



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

İZOLE SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK DİSFONKSİYONU
VE
SERUM SİSTATİN C İLİŞKİSİ

Dr. OSMAN KAYAPINAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

DOÇ. DR. ENVER SİNAN ALBAYRAK

DÜZCE-2011

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve eğitimim süresinde desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Prof Dr Mehmet YAZICI , Doç Dr Hakan ÖZHAN , Doç Dr Enver Sinan ALBAYRAK ,Yrd. Doç.Dr. İsmail ERDEN , Yrd. Doç.Dr.Serkan BULUR ve Yrd.Doç.Dr.Yasin TÜRKER'e ,

İç hastalıkları rotasyon eğitimim sırasında çalışma fırsatı bulduğum Doç Dr Yusuf AYDIN,Doç Dr Tansu SAV ve Yrd Doç Dr Ali KUTLUCAN' a

Göğüs hastalıkları rotasyon eğitimim sırasında çalışma fırsatı bulduğum Prof Dr Peri Meram ARBAK ,Doç Dr Abidin Öner BALBAY,Doç Dr Ali Nihat ANNAKKAYA ve Yrd Doç Dr Leyla YILMAZ AYDIN'a ,

Biyokimya anabilim dalından Yrd Doç.Dr. Hilmi Demirin,Dr.Hayriye Ak Yıldırım,Dr.Taner Uçkun'a,

Birlikte çalıştığım bütün mesai arkadaşlarıma,

Ve sevgili eşim , oğlum, kızım , annem , babam ve kardeşlerime,
Tüm kalbimle;

Teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Osman KAYAPINAR

KISALTMA LİSTESİ

- AKŞ** : Açlık Kan Şekeri
ADK : Arka Duvar Kalınlığı
BUN : Kan Üre Azotu
DD : Diyastolik Disfonksiyon
DM: Diabetes mellitus
DT: Deslelerasyon zamanı
EKG : Elektrokardiyografi
ESM: Ekstra seliler matriks
GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı
HT : Hipertansiyon
HDL-K : Yüksek Dansiteli Kolesterol
HLP: Hiperlipidemi
IVCT: İzovolumetrik kontraksiyon zamanı
IVRT: İzovolumetrik relaksasyon zamanı
IVS : İnterventriküler Septum Kalınlığı
KKY : Konjestif Kalp Yetmezliği
KVH : Kardiyovasküler Hastalık
KAH : Koroner Arter Hastalığı
LDL-K : Düşük Dansiteli Kolesterol
PETIA : Particle Enhanced Turbidimetric Immünoassay
PENIA : Particle Enhanced Nephelometric Immünoassay
PW: Pulse Wave
SVKİ : Sol Ventrikül Kütle İndeksi
SVK : Sol Ventrikül Kütlesi
SVDD: Sol Ventrikül Diastolik çap
SVPDK : Sol Ventriküler Arka Duvar Kalınlığı
SPSS : Statistical Packaget for Social Sciences
SKB : Sistolik Kan Basıncı
SVH : Sol Ventrikül Hipertrofisi
TDI: Doku doppleri

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	
Simgeler ve kısaltmalar	ii
Özet	iii
Summary	iv
1.Giriş	1
2.Diyastolik disfonksiyon	3
2.1.Diyastolik fonksiyonun moleküler ve biyokimyasal regülasyonu	4
2.2.Kardiyomiyosit	5
2.3.Ekstrasellüler M atriği	7
2.4.Diyastolik disfonksiyonda kardiyak ve nörohumoral faktörler	8
2.5.Diyastolik disfonksiyonun noninvaziv değerlendirilmesi	9
2.6.Diyastolik disfonksiyonun tedavisi	11
3.Sistatin C	12
3.1.Sistatin c'nin Genel Yapısı	12
3.2.Tarihçe	12
3.3.Sistatin ailesinin sınıflandırılması	12
3.4.Sistatinlerin fizyolojik fonksiyonları	13
3.5. Sistatin c'nin Vücut Sıvılarındaki Konsantrasyonları	14
3.6.Sistatin c'nin Stabilitesi	16
3.7.Sistatin c'nin Metabolizması	16
3.8.Sistatin c'nin Tanı Amaçlı Kullanım	17
3.9. Sistatin c'nin Ölçüm Yöntemleri	18
3.10. Serum sistatin C referans aralıkları	19
4. Materyal ve metod	20
4.1. Çalışmadan dışlanma kriterleri	20
4.2. Sistatin c ölçüm yöntemi	21
4.3. Diyastolik fonksiyonların ekokardiyografik sınıflandırılması	21
5. Bulgular	22

6. Tartışma	30
7. Kaynaklar	34

Tablo ve Grafikler	
Şekil 1	Kardiyomiyositlerin ultrastrüktürel yapısı
Şekil 2	Trans mitral akım paterni ile diyastolik fonksiyonların belirlenmesi
Şekil 3	ROC eğrisi
Grafik 1	Disfonksiyon olan ve olmayan gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı
Grafik 2	Gruplar arasındaki Sistatin C düzeyleri değişimi
Grafik 3	Sistatin C nin Diyastolik disfonksiyon evrelerine göre dağılımı
Tablo 1	İnsan sistatin proteinaz inhibitörleri
Tablo 2	Sistatin C'nin fizikokimyasal özellikleri
Tablo 3	Vucut sıvılarındaki sistatin c düzeyleri
Tablo 4	Serum Sistatin C referans aralıkları
Tablo 5	Cinsiyete göre kıyaslandığında laboratuvar testleri
Tablo 6	Gruplar arasında Mann Whitney U testi ile kıyaslanma
Tablo 7	Gruplar arasında Sistatin C düzeylerinin farklılığı anlamlı idi
Tablo 8	Diyastolik disfonksiyonu belirlemede sistatin c cut off değeri

ÖZET

Amaç: Son birkaç yıla kadar kalp yetmezliği sistolik disfonksiyon ile aynı anlamda kullanılmaktaydı. Günümüzde ise daha farklı tanı ve tedavi yaklaşımları gerektiren, Diyastolik kalp yetmezliği yada Diyastolik disfonksiyon, giderek daha popiler hale gelmektedir. Biz bu çalışmada serum Sistatin C konsantrasyonu ile kalbin diyastolik özellikleri arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

Yöntem: Çalışmaya herhangi bir hastalığı olmayan 88 birey alındı. Deneklerimizin diyastolik parametrelerini iki boyutlu ekokardiyografi, doku doppleri, ölçümleri yaparak belirlendi. Deneklerimizin serum Sistatin C konsantrasyonların ölçüldü. Elde edilen parametrelere göre deneklerimizi normal , grade 1, grade 2 olarak üç gruba ayırdık. Gruplar ve diğer veriler ışığında istatistiksel analizimizi gerçekleştirdik.

Sonuç: Diyastolik disfonksiyon serum glukozu, total kolesterolu, Kreatinin, Potasyum (K), Üre , Sistatin C, Fosfat (P) düzeyleriyle ilişkili bulundu. Glukoz (R:0,254, P=0,017) total kolesterol (R:0,238, P=0,026) , keatinin (R:0,247, P=0,02) , K (R:0,292, P=0,006), Üre (R:0,458, P<0,0001), Sistatin C (R:0,482, P<0,0001) P (R:0,357, P=0,01) . Burada diyastolik disfonksiyon ile Sistatin C ve Diyastolik disfonksiyon Üre arasında ilişki en güçlü idi.

Diyastolik disfonksiyonu belirlemede Sistatin C değeri için cut off değerini saptamak için ROC eğri analizi yapıldı. Diyastolik disfonksiyon için cut off değeri 0,997 ng/ml olarak saptandı. Bu noktada duyarlılık % 80 özgüllük % 78.95 pozitif bulundu .

Anahtar kelimeler: Diyastolik kalp yetmezliği , Sistatin C , Ekokardiyografi

SUMMARY

Background: In the past, heart failure was used as synonym of systolic dysfunction. Recently, another type of cardiac dysfunction, which is relatively infrequent and requires different therapeutic and diagnostic approaches, became popular: diastolic dysfunction or diastolic heart failure. In this study, we try to present the association between the serum cystatin C levels and diastolic properties of heart.

