunun dispepsi ve beslenme isteğinde azalmaya yol açarak bu hastalardaki malnutrisyonda rol aldığından şüphelenilmektedir (6).

Kronik karaciğer hastalığında en önemli metabolik sorunların belki de en başında geleni hepatik insülin rezistansı gelişimidir. Buna eşlik eden diabetes mellitus varlığı malnutrisyon gelişim hızında artışa yol açmaktadır. Bozulan glukoneogenez nedeni ile karaciğerin glikojen depolama fonksiyonu da olumsuz etkilenir. Yeterli glikojen depolanamaz. Bu durum da daha önce de belirtildiği gibi glukoneogenezde artış, protein katabolizmasında artış ve lipid oksidasyonunda artış ile sonuçlanır. Bu nedenle sirotik hastalarda protein katabolizmasının önlenmesi için uzun süreli açlık periyotlarından kaçınılmalı ve hastaların sık aralıklarla beslenmeleri sağlanmalıdır (6,35). Yine gece geç yenilen akşam yemekleri ve noktürnal glukoz desteğinin, sirotik hastalarda nitrojen dengesinin korunmasında etkili olduğu yapılan çalışmalar sonucunda günümüzde artık bilinen bir gerçek haline gelmiştir (6).

Kronik karaciğer hastalığında bir diğer önemli metabolik sorun ise gelişen growth hormon (GH) rezistansıdır (6). GH erişkinlerde protein sentezi ve katabolizması arasındaki dengenin sağlanmasında, özellikle IGF-1(İnsülin like growth faktör-1) üzerinden ciddi

düzeyde etkili bir hormondur. Yeterli substrat varlığında GH' un IGF-1(somatomedin) üzerinden proteolizisi inhibe edip, gastrointestinal sistemden absorpsiyon sonrası emilen içeriği protein sentezini uyararak sentez yollarına kaydırıcı etkisi olduğu saptanmıştır. Kronik karaciğer hastalığında kazanılmış GH rezistansı vücut yağ kitlesinde azalma, protein katabolizmasında artış, kas kitlesinde azalma ve kas gücü kaybı ve bozulmuş immün yanıt ile karakterizedir. GH rezistansında, GH'un büyük çoğunluğunu IGF-1 üzerinden yaptığı indirekt anabolizan etkileri, lipoliz ve insülin etkisinin antagonizması gibi direkt etkilerine doğru dönüşüm göstermektedir. GH etkilerinin bu yöne kayması stres, travma ve ciddi hastalık erken döneminde enerji ihtiyacının akut ve hızlı olarak, kısa süreli sağlanmasına yardımcı olmaktadır. Öte yandan bu durum, kısa vadede yararlı gibi görünse de, orta ve uzun vadede vücut kompozisyonunun korunması ve sentez fonksiyonlarının idamesinin sağlanmasında zararlı etkilere yol açmaktadır (6,36).

Karaciğer, GH-IGF-1 aksında santral bir role sahiptir. Karaciğer dolaşımdaki IGF-1, IGF Binding Protein 1, 2 ve 3' ün ana kaynağıdır. Hepatositler, bu proteinlerin asit labil subunitlerinin vücutta sentezlendiği tek ve yegane hücre grubudur. Bu taşıyıcı proteinler IGF-1'in dokulardaki reseptörlerine ulaşabilmesini düzenleyen üçlü bir kompleks olarak plazmada bulunurlar IGF-1'in etkilerini düzenlerler. Pediatrik yaş grubundaki sirozlu çocuklarda yapılan bir çalışmada karaciğer transplantasyonu sonrası serum IGF-1 düzeylerinin korunması ve geliştirilmesinde karaciğer hücre kitlesinin ciddi rolü olduğu, transplantasyon sonrası serum IGF-1 düzeylerinin daha yüksek ve kararlı biçimde seyrettiği gösterilmiştir (6,37).

Kronik karaciğer hastalığında GH rezistansının fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Yapılan çalışmalarda sirotik karaciğerde GH reseptör geni ekspresyonunun, GH bağımlı IGF-1 ve ALS proteinlerinin anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Yine yapılan diğer çalışmalarda kronik karaciğer hastalığında portosistemik şantın dolaşımdaki insülin ve diğer growth faktörlerin fonksiyonel karaciğer kitlesinden uzaklaşmasına ve karaciğerdeki metabolizmaya yeterince girememelerine neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum da anabolizan sentez fonksiyonlarının azalmasında önemli bir role sahiptir.

Kronik karaciğer hastalığında bir diğer önemli komplikasyon ise osteoporozdur. Osteoporoz çeşitli çalışmalarda bu hasta grubunda sıklığı %10-60 oranında saptanan, sık görülen bir komplikasyondur. Osteoporoz kronik karaciğer hastalığında en yüksek oranda alkolik kökenli ve kolestatik nedenlere bağlı sirozlu olgularda gözlenmektedir. Osteoporoz

fizyopatolojisinde bu hastalarda bozulan safra salgısı nedeni ile yağda çözünen vitaminlerin özellikle de D vitamininin emiliminin azalması sonucu kemik matriks yapımının aksaması, kemik bütünlüğünün korunmasında ve gelişiminde azalma olması önemli rol oynar. Aynı zamanda alkolik sirozlularda alkolün kemik doku üzerine direkt toksik etki yaptığı da yapılan araştırmalarla ispatlanmış bir osteoporoz faktörüdür. Son yapılan bir çalışmada kronik hepati B ve C ‘ ye bağlı sirozlu olgularda osteoporoz sıklığı yaklaşık %50 olarak saptanmıştır (6,39). Amerika Birleşik Devletlerinde sirozlu hastalarda transplantasyon öncesi ve sonrasına yayılan bir süreçte yapılan son bir araştırmada, transplantasyon öncesi hastalarda kemik doku kaybı %15-24 oranında saptanmıştır. Çalışmanın devamında transplantasyon sonrası bu hastaların %30-50’ sinde post-transplant ilk 12 ay içinde kot ya da vertebra fraktürü meydana geldiği saptanmıştır. Bu da özellikle terminal dönem kronik karaciğer hastalarında fraktür riskinin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğunu göstermektedir. Bu hastalarda osteoporoz gelişiminde diğer bir önemli faktör post-transplant dönemde immünsüpresif amaçlı kullanılan yüksek doz glukokortikoidlerdir. Siklosporin ve takrolimusun ise kemik doku kaybındaki rolü hala tartışmalıdır. Bu hastalarda osteoporozda rol oynayan diğer faktörler pre-operatif dönemdeki yetersiz nutrisyon (malnutrisyon), IGF-1 düzeyindeki azalma, kalsiyum ve D vitamini metabolizmasındaki anormallikler ve uzun süreli immobilizasyondur. Transplantasyon sonrası dönemde ise artan hızlı ve erken kemik doku kaybının ana nedeni post-op hızlı rezorbsiyondur. Bu durum steroidlerin kemik doku üzerine olan etkileriyle uyuşmaktadır ve kemik metabolizmasındaki biyokimyasal markerların ölçümü ile de desteklenmiş bir bulgudur. Bisfosfonatlar postmenopozal osteoporoz, hiperkalsemi, paget hastalığı, multiple myelom’ da görülen kemik lezyonlarında, osteogenezis imperfectada ve meme ve prostat kansinomlarında gözlenen kemik metastazlarında kullanılan, koruyuculuğu kanıtlanmış ilaçlardır. Etkilerini daha çok direkt osteoklastların inhibisyonu sonucu kemik rezorbsiyonunu inhibe ederek gösterirler. Siroz veya karaciğer nakli sonrası osteoporozda kullanımları ile ilgili ise, henüz yeterli ve güvenilir bilimsel veri bulunmamaktadır. Bütün bu güncel bilgiler kronik karaciğer hastalığında gerek transplantasyon öncesi, gerekse sonrasında malnutrisyonun saptanması ve agresif nutrisyonel desteğin önemini açıkça ortaya koymaktadır (40).

3. KREATİNİN, KREATİNİN KLİRENSİ VE GLOMERÜLER

FİLTRASYON HIZI

Kreatinin: Kreatinin özellikle çizgili kaslarda bulunan kreatin ve fosfokreatinin bir metabolitidir (54). Kreatin böbrekler, karaciğer ve pankreasta enzim aracılı iki reaksiyon ile sentezlenir. İlk reaksiyonda arginin ve glisinin transamidasyonu ile guanido asetat, ikinci reaksiyonda ise S-Adenozil metiyonin metil donörü olarak kullanılarak guanidoasetat metilasyonu ile kreatin oluşur. Sonrasında kreatin kan ile çizgili kaslar ve beyine giderek burada fosforillenir ve yüksek enerjili fosfokreatini oluşturur. Bu işlem için bir ATP harcanır. Kreatin ve fosfokreatin spontan olarak kreatinine dönüşür.

Fosfokreatin ve kreatinin birbirlerine dönüşümü kas kontraksiyonu ile ilgili metabolik olayların belirli bir özelliğidir. Çizgili kaslarda kreatinin belirli bir oranı (günde ~%1-2'si) spontan ve geri dönüşümsüz olarak anhibrit formu olan kreatinine dönüşür (44). Kreatininin molekül ağırlığı 133 Da olup mg/dl biriminin internasyonel birime (mmol/L) çevrilmesi için 88 ile çarpılması gerekir. Serum kreatinin düzeyi kişinin kas kitlesine bağlı olup günden güne fazla bir değişiklik göstermez (41). Günde erkeklerde 20-26 mg/kg, kadınlarda 14-22 mg/kg idrarla atılır. Normal serum düzeyleri erkeklerde 0.7-1.3 mg/dl, kadınlarda 0.6-1.1 mg/dl' dir (42).

Kreatinin küçük bir molekül olup kanda proteine bağlı değildir. Bu nedenle glomerülden serbestçe filtre olur, ancak değişen miktarlarda proksimal tübüluslardan sekrete edilmektedir. Bu sekresyon oranı kişiden kişiye farklılık gösterebileceği gibi aynı kişide farklı zamanlarda da değişiklik gösterebilir. Böbrek fonksiyonları kreatinin filtrasyon, sekresyon ve atılım düzeyini etkileyen önemli bir faktördür (41).

BUN / Scr oranı akut böbrek yetmezliği hastalarının değerlendirilmesinde yararlı bir indeks olup, normal değeri 10 civarındadır. Prerenal akut böbrek yetmezliğine yol açan nedenlerde 20'nin üzerine çıkarken, renal sebeplerde 10 civarında seyrederek (41). Akut ve kronik böbrek yetmezliği takibinde, verilen tedavinin etkinliğinin ve klinik durumun ciddiyetinin değerlendirilmesinde faydalıdır. Ancak serum kreatinin düzeyinin GFH' nin iyi bir göstergesi olduğunu söylemek zordur. Hafif ve orta derecedeki böbrek yetmezliğinin saptanmasında kreatinin sıklıkla yetersiz kalmaktadır. Çünkü aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi SCr ile GFH arasında nonlineer bir ilişki mevcuttur. SCr ile GFH ters orantılı olup, SCr' daki hafif yükselmeler GFH' daki anlamlı düşüşleri temsil edebileceği gibi, GFH'deki düşüşlerde de anlamlı SCr yükselmesi görülmeyebilir (41). Böbrek dışı faktörlerde serum kreatinin düzeyini çeşitli yollarla etkileyebilir. (Tablo 9)

Tablo:9 Kreatinin yapımını, atılımını ve serum kreatinin düzeyini etkileyen böbrek dışı faktörler (54)

| | |
|---|---|
| Yapım artışı | Rabdomyoliz Sürekli ağır egzersiz Anabolik steroid kullanımı Yemekle fazla et alımı |
| Yapım azalışı | Kas kitlesi kaybı (malnutrisyon, kaşeksi) Karaciğer Sirozu |
| Tübüler sekresyonu azaltan ilaçlar | Simetidin Trimetoprim |
| Jaffle kalorimetrik yönteminde İnterferans yaparak Scr'nin yüksek ölçülmesine neden olan faktörler | Keton cisimleri Sefalosporinler Flusitozin A-Metil dopa Levodopa Askorbik asit |

3.1 GFH ve Kreatinin Klirensi

Böbrek kan akımı normalde kalp debisinin % 20'si kadardır. Bu da yaklaşık dakikada 1200 ml/dk'dır. Böbrek plazma akımı ise 650 ml/dk kadar olup PAH (para amino hippurik asit) klirensi ile ölçülebilmektedir. Böbrek kan akımı GFH'dan bağımsız olarak düzenlenir ve renal işlevler için ek bir göstergedir. Böbrekte kan akımı homojen değildir ve çeşitli faktörlere bağlı olarak hızlı biçimde değişebilir. (korteks ve medulladaki kan akımı farklılıkları) GFH ise böbrek plazma akımının yaklaşık %20'si kadar olup erişkin bir insanda 125 ml/dk (70 -140) veya 180 lt/gün kadar olup 40 yaşından sonra her yıl ortalama 1 ml/dk azalır (54,55,56). GFH böbreğin fonksiyonel kapasitesinin en güvenilir ölçüsü olarak kabul edilir ve çoğunlukla fonksiyonel nefron sayısının bir göstergesi olarak değerlendirilir. Glomerüler filtratın oluşum hızı glomerüler filtreye ve afferent arteriol boyunca mevcut olan hidrostatik ve onkotik güçler arasındaki dengeye bağlıdır. Bu güçler aşağıdaki gibi ifade edilir:

$$\text{Filtrasyon hızı: } K_f * [(p_{gcap} + IIBG) - (PBC + IIGcap)]$$

Kf : Hidrostatik geçirgenlik * yüzey alanı

Pgcap : Glomerüler - kapiller hidrostatik basınç

IIBc : Bowman kapsülü onkotik basıncı

PBc : Bowman kapsülü hidrostatik basıncı

IIGcap : Glomerüler kapiller onkotik basınç

GFH ve böbrek kan akımının otoregülasyonu myojenik ilkeye dayanır. Bu ilkeye göre; afferent arteriyollerin duvar tansiyonundaki bir artış perfüzyon basıncında artışa neden olur, bu da arteriyoller düz kaslarda kontraksiyona neden olur. Böylece perfüzyon basıncındaki artışa rağmen akış sabit tutulur ve direnç artırılmış olur. Makula densa, adenozin, angiotensin 2, prostaglandinler, nitrik oksit gibi araçlar GFH'yi düzenler (44).

Tablo:10 GFH'yı etkileyen faktörler (57)

| | Ana etkileyici faktörler | GFH üzerine etki |
|---------------|---|-------------------------|
| Kf | Mezenşial hücre gevşemesine bağlı glomerüler yüzey alanında artış | Artış |
| | Mezenşial hücre kasılmasına bağlı glomerüler yüzey alanında artış | Azalma |
| Pgcap | Renal arterde basınç değişimi | |
| | Afferent dilatasyon | Artış |
| | Afferent konstriksiyon | Azalma |
| | Efferent daralma | Artış |
| | Efferent dilatasyon | Azalma |
| PBc | İnatubuler basınç artışı (ör: intratubuler obst) | Azalma |
| IIGcap | Plazma onkotik basınç değişimi: | Azalma |
| | Artmış Renal kan akımı değişimi: azalmış | Artış |

GFH ölçümü için klinik pratikte bazı belirli maddelerin renal klirens ölçümleri kullanılır. Renal klirens bir maddenin böbrekler tarafından belirli bir zamanda temizlendiği plazma miktarı olarak tanımlanır. Klirens aşağıdaki formülle ifade edilir :

$$\text{İdrarx (mg/dl) x Volüm (ml/dk)}$$

$$\text{Klirens X = -----}$$

$$\text{Plazmax (mg/dl)}$$

Klirens ölçümü için kullanılacak ideal bir markerın aşağıdaki özellikleri taşıması gereklidir (54,57):

- 1-Glomerüllerden serbestçe filtre olabilmeli, fizyolojik olarak inert olmalı
- 2-Böbrek tubülüslerinden reabsorbsiyona ve sekresyona uğramamalı
- 3-Böbrek dışı yollardan elimine edilmemesi
- 4-Böbrek için toksik olmamalı (Böbrek fonksiyonlarını etkilememeli)
- 5-Böbrekte metabolize olmamalı, böbrekte depo veya sentez edilmemeli
- 6-Plazma konsantrasyonunun sabit olmalı
- 7-Plazma proteinlerine bağlanmamalı
- 8-Sabit üretim hızı olmalı (endojen markerlar için)

Klirens ölçümü için ekzojen ve endojen markerlar kullanılabilir. Bu markerlar ile bunların avantaj ve dezavantajları tablo 11'de gösterilmiştir:

GFH ölçümünde altın standart olarak kabul edilen inülin klirensi yöntemi ve diğer ekzojen markerlar yapımındaki zorluklar ve pahalılıkları nedeniyle klinikte pek kullanılmamaktadırlar.

Endojen markerlardan kreatinin, üre, β_2 mikroglobulin (β_2 MG), retinol bağlayıcı protein (RBP), α_1 - mikroglobulin ve sistatin C injeksiyon gerektirmediği ve tek bir kan örneği yeterli olduğu için avantajlıdır (44). Molekül ağırlığı 30 KD'dan az olan bir grup protein (β_2 MG, RBP, α_1 -mikroglobulin ve sistatin C) GFH' yi ölçmek için kullanılırlar. Bu proteinler glomerüllerden süzülür, daha sonra ya proksimal tübülden geri emilirler veya idrarla atılırlar. Sonuçta dolaşımdan uzaklaştırılmış olurlar.

İleride daha ayrıntılı bahsedeceğimiz sistatin C dışındaki tüm diğer proteinlerin serum konsantrasyonlarının inflamasyon (β_2 MG) ve karaciğer hastalığı (RBP, α_1 M) gibi böbrek dışı faktörlerden etkilenmesi kullanılabilirliklerini sınırlamaktadır. Son zamanlarda sistatin C ölçümünün GFR' deki değişiklikleri kreatininden daha duyarlı ve özgül olarak izleme olanağı verdiği ileri sürülmüştür (45,46).

Tablo:11 Glomerüler Filtrasyon Hızı Belirteçleri (44)

| | Avantajları | Dezavantajları |
|----------------|--------------------|--|
| EKZOJEN | | |
| İnülin | Altın satandard | Zaman alıcı ve yapılması zor Analiz özgüllüğü zayıf Ekstrarerna klirens:0,83 ml/dk/10kg |

| | | |
|----------------------------------|--------------------------|---|
| 51 Cr-EDTA | İzotopik (basit ölçüm) | Zaman alıcı 51Cr teknesyumdan daha az bulunur |
| 131 I-İyodoasetat | İzotopik | Daha fazla zaman gerektirir |
| 131 I -Hippurat | İzotopik | % 30 proteine bağlanır |
| 99 m Tc -DTPA | İzotopik | Daha fazla zaman gerektirir Proteine bağlanır |
| İyoheksol | İzotopik | Ekstrarenal klirens : 0.87ml/dk/10kg |
| ENDOJEN | | |
| Kreatinin | Ucuz, kolay | Duyarlılık ve özgüllüğü düşük |
| Üre | Ucuz, kolay | Duyarlılık ve özgüllüğü düşük |
| B2 Mikroglobulin | Salgılanmaz, geri emilir | Üretim hızı böbrek dışı faktörlerden etkilenir |
| Retinol Bağlayıcı Protein | Salgılanmaz, geri emilir | Üretim hızı böbrek dışı faktörlerden etkilenir Serbest filtrasyonu β2 mikroglobulinden daha azdır |
| α1-Mikroglobulin | Salgılanmaz, geri emilir | Uretim hızı böbrek dışı faktörlerden etkilenir.Serbest filtrasyonu RBP'den daha azdır. |
| Sistatin C | Salgılanmaz, geri emilir | İmmunolojik ölçüm gerektirir |

Kreatinin klirensi klinik pratikte GFH değerini ölçmek için en sık kullanılan yöntemdir. Esas olarak iskelet kasından oldukça sabit bir hızda plazmaya geçen kreatininin plazma konsantrasyonu sabit olma eğilimindedir. İnülin gibi kreatinin de glomerüllerden serbestçe filtre olur, tübüluslarda reabsorbe ve metabolize edilmez. Ancak değişen miktarlarda proksimal tübüluslardaki organik asit pompası ile sekrete edilmektedir. Bu nedenle normal böbrek fonksiyonlu kişilerde atılan kreatinin miktarı glomerüllerden geçen kreatinin miktarını yaklaşık %10-20 geçer. Kreatinin klirensi bu nedenle gerçek GFH'den %10-20 daha fazladır.

GFH azalmasıyla filtre edilemeyen kreatinin henüz ansatüre olan proksimal tübüluslardaki organik asit pompaları aracılığıyla progresif olarak artan miktarda lümene sekrete edilir. Bu durumda hesaplanan kreatinin klirensi gerçek GFH' nin çok üzerinde olabilir.(54) Bunun için klinikte proksimal tübüluslardan sekresyonu engelleyen simetidin tedavisi ile modifiye kreatinin klirensi veya üre klirensinde kreatinin klirensindeki abartılı artış oranında azalma görüldüğü için kreatinin klirensi ile üre klirensinin ortalaması GFH tahmini için daha yararlı olur (41,44).

Kreatinin klirensi 24 saatlik idrar biriktirilmesiyle aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır:

$$\text{Klirens Cr (ml/dk)} = \frac{\text{İdrar kreatinin (mg/dl) x günlük idrar volümü (ml)}}{\text{Plazma kreatinin (mg/dl) x 1440}}$$

Kreatinin klirensinin normal sınırları erkeklerde 125 ± 25 ml/dk, kadınlarda 95 ± 25 ml/dk'dır. 45-50 yaşından sonra her yıl için 1 ml/dk spontan düşme gözlenir (41).

3.2. Tahmini kreatinin klirensi ve GFH

Klinik pratikte yatak başında serum kreatinin ve bazı klinik değişkenler (vücut ağırlığı, yaş, cinsiyet) kullanılarak çeşitli formüllerle hesaplanabilir. Bu formüllerden en yaygın kullanılanı Cockcroft-Gault algoritmasıdır.

$$\text{Klirens Cr} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{yağsız vücut ağırlığı (kg)}}{72 \times \text{Scr}} \times 0,85 (\text{Kadın ise})$$

Bu formülle bulunan değerler felçli hastalarda % 20-40 azaltılmalıdır. Bu algoritma böbrek fonksiyonları belirli bir dengede seyreden hastalar için geçerlidir. Böbrek fonksiyonlarının hızla değiştiği hastalarda (ör: akut böbrek yetmezliği) kullanılamaz (41,42).

Son yıllarda GFH'nın belirlenmesinde cockcroft-gault algoritmasından daha doğru sonuç verebilen GFH MDRD (böbrek hastalığında diyet modifikasyonu çalışması) eşitliği bildirilmiştir.

$$\text{GFH} = 170 \times [\text{Scr}]^{-1.154} \times [\text{yaş}]^{-0.021} \times (\text{kadın hasta ise } 0.762) \times (\text{zenci hasta ise } 1.180) \times [\text{BUN}]^{-0.170} \times [\text{Albumin}]^{0.318}$$

3.3. Kreatinin Klirensinin Dezavantajları

1.İdrarın tam olarak toplanması (özellikle yaşlı hastalarda)

2.Nefron kaybına rağmen sağlam olanlarda kompensatris hipertrofi ve hiperfiltrasyon artışı olması, primer hastalığın devam etmesine rağmen total GFH düşmesini engeller.

3.Çeşitli glomerüler hastalıklarda, progresif glomerüler hasara rağmen, arterioler direnç değişiklikleri yoluyla artan glomerüler kapiller hidrostatik basınç GFH düşmesini engeller.

4.GFH düştükçe proksimal tübüllerden organik baz sekresyon pompası ile kreatinin sekresyonu artar. Normalde idrarda tübuler sekresyonla atılan kreatinin oranı %10- 20'den GFH %40-80 ml/dk'ya düştüğünde %50'yi geçen değerlere ulaşır. Bu yüzden serum kreatininde ve kreatinin klirensinde düşme gözlenmeyebilir (41).

4. SİSTATİN C (CYSTATİN C, cys C)

Sistatin C' den, bilimsel literatürde ilk olarak J. Clausen tarafından 1961' de yayınlanan bir makalede, insan serebrospinal sıvısında yer alan ' serebrospinal sıvıya spesifik ' bir protein olarak bahsedilmiş ve CSF şeklinde adlandırılmıştır. Butter EA ve flynn FV de aynı yıl, proteinürili hastaların idrarında post-gamma globulin ismini verdikleri bir protein tarif etmişlerdir. 1962'de Hochwalc GM ve Therbecke G.İ; plevral sıvıda, idrarda, asidik sıvıda, santral sinir sisteminde, kanda ve plazmada bir proteinin varlığını araştırmışlar ve bu proteini gamma elektroforetik mobilitesine dayalı olarak, gamma trace şeklinde adlandırmışlardır. Bu adlandırmalar son 20 yılda post gamma globulin ve gamma trace' den cystatin C olarak değişime uğramıştır (47).

Sistatin C 122 aminoasitten oluşan, 13 kDa ağırlığında non-glikozile polipeptidli bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Bir housekeeping gen ürünü olup tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilmektedir. Sabit bir üretim hızı olup üretim hızı inflamatuvar ve immunolojik süreçler ve vücut kas kitlesi gibi diğer faktörlerden etkilenmemektedir. Düşük moleküler ağırlığı, bazik pH' ı sebebiyle glomerüllerden serbestçe filtre olur ve serum düzeyleri stabildir. Sistatin C bütün üyelerinin sistein proteinaz inhibitörü olduğu sistatin süper ailesi içerisinde yer alır (48,49).