Methods : We evaluate serum cystatin C concentrations associated with diastolic dysfunction among 88 persons who were free of other clinical diagnosis. We evaluated the diastolic parameters with 2-dimensional echocardiography, TDI and PW Doppler measurements. The study participants were categorized into three groups: normal, grade 1 and grade 2. We made a statistical analysis in each group and parameters.

Result : Diastolic dysfunction was correlated with serum glucose, total cholesterol, creatinin, urine and Cystatin C concentrations. Glucose (R:0,254,P=0,017) total cholesterol (R:0,238,P=0,026) , Creatinin (R:0,247,P=0,02) ,K (R:0,292,P=0,006), Üre (R:0,458, P<0,0001), Cystatin C (R:0,482,P<0,0001) P (R:0,357,P=0,01) . The most powerful association was with Cystatin c and blood urine levels and it is statistically significant. We made ROC analysis to find the cut off ratio of Cystatin C for diastolic dysfunction. And we find that the cut off ratio for Cystatin C was 0,997 ng/ml . On this point Cystatin c was % 80 specific and % 78.95 sensitive for diastolic dysfunction.

Key Words: Diastolic heart failure, Cystatin C, Echocardiography,

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışların neredeyse yarısı diyastolik kalp yetmezliğinden kaynaklanmaktadır.Diyastolik kalp yetmezliğinin önemi günümüzde giderek daha iyi anlaşılmaktadır.Diyastolik kalp yetmezliği olan hastalar son evrelere kadar asemptomatik kalabilmelerine karşın , prognozları sistolik kalp yetmezliği gibi seyretmektedir.

Diyastolik disfonksiyonda sol ventrikül dolum basıncının artmasına bağlı olarak gelişen süreç sinsi bir şekilde kalp yetmezliğine ilerler.ilerleyen evrelerde diyastolik kalp yetmezliği kliniği,sistolik kalp yetmezliği kliniği gibi olmasına rağmen bu hastaların tipik olarak sistolik fonksiyonları normaldir.Tanıya ekokardiyografi ile diyastolik parametrelerin bozulduğunu göstererek gidilmektedir.Rutin klinik pratikte ekokardiyografinin yaygınlaşması hastalığın tesbitini kolaylaştıracaktır. Ancak ekokardiyografi kolay ulaşılabılır ve ucuz bir tanı yöntemi olmaması sebebiyle daha ucuz ve daha kolay ulaşılabılır tanı yöntemlerine ihtiyaç olduğu açıktır.

Diyastolik disfonksiyonun hafif formları , yaşlanma sürecine bağlı olarak görülebileceği gibi , klinik öneme haiz diyastolik disfonksiyonun ortaya çıkmasında en önemli nedenler ; Hipertansiyon ve koroner arter hastalığıdır.Yapılan araştırmalar diyastolik kalp yetmezliğinde prognozun sistolik kalp yetmezliği olan hastalar kadar kötü olduğunu göstermiştir. Kalp yetersizliğine bağlı hastaneye yatışların yarısı diyastolik kalp yetmezliğinden kaynaklanmaktadır.Hastaların ilk fizik muayanelerinden elde edilen sonuçlar bir sistolik disfonksiyonun olduğunu düşündürür. Juguler venöz dolgunluk, periferik yüklenme bulguları, Pulmoner yüklenme bulguları sistolik yetmezlik olan hastalardaki gibi diyastolik yetmezliği olan hastalardada izlenmektedir.

Diyastolik disfonksiyonu olan hastalar sistolik yetmezliği olan hastalara göre daha yaşlıdırlar. Yaşla birlikte hastaların herhangi bir hastalıkları olmasada sol ventrikül elastikiyetini kaybettiği için diyastolik fonksiyonları bozulmaktadır. Yeterli ventriküler doluşu sağlamak için yaşlı bireyler atriyal kontraksiyona ihtiyaç duyarlar.Yaşlılarda geleşecek bir Atriyal fibrilasyon zaten diyastolik doluşu bozulmuş

ventrikülün atriyal desteğininde kaybetmesine neden olarak akut pulmoner ödem tablosu ile doktora başvurabilirler.

Diyastolik disfonksiyonu olan kişilerde obezite , hiperlipidemi, sedanter yaşam gibi durumlarda daha sık izlenmektedir. Sistolik disfonksiyonu olan hastaların aksine diyastolik disfonksiyonu olan hastalar son evrelere kadar asemptomatik kalabilirler. Uzun dönemde ise her iki durumda benzer prognozlara sahiptirler.

Diyastolik disfonksiyonun erken evrelerinde dispne ve çabuk yorulma şeklindeki kalp yetersizliği semptomları sadece egzersiz sırasında belirgin hale gelmektedir.Diyastolik disfonksiyon geliştikten sonra tedavisi semptomatik tedavilerden ileri gitmemektedir.Erken evrelerde tesbit edilmeli ve primer sebepler tedavi edilmelidir.Diyastolik disfonksiyona sebep olabilecek durumların tedavisi için daha yaygın, daha ulaşılabilir ve daha ucuz tanı yöntemlerine ihtiyac olduğu açıktır.Bu çalışmada sistatin c ve diyastolik parametreler arasındaki ilişki incelendi.Serum sistatin c konsantrasyonlarının diyastolik disfonksiyon gelişiminde prediktör olabileceği ve hastaların takibine kullanılabileceğini göstermek amaçlanmıştır.

2.DİYASTOLİK DİSFONKSİYON

Yakın zamana kadar diyastolik disfonksiyon kalp yetmezliğinin iyi anlaşılammış ve genelde göz ardı edilmiş nedenlerinden biriydi. Öte yandan son 10 yıl içerisinde geliştirilen invazif ve noninvazif metodlar diyastolik fonksiyonda meydana gelen patofizyolojik değişikliklerin anlaşılmasını kolaylaştırdı. Konjestif kalp yetmezliğinin sebeplerinden biri olan sistolik disfonksiyon ayrıntılı olarak araştırılmış olup sistemik hipoperfüzyonla sonuçlanan uygunsuz sistol sonu basıncı şeklinde tanımlanmıştır. Diğer taraftan diyastolik disfonksiyon ise normal sistol sonu basıncının olduğu ancak dolum basıncının uygun şekilde artmadığı, yetersiz sol ventrikül dolumuyla karakterize bir tablodur. Normal dolum basıncının olduğu diyastolik disfonksiyonda, sol ventrikül dolum kapasitesi sınırlıdır. Sol ventrikül dilate olmayıp diyastolik basıncı artmıştır ve normal ejeksiyon fraksiyonu vardır. Diğer taraftan çoğu hastada kalp yetersizliğinin belirti ve bulguları görülmektedir. Konsantrik sol ventrikül hipertrofisi diyastolik disfonksiyonun sık sebeplerinden biridir. Çoğunlukla amiloidoz gibi infiltratif hastalıkların seyrinde ve infarktüs sonrası gelişen remodelling döneminde gözükür.

Diyastolik kalp yetmezliği tanısı için konjestif kalp yetmezliğine ait belirti ve bulguların yanında, normal ya da normale yakın sol ventrikül sistolik fonksiyonu, anormal sol ventrikül relaksasyonu, dolumu ve diyastolik sertliği (stiffness) gereklidir. Tanı genellikle Eko-doppler ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, duvar kalınlıkları, duvar hareketleri ve dolum paterni gibi parametrelerin incelenmesi ile konur. Konjestif kalp yetmezliği ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen bilgilere göre prevelans yaşla artış göstermekte olup ortalama 50 yaş civarında % 15 dolaylarındadır. Prognoz altta yatan hastalığa ve hastanın yaşına göre değişmekle birlikte yıllık mortalitenin %8 civarında olduğu tahmin edilmektedir.