Sistatin süper ailesi 3 protein ailesine ayrılmıştır.. Bu aileler tablo 13 de gösterilmiştir.

Tablo:12 Sistatin Süper Ailesi (50,51)

| Aile 1 | Aile 2 | Aile 3 |
|-------------------------|---|--|
| CystatinA Cystatin B | Cystatin C CystatinD Cystatin S CystatinSU=SN Cystatin SA | Düşük molekül ağırlıklı kininojen (LMWK) Yüksek molekül ağırlıklı kininojen(HMWK) |

Aile 1 üyeleri genel olarak intraselüler, aile 2 üyeleri ekstraselüler, aile 3 ise intravasküler dağılım gösterirler..

4.1. İnsan dokularında Sistatin C Sentezi

İmmünohistokimyasal çalışmalar adenohipofiz, adrenal medullada, pankreatik adacıkların A hücreleri, tiroid bezinin C hücreleri ve bazı kortikal nöronlarda sistatin C-spesifik boyanma göstermiştir. Bu durum nöroendokrin sistem hücrelerinin primer olarak sistatin C sentezlediğini düşündürmektedir. Daha sonra yapılan hücre kültürü ve *in situ* hybridization deneyleri makrofajlar, koroid plexus epitel hücreleri, serebral ve serebellar nöronlar, astrositler, glial hücreler, fibroblastlar ve endotel hücreleri, pankreatik adacık hücreleri gibi pek çok başka hücrenin sistatin C salgıladığını göstermiştir. Sistatin C sentezinin dokuya spesifik olmadığı ve tüm çekirdekli hücrelerin sürekli olarak sistatin c salgıladığı düşünülmektedir.

İnsan RNA'sının Northern blot analizi bu görüşü desteklemektedir: sistatin c kodlayan mRNA kalp, böbrek, akciğer, karaciğer, barsak, pankreas, uterus, and seminal veziküllerde saptanmıştır. Sistatin C'nin immunokimyasal analizi inhibitörün başta BOS ve seminal plasma olmak üzere vücut sıvılarında yaygın olarak bulunduğunu göstermiştir. Sistatin C üretiminin pek çok faktörden etkilenebilir. HeLa hücre kültürlerine deksametazon eklenmesinin sistatin C düzeyinde doz bağımlı, % 50'den fazla bir artışa yol açtığı düşünülmüştür. Fare embryo hücrelerinde transforming growth factor- β maruziyetinden sonra cystatin C mRNA düzeylerinde artış olmaktadır. Ayrıca, alveolar makrofajların arsenik oxide maruziyeti cystatin C üretim hızında artışa neden olmaktadır. Bu çalışmalar bazı endojen koşulların sistatin C'nin dokulardaki sentezini etkileyebileceğini göstermektedir (49,50,74).

4.2. İnsan Cystatin C katabolizması

Sistatin c' nin başlıca katabolizma bölgesi böbreklerdir. Glomerüler ultrafiltrasyon ile neredeyse tamamen dokudan uzaklaştırılır. Düşük molekül ağırlığı ve fizyolojik pH' da pozitif yüklü olması nedeniyle, diğer düşük moleküler ağırlığa sahip proteinler gibi glomerüler bariyeri kolaylıkla geçer. Ratlarda, plazma renal klirensi 51Cr-EDTA ile % 94 olarak saptanmıştır. Bu bulgu proteinin glomerüllerden belirgin peritubular uptake olmadan filtre edildiğini kanıtlamaktadır. Filtrasyon sonrası tübüler hücreler tarafından filtre edilen tüm sistatin C'yi (>99%) reabsorbe ve katabolize etmektedir. Tübüler hücrelerde sistatin C lizozomlarda enzimatik olarak degrade edilmektedir. Glomeriler filtrasyon sonrası sistatin c intakt formunda dolaşıma geri dönemez. İdrar sistatin c düzeyi fizyolojik şartlarda ihmal edilebilir düzeydedir (49,50,74).

4.3. Sistatinlerin Fizyolojik Fonksiyonları

Sistatin C' nin primer yapısı, fizyokimyasal ve immunolojik özellikleri belirlenmişse de biyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir (50,52). Ancak sistein proteinaz ailesinin üyeleri bir çok hücrel prosedürde rol oynarlar:

- 1-İntraselüler peptid ve proteinlerin katabolizması
- 2-Prohormonların proteolitik parçalanması
- 3-Kollagen metabolizması
- 4-Malign hücrelerin normal dokulara penetrasyonunda (50,53)

Sistatinler endojen ve ekzojen sistein proteinaz aktivitesini düzenlerler.

Sistatin C' nin inflamatuvar süreçlerde kuvvetli bir düzenleyici olabileceğinin yanı sıra, viral ve bakteriyel enfeksiyonlara karşı savunmada rol oynadığı iddia edilmektedir. Sistatin C'nin hem kemotaktik, hem de kemokinetik etkisi olduğu gösterilmiştir (35). Sistatin C'nin monositler veya makrofajlardan sekresyonu ile sistatin C ve komplemanın 4. komponenti arasındaki özel ilişki, inflamasyonun doku kısmı için özel olabilir. Sistatin C'nin lökosit kemotaksisini ve fagositozunu modüle etmekte ve böylece inflamatuvar süreçte düzenleyici rol oynadığı öne sürülmektedir (35,51).

Tavera C ve arkadaşları fare glomerüler mezengial hücre konvansiyonel kültürlerinin, önemli miktarlarda sistatin C salgıladığını yaptıkları çalışmada

göstermişlerdir. Sistein proteinazlardan Katepsin B, H, K, L'nin glomerül üstündeki varlığı ve endojen glomerüler sistein proteinazlarının intakt bazal membran parçalama yeteneği esas alınır, sistatin C' nin mezengial hücre proliferasyonu ile seyreden glomerüler hastalıklarda önemli bir faktör olduğu ortaya çıkmaktadır (50).

Sistatin C'nin genel koruyucu fonksiyonları da vardır. Bağ dokusunu; ölen hücrelerden veya malign hücrelerden salgılanan, intraselüler enzimlerin yıkıcı etkilerinden koruyan bir moleküldür. Diğer aile 2 sistatinleri; sistatin D, S, SN, SA' nın insan vücut sıvılarında daha kısıtlı dağılımları vardır ve sistatin C ile birlikte aynı zamanda mikrobiyal enfeksiyonlara karşı defans bariyeri meydana getirebilirler. Çünkü bir çok parazitik protozoa, örneğin dizanteriye neden olan entamoeba histolytica ve chagas hastalığı etkeni olan trypanosoma cruzi; parazit-hastalık ilişkisinin karışık fonksiyonu ile sistein peptidazları üretebilmektedirler. Ayrıca sistatinlerin antiviral fonksiyonu poliovirüs, herpes simplex virus ve koronavirüs ile enfekte hücre kültürlerinde gösterilmiştir (54).

Sistatinlerin ise sistein proteinazların potansiyel zararlı proteolitik aktivitesini lokal olarak sınırlamada ve düzenlemede rol aldığına inanılır. Her bir sistatinin kendine spesifik inhibitör spektrumunu mevcuttur (50).

4.4. Sistatin C' nin Çeşitli Vücut Sıvılarındaki ve Dokulardaki Dağılımı

Sistatin C büyük oranda nükleuslu hücrelerde sentezlenir ve özellikle de nöroendokrin hücrelerde yoğun miktarda bulunur. En yüksek konsantrasyonda seminal sıvı, serebrospinal sıvı, süt ve tükürükte bulunur. Tüm vücut sıvılarında fizyolojik olarak uyumlu konsantrasyonlarda yer alır. Nöroendokrin hücrelerde (adrenal medulla kromaffin hücrelerde ve feokromasitomada, hipofizer gland hücrelerinde, pitüiter adenomalarda, tiroid parafoliküler C hücreleri ve meduller tiroid karsinomunda) de sistatin C üretimi saptanmıştır (49).

Sistatin C'nin üretimi inflamasyonla değişmez. Bu nedenle bir akut faz proteini değildir. Sistatin C geninin yapısı pek bilinmemektedir ancak housekeeping tipte olduğuna dair varsayımlar daha çok düşünülmektedir.

Pek çok insan dokusundan serbestlenen sistatin C, düşük molekül ağırlıklı ve fizyolojik pH'ta pozitif yüklü olması nedeniyle glomerüllerden kolaylıkla filtre olur. Daha

sonra proksimal tübüler hücreleri tarafından reabsorbe edilir ve burada katabolize olur. Sistatin C'nin vücut sıvılarındaki dağılımları normal erişkinde; 0,6-2,5 mg/lt, ortalama 1,0 mg/lt'dir (50).

4.5. Sistatin C' nin Klinik Tanısal Kullanımı

4.5.1. Glomerüler Filtrasyonun Değerlendirilmesi

Böbreğin fonksiyonel kapasitesinin en sensitif ve spesifik ls glomerül filtrasyon hızıdır. Dolayısıyla GFH'de saptanan düşüş fonksiyonel böbrek hastalığının en erken bulgusudur. (53) GFH lm için daha önce bahsedilen ekzojen yöntemler (inülin, 51 Cr-EDTA, 99mTc işaretili dietilen triamin pentaasetikasit (DTPA), iyoheksol, 131 I- hippurat, 131 I-iyodoasetat) duyarlı, ancak zorlukları ve pahalı olmaları nedeniyle pratikte sık kullanılmayan yöntemlerdir (44,49).

Endojen yöntemlerden en sık kullanılan kreatinin klirensi GFH 50 ml/dk/1,73m²'nin altına inmediği sürece bulgu vermez, serum kreatinin konsantrasyonu da değişmez (53). Bundan dolayı GFH'deki hafif ve orta dereceli değişiklikleri saptamada kreatinin analizinin yeterli hassasiyete sahip olmadığı kabul edilmektedir (54).

Ayrıca kreatinin klirens ölümü için 24 saatlik idrar toplanmalı, beraberinde kan rneği de alınmalıdır, bir çok hastanın eksik idrar toplaması (zellikle yaşlılar ve çocuklar), kreatinin klirensi testinin hassasiyetini ve tekrarlanabilirliğini önemli oranda azaltmaktadır. Kreatinin tayininde karşılaşılan bazı analitik sorunlar da bu testin doğruluğunu ve hassasiyetini sınırlamaktadır (48).

Bu nedenle GFH için alternatif bazı biokimyasal parametreler arayışına girilmiştir. Bu amaçla molekül ağırlığı 30 kDa'dan düşük olan β 2 mikroglobulin, retinol bağlayıcı protein, α 1-mikroglobulin, Tamm-Horsfall proteini ve sistatin C gibi proteinler dşnlmştir. Ancak düşük molekül ağırlıklı proteinlerin bir çoğunun serum konsantrasyonları, GFH'den bağımsız bir şekilde inflamatuvar, immunolojik ve neoplastik bozukluk durumlarında artmaktadır (44).

Sistatin C ise bu faktörlerden etkilenmez, gün içerisinde belirgin diurnal ritmi yoktur, düşük molekül ağırlığı ve bazik pH'ından (yaklaşık 9.0) dolaylı glomerüllerden kolayca

filtre olur, proksimal tübüllerden hemen hemen tamamı reabsorbe edilerek katabolize edilir. Sistatin C serum düzeyleri yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişiklik göstermez. Bu nedenle GFH saptanması için yeni bir marker olarak kullanılması söz konusudur (48,49).

Bazı araştırmalarda sistatin C'nin GFH azalmalarında %100 spesifite ve sensitivitede sistatin C yüksekliği saptanmıştır. Buna karşılık bazı otörler kreatininin GFH % 50'nin altına düştüğünde aynı spesifite ve sensitiviteyi gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Ancak bazı otörler sistatin C'nin GFH'ndaki çok küçük azalmalarda ($GFH < 1,6 \text{ ml.s}^{-1}$) anlamlı bir yükseklik göstermediği ve tekrarlanan ölçümler için kritik farklılığın % 37 olması (bu oran kreatinin için % 14 kadardır) nedeniyle özellikle erken evre nefropatili hastalarda kullanılmasını önermemektedirler (56).

Pediyatrik yaş grubunda yapılan bir araştırmada renal hastalık varlığında sistatin C ve kreatinin klirensi, inülin klirensi ile kıyaslanmıştır. İstatistiksel açıdan anlamlı bir üstünlük olmamasına rağmen sistatin C, kreatinin klirensine göre hafif düzeyde bir üstünlük göstermiştir (57).

GFH saptanmasında altın standart olarak kabul edilen ekzojen maddelerle ($^{51}\text{Cr-EDTA}$, $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, iyohexol, inülin vb) yapılan çalışmalarda sistatin C ile GFH arasında yüksek korelasyon saptanmıştır. Yapılan çalışmaların çoğunda sistatin C, kreatinin klirensinden daha üstün bulunmuş olup, özellikle ılımlı renal yetmezliklerde erken bir gösterge olduğu ileri sürülmüştür (48).