2.1.Diyastolik disfonksiyonun patofizyolojisi

Diyastolik disfonksiyonun patofizyolojisi 3 faza ayrılabilir. Bunlar erken disfonksiyon, ara disfonksiyon ve geç disfonksiyondur. Erken diyastolik disfonksiyon büyük oranda sol ventrikül relaksasyonunda ve elastik yapısındaki anormalliklere bağlıdır. Ara diyastolik disfonksiyon sol ventrikülün pasif sertliği ve

kompliyansının bir sonucudur. Geç diyastolik disfonksiyon ise sol atrial kontraksiyon ile ilişkilidir. İzovolümetrik relaksasyon ventrikül sertliği ve vizkositesindeki azalma ile bağlantılıdır. Diğer bir deyişle ventrikülün sistolik mekaniklerden diyastolik mekaniklere geçiş hızı ile ilişkilidir. Relaksasyon aynı zamanda atrio-ventriküler basınç gradiyenti, pik ventrikül dolum hızı ve “erken-geç” dolum hızı şekilleri gibi faktörlerden etkilenir. Elastik gerilim ya da ventriküler restorasyon düşük basınç volümündeki fraksiyonel kısalmaya bağlıdır. Bu durumda negatif diyastolik basınçlar henüz dolum halinde olmayan kalpte geçici bir emici güç yaratırlar. Diyastolik basınç volüm ilişkisini etkileyen internal ve eksternal güçler vardır. İnternal güçler arasında yapısal sertlik (sarkomerler, miyositler vs) aktif sertlik ve vizkosite vardır. Eksternal güçler ise septal düzleşme, sağ ventrikül hareketleri ve hatta çıkış yolu gradiyentleridir. Atrial kontraksiyon da diyastolik fonksiyonun önemli parametrelerinden biridir. Atrio-ventriküler interval diyastol dolum süresini önemli derecede etkilemektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar göstermiştir ki optimal ventrikül dolumu PR intervali 100-120 ms aralığında olduğunda gerçekleşmektedir. Atrial büyüklük, basınç ve sertlik de şaşırtıcı olarak sol ventrikül dinamiklerini etkilemektedir. Bu özellikler sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunda çoğunlukla bozulmuştur.

2.2.Diyastolik fonksiyonun moleküler ve biyokimyasal regülasyonu

Diyastolik fonksiyonu bozarak diyastolik kalp yetmezliğinin gelişimine neden olan mekanizmalar; miyokardın içindeki ve dışındaki faktörler olarak ayrılabilir. Miyokarda ait faktörler kalp kası hücresi (kardiyomiyosit), kalp kasını saran extrasellüler matrix ve nörohormonların otokrin ve parakrin üretimini aktive eden yapılar olmak üzere yapısal ve işlevsel bileşenlere ayrılabilir. Her bir mekanizma diyastolik disfonksiyon ve kalp yetmezliği gelişiminden sorumlu major patolojik işlevleri etkileyebilir. Basınç yükü hipertrofisine, iskemiye ve kardiyomiyopatiye bağlı gelişen diyastolik kalp yetmezliğinde miyokarda ait,miyokard dışı, hücrel ve nörohumoral faktörlerden biri rol oynamaktadır.

2.2.1.Kardiyomiyosit

Diyastolik disfonksiyon kalp kası hücresinin kendine ait intrinsek mekanizmalara bağlı oluşabilir. Bunlar kalsiyum homeostazisindeki değişikliklere bağlıdır. Olası sebepler;

- 1-) Sodyum kalsiyum ve kalsiyum pompası gibi kısa ve uzun dönemde sitozelden kalsiyum çıkışını sağlayan sarkolemmal kanalların işlevini yerine getirememesi,
- 2-) SR Ca⁺² (SERCA)ATP ase ın azalmasına bağlı olarak sarkoplazmik retikulumun yetersiz Ca (SR Ca) geri alımı,
- 3-) Fosfolamban, kalmodulin ve kalsequestrin gibi SR Ca ATP ase'ı modifiye eden proteinlerin fosforilasyonundaki değişikliklerdir.

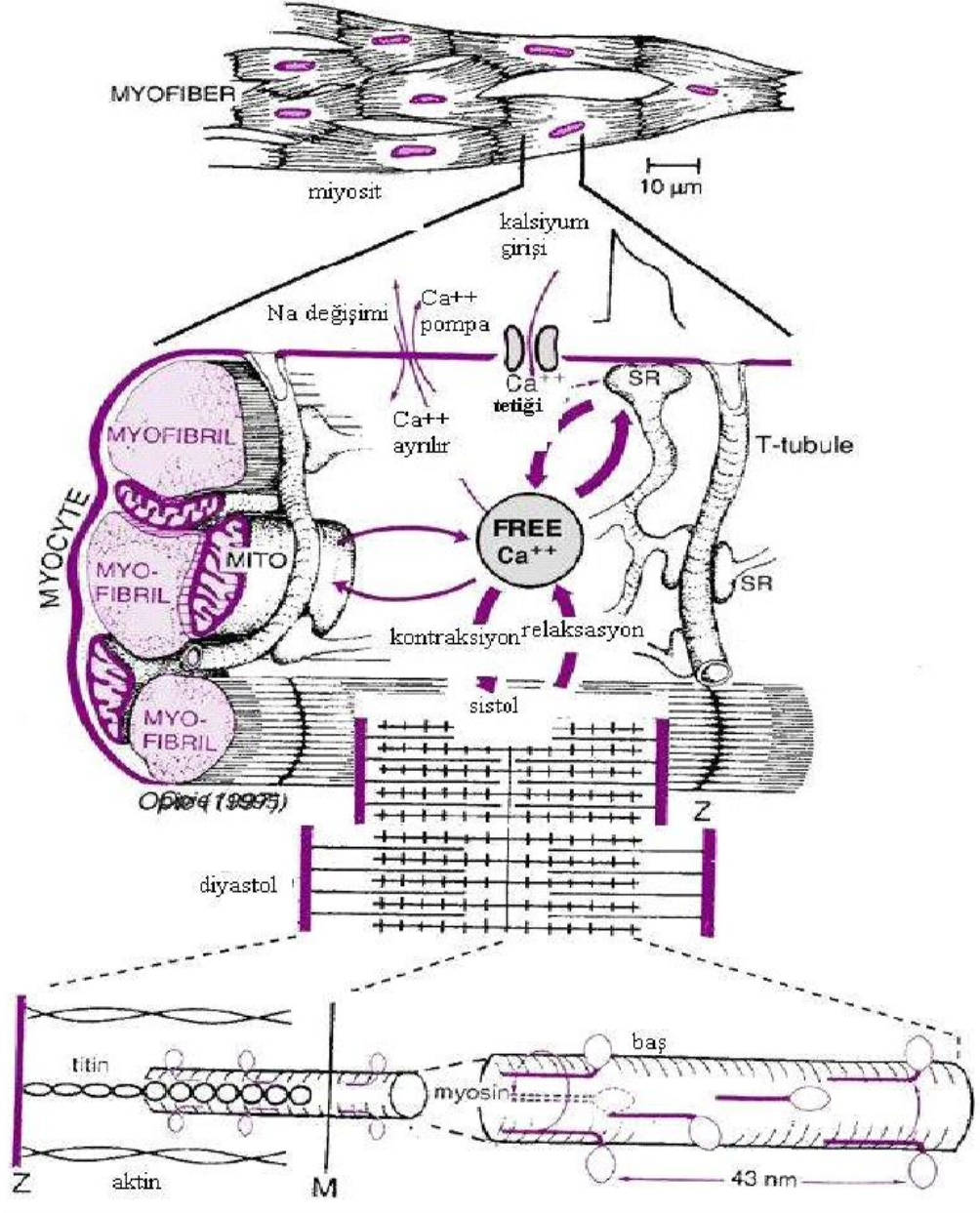
Yukarıda tarif edilen durumlardan herhangi biri artmış diyastolik kalsiyum konsantrasyonuna, kalsiyum akışının azalmasına ve diyastolik kalsiyum konsantrasyonunun yavaşlamış azalmasına neden olabilir. Mevcut değişikliklerin kardiyak hastalıklarda oluştuğu gösterilmiş olup hem aktif relaksasyonda hem de pasif sertlikte etkileri vardır(1).

Kontraktıl proteinler kalın miyozin filamentleri ve ince aktin filamentleri proteinlerinden oluşurlar. Aktine bağlı kompleks düzenleyici proteinler arasında Tropomiyozin, Troponin T, C ve I bulunur. Relaksasyon sırasında miyozinin aktinden ayrılması için gerekli ATP hidrolizi,Troponin C'den kalsiyum salınımını ve SR tarafından aktif olarak kalsiyum geri alımını gerektirir. Bu adımlardan herhangi birinin, miyofilament proteinlerinin veya ATP ase ın modifikasyonu diyastolik fonksiyonu etkileyebilir (1,2). Normal diyastolik fonksiyonun yerine getirilebilmesi, düşük seviyede hidrolize olmuş ATP ürün konsantrasyonu (ADP ve iP) ve yeterli ADP/ATP oranı gibi uygun enerji faktörlerinin varlığını gerektirmektedir (3).

Diyastolik disfonksiyon, mutlak ADP ve Pi konsantrasyonunun ya da rölatif ADP/ATP oranının arttığı durumlarda ortaya çıkabilir. Enerji faktörlerinde gözlenen bu anormallikler düşük fosfokreatinin seviyelerinden dolayı ADP'nin ATP'ye yeterince dönüşmemesi sonucu oluşabilir. Kardiyomiyositin hücre iskeleti mikrotubuller, ara filamanlar (desmin), mikrofilamanlar (aktin) ve endosarkomerik proteinlerden oluşur (titin, nebulin, a aktin, miyomesin ve M protein) (3). Hücre iskeletinin temelini oluşturan bu proteinlerin yapısında meydana gelebilecek

değişikliklerin diyastolik fonksiyonu etkilediği görülmüştür. Titin izotiplerindeki değişimin relaksasyonu ve vizkoelastik sertliği etkilediği gösterilmiştir.

Kasılma esnasında, titin komprese olduğunda, potansiyel enerji birikimi olur ve diyastol esnasında bir vizkoelastik yay gibi hareket ederek taşıdığı potansiyel enerjiyi açığa çıkarır. Bu sayede elastik bir güç gibi hareket ederek miyokardı istirahat uzunluğuna getirmeye çalışır. Dahası titinin diyastol esnasındaki açılımı kısıtlıdır ve bu özellik miyokardın istirahat uzunluğundan daha fazla gerilmesine engel olmak içindir(4). Dilate kardiyomyopatilerde yapılan deneysel çalışmalarda titin izoformlarının ve bunların dağılımının diyastolik sertlikte artışa sebebiyet verecek şekilde yeniden düzenlendiği gösterilmiştir. Benzer şekilde mikrotubul dansitesi ve dağılımındaki artışın da bazı basınç artışı çeşitlerinde yapışkan bir yük gibi hareket ederek miyokardın ve kardiyomyositlerin vizkoelastik sertliğini arttırdığı gösterilmiştir. Eğer mikrotubuller akut olarak kimyasal ve fiziksel ajanlarla depolimerize edilirse diyastolik fonksiyonda meydana gelen bu değişimler geri dönüşlüdür.



Şekil 1: Kardiyomiyositin ultrastrüktürel yapısı (Braunwald)

2.2.2. Ekstrasellüler Matriks

Ekstrasellüler matrixte (ESM) meydana gelebilecek değişiklikler de diyastolik fonksiyonu etkileyebilir. Miyokarda ait ESM 3 önemli bileşenden oluşmuştur.

1-) Tip 1,3 kollajen ve elastin gibi fibriler proteinler

2-) Proteoglikanlar

3-) Tip 4 kollajen, laminin ve fibronektin gibi bazal membran proteinleri Fibriler kollajenin diyastolik kalp yetmezliğinin gelişiminde ESM yapıları içinde en etkili yapı olduğu ileri sürülmüştür(6). Fibriler kollajendeki değişimin diyastolik disfonksiyon ve diyastolik kalp yetmezliği gelişiminde önemli rol oynadığını gösteren kanıtlar şu 3 patoloji üzerinde yoğunlaşmıştır.

1-) Diyastolik fonksiyonu etkileyen süreçler aynı zamanda fibriller kollajeni özellikle miktar, geometri, dağılım, çapraz bağlanma ve Tip 1/Tip 3 kollajen oranı bakımından da etkilemektedir.

2-) Fibriler kollajenin normalizasyonu ile diyastolik fonksiyonların arasında ilişki saptanmıştır.

3-) Kollajen metabolizmasının kronik olarak değiştirildiği deneylerde, diyastolik fonksiyonun da değiştiği gösterilmiştir(7). Diğer fibriler proteinlerin, bazal membran proteinlerinin proteoglikanların rolü henüz tam anlamıyla anlaşılamamıştır. Kollajen biyosentez ve yıkımında en az 3 major etken vardır. Bunlar; fiziksel, nörohumoral ve büyüme faktörlerince düzenlenen transkripsiyonel regülasyon, kollajen çapraz bağları ile ilişkili posttranslasyonel regülasyon ve enzimatik yıkımdır. Bu süreç, kalbin iş yükünden (preload ve afterload), renin angiotensin sistemini içeren nörohumoral aktivasyondan, sempatik sinir sisteminden ve büyüme faktörlerinden etkilenir. Kollajen yıkımı, kofaktör olarak çinko kullanan proteolitik enzimlerin ve matrix metalloproteinazlarının kontrolü altındadır(8). Sentez ve yıkım arasındaki denge spesifik bir zamanda belli bir patolojiye göre total kollajen miktarını belirler. Sentez, yıkım veya regülasyon işlemlerinde meydana gelebilecek değişimlerin diyastolik fonksiyonu bozup kalp yetmezliği gelişimine sebep olabileceği gösterilmiştir.

2.3.Diyastolik disfonksiyonda kardiyak ve nörohumoral faktörler

Gerek akut gerekse kronik zeminde kardiyak ve nörohumoral kökenli endotel aktivasyonunun ve/veya inhibisyonunun diyastolik disfonksiyonu etkileyebileceği gösterilmiştir. RAAS'nin kronik aktivasyonu neticesinde ESM fibriler kollajen miktarının arttığı ve bunun da artmış sertlik (stiffness) ile ilişkili olabileceği çeşitli

çalışmalarda gösterilmiştir. Bu sebeple RAAS'nin inhibisyonu fibriler kollajendeki artışı önleyip beraberinde sertliği azaltabilir. Dahası endotel sistemlerinin nörohumoral ve kardiyak aktivasyonu/inhibisyonunun relaksasyonu ve sertliği etkilediği gösterilmiştir(9). Akut farmakolojik girişimlerin etki süreleri kısa olduğundan, ESM'yi etkilemek için yeterli süreleri yoktur; bu nedenle ilaçların diyastolik fonksiyona etkileri direk kardiyomiyosit üzerine olup bu sayede bir ya da daha fazla hücrenel bileşeni değiştirmek şeklinedir. Örnek olarak basınc yükü altındaki hastaların bir NO donörü olan ACE-İ ile tedavisi, sol ventrikül miyokard sertliğindeki azalma ile uyumludur. Dahası kalbin en belirgin olarak endokard tabakasında gözlenen bir siklik NO salınımı vardır. Bu salınım relaksasyon ve dolum dönemlerinde pik yapmaktadır. Bu kısa pikler relaksasyonun ve sertliğin vurudan vuruya ayarlanmasını sağlar(10).

2.4.Diyastolik disfonksiyonun noninvaziv değerlendirilmesi

Diyastolik disfonksiyon, fizik muayene, kalp kateterizasyonu, nükleer görüntüleme yöntemleri, ekokardiyografi ve CT/MRI gibi birtakım invazif ve noninvazif yöntemlerle değerlendirilebilir. Bununla birlikte 2 boyutlu ekokardiyografi diyastolik disfonksiyon değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan tanı metodudur. Ekokardiyografi kullanılarak transmitral akım, pulmoner venöz akım, renkli M mode akım paterni değerlendirilirken doku doppleri ile miyokard hareketleri değerlendirilebilir.