Sistatin C renal transplantasyon yapılan hastalarda incelenmiş, post-transplant dönemde GFH ve transplant rejeksiyonunun değerlendirilmesinde faydalı bir marker olabileceği ileri sürülmüştür (58).

Serum sistatin C düzeylerinin akut böbrek yetmezliği gibi hızlı ve progresif olarak GFH azalması ile giden klinik durumlarda yapılan çalışmalarda kreatinine göre daha erken bulgu verdiği ve daha kullanışlı olduğu bildirilmiştir (59,60).

4.5.2. Sistatin C İle İlgili Diğer Olası kullanım Alanları ve İlişkili Hastalıklar

Sistatin C ile ilgili bugüne değin yapılan araştırmalarda sistatin c' nin aort ve diğer vasküler anevrizmalarda plazma seviyesinin azaldığı (56), hiperhomosisteinemide böbrek fonksiyonlarını daha iyi gösterdiği (56) saptanmıştır.

Serum β 2-mikroglobulin/sistatin C oranı artması lenfoproliferatif hastalıklar açısından GFH' daki azaltmayı yansıttığı kadar iyi bir göstergedir. (56) Lösemi tanı ve takibinde de sistatin C'den yararlanılabilir. Plazma idrar lizozimi monositik ve miyelositik lösemilerin teşhisinin konulması ve incelenmesinde kullanılan bir markerdir.. Ancak plazma lizozim seviyesi glomerüler filtrasyondan önemli ölçüde etkilendiği için plazma lizozim seviyesi / plazma sistatin C seviyesi oranı bu sebepten dolayı potansiyel olarak daha spesifik bir ölçümdür (50).

Santral sinir sistemi açısından sistatin C güncel bilgilere göre, amiloidogenik bir protein olarak göz önüne alınmalıdır ve β amiloid ile birlikte alzheimerlı hastaların serebral arteriel duvarlarında saptanmıştır. Burada sistatinin nöronal hasara yol açtığı varsayılmaktadır. Alzheimerlı bazı hastalarda sistatin C gen polimorfizminin bu hastalığa ait riski arttırdığı ve bu hastalarda düşük serum sistatin C düzeylerinin bulunduğu bildirilmiştir (56).

Otozomal dominant olarak kalıtılan herediter sistatin C amiloid angiopati hastalığında arter duvarlarında özellikle beyinde amiloid depolanması olup; serebral hemoraji, paralizi, demans, stroke ve 40 yaşından önce ölüm görülür. Bu hastalıkta sistatin C geninde bir mutasyon mevcuttur. (Leu 68 Gln mutasyonu) Bu hastalarda serebrospinal sıvıda düşük sistatin C düzeyleri ile karşılaşmaktadır (50,61,62).

Sistatin C'nin tanısal amaçlı kullanımı kan beyin bariyeri bozukluklarının diğer göstergeleri gibi tartışmalıdır. Bu açıdan bakıldığında bakteriyel menenjitlerde sistatin C'nin beyin omirilik sıvısındaki konsantrasyonları azalmış olarak bulunmuştur (56).

Kardiyovasküler sistemde, plazma sistatin C seviyelerinin koroner kalp hastalıkları ve sekonder kardiyovasküler olaylar açısından risk ve prognoz değerlendirilmesinde kullanışlı bir marker olabileceği bildirilmiştir (63).

Periferik arter hastalıkları açısından da sistatin C' nin prediktif bir değeri olabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (64).

Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada Sarnak ve arkadaşları sistatin C düzeyinde saptanan yüksekliklerin kalp yetmezliği açısından önemli bir risk faktörü olduğunu, serum kreatinin düzeyi ve kreatinin bazı GFH ölçümüne kıyasla daha prediktif olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda, kalp yetmezliği gelişimi için risk faktörlerinin artmış olmasıyla ilişkilendirilebilir (65).

Solunum sistemi açısından Cimerman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum sistatin C düzeylerinin astmalı hastalarda yükselmiş olduğu gözlenmiştir (66).

Takeyabu ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise subklinik amfizem vakalarında bronkoalveoler lavaj sıvısında katepsin L ve sistatin C düzeyleri artmış olarak bulunmuştur (67).

Sistatin C' nin malignitelerle de ilikisi olabileceği bildirilmiştir. Sistatin C bir çok kanser dokusundan salgılanır ve özellikle tümör mikroçevresinde artmış olarak bulunur. Sistatin C, yapılan bir çalışmada tümör invazyonunda rol oynayan katepsinleri ve TGF- β ' yı inhibe etmiş, bu nedenle sistatin C'nin TGF- β reseptör antagonisti olabileceği ileri sürülmüştür (70).

Kolorektal kanserler, fibrosarkomlar ve gliomalarla yapılan bazı çalışmalarda sistatin C ekspresyonunun prognostik açıdan anlamlı olabileceği bildirilmiştir (68,69,70).

Sistatin C retinada da bulunur. Burada katepsin S ve katepsin D nedenli proteoliz etkisi üzerine inhibitör etki gösterir. Bazı hastalarda azalmış sistatin C konsantrasyonları kural dışı olabilmektedir. Tip 1 diabetli hastalarda yapılan bir araştırmada retinopatisi olan hastalarda, olmayanlara göre sistatin C anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (56).

Sistatin C kemik dokuda rezorbsiyon nodüllerini çevreleyen alanda ekstraselüler olarak, osteoklastlarda ise intraselüler olarak bulunur. Sistatin C büyük olasılıkla burada, katepsin K ile olan kemik matriks degradasyonunun regülasyonunda fonksiyon gösterir. Ancak bu zamana kadar yapılan çalışmalarda serum sistatin C konsantrasyonları ile kemik remodelingi arasında ilişki saptanamamıştır (56).

Sistatin C ile ilgili yapılan büyük bir çalışmada Shlipak ve arkadaşları maligniteye bağlı mortaliteyi değerlendirme dışı bırakıp, kardiyovasküler ve diğer nedenlere bağlı ölümleri incelemişlerdir. Araştırma sonucunda sistatin c' nin yaşlı hastalarda mortalite için güçlü ve önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (71).

MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda öncelikle Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi' ne ocak 2000 – ocak 2010 tarihleri arasında başvuran kronik karaciğer hastaları belirlendi. Belirlenen hastaların dosyaları arşiv ünitesinden istenerek incelendi. Kronik karaciğer hastalığı bulunan, beraberinde diyabeti bulunmayan, rutin böbrek fonksiyon testleri normal olan hastalar arasından Ankara il sınırları içinde oturanlar ve çalışma sırasında iç hastalıkları servisimizde yatan, çalışmamıza uygun kriterlere sahip hastalar belirlenerek araştırmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların, kişisel onayları alınarak, ilgili parametrelerine bakılıp, ölçümleri alındı. Hastaların child-pugh skorları ile Mayo Klinik resmi internet sitesinden meld skorları gerekli veriler girilerek hesaplandı. Hesaplanan verilere göre hastalar child skorlarına göre child A, B ve C olarak sınıflandı. Eş zamanlı olarak, benzer yaş ve cinsiyet oranına sahip olan ve çalışma sürecinde iç hastalıkları polikliniğine genel kontrol amaçlı başvuran, bilinen ciddi bir kronik sistemik hastalığı bulunmayan sağlıklı bireylerden bir kontrol grubu oluşturuldu.

Sonuçta 25 adet hasta ve 26 adet sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu çalışmamıza dahil edildi. Hastalar ve kontrol grubunda ayrı ayrı serum BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor, bilirubin düzeyleri, AST, ALT, ALP, GGT, , albumin, prealbumin, serum demir bağlama kapasitesi, transferin ve serum sistatin c düzeyleri biyokimyasal yöntemlerle incelendi. Ayrıca nutrisyonel karşılaştıma amaçlı olarak, her iki grupta da kalifer ile triceps deri kalınlığı, mezura ile üst orta kol çevresi ölçüldü. Son olarak bioelektrik impedans (BIA) yöntemi ile çalışan özel bir tartı makinesi ile her iki grubun vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (BMI), vücut yağ, kas ve visseral yağ oranları ölçülerek kayıt edildi. Her iki grup üyelerinin glomerüler filtrasyon hızı değerleri, Cockcroft-Gault yöntemi ve 6 değişkenli MDRD (modification of diet in renal disease) formülü kullanılarak Türk Nefroloji Derneği resmi internet sitesindeki hesaplama motoru yardımı ile ayrı ayrı hesaplandı. Hasta grubunda ayrıca, 24 saatlik idrar toplanarak 24 saatlik idrarda proteinüri, microalbuminüri, idrar kreatinini ve kreatinin klirensi her hasta için ayrı ayrı hesaplandı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Değerlendirmelerde kategorik verilerin karşılaştırmasında Khi-kare

testi, ölçümle belirtilen verilerin karşılaştırmalarında; normal dağılım gösteren parametreler açısından iki grup karşılaştırmasında bağımsız örneklerde t testi, üç grup karşılaştırmasında tek yönlü ANOVA ve bonferroni testi, normal dağılıma uygun olmayan parametreler için iki grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi, üç grup karşılaştırmasında Kruskal-Wallis varyans analizi uygulandı. Ayrıca hem kontrol hem de hasta grubunda parametreler arasındaki ilişkiler Pearson ve Spearman rank korelasyon analizi ile incelendi.

Anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edildi.. Tanımlayıcı değerler olarak kategorik verilerde sayı, ölçümle belirtilen verilerde aritmetik ortalama±standart sapma ve medyan değerleri verilmiştir.

BULGULAR

Tez çalışmasında incelenen hastaların 8 tanesi kadın, 17 tanesi ise erkek hastalardı. Hasta grubunda yaş ortalaması 51,72±13,94 idi. Kontrol grubunun ise 10 tanesi kadın, 16 tanesi erkeklerden oluşmaktaydı ve yaş ortalaması 48,00±15,26 olarak saptandı. Gruplar arası yaş ve cinsiyet dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Hasta grubundaki kronik karaciğer hastalarının ortalama child skoru 8,72±2,09 olarak hesaplandı.

Tablo 13. Gruplardaki bireylerin yaş ve cinsiyetlerine göre dağılımları

| | Kontrol (n=26) | Hasta (n=25) | P |
|-------------|------------------|------------------|-------|
| | $\bar{X} \pm SD$ | $\bar{X} \pm SD$ | |
| Yaş | 48,00±15,26 | 51,72±13,94 | >0,05 |
| Cins K/E | 10/16 | 8/17 | >0,05 |
| Child skoru | | 8,72±2,09 | --- |
| MELD skoru | | 15,56±5,86 | --- |

Hastalar ve kontrol grubu aşağıdaki gibi böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri açısından değerlendirilip karşılaştırıldığında; serum BUN, kreatinin, sodyum, magnezyum ve ALT düzeylerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bununla birlikte iki grup arasında serum potasyum, kalsiyum, fosfor, total ve direkt bilirubin, AST, ALP, GGT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. Hasta grubunda, serum potasyum (p<0,01), kalsiyum (p<0,001) ve fosfor (p<0,05)seviyeleri daha düşük bulunurken, serum total bilirubin (p<0,001), direkt bilirubin (p<0,001), AST (p<0,001), ALP (p<0,01), GGT (p<0,001) seviyeleri ise kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

Tablo 14. Gruplardaki serum böbrek ve karaciğer fonksiyon belirteçlerinin karşılaştırılması

| | Kontrol (n=26) | Hasta (n=25) | P |
|--|------------------|----------------|---|
|--|------------------|----------------|---|

| | $\bar{X} \pm SD$ | $\bar{X} \pm SD$ | |
|----------------------|----------------------------|-----------------------------|--------|
| BUN (mg/dl) | 13,31±4,28 | 13,64±4,18 | >0,05 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,78±0,20 | 0,78±0,23 | >0,05 |
| Na (mg/dl) | 139,04±2,71 | 137,36±3,77 | >0,05 |
| K (mg/dl) | 4,38±0,33 | 4,05±0,42 | <0,01 |
| Ca (mg/dl) | 9,45±0,47 | 8,59±0,54 | <0,001 |
| P (mg/dl) | 3,50±0,50 | 3,12±0,76 | <0,05 |
| Mg (mg/dl) | 2,00±0,21 | 2,08±0,55 | >0,05 |
| T. Bilirubin (mg/dl) | 0,70±0,32 (0,65) | 4,34±7,18 (2,30) | <0,001 |
| D. Bilirubin (mg/dl) | 0,23±0,10 (0,20) | 1,97±3,99 (0,73) | <0,001 |
| AST (IU/L) | 20,88±6,41 (19,00) | 69,60±107,95 (49,00) | <0,001 |
| ALT (IU/L) | 29,50±15,09 (29,00) | 52,72±75,64 (29,00) | >0,05 |
| ALP (IU/L) | 165,27±46,67 (163,50) | 276,36±169,87 (228,00) | <0,01 |
| GGT (IU/L) | 22,69±10,18 (20,00) | 79,20±92,65 (43,00) | <0,001 |

* : parantez içerisindeki değerler medyan değerlerini göstermektedir.