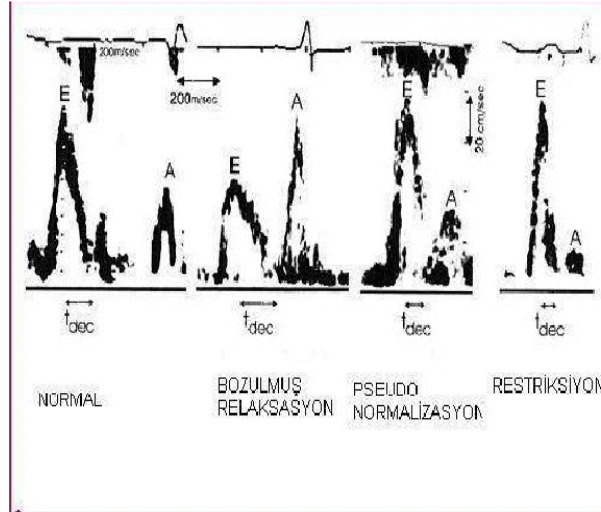
Ekokardiyografide en sık kullanılan ölçümler E ve A dalgalarının hızlarıdır. Normal bir sol ventriküle sahip genç hastada diyastolik dolumun büyük bir kısmı belirgin E dalgasıyla ifade edilen erken fazda olur. Diyastolik dolumda atrial kontraksiyon daha az rol oynadığı için A dalgası E dalgasına kıyasla daha küçüktür. Bununla birlikte sol ventrikülün pasif dolumunda daha yüksek basıncılara ihtiyaç duyulursa, diyastolik dolum atrial kontraksiyona daha fazla bağımlı olur. Bu nedenle A dalgası E dalgasından daha büyük olur. Dolum hızlarının değerlendirilmesi E ve A dalga hızlarının ölçümü, E/A oranının hesaplanması, deselerasyon zamanının ve pulmoner ya da hepatic venlerdeki akım hızlarının ölçümü ile olur. Bu noktada diyastolik akım hızlarının yükek oranda yaşa bağlı olduğunu hatırlamak çok nemlidir. Birey yaşlandıkça, sol ventrikül sertleşir ve daha az kompliyanısa sahip olur ve bu nedenle

ventrikül pasif olarak doldurmak için gerekli basınç artar. Diyastolik dolun atrial kontraksiyonun katkısına daha bağımlı hale gelir. Dolun hızı şekilleri hastalığın derecesine bağılı olarak değişiklik gösterir.

1. derecede diyastolik disfonksiyonda daha küçük E dalgası, daha büyük A dalgası, artmış deselerasyon zamanı ile karakterize relaksasyon değişiklikleri olur.

2. derece diyastolik disfonksiyonda görünüşte normal gibi olan E ve A dalgasıyla karakterize pseudonormalizasyon paterni vardır. Öte yandan atrial sistol süresince pulmoner vende geri akım izlenmektedir. Bu görüntü artmış ön yüke bağılı oluşmaktadır. İnceleme esnasında önyükü azaltacak manevralar (valsalva gibi) ve ilaçlar gizlenmiş olan diyastolik disfonksiyonu ortaya çıkarabilir.

Son olarak 3. derecede ya da restriktif dolun paterninde kısa ve keskin bir deselerasyon zamanının olduğu oldukça belirgin bir E dalgası ve küçük bir A dalgası vardır. Bu hastaların prognozları diğerlerine göre belirgin derecede daha kötüdür.



Şekil-2: Transmitral doppler akım paternleri(Braunwald)

Doku doppleri son dönemlerde kullanılmaya başlanan ve ekokardiyografinin diagnostik ve prognostik değerini artırabilecek bir yöntemdir. Renkli M Mode taramaları da dolun şeklinin oluşturduğu eğiminin diyastolik dolun ile uyumlu

olması bakımından yararlıdır. Klasik doppler yüksek hızlı kan akımını ölçerken doku doppleri ise sol ventrikül kasına ait hız paternlerini ölçmesi bakımından daha duyarlıdır. Standart doplerin ölçtüğü kan akımı yüksek oranda dolum esnasındaki hemodinamik şartlara bağlıdır. Mevcut hemodinamik şartlara bağlı olarak teşhis kolaylıkla atlanabilir. Bununla birlikte doku doppleri ve renkli M mode görüntüleme yöntemleri, büyük oranda hemodinamik parametrelerden (ön yük, kan basıncı, kalp hızı vs) bağımsızdır. Bu nedenle, diyastolik disfonksiyonun tanısında ve prognozun belirlenmesinde ekokardiyografi önemli bir yer tutmaktadır. Bununla birlikte hemodinamik değişiklikler tarafından oluşturulan hatalar en önemli kısıtlayıcı yanıdır. Bu sebeple yeni teknik üzerinde de çalışılmaktadır.

2.5.Diyastolik disfonksiyonun tedavisi

Genel olarak tedavi altta yatan hastalığı düzeltmeye yönelik olmalıdır. Bu noktada özellikle hipertansiyon ve iskeminin düzeltilmesi önem taşımaktadır. Miyokard iskemisini düzeltmek için yapılan anjiyoplasti ve bypass operasyonlarından sonra diyastolik fonksiyonların düzeldiği gösterilmiştir. Benzer şekilde aort darlığı nedeniyle aort kapak replasmanı yapılan hastalarda da belirgin diyastolik düzelme olmaktadır. Diyastolik kalp yetmezliği olan hastaların farmakolojik tedavisinde; diüretikler, ACE-i, kalsiyum kanal blokerleri ve b blokerler kullanılabilir. Bu noktada kalp hızının yavaşlatılarak ventrikül dolumu için yeterli zaman sağlanması (b bloker, kalsiyum kanal blokeri gibi), diüretik kullanımı ile pulmoner konjesyonun ve semptomatik rahatlamanın sağlanması, ACE-i kullanımıyla hipertrofinin geriletilmeye çalışılması tedavi esaslarını oluşturmaktadır(11).

Bütün bunlara rağmen diyastolik yetmezliğin tedavisi sorun olmaya devam etmekte ve bu konuda büyük randomize çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Diyastolik disfonksiyonun patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasıyla birlikte ileride daha etkin tedavi biçimleri ortaya çıkacaktır(12).

3.SİSTATİN C

Sistatin C, gamma-Trace veya post gamma globulin olarak adlandırılan nonglikolize, düşük molekül ağırlıklı sitoplazmik bir protein olup, sistein proteinaz inhibitörlerinden sistatin süperailesinin bir üyesidir.(13-14)

3.1.Sistatin C'nin Genel Yapısı

Sistatin C, iki disülfid köprüsü içeren, 120 aminoasit içeren tek bir polipeptid zincirinden oluşmuş, düşük molekül ağırlıklı (13-kDA), nonglikolize temel bir proteindir.(13-15-20-24) İzoelektrik noktası 9.3 ve molekül çapı 1.51 nm'dir.(18-19) Sistatin C geni 20. kromozomda (20 p11,2) bulunur, uzunluğu 7,3 kb olup üç ekson içerir.(20-21) Sistatin C geni tüm çekirdekli hücrelerde bulunur, inflamatuvar olaylarda ve malignensilerde Sistatin C üretim hızı değişmez. Sistatin C geninin housekeeping tipte bir gen olduğu ve bu yüzden hücrelerin birçoğu tarafından sabit bir üretim hızıyla üretildiği gözlenmiştir.(14-15-19-29-31)

3.2.Tarihçe

İlk olarak Clausen 1961 yılında yayınlanan raporunda, insan serobrospinal sıvısında, “ **serebrospinal sıvı-spesifik** “ bir proteinin varlığından bahsetmiştir . Aynı yıl Butler ve Flynn de proteinürili hastaların idrarında **post-gamma globulin** adını verdikleri bir protein tarif etmişlerdir. Hochwalc ve Thorbecke tarafından 1962 yılında kanda, plazmada, plevral sıvıda, asidik sıvıda, idrarda ve merkezi sinir sisteminde bu proteinin varlığı araştırılmış ve gamma elektroforetik mobilitesine bağlı olarak isimlendirilmiştir. Son 20 yılda ise postgamma globulin ve gamma trace isimlendirilmeleri yerine Sistatin C kullanılmıştır. Sistatin C'nin molekül ağırlığının düşük olması ve sabit üretim hızı bu proteinin serum konsantrasyonunun GFH'la ile orantılı olduğunu düşündürmüştür.(14-20-29-31)