Hastalar ve kontrol grubu nutrisyonel parametreler açısından değerlendirildiğinde; hasta grubunda serum albumin ($p<0,001$), prealbumin ($p<0,001$) düzeyleri ve kalifer ile ölçülen triceps deri kalınlıkları ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük saptandı. Malnutrisyon değerlendirilmesinde kullanılan diğer serum belirteçleri ve fiziksel ölçüm yöntemleri açısından ise iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Her iki grup arasında serum demir bağlama kapasitesi ($p>0,05$) ve serum transferin düzeyleri ($p>0,05$) ile FEV-1 ($p>0,05$) değeri ve üst orta kol çevresi ($p>0,05$) bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 15. Gruplardaki fiziksel ve biyokimyasal nutrisyonel parametre ölçüm bulgularının karşılaştırılması

| | Kontrol (n=26) | Hasta (n=25) | P |
|-----------------------------|------------------|------------------|--------|
| | $\bar{X} \pm SD$ | $\bar{X} \pm SD$ | |
| Albumin (g/dl) | 4,61±0,44 | 3,23±0,71 | <0,001 |
| Prealbumin (g/dl) | 29,44±4,93 | 12,14±6,77 | <0,001 |
| SDBK (mg/dl) | 264,00±66,49 | 249,56±127,83 | >0,05 |
| Transferin (mg/dl) | 285,62±55,53 | 269,60±90,90 | >0,05 |
| Triceps deri kalınlığı (mm) | 15,19±5,31 | 7,97±4,80 | <0,001 |

| | | | |
|---------------------------|------------|------------|-------|
| Üst orta kol çevresi (cm) | 28,38±2,74 | 28,48±3,70 | >0,05 |
| FEV-1 (litre) | 2,06±0,92 | 2,17±0,80 | >0,05 |

Hasta ve kontrol grubunda bakılan, bioelektrik impedans ölçüm bulguları, boy, kilo, vücut kitle indeksi, serum sistatin C düzeyi, Cockcroft-Gault ve MDRD formülleri ile hesaplanan GFH bulguları kıyaslandığında; serum sistatin C düzeyi ($p<0,001$) ve vücut visseral yağ oranında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı. Serum sistatin c düzeyi hasta grubunda daha yüksek ($p<0,001$) iken, visseral yağ oranı aynı grupta kontrol grubuna göre azalmış olarak bulundu. Diğer parametrelerde ise iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 16. Gruplardaki bireylerin boy, kilo, vücut kitle indeksi, BIA ölçüm bulguları, sistatin C düzeyleri ve GFH değerleri açısından karşılaştırılması

| | Kontrol (n=26) | Hasta (n=25) | P |
|-------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| | $\bar{X} \pm SD$ | $\bar{X} \pm SD$ | |
| Kilo (kg) | 80,11±11,40 | 75,99±12,77 | >0,05 |
| Boy (cm) | 168,77±9,64 | 170,60±7,81 | >0,05 |
| BMI (kg/m ²) | 28,22±3,57 | 26,38±5,41 | >0,05 |
| Yağ Oranı (%) | 31,23±8,89 | 27,46±9,89 | >0,05 |
| Kas Oranı (%) | 32,01±5,33 | 32,38±5,37 | >0,05 |
| Visseral Yağ Oranı (%) | 10,69±3,20 | 7,41±3,43 | <0,001 |
| Sistatin-C (ng/ml) | 824,44±206,12 | 1268,89±279,07 | <0,001 |
| Cockcroft-Gault (GFH) (ml/dk) | 134,34±55,10 | 128,97±45,69 | >0,05 |
| MDRD (GFH) (ml/dk) | 115,02±45,85 | 110,43±36,93 | >0,05 |

İstatistiksel incelemenin ikinci aşamasında, hastalar child skorlarına göre child a+b ve child c şeklinde iki gruba ayrılarak, elde edilen bulguların child evrelemesine göre değerlendirilmesi yapıldı. MELD (model for end stage liver disease) skorunda child c grubu hastalarda, child a+b grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artış saptandı ($p<0,001$)

Tablo 17: Hasta grubundaki bireylerin child skorlarına göre gruplandırılması

| | Kontrol (n=26) | Child A+B (n=21) | Child C (n=4) | P |
|--|------------------|--------------------|------------------|---|
| | $\bar{X} \pm SD$ | $\bar{X} \pm SD$ | $\bar{X} \pm SD$ | |
| | | | | |

| | | | | |
|------------|-------------|-------------|------------|--------|
| Yaş | 48,00±15,26 | 51,90±14,92 | 50,75±8,34 | >0,05 |
| Cins K/E | 10/16 | 8/13 | 0/4 | >0,05 |
| MELD skoru | ----- | 13,76±3,33 | 25,00±7,75 | <0,001 |

Hasta grubu child evresine göre ayrıldığında, child a+b grubunda 21, child c grubunda 4 hasta belirlendi. Serum böbrek ve karaciğer fonksiyon belirteçlerine göre değerlendirildiğinde; serum total bilirubin (p<0,001), direkt bilirubin (p<0,001), AST (p<0,001) değerlerinde her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Çalışmamızda child skoru ve evresi arttıkça, serum total bilirubin, direkt bilirubin ve AST düzeylerinde artış saptandı. Kontrol grubu ile hastaların ikili incelemesinde serum fosfor düzeyinde anlamlı fark saptanırken, hastalar child skorlarına göre gruplandığında, kontrol grubu ile diğer iki grup arasında serum fosfor düzeyi açısından anlamlı fark gözlenmedi.

Tablo 18: Hastaların serum böbrek ve karaciğer fonksiyon belirteçlerinin child grupları arasında ve ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırılması

| | Kontrol (n=26) | Child A+B (n=21) | Child C (n=4) | P |
|----------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|------------------|
| | $\bar{X} \pm SD$ | $\bar{X} \pm SD$ | $\bar{X} \pm SD$ | |
| BUN (mg/dl) | 13,31±4,28 | 13,38±4,38 | 15,00±2,94 | >0,05 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,78±0,20 | 0,77±0,24 | 0,83±0,18 | >0,05 |
| Na (mg/dl) | 139,04±2,71 | 137,43±3,92 | 137,00±3,37 | >0,05 |
| K (mg/dl) | 4,38±0,33 | 4,05±0,45 | 4,08±0,26 | <0,05 |
| Ca (mg/dl) | 9,45±0,47 | 8,58±0,59 | 8,63±0,25 | <0,001 |
| P (mg/dl) | 3,50±0,50 | 3,09±0,75 | 3,29±0,92 | >0,05 |
| Mg (mg/dl) | 2,00±0,21 | 2,13±0,55 | 1,78±0,50 | >0,05 |
| T. Bilirubin (mg/dl) | 0,70±0,32 (0,65) | 2,44±1,98 (2,07) | 14,32±15,10 (15,10) | <0,001 |
| D. Bilirubin (mg/dl) | 0,23±0,10 (0,20) | 1,04±1,49 (0,66) | 6,85±8,63 (3,38) | <0,001 |
| AST (IU/L) | 20,88±6,41 (19,00) | 47,43±26,73 (40,00) | 186,00±258,75 (60,50) | <0,001 |
| ALT (IU/L) | 29,50±15,09 (29,00) | 38,14±26,73 (27,00) | 129,25 ±178,08 (48,00) | >0,05 |
| ALP (IU/L) | 165,27±46,67 (163,50) | 278,38 ±177,14 (228,00) | 265,75 ±146,54 (212,50) | <0,05 |
| GGT (IU/L) | 22,69±10,18 (20,00) | 81,81 ±99,46 (43,00) | 65,50±49,24 (59,50) | <0,001 |

* : parantez içerisindeki değerler medyan değerlerini göstermektedir.

Yine hastalar child a+b ve child c olarak iki gruba ayrılıp, fiziksel ve biyokimyasal nutrisyonel bulguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; her iki hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum albumin ($p<0,001$), prealbumin ($p<0,001$) düzeyleri ve kalifer ile ölçülen triceps deri kalınlıkları ($p<0,001$) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde farklı (hasta grubunda düşük) saptandı. Serum demir bağlama kapasitesinde child c grubu hastalarda hem child a+b, hem de kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p<0,001$) gerileme saptandı. Malnutrisyon değerlendirilmesinde kullanılan diğer serum belirteçleri ve fiziksel ölçüm yöntemleri açısından ise üç grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Her üç grup arasında serum transferin düzeyleri ($p>0,05$), FEV-1 ($p>0,05$) değeri ve üst orta kol çevresi ($p>0,05$) ölçümü bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 19: Hastaların fiziksel ve biyokimyasal nutrisyonel ölçüm bulgularının child grupları arasında ve ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırılması

| | Kontrol (n=26) | Child A+B (n=21) | Child C (n=4) | P |
|----------------------|-------------------|--------------------|--------------------|------------------|
| | $\bar{X} \pm SD$ | $\bar{X} \pm SD$ | $\bar{X} \pm SD$ | |
| Albumin | 4,61±0,44 | 3,32±0,70 | 2,78±0,71 | <0,001 |
| Prealbumin | 29,44±4,93 | 12,41±7,18 | 10,65±4,43 | <0,001 |
| SDBK | 264,00±66,49 | 281,48±112,57 | 82,00±41,02 | <0,001 |
| Transferin | 285,62±55,53 | 283,76±91,87 | 195,25±36,60 | >0,05 |
| Triceps | 15,19±5,31 | 8,32±5,05 | 6,13±2,95 | <0,001 |
| Üst orta kol çevresi | 28,38±2,74 | 28,38±3,76 | 29,00±3,83 | >0,05 |
| FEV-1 | 2,06±0,92 | 2,13±0,84 | 2,39±0,55 | >0,05 |

Takibinde, çalışmamızda bioelektriksel impedans ölçümleri ile elde edilen veriler, serum sistatin c düzeyleri, glomerüler filtrasyon hızı değerleri hasta grupları arasında ve kontrol grubu ile hasta grupları arasında karşılaştırıldığında; vücut visseral yağ oranı açısından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmazken, hastalarla kontrol grubu arasında yapılan değerlendirmede hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı ölçüde ($p <0,01$) azalmış bulundu. Serum sistatin c düzeyleri ile yapılan değerlendirmede child a+b grubu ile child c grubu arasında anlamlı fark saptanmazken, her iki grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Boy, kilo, vücut kitle indeksi, vücut yağ oranı, vücut kas oranı ve glomerüler filtrasyon hızı değerleri açısından

yapılan istatistiki incelemede ise hem iki hasta grubu arasında, hem de bu iki grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanamadı ($p>0,05$).

Tablo 20: Gruplardaki bireylerin boy, kilo, vücut kitle indeksi, BIA ölçüm bulguları, sistatin C düzeyleri ve GFH değerleri açısından karşılaştırılması

| | Kontrol (n=26) | Child A+B (n=21) | Child C (n=4) | P |
|---------------------------|----------------------|--------------------|------------------|------------------|
| | $\bar{X} \pm SD$ | $\bar{X} \pm SD$ | $\bar{X} \pm SD$ | |
| Kilo (kg) | 80,11±11,40 | 76,21±13,00 | 74,78±13,19 | >0,05 |
| Boy (cm) | 168,77±9,64 | 171,09±8,02 | 168,00±6,98 | >0,05 |
| BMI (kg/m ²) | 28,22±3,57 | 26,34±5,36 | 26,58±6,54 | >0,05 |
| Yağ oranı (%) | 31,23±8,89 | 27,13±10,46 | 29,15±7,04 | >0,05 |
| Kas Oranı (%) | 32,01±5,33 | 32,78±5,78 | 30,30±0,84 | >0,05 |
| Visseral Yağ Oranı (%) | 10,69±3,20 | 7,15±2,66 | 8,75±6,65 | <0,01 |
| Sistatin C düzeyi (ng/ml) | 824,44±206,12 | 1264,76±297,50 | 1290,63±179,56 | <0,001 |
| Cockcroft-Gault (ml/dk) | 134,34±55,10 | 130,53±45,40 | 120,77±53,36 | >0,05 |
| MDRD (ml/dk) | 115,02±45,85 | 113,21±37,08 | 95,89±37,53 | >0,05 |

Çalışmamızda istatistiksel değerlendirmenin son aşamasında ise bakılan parametreler ile ilgili korelasyonlar değerlendirildi. Hasta grubunda yapılan istatistiki incelemelerde;

BUN ve serum kreatinin değerleri ile hem cockcroft-gault, hem de mdrd formülü ile hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı değerleri arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Serum Ca düzeyi ile cockcroft-gault formülü ile hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Serum P düzeyi ile serum sistatin c düzeyi arasında hastalarda pozitif korelasyon saptanırken, fosfor düzeyi ile mdrd üzerinden hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Serum Mg düzeyi ile 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ve mdrd üzerinden hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Serum total ve direkt bilirubin, AST ve ALT değerleri ile hastaların child ve meld skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulundu.