3.3.Sistatin Ailesinin Sınıflandırılması

Sistatin C bir sistein proteinaz enzim inhibitörü olup bütün üyeleri sistein proteinaz inhibitör etkisi gösterirler ve sistatin süper ailesini oluştururlar. Sistatin süper ailesi üç alt gruba ayrılır. (13-15-16-28-30-33) Bu gruplar Tablo 4'de gösterilmiştir

Tablo 1: insan sistatin proteinaz inhibitörleri

GRUP I	GRUP II	GRUP III
Sistatin a	Sistatin c	Düşük molekül ağırlıklı Kininojen (lmwk)
sistatin b	Sistatin d	Yüksek molekül ağırlıklı Kininojen (hmwk)
	Sitatin s	
	Sistatin su=sistatin sn	
	Sistatin sa	

Sistatinlerin tümü, nonglikolize, molekül ağırlığı 13.000 Dalton olan proteinlerdir. Birinci alt grupta yer alan sistatinler hücre içi, ikinci alt grupta yer alanlar ekstrasellüler ve üçüncü alt grupta yer alanlar ise intravasküler yerleşimlidirler.(21-35-36) Sistatinler en iyi şekilde, immunolojik yöntemlerle ayrıştırılarak intrasellüler dağılımları ile ilgili bilgiler elde edilmiştir. Bu bilgilere göre; Sistatin A epidermal hücrelerde ve polimormorfonükleer lökositlerde, Sistatin B skuamöz epitel hücreleri ve lenfositlerde, Sistatin S tükrük ve gözyaşı gibi sekresyonlarda, kininojenler plazma, sinovyal sıvı ve amniyotik sıvıda bulunmaktadır. Sistatin C ise yoğun olarak adrenal medülla, pankreas adacıkları, tiroit bezi ve adenohipofizde ayrıca beyin kortikal nöronlarında saptanmıştır.(37-38) Sistatin C, II. Grubun üyesidir ve preprotein olarak sentezlenir. Sistatin S, Sistatin SN ve Sistatin SA gelişimsel olarak birbirlerine çok yakındırlar. Bunlar immunohistokimyasal olarak çapraz reaksiyonlar gösterirler ve 121 aminoasitlik rezidüleri, Sistatin C ile yaklaşık % 50 benzerlik gösterir.

3.4.Sistatinlerin Fizyolojik Fonksiyonları

Sistatinler, endojen ve eksojen sistein proteinaz aktivitesini düzenlemektedir. Önemli ortak özelliklere sahip olan bu proteinler sistein proteinazlarından papain, ficin, katepsin B, H ve L'yi ayrıca dipeptidil peptidaz l'i de inhibe etmektedir.(28) Sistatinlerin sistein proteinazların zarar verici proteolitik etkilerini kontrol ettiği ve

lokal olarak sınırlamada rol oynadığı düşünülmektedir.(13-27) Sistatin C, monositler ve makrofajlardan sekrete olur ve komplemanın 4. komponentiyle arasında özel bir ilişki vardır. Sistatin C'nin lökosit kemotaksisini ve fagositozunu da modüle ettiği ve bu nedenlerle de inflamatuvar süreçte düzenleyici rol oynadığı öne sürülmektedir.(28) Katepsin B, H, K ve L'nin glomerüller üzerindeki varlığı ve endojen glomerüler sistein proteazların intakt bazal membran parçalama yeteneği esas alındığında, Sistatin C'nin mezengial hücre proliferasyonu ile seyreden glomerüler hastalıklarda önemli bir faktör olduğu düşünülmektedir.(13)

Sistatin C'nin koruyucu fonksiyonları da vardır, bağ dokusunu ölü ve malign hücrelerden salgılanan intrasellüler enzimlerin yıkımından korur. Grup II'nin diğer üyeleri olan Sistatin D, S, SN ve SA'nın insan vücut sıvılarında dağılımları kısıtlıdır ve Sistatin C ile birlikte mikrobiyal enfeksiyonlara karşı koruyucu rolleri vardır. Bunun nedeni birçok parazitik protozoanın (dizanteri etkeni Entamoeba Histolitika ve Chagas hastalığına neden olan Trypanozoma cruzi) sistein proteinaz üretmesidir. Mikroorganizmalarda bulunan sistein proteinazın mikroorganizmanın çoğalmasında ve dokulara penetrasyonunda aktif olarak rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca sistatinlerin antiviral özellikleri polio, herpes simplex ve corona virüsü enfekte hücre kültürlerinde saptanmıştır.(13-16) İnsan sistein proteinazları (Katepsin H, L, B, G, N, S elastaz, papain, ficin, bromalein, kalpain, dipeptidil peptidaz), protein ve peptidlerin intrasellüler katabolizmasında önemli rol oynamaktadır.(13) Sistatin C'nin ayrıca hücrelerin lokal hücre dışı ortamlarını koruyan ek bir rol oynadığı ve sekresyon işleminde intrasellüler sistein proteinaz aktivitesini düzenlediği düşünülmektedir. (39-40)

3.5.Sistatin C'nin Vücut Sıvılarındaki Konsantrasyonları

Sistatin C'nin primer yapısı, fizikokimyasal ve immunolojik özellikleri belirlenmiştir ancak biyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir.(22-25-35-37-41) Sistatin C'nin fizikokimyasal özellikleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2.Sistatin C'nin fizikokimyasal özellikleri

Polipeptid zinciri	Tek , 120 aminoasit derivesi
Glikolizasyon	Yok
Moleküler ağırlığı	13.343 Da (nonOH),13.359 Da (3 OH prolin rezidüsü)
Elektroforetik mobilitesi	Gama 3 (pH 8.6 da agaroz jel elektroforezinde)
Amino asit dizisi	SSPGK GGPMD ASVEE AGVRR VGEYN KASND MYHSR ALQVV RARKQ IVAGV NYFLD VELGR
Disülfid bağları	73 ve 83 rezidüleri ve 97 ile 117 rezidüleri arasında
Gen lokalizasyonu	Kromozom 20p 11.2

Sistatin C, vücuttaki çekirdekli hücrelerin hemen hepsinde üretilir. Bütün dokularda ve biyolojik sıvılarda ölçülebilir miktarlarda olup seminal plazma, serobrospinal sıvı ve sütte yüksek konsantrasyonlarda bulunur.(14-15) Tükürük, kolostrum, asidik mayi ve plevral sıvıda ise düşük konsantrasyonlarda bulunur.(14-15-20) Yapımı inflamatuvar olaylardan etkilenmez, bu nedenle akut faz proteini değildir. Sistatin C'nin vücut sıvılarındaki dağılımı Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Vucut sıvılarındaki sistatin c düzeyleri

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

Serobrospinal sıvıdaki konsantrasyonu normal plazma konsantrasyonunun beş altı katıdır. Bu düzeyler plazmadan pasif olarak filtre edilen bir protein için yüksektir ve Sistatin C'nin santral sinir sisteminde üretildiğini düşündürmektedir. Üç aylıktan küçük bebeklerde serobrospinal sıvı konsantrasyonlarının 22 mg/l'ye kadar çıktığı saptanmıştır.(26)

3.6.Sistatin C'nin Stabilitesi

Serum ve plazmada bulunan Sistatin C oldukça stabildir. Buzdolabında +4 C⁰ derecede bir hafta, -20 C⁰ derecede ise üç ay saklanabilir. Daha uzun süreli saklamalar için -70 C⁰ kullanılır. Sistatin C'nin kan örneklerinde stabil olması kanda transferrin gibi doğal koruyucuların ve ayrıca alfa 2-makroglobulin, alfa 1-antitripsin ve kininojen gibi proteinaz inhibitörlerinin yüksek konsantrasyonlarda bulunmasına bağlı olabilir.(13) Sistatin C beyin omurilik sıvısında stabil değildir, çok çabuk parçalanır.Bunun nedeninin beyin omurilik sıvısında granüositlerin ürettiği serin proteinazlar ve örneğe karışan mikroorganizmalar tarafından parçalandığı düşünülmektedir.(13) Beyin omurilik sıvısında Sistatin C ölçümlerinde stabiliteyi sağlamak amacıyla serin proteinaz inhibitörlerinin (örneğin Benzadim Klorür) eklenmesi önerilmektedir.(13) Sistatin C idrarda stabil değildir. Mesanede bulunan veya idrara dışardan bulaşmış mikroorganizmalar nedeniyle ya da değişik nedenlerle hasar görmüş böbrek dokusundan açığa çıkan proteolitik enzimlerle parçalanır. Alınan idrar örneğinde Sistatin C'yi tam olarak stabil tutmak mümkün değildir.(13)

3.7.Sistatin C'nin Metabolizması

Sistatin C böbrekler tarafından süzülür. Düşük molekül ağırlığı (13Kda) ve fizyolojik pH'da pozitif elektrik yüküne sahip olması nedeniyle glomerüllere serbestçe filtre edilip tamamı proksimal tübülden absorbe edilir ve proksimal tübül hücrelerinde kolaylıkla katabolize edilir.(13-17) Bu nedenle normal idrarda

konsantrasyonu oldukça düşüktür.(13) Sistatin C'nin böbrek dışında başka bir atılım yolu yoktu

3.8.Sistatin C'nin Tanı Amaçlı Kullanımı

Sistatin C kan düzeylerinin stabil olması, glomerüllerden serbestçe filtre edilmesi, tübüllerden tamamen geri emilip katabolize olması ve sekrete edilememesi nedenleriyle GFH'nın belirlenmesinde çok iyi bir parametredir.(17) Aynı zamanda yaşlı insanlarda gözlenen serum Sistatin C düzeylerindeki artışın kardiyovasküler nedenler, miyokard infarktüsü ve inmelere bağlı olarak artan mortalite riskinin önceden belirlenmesi açısından önemli bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.(17) Glomerüler filtrasyon hızı ölçümü için araştırılan diğer düşük molekül ağırlıklı proteinlere kıyasla GFH ile daha iyi bir korelasyon gösterdiği bildirilmektedir. Sistatin C hem çocuklarda hem de erişkinlerde GFH için yeni bir belirteç olup endojen, düşük molekül ağırlıklı, katyonik bir proteindir.Sistatin C serum kreatinin konsantrasyonuna kıyasla GFH için daha spesifik ve sensitif bir gösterge olup, serum konsantrasyonu yaş, cinsiyet, kas kütlesi, vücut yağ içeriği hiperbilirubinemi, hemoliz, diyet; çocuklarda ise yaş, boy, cinsiyet ve vücut kompozisyonundan etkilenmez. Sistatin C GFH'nın ölçümünde kreatininden üstündür. Sistatin C; allograft fonksiyonu ve terapötik nefrotoksite gibi klinik olaylarda GFH'nın değerlendirilmesinde rol oynar. Serum Sistatin C düzeyleri ayrıca lenfoproliferatif hastalıklar, Alzheimer hastalığı, ilerleyici demansla birlikte seyreden lökoensefalopati, dejeneratif retina hastalıkları, vasküler anevrizmalar, kemik yeniden yapılanması, otoimmün hastalıklar, amiloidozis, multipil siklerozda ve yüksek doz kortikosteroid tedavi verilen nefrotik sendrom veya astım gibi kronik hastalıklarda da değişim göstermektedir.(13-18)

Tübüllerin bozukluğu durumunda Sistatin C düzeyleri idrarda çok yükselir. Ancak Sistatin C'nin idrarda parçalanması hastalığın tanı ve incelenmesinde önemli olan bu parametreden yararlanmayı zorlaştırmaktadır.(18)

Sistatin C kalıtsal amiloid anjiopati hastalığında BOS'ta düşük düzeylerde bulunur.(13-14-15) Bu hastalık amiloidozla birlikte seyreden herediter serebral hemoraji ve amiloidozun serebral kan damarları ile sınırlı olduğu otozomal dominant bir formdur.(14-15-18)

Amiloid proteini, Sistatin C'ye benzer, yalnız 10 aminoasit daha kısadır ve 58'ci rezidüsünde fazladan bir aminoasit vardır.(18) Hastalık arter duvarlarında, özellikle beyinde, amiloid depolanması ile karakterizedir. En ciddi sonuçlarından biri paralizi, bunama ve hastalığa erken yakalanmış fertlerin 40 yaşından önce ölümüne yol açan stroke (inme) durumudur. Sistatin C geninde oluşan bir mutasyon sonucu meydana gelir.(14-15) 68 Gln yer değişimi masif sistemik protein birikimi ile sonuçlanır. Özellikle birikim beyin kan damarlarında olduğundan, hemoraji ve erken ölüm gerçekleşir. Hastalığın tanısı BOS'ta Sistatin C düzeylerinin normale göre çok düşük bulunmasıyla konulabilir.(13 18) Belirli dokulardaki Sistatin C konsantrasyonunda ki azalma, damarlarda amiloid birikimine neden olacağı için serabral kanama ve ateroskleroz hızında artmaya neden olabilir.

3.9.Sistatin C'nin Ölçüm Yöntemleri

İlk olarak Lofberg 1979'da enzim immunoassay ile Sistatin C ölçümünü gerçekleştirmiştir. Sonradan daha basit ve daha sensitif olan radiofloresans ve çeşitli enzim immunoassay yöntemleri geliştirilmiştir.Yöntemlerin analitik güvenilirliğini arttırmak için 1993'te Pergande ve Jung ticari olarak elde edilebilen vücut antikorlarını kullanarak, sandviç enzim immunoasay yöntemini geliştirmişlerdir. Bu yöntemde test süresinin ideal standartlardan uzak olması nedeniyle acil istemlerde problem ortaya çıkmıştır. Lateks partikül aglutinasyonuna dayanan bir diğer yöntem de Bernard ve ark. tarafından geliştirilen "**Partikül Counting Immunassay**" yöntemidir.(19) Tamamen otomatize olan "**Particle Enhanced Turbidimetric Immünoassay**" (**PETIA**) ve "**Particle Enhanced Nephelometric Immunoassay**"(**PENIA**) yöntemleri 1994-1997 yılları arasında geliştirilmiştir. Bu yöntemler güvenilir, hızlı, basit ve ucuz olmaları açısından Sistatin C'nin rutin ölçümü için uygundur.(19) Heparinli ve EDTA'lı plazma Sistatin C konsantrasyonları serum Sistatin C konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında sadece istatistiksel anlamda değişiklik bulunmasına rağmen bu farkın klinik anlamı yoktur. Sodyum sitratlı plazmada seruma göre %10 daha düşük değerler elde edilmiştir. Bu durum vakutainer tüplerinde kullanılan 1/10 oranında antikoagülanın dilusyonel etkisine bağlı olabilir. Sonuç olarak Sistatin C'nin serum ve EDTA'lı plazmada çalışılması önerilmektedir.

Tablo 4.Serum sistatin c referans aralıkları

Erişkin	0.48-0.98
Erişkin > 65 yaş	0.93-3.35
Çocuk (1-16 yaş)	0.63-1.33

4. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya Mayıs 2010 ve Eylül 2010 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvuran, izole diyastolik disfonksiyonu olan denekler , bilgilendirilmiş ve onayları alınarak dahil edilmistir. Çalışmaya alınan hastalar toplam 88 kişiydi bunlardan 40 ü diyastolik disfonksiyonlu , 48 i sağlıklı deneklerden seçildi.