Serum albumin düzeyi ile hastaların hesaplanan meld skorları arasında anlamlı negatif korelasyon gözlemlendi.

Serum prealbumin düzeyleri ile 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi, cockcroft-Gault formülüne göre hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı değerleri, hastaların child ve meld skorları arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Serum demir bağlama kapasitesi ile child ve meld skorları arasında anlamlı negatif korelasyon görülürken, serum transferin düzeyi, üst orta kol çevresi, triceps deri kalınlığı ve fev-1 değerleri ile child ve meld skorları arasında anlamlı istatistiksel değişiklik gözlenmedi.

24 saatlik idrar kreatinini ile kreatinin klirensi ve glomerüler filtrasyon hızı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Vücut kitle indeksi ile glomerüler filtrasyon hızı arasında pozitif korelasyon gözlenirken, çalışmamızda kullanılan bioelektriksel impedans yöntemi ile bakılan vücut yağ, kas ve visseral yağ oranları ile diğer parametreler arasında istatistiksel anlamlı korelasyon gözlenmedi.

Hasta grubunda sistatin c düzeyi üzerinden yapılan incelemelerde, microalbuminüri ile sistatin c düzeyi arasında anlamlı istatistiksel pozitif korelasyon gözlemlendi. Sistatin c ile kreatinin klirensi ve formüllerle hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı değerleri arasında negatif bir ilişki saptandı, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Sistatin c düzeyi ile hastaların child ve meld skorları arasındaki ilişki pozitif yöneydi ancak yine de, hasta grubunda bu değerler arasında istatistiksel anlamlı düzeyde korelasyon saptanamadı.

Tablo 21: Hasta grubunda bakılan parametrelerin birbirleri ile korelasyonları (r)

| | Kr. Klire. | Sistatin C | Cockgraft | MDRD | Child | MELD |
|--------------|------------|------------|-----------|-----------|----------|----------|
| BUN | -0,163 | 0,088 | -0,553** | -0,644*** | -0,041 | 0,068 |
| Cr | -0,276 | 0,244 | -0,863*** | -0,864*** | -0,121 | -0,081 |
| Na | -0,172 | 0,301 | 0,118 | -0,082 | -0,087 | -0,107 |
| K | 0,145 | 0,051 | -0,210 | -0,241 | 0,107 | 0,099 |
| Ca | -0,155 | 0,039 | -0,509** | -0,302 | -0,252 | -0,268 |
| P | -0,164 | 0,414* | -0,339 | -0,489** | -0,077 | -0,133 |
| Mg | -0,509** | -0,150 | -0,396* | -0,112 | -0,300 | -0,233 |
| T. Bilirubin | -0,027 | 0,014 | -0,164 | -0,132 | 0,748*** | 0,862*** |
| D.Bilirubin | -0,060 | 0,008 | -0,160 | -0,098 | 0,670*** | 0,808*** |
| AST | -0,048 | 0,088 | -0,203 | -0,096 | 0,662*** | 0,754*** |
| ALT | -0,074 | 0,107 | -0,181 | -0,048 | 0,654*** | 0,713*** |
| ALP | -0,143 | 0,044 | 0,042 | 0,221 | 0,038 | 0,128 |

| | | | | | | |
|---------------------|----------|--------|---------|----------|---------|----------|
| GGT | -0,039 | -0,130 | 0,062 | 0,200 | -0,176 | -0,055 |
| Alb. | -0,142 | -0,023 | -0,019 | 0,157 | -0,349 | -0,445* |
| Prealbumin | -0,587** | 0,108 | -0,495* | -0,351 | -0,410* | -0,430* |
| SDBK | 0,007 | -0,136 | 0,034 | 0,06 | -0,437* | -0,530** |
| Transferrin | -0,112 | -0,112 | -0,148 | -0,073 | -0,274 | -0,388 |
| Triceps deri kalın. | 0,224 | -0,315 | 0,179 | -0,102 | 0,024 | 0,109 |
| Üst orta Kol Uzun. | 0,270 | -0,191 | 0,229 | 0,021 | 0,110 | -0,046 |
| FEV-1 | 0,055 | 0,348 | -0,102 | -0,096 | 0,162 | 0,200 |
| İdrar kreatinini | 0,515** | -0,088 | 0,138 | 0,020 | -0,134 | -0,090 |
| Proteinüri | 0,316 | -0,027 | -0,256 | -0,227 | 0,245 | 0,291 |
| Microalbuminüri | -0,022 | 0,420* | -0,007 | 0,026 | 0,077 | 0,098 |
| Kreatinin Klirensi | ---- | -0,063 | 0,396* | 0,223 | 0,248 | 0,196 |
| VücutKitle İndeksi | 0,325 | -0,254 | 0,461* | 0,073 | 0,057 | -0,036 |
| Yağ Oranı | 0,040 | -0,319 | 0,226 | -0,008 | 0,011 | -0,039 |
| Kas Oranı | 0,080 | 0,379 | -0,046 | 0,083 | -0,097 | -0,122 |
| Visseral Yağ Oranı | 0,169 | -0,201 | 0,278 | 0,002 | -0,025 | -0,148 |
| Sistatin C | -0,063 | ---- | -0,249 | -0,237 | 0,112 | 0,035 |
| Cockgraft-Gault | 0,394 | ---- | ---- | 0,844*** | 0,141 | 0,071 |
| MDRD | 0,223 | ---- | ---- | ---- | 0,035 | -0,019 |

Kontrol grubumuzda yapılan korelasyon incelemelerinde ise şu sonuçlara ulaşıldı:

Serum BUN ve kreatinin düzeyleri ile ml/ dk /1.73 m² cinsinden glomerüler filtrasyon hızları arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Serum albumin düzeyleri ile ml/ dk /1.73 m² cinsinden glomerüler filtrasyon hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı.

Cockcroft-gault formülü ve mdrd formülü ile hesaplanan ml/ dk/1.73 m² cinsinden glomerüler filtrasyon hızları arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Serum sistatin c düzeyi ile cockcroft-gault formülü ve mdrd formülü ile hesaplanan ml/ dk /1.73 m² cinsinden glomerüler filtrasyon hızları arasında negatif ilişki saptandı ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunamadı.

Vücut kas oranı mdrd formülü ile hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon gözlemlendi. Fev-1 değerleri ile cockcroft-gault formülüne göre hesaplanan glomerüler filtrasyon hızları arasında anlamlı pozitif, serum transferin düzeyleri ile de mdrd formülü ile hesaplanan glomerüler filtrasyon hızları arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

Tablo 22: Kontrol grubunda Korelasyonları (r)

| | Sistatin C | Cockgraf | MDRD |
|-----------|------------|-----------|-----------|
| BUN | 0,167 | -0,552** | -0,553** |
| Kreatinin | 0,130 | -0,685*** | -0,758*** |
| Na | 0,349 | -0,068 | -0,081 |
| K | -0,216 | -0,180 | -0,335 |

| | | | |
|---------------------------|--------|---------|----------|
| Ca | -0,079 | 0,288 | 0,224 |
| P | -0,018 | 0,037 | 0,033 |
| Mg | 0,076 | -0,150 | -0,291 |
| T.Bilirubin | -0,061 | -0,069 | -0,191 |
| D.Bilirubin | -0,066 | 0,178 | -0,022 |
| AST | 0,331 | -0,085 | -0,093 |
| ALT | 0,153 | -0,077 | -0,143 |
| ALP | -0,256 | 0,131 | 0,121 |
| GGT | -0,074 | 0,005 | -0,130 |
| Albumin | -0,031 | 0,434* | 0,442* |
| Prealbumin | 0,089 | 0,323 | 0,265 |
| SDBK | -0,105 | 0,070 | -0,081 |
| Transferrin | -0,215 | -0,291 | -0,411* |
| Triceps deri kalınlığı | -0,033 | -0,012 | -0,074 |
| Üst orta kol çevresi | 0,001 | 0,313 | 0,005 |
| FEV-1 | -0,196 | 0,513** | 0,343 |
| Vücut kitle indeksi (BMI) | -0,030 | 0,211 | -0,084 |
| Vücut Yağ Oranı | -0,109 | -0,081 | -0,257 |
| Vücut Kas Oranı | 0,030 | 0,241 | 0,399* |
| Visseral Yağ Oranı | 0,065 | 0,087 | -0,139 |
| Sistatin C | --- | -0,257 | -0,210 |
| Cockgraft-Gault (GFH) | -0,257 | -- | 0,907*** |

TARTIŞMA ve SONUÇ

Kronik karaciğer hastalığı, günümüzde hala tüm dünyada özellikle de gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir sağlık sorunu, önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Medikal tedaviler hastalığın kesin tedavisini sağlayamamakta, sadece semptomların azalmasına, progresyonunun yavaşlatılmasına ve/veya komplikasyonların önlenmesine yardımcı olmaktadır. Karaciğer sirozunun çok çeşitli nedenleri bulunmaktadır. Batı ülkelerinde karaciğer sirozuna yol açan en önemli neden kronik alkol kullanımıdır. Ortadoğu ve bu kuşakta bulunan ülkemizde ise başlıca neden kronik viral hepatitlerdir (1).

Kronik karaciğer hastalarında, özellikle de hastalığın ilerleyen dönemlerinde morbidite ve mortalitenin başlıca nedeni, siroz zemininde gelişen çeşitli lokal ve/veya sistemik komplikasyonlardır. Transplantasyon sırasında bekleyen hastalarda, hastalığın evresi ilerledikçe artan sıklıkta gelişen komplikasyonlar, hastaların ciddi bir kısmında hem yaşam kalitesini hem de yaşam süresini azaltmaktadır. Hastalığın gidişatı ile birlikte giderek ağırlaşan malnütrisyon, bu hasta grubunda maalesef çoğunlukla klinisyenin gözünden kaçan, transplantasyonun gerek öncesi, gerekse sonrasında mortaliteyi belirgin düzeyde etkileyen önemli bir komplikasyondur (6,26,27).

Kronik karaciğer hastalarında da, diğer pek çok kronik hastada olduğu gibi böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede, günlük rutin pratikte kullanılan serum BUN, kreatinin düzeyleri ile, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi testi en sık başvuru testlerdir. Ancak bu testlerin kreatinin gibi kas kitlesine bağımlı bir moleküle dayalı olmaları ve kronik karaciğer hastalarının da yapılan son çalışmalarla malnütrisyona sık gözlendiği bir hasta grubu olduğunun gösterilmesi, kas kitlesi kaybı olan bu hastalarda kreatininin güvenilirliğinin sorgulanmasına yol açmıştır.

Bu nedenle de, bu hasta grubunda vücudun temel fizyolojik fonksiyonlarının büyük bir kısmını üstlenen terminal organlar olan böbreklerin fonksiyonları, transplantasyona giden süreçte oldukça önem kazanmaktadır. Ancak serum kreatinin ve klirensinin GFH'nin iyi bir göstergesi olduğunu söylemek zordur. Kreatininin böbrek dışı faktörlerden (kas kitlesi, rabdomyoliz, fazla et yenmesi, ağır egzersiz vb.) etkilenmesi ve tubuler sekresyona uğraması, bu iki test için olumsuz faktörlerdir (41). Hastaların eksik veya fazla idrar toplaması (özellikle yaşlılar ve çocuklar) kreatinin klirensi testinin hassasiyetini ve tekrarlanabilirliğini önemli ölçüde azaltabilmektedir. Kreatinin tayininde kullanılan yöntemlerdeki bazı analitik sorunlar da doğruluğunu ve hassasiyetini sınırlamaktadır. Gerçek GFH 50-60 ml/dk'ya düşene kadar bulgu vermeyebilecek olmaları özellikle ılımlı böbrek yetmezlikli hastalarda tanı güçlüklerine neden olmaktadır (48).

Normalde ölçülen GFH, maksimal ulaşılabilir oranın altında bir düzeydedir. Maksimal ulaşılabilir GFH ve normal GFH arasındaki değer, renal rezerv olarak tanımlanır. İlerleyici renal hastalıklarda GFH renal rezerv tükenmeden anlamlı bir değişiklik göstermez. Bu nedenle renal fonksiyonel kitlenin anlamlı kaybı GFH'nda bir düşüşle yansıtılan kayıptan önce ortaya çıkar. GFH için kullanılan güncel metodlar temelde renal rezervi değerlendirmez ve henüz renal rezervi değerlendirecek ideal bir marker bulunmamıştır.

Sistatin c, ilk defa 1981 yılında Alan J. Barret tarafından tanımlanmıştır. Organizmada birçok doku tarafından kas kitlesinden bağımsız olarak sentezlenen bir endojen serin proteaz inhibitörüdür. Molekülün bir diğer özelliği glomerüler filtrasyona uğrayıp, kreatinin gibi tubuler sekresyona uğramamasıdır. Ultrafiltrata geçen sistatin c'nin tamamına yakın renal tübüler epitel hücrelerince reabsorbe edilerek yine bu hücrelerde katabolize edilir (72).

Biz de çalışmamızda bu bilgiler ışığında, kronik karaciğer hastalarında renal fonksiyonların değerlendirilmesinde sistatin c ile kreatinin ve kreatinin klirensini karşılaştırdık. Kronik karaciğer hastalarında normal popülasyona göre fiziksel ve

biyokimyasal nutrisyonel parametrelerle bu hastalardaki malnütrisyonun düzeyini, sıklığını inceledik. Bu hastalarda sık gözlenen malnütrisyon ve buna bağlı kas kitlesi kaybının, kas kaynaklı kreatinin ile renal fonksiyonların değerlendirilmesine olabilecek olası negatif etkilerini inceledik.

Randers ve arkadaşlarının kreatinin ve klirensi normal olan 36 sirozlu hastada yaptığı çalışmada, plazma sistatin c düzeyinin sirozlu hastalarda sağlıklı popülasyondaki ortalama değerlere göre daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin child a,b ve c grubu hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fark göstermediği saptanmıştır. Aynı çalışmada sistatin c düzeyinin renal fonksiyonlardaki bozulmayı erken evrede göstermede kreatinin ve kreatinin klirensinden üstün bulunmuştur (73).

Üstündağ ve arkadaşlarının 25 sirozlu hastada yaptığı bir başka çalışmada, serum sistatin c düzeyinin bu hasta grubunda normal popülasyona göre daha yüksek olduğunu, serum sistatin c düzeyi ile renal sintigrafik yöntemle ölçülen glomerüler filtrasyon hızı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (74).

Çalışmamızda 25 karaciğer sirozlu hasta ile benzer yaş grubu ve cinsiyet özelliklerine sahip 26 sağlıklı bireyde öncelikle fiziksel ve biyokimyasal nutrisyonel parametrelerini ölçerek karşılaştırdık. Kalifer kullanılarak yapılan triceps deri kalınlığı ölçümlerimizde, hasta grubunda malnütrisyon ile uyumlu şekilde ortalama $7,97 \pm 4,80$ mm bulunurken, kontrol grubunda ortalama $15,19 \pm 5,31$ mm olarak saptadık ($p < 0,001$). Üst orta kol çevresi ölçümlerinde ise hasta grubunda ortalama orta kol çevre uzunluğu $28,48 \pm 3,70$ saptandı. Kontrol grubunda ise bu değer ortalama $28,38 \pm 2,74$ olarak saptandı. İki grup arasında üst orta kol çevresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Kronik karaciğer hastalığında hipoalbuminemi ve başka bir çok nedene bağlı periferik doku ve ekstremitelerde oluşan ödemin, iki grup arasında kol çevresinde anlamlı fark oluşmamasında rolü olabilir. Hastaların total vücut sıvı oranlarının ölçülememesi, çalışmamızın bir dezavantajı olarak sayılabilir. Bioelektrik impedans yönteminin kronik karaciğer hastalarında güvenilirliğinin daha iyi değerlendirilmesi için, hem daha geniş hasta popülasyonlarında, hem de hastaların total vücut sıvı oranlarının da hesaplanarak bakılması daha iyi sonuçlar alınabilmesinin yolunu açabilir. Hastalar kendi içinde child skorlarına göre child a+b ve child c şeklinde gruplandırıldığında, bu iki grup arasında her iki parametre açısından da istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p > 0,05$). Bu durum child a, b ve c grubu hastalarının çalışmamızda birbirine yakın oranda bulunmamasına, hastaların çoğunun child b olmasına bağlı olabileceği gibi, hasta popülasyonunun azlığına da bağlı olabilir.

Çalışmamızda biyokimyasal nutrisyon göstergelerinden albumin ve prealbumin düzeylerinde hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşme saptandı. Hasta grubunda ortalama albumin düzeyi $3,23 \pm 0,71$ g/dl, ortalama prealbumin düzeyi ise $12,14 \pm 6,77$ g/dl saptandı. Kontrol grubunda ise ortalama serum albumin düzeyi $4,61 \pm 0,44$ g/dl, ortalama serum prealbumin düzeyi $29,44 \pm 4,93$ g/dl olarak bulundu ($p < 0,001$). Hastalar child skorlarına göre gruplandırıldıklarında (child a+b ve child c), hasta grupları arasında serum albumin, prealbumin seviyeleri açısından istatistiki olarak anlamlı fark saptanamadı ($p > 0,05$). Bu durumun, hasta popülasyonumuzda child a ve b olan hastalarının sayısının, child c olan hastalardan belirgin düzeyde fazla olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. SDBK'nde ise child c grubu hastalarda, daha az hasta olmasına rağmen, child a+b grubu hastalara göre anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0,001$). Child a+b grubunda SDBK ortalama $281,48 \pm 112,57$ mg/dl bulunurken, child c grubunda bu ortalama değer $82,00 \pm 41,02$ mg/dl olarak saptandı ($p < 0,001$).

Çalışmamızda bioelektriksel impedans ile bakılan vücut yağ, kas ve visseral yağ oranları hasta ve kontrol gruplarında değerlendirildi. Total vücut yağ ve kas oranında hastalarla kontrol grubu arası anlamlı fark saptanmazken ($p > 0,05$), visseral yağ oranı kontrol grubunda % $10,69 \pm 3,20$, hasta grubunda % $7,41 \pm 3,43$ olarak bulundu. Böylece visseral yağ kitlesi, hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin azalmış olarak saptandı ($p < 0,001$). Hastalar gruplandırıldıklarında ise child a+b grubu ile child c grubu hastalar arasında her üç parametre açısından da istatistiki olarak anlamlı farklı sonuçlara ulaşılamadı ($p > 0,05$). Normal sağlıklı popülasyona göre kronik karaciğer hastalarında sadece visseral yağ kitlesinde azalma saptanması durumu, kronik karaciğer hastalığında malnütrisyonun bir erken göstergesi olarak mı, yoksa hasta grubunda ileri evre child c hasta sayısının azlığına mı bağlanmalı sorusu akla gelmektedir. Bu sorunun cevabı için daha geniş ve orantılı hasta popülasyonlarında benzer çalışmaların yapılması gerektiği düşünülebilir.

Çalışmamızda malnütrisyon ile ilişkili bir gösterge olarak pefmetre ile ölçülen fev-1 düzeylerini inceledik. Kontrol grubunda ortalama fev-1 değeri $2,06 \pm 0,92$ litre iken, hasta grubunda ortalama fev-1 değeri $2,17 \pm 0,80$ litre olarak saptandı. Malnütrisyonla bağlı solunum kaslarında zayıflık nedeni ile daha düşük çıkması beklenen hasta grubunda fev-1 ortalamasının tam tersine yüksek çıkmıştır. Çalışmaya katılan hastaların ve sağlıklı bireylerin bu testin uygulanması sırasında yeterince kooperasyon gösterememesi, malnütrisyonu daha ileri seviyede olabilecek, ileri evre child c grubu hastaların çalışmamızda az sayıda bulunması bu sonucun alınmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Çalışmamızda son aşamada, çalışmaya alınan hastalar ve kontrol grubu üyelerinin serum sistatin c düzeyleri, kreatinin ve kreatinin klirensleri, cockcroft-gault ve mdrd formülleri ile hesaplanan glomerüler filtrasyon hızları değerlendirildi. Hasta grubumuzda serum sistatin c düzeyi ortalama $1268,89 \pm 279,07$ ng/ml, kontrol grubunda ise serum sistatin c düzeyi ortalama $824,44 \pm 206,12$ ng/ml olarak saptandı. Hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sistatin c yüksekliği gözlemlendi ($p < 0,001$). Hastalar child a+b ve child c şeklinde gruplandırıldıklarında ise, iki hasta grubu arasında sistatin c düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$). Hasta ve kontrol gruplarında yapılan incelemede cockcroft-gault veya mdrd formülleri hesaplanan glomerüler filtrasyon hızları arasında anlamlı fark görülemedi ($p > 0,05$). Hasta grubu kendi içinde gruplandığında child a+b grubu ile child c grubu arasında serum sistatin c düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$). Hasta grubunda yapılan korelasyon çalışmalarında 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi ile serum sistatin c düzeyi arasında negatif ilişki saptandı ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı derecede bulunmadı ($r = -0,063$). Aynı şekilde serum sistatin c düzeyi ile hem hasta, hem de kontrol grubunda glomerüler filtrasyon hızları arasında negatif bir ilişki gözlemlendi ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmadı (cockcroft- gault için $r = -0,249$, mdrd için $r = -0,237$). Hastalarda sistatin c düzeyi ile mikroalbuminüri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon saptandı ($r = 0,420$). Oluşan bu durumu, çalışmamızda hasta popülasyonunun az olmasına ya da ileri evre child c grubu hastaların child a ve b hastalara göre daha az sayıda bulunmasına bağlayabilmek için daha geniş kapsamlı, daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubu ile çalışmalar yapmak, hastaların child a, b ve c olarak mümkün olan en optimal düzeyde dağılımı sağlamak gereklidir denebilir.

Sonuç olarak :

Bu çalışmadan elde edilen verilerde, sistatin c düzeyi kronik karaciğer hastalarında rutin pratikte kullanılan böbrek fonksiyon testleri normal olmasına rağmen, normal sağlıklı popülasyona göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p < 0,001$). Serum sistatin c düzeyi ile 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi, cockcroft-gault ve mdrd formülleri ile hesaplanan glomerüler filtrasyon hızları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir negatif korelasyon saptanamadı. Serum sistatin c düzeyi ile mikroalbuminüri arasında ise anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($r = 0,420$). Sistatin c ile mikroalbuminüri arasında kreatinin klirensine göre daha yüksek korelasyon bulundu. Aynı zamanda sistatin c'nin, altın standart GFH ölçüleriyle kıyaslandığında serum kreatinin düzeyi ve kreatinin klirensine göre daha duyarlı ve hassas (kreatinin tubuler sekresyonu ve ekstra renal faktörlerden

etkilenebilmesi nedeniyle) olduğu daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Bu yüzden klinisyenler kronik karaciğer hastalarını değerlendirirken serum sistatin c düzeyi yükselmelerinde, serum kreatinini ve kreatinin klirensi normal olmasına rağmen gerçek GFH' nda ılımlı azalmalar olabileceğini göz önünde bulundurmamalıdır.

Çalışmamızda kronik karaciğer hastalarının normal popülasyona göre nutrisyonel açıdan yapılan değerlendirilmesinde; hastalarda serum albumin, prealbumin düzeyleri, triceps deri kalınlıkları ve vücut visseral yağ oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. Hastalar gruplandırıldığında ise SDBK' nin child c grubu hastalarda, child a ve b grubu hastalara göre belirgin düşüş gösterdiği gözlemlendi ($p < 0,001$). Bu bulgular da nisbeten az sayıda hastada yapılan bu çalışmada dahi bu hastalarda görülen malnutrisyonun ne kadar geniş kapsamlı ve önemli bir komplikasyon olduğunu, transplantasyon sürecinde en az diğer komplikasyonlar kadar malnutrisyonun da bu hasta grubunda dikkate alınması gerektiğinin göstermektedir.

Bu bilgiler ve veriler ışığında malnutrisyonun kronik karaciğer hastalığında hastalığın prognozunda, pre ve post transplant dönemdeki sağkalımda çok önemli rolü olabileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda hastalarda normal popülasyona göre vücut kas oranında istatistiksel olarak anlamlı azalma olmamasına rağmen, hastaların serum sistatin c düzeyleri daha yüksek bulunmuş, sistatin c ile mikroalbuminüri arasında da anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Child c ve pre transplant terminal dönem hastaların az sayıda olduğu çalışmamızda, hastalarda kas kitlesinde belirgin azalma olmamasına rağmen, bu bulguların elde edilmiş olması, ileri evrede olup, kas kitlesi kaybı gelişen child c ve/veya pre transplant dönemdeki terminal dönem hastalarda kas kaynaklı kreatinine dayalı serum kreatinin düzeyi ve kreatinin klirensi testlerinin bu grup hastalarda gerçek fonksiyonel renal parankimal kitle hakkında bilgi edinmede yetersiz kalabilecekleri, rahatlıkla öngörülebilir.

Bununla birlikte daha fazla sayıda hasta ile yapılacak daha geniş kapsamlı yeni çalışmalar, kronik karaciğer hastalarında malnutrisyonun ve fonksiyonel renal parankimal rezervin değerlendirilmesinde daha net verilere ulaşılmasını sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- 1-Sherlock, S Dooley, J:Hepatic cirrhosis. In:Disease of the liver and biliary system.Tenth ed, London, Blackwell Scientific Pub. 371,2002
- 2-Memik F, Dolar E.Karaciğer Sirozu:Klinik Gastroenteroloji Nobel & Güneş Tıp Kitabevleri 2005; 626-633
- 3-Melih Özel, Bölüm 13a-Karaciğer Sirozu:Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevleri 2007: 489-500
- 4- Campillo B, Richardet JP, Bories PN. Validation of body mass index for the diagnosis of malnutrition in patients with liver cirrhosis. Gastroenterology Clin. Biol. 2006 Oct. 30(10):1137-43.
- 5-Zaina FE, Parolin MB, Lopes RW, Coelho JC. Prevalence of malnutrition in Liver Transplant Candidates : Transplant Proc. 2004 May;36(4):923-5.
- 6-Stickel F, Inderbitzin D, Candinas D. Role of nutrition in liver transplantation for end-stage liver disease: Nutrition in Clinical Care; Nutr Rev. 2008 Jan;66(1):47-54. Review.
- 7-Kyshe-Andersen J.S, Schimidt L, Nordin G, Andersson B, Nillson-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

8-Laterza O.F, Price C.P, Scott M.G. Cystatin C : an improved estimator of glomerular filtration rate ? Clin Chem 48:5 699-707

9. Randers E, Krue S, Erlandsen E.J, et al. serum cystatin C as an endogen marker of renal functions – a review. Clin Chem Lab Med 1999;37(4):389-395

10-Friedman SL, Maherr JJ, Bissell DM. Mechanisms and therapy of hepatic fibrosis: report of the AASLD Single Topic Basic Research Conference, Hepatology 2000; 32: 1403-8

11-Wanless IR, Nakashima E, Sherman M. Regression of human cirrhosis: morphologic features and the genesis of incomplete septal cirrhosis. Arch. Pathol. Lab. Med. 2000; 124: 1599-6-07

12-Arthur MJ, Iredale JP, Mann DA. Tissue inhibitors of metalloproteinases: role in liver fibrosis and alcoholic liver disease. Alcohol. Clin. Exp. Res. 1999; 23: 940-3

13-Iredale JP, Hepatic stellat cell behaviour during resolution of liver injury. Semin Liver Dis. 2001 ; 21:427-436

14-Friedman SL, Cellular Networks in Hepatic Fibrosis, Digestion ; 1998; 59: 368-1

15-Wanless IR.Pathogenesis of Cirrhosis. J. Gastroenterology and Hepatology 2004; (19): 369-371.

16-Wanless IR, Wong F, Blendis LM, Greig P, Heathcote EJ, Levy G, Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension. Hepatology 1995 ; 21: 1238-47 .

17-Freidman SL. Hepatic Fibrosis. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, eds. Schiff ' s Diseases of the Liver, 8th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott – Raven ; 1999; 371-385

18-Fibrosis, cirrhosis and portal hypertension. In: Forbes A, Misiewicz JJ, Compton CC et al Eds. Atlas of Clinical Gastroenterology. 3rd Ed. 2005

19-Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, Burroughs AK;

A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation.

Liver Transplantation and Hepatobiliary Medicine Unit, Royal Free Hospital, London, UK.

Liver Transpl. 2006 Jul;12(7):1049-61.

20-**Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK**; Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? . Liver Transplantation and Hepatobiliary Medicine Unit, Royal Free Hospital, London, UK: **Aliment Pharmacol Ther.** 2005 Dec;22(11-12):1079-89.

21-Runyon BA. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 841-56.

22-Dodd GD 3rd, Baron RL, Oliver JH 3rd, Federle MP. Spectrum of imaging findings of the liver in end-stage cirrhosis: part I, gross morphology and diffuse abnormalities. *AJR Am. J. Roentgenol* 1999; 173 (4): 1031-6

23-Başoğlu S, Karaağaoğlu N, Erbaş N, Ünlü A. Enteral ve Parenteral Beslenme. Türkiye Diyetisyenler Derneği Yayını-8, Hizmetiçi Eğitim Seminer Kitabı; Haziran 1995 :11-12

24-Anthony Donaghy, Advances in liver disease: alcoholic hepatitis, non-cirrhotic portal fibrosis and complications of cirrhosis. Issues of malnutrition and bone disease in patients with cirrhosis, *Journal of Gastroenterology and Hepatology* (2002) 17, 462–466

25-Jens Kondrup, Professor, Senior Physician, Dr Med Sci, Nutrition in end stage liver disease; *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* Vol. 20, No. 3, pp. 547–560, 2006

26-Fátima A. F. Figueiredo¹, Renata M. Perez, Márcia M. Freitas, and Mário Kondo; Comparison of three methods of nutritional assessment in liver cirrhosis: subjective global assessment, traditional nutritional parameters, and body composition analysis *Journal of Gastroenterol* 2006; 41:476–482

27-Manuela Merli, MD, Giorgia Nicolini, MD, Stefania Angeloni, MD, and Oliviero Riggio MD; Malnutrition Is a Risk Factor in Cirrhotic Patients Undergoing Surgery ; *Nutrition*. 2002 Nov-Dec;18(11-12):978-86. Review.

28-Rice HE, O'Keefe GE, Helton WS, Joansen K. Morbid prognostic features in patients with chronic liver failure undergoing non hepatic surgery. *Arch Surg* 1997;132:880

- 29-Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: rationale and modalities for nutritional support – the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:345–349.
- 30-Caregaro L, Alberino F, Amodio P, et al. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *Am J Clin Nutr* 1996;63:602–609.
- 31- Figueiredo FA, Dickson ER, Pasha TM, et al. Utility of Standard nutritional parameters in detecting body cell mass depletion in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2000; 6:575–5781.
- 32-Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18:357–373.
- 33-Gloria L, Cravo M, Camilo ME, et al. Nutritional deficiencies in chronic alcoholics: relation to dietary intake and alcohol consumption. *Am J Gastro* 1997;92:485–489.
- 34-Muller MJ, Bottcher J, Selberg O *et al.* Hypermetabolism in clinically stable patients with liver cirrhosis. *Am. J. Clin.Nutr.*1999;69 : 1194–201.-
- 35-Riggio O, Merli M, Leonetti F, et al. Impaired nonoxidative glucose metabolism in patients with liver cirrhosis: effects of two insulin doses. *Metabolism* 1997;46:840–843.
- 36-Jenkins R, Ross R. Acquired growth hormone resistance in catabolic states. In: Ross R, Savage M, eds.*Bailliere'sClinical Endocrinology and Metabolism*, Vol.10.London:Bailliere Tindall, 1996; 411–19.
- 37-Holt RI, Jones JS, Stone NM, Baker AJ, Miell JP. Sequential changes in insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children with end-stage liver disease before and after successful orthotopic liver transplantation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*1996; 81 : 160–8.
- 38-Donaghy A, Ross R, Wicks C *et al.*Growth hormone therapy in patients with cirrhosis: a pilot study of efficacy and safety.*Gastroenterology* 1997; 113 : 1617–22.
- 39-Gallego-Rojo F, Gonzalez-Calvin J, Munoz-Torres *Metal.* Bone mineral density, serum insulin-like growth factor-I and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology*1998; 28: 695–9.
- 40-McCaughan G, Feller R. Osteoporosis in chronic liver disease: pathogenesis, risk factors and management. *Dig. Dis. Sci.* 1994; 12: 223–31.
- 41-İlicin G, Biberoğlu K, Suleymanlar G, Unal S. *İc Hastalıkları 2. Baskı Guneş Kitabevi* 2003
- 42-Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. *Nefroloji El Kitabı. Hekimler Yayın Birliği. 4.baskı* 2007

- 43-Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology 9. edisyon, Turkcesi. W.B Sandes Company, Nobel Tıp Kitapevleri. 1996 s:321-322
- 44-Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Fundamentals of Clinical chemistry. Saunders Company, Turkcesi. Palme Yayıncılık. 2005
- 45-Grubb A : Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. Clin Nephrol 1992;38(suppl 1):s:20-27
- 46-Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. Kidney Int 1995;47:312-318
- 47-Kyshe-Andersen J.S, Schimidt L, 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
- 48-Laterza O.F, Price C.P, Scott M.G. Cystatin C : an improved estimator of glomerular filtration rate ? Clin Chem 48:5 699-707
- 49- Randers E, Krue S, Erlandsen E.J, et al. serum cystatin C as an endogen marker of renal functions – a review. Clin Chem Lab Med 1999;37(4): 389-395
- 50-Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. 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
- 51-Newman D : More on cystatin C. Clin Chem 1999 may:45(5):718-19
- 52-Nilsson-Ehle P, Grubb A: New Markers for the determination of GFR : Iohexolclearance and cystatin C serum concentration. Kidney Int.Suppl.1994;47:17-3
- 53-Risch L, Blumberg A, Huber AR. Assessment of renal functions in renal transplant patients using cystatin C. A comparison to other renal functions markers and estimates. Renal Failure 2001 23(3ve 4) 439-448
- 54-Swan SK. The search continues-an ideal marker of GFR. Clin Chem 43 No:6, 1997
- 55-Simonsen O. Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. Scand J Clin Invest 1985;45:97-101
- 56-Mares J, Stejskal D, Vavrovskova J, et al. Use of cystatin C determination in clinical diagnostics. Biomed Pub Fac Med Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2003 Dec;147(2):177-80

- 57-Stickle D, Cole B, Hock K, et al. Correlation of plasma concentrations of cystatin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem* 1998;44:6 1334-8
- 58-Hariharan S, Kasiske B, Matas A, et al. Surrogate markers for long-term renal allograft survival. *Am J transplant* 2004 jul;4(7):1179-83
- 59-Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L, et al. Serum cystatin C a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninnephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol* 2005 jul;64(1):41-6
- 60-Ahlstrom A, Tallgren M, Peltanen S, Pettila V. Evaluation and predictive power of serum cystatine C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004 Nov;62(5):344-50
- 61-Ciğerli Ş, Coruhlu A, Eren N, serin E. Glomerular filtrasyonun değerlendirilmesinde cystatin C ve β_2 -mikreoglobulinin yeri. 1. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi Bildirileri. Nisan 2000
- 62-Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR. *Williams Textbook of Endocrinology* 9th edition WB. Saunders Company
- 63-Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rathenbacher D. Plasma Concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events : more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem*. 2005 Feb;51(12):321-7
- 64-O'hare AM, Newman AB, Katz R, et al. Cystatin C and incipient peripheral arterial disease events in the elderly : results from the healt study. *Arch Intern Med* 2005 Dec 12-26;165(22):2266-70
- 65-Sarnak Mj, Katz R, stehman-breen CO, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005;142;497-505
- 66-Cimerman N, Brguljan PM, Krasevec M, et al. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in astmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000 oct;300(1-2) 83-13
- 67-Takeyabu K, Betsuyaku T, Nishimura M, et al. Cysteine proteinases and cystatin C in with subclinical emphysema. *Eur Respir J*.1998 Nov;12(5):1033-9
- 68-Kopitz C, Anton M, Gansbacher B, et al. Reduction of experimental human fibrosarcoma lung metastasis in mice by adenovirus-mediated cystatin C overexpression in the host. *Cancer Res* 2005 oct 1;65(19):8608-12
- 69-Nakabayashi H, Hara M, Shimuzu K. Clinicopathologic significance of cystatin expression in gliomas. *Hum Pathol* 2005 sep;36(9):1008-15

- 70-Sokol JP, Schiemann WP. Cystatin C antagonizes transforming growth factor beta signaling in normal and cancer cells. *Mol Cancer Res* 2004 Mar;2(3):183-95
- 71-Shlipak MG, Fyr CL, Chertow GM, et al. Cystatin C and mortality risk in the elderly : The health, aging and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2006 Jan;17(1):254-61
- 72- Biochemistry and Clinical Role of Human Cystatin C *Michele Mussap1 and Mario Plebani1*, Department of Laboratory Medicine, University-Hospital of Padua, Padua, Italy; Center of Biomedical Research of the Veneto Region, Castelfranco Veneto, Italy *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 41(5–6):467–550 (2004)
- 73-Plasma cystatin C as a marker of renal function in patients with liver cirrhosis E. Randers, P. Ivarsen, E. J. Erlandsen, E. F. Hansen, N. K. Aagaard, F. Bendtsen & H. Vilstrup Departments of Internal Medicine and Clinical Biochemistry, Viborg-Kjellerup County Hospital, Viborg, Denmark; Department of Medicine V, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; Department of Medical Gastroenterology, Hvidovre Hospital, Copenhagen, Denmark
- 74- Analysis of glomerular filtration rate, serum cystatin C levels, and renal resistive index values in cirrhosis patients: Yuçel Ustundag, Ufuk Samsar, Sereften Acikgoz, Mehmet Cabuk, Sibel Kiran, EyupKulah and Selim Aydemir Department of Internal Medicine, Clinic of Gastroenterology, School of Medicine, Zonguldak Karaelmas University, Zonguldak, Turkey Department of Biochemistry, School of Medicine, Zonguldak Karaelmas University, Zonguldak, Turkey Department of Nuclear Medicine, School of Medicine, Zonguldak Karaelmas University, Zonguldak, Turkey Department of Public Health, School of Medicine, Zonguldak Karaelmas University, Zonguldak, Turkey Department of Internal Medicine, Clinic of Nephrology, School of Medicine, ZonguldakKaraelmas University, Zonguldak, Turkey