4.1.Calışmadan Dışlanma Kriterleri

Polikliniğe başvuran hastalardan izoloe Diyastolik Disfonksiyonu olan hastalar ve sağlıklı denekler seçilerek çalışma düzenlendi. Ek hastalığı olan bütün denekler çalışmadan çıkartıldı. (Diyabet,Hipertansiyom, Kronik böbrek yetmezliği , Serebro vasküler hastalık)

Tüm hastaların anamnez ve fizik muayeneleri tamamlandıktan sonra çeşitli demografik (yas, cins, ırk) verileri kaydedildi. Tüm hastalardan Cystatin C düzeyi, lipit parametreleri, üre ve kreatinin seviyesi için 10 cc venoz kan örneği alındı. Ekokardiyografi ile diyastolik parametreleri değerlendirildi.

4.2.Sistatin c ölçüm yöntemi

Deneklerden alınan plasma örnekleri İmmunoturbidimetric assay yöntemiyle ,Roche Diagnostics GmbH D-68298 cihazı kullanılarak çalışıldı.Sonuçlar ng/ml olarak verildi.

4.3.Diyastolik fonksiyonların ekokardiyografik sınıflandırılması

Çalışmaya İzole Diyastolik Disfonksiyonu olan hastalar alındı.Diyastolik Disfonksiyonlar değerlendirilirken doku dopleri (TDI) ile septum lateral ve posterior duvar hareketleri değerlendirildi.Trans Mitral akımlar PW ve TDI ile E, A dalga hızları, izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ve izovolümetrik kontraksiyon zamanları (IVCT) hesaplandı.

Transmitral akımın PW incelemesinde E / A hız oranının > 1 olması, deselerasyon zamanı'nın (DT) 160-240 msn arasında olması, IVRZ'nin 60-105 msn arasında olması normal diyastolik patern olarak tanımlandı.

Diyastolik disfonksiyon 3 sınıfa ayrıldı.

E / A oranının < 1 , DT > 240 msn ve IVRZ > 105 msn olması, evre 1 LVDD olarak tanımlandı.

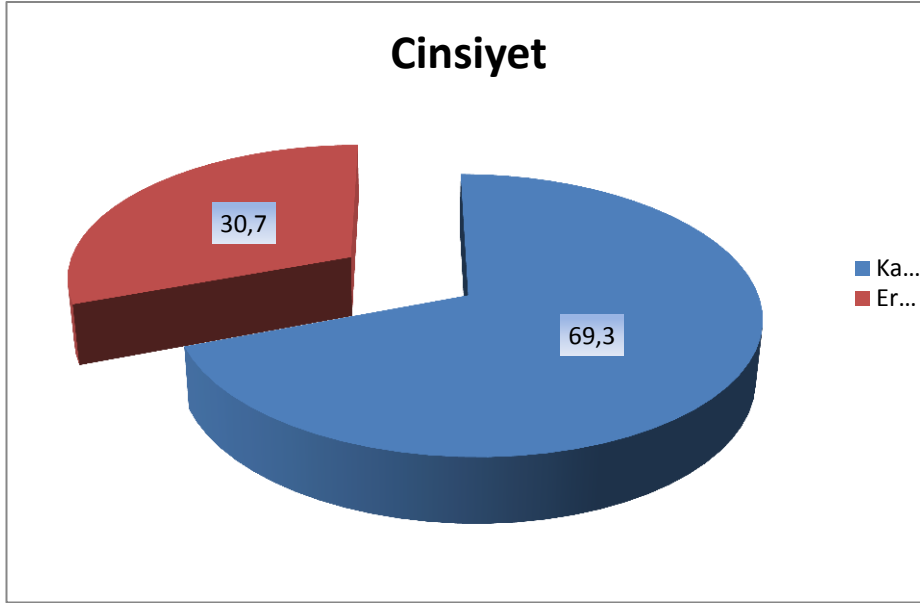
E / A oranının 1 ile 1.5 arasında, DT'nin 160-240 msn arasında ve IVRZ'nin 60-105 msn arasında olduğu hastalarda pseudonormal patern varlığı Evre II LVDD olarak tanımlandı .Normal paternin, pseudonormal patern (evre 2 LVDD)'den ayrımı için Transmitral PW ve TDI kayıtları incelendi. Mumkun olan hastalarda Valsalva manevrası ile E / A oranının < 1 'e dönmesi arandı. Ayrıca mitralanulusun septal komşuluğundan alınan Em (E') değerinin 8 'in altında olmasıda sol ventrikul diyastolik disfonksiyonu olarak değerlendirildi.

Restriktif patern (evre 3 LVDD) olarak tanımlandı.

5.BULGULAR VE İSTATİSTİK

Çalışma Mayıs 2010- Ocak 2011 8 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Kardiyoloji Polikliniğinde yaşları 21 ile 78 arasında değişen 88 birey alındı. Deneklerin cinsiyet dağılımı % 30.7 si (27) erkek% 69.3 'ü (61) kadın idi.

Tablo 1: Çalışma grubunun cinsiyete göre dağılımı



Kadınlarda ortalama yaş $46,03 \pm 13,79$ erkeklerde ise $51,85 \pm 11,3$ olarak saptandı. Deneklerin hepsinde lipit paneli, böbrek fonksiyonları, tiroit fonksiyonları ve Sistatin C ve Karaciğer enzimlerine bakıldı.

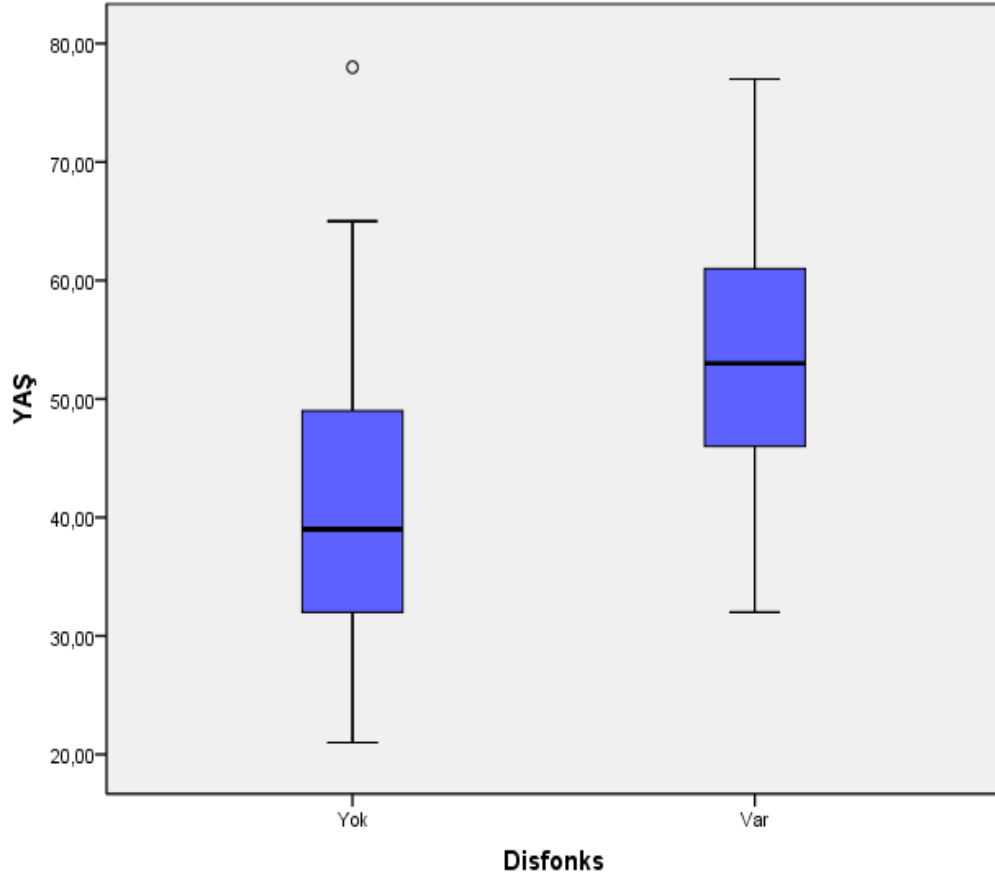
Tablo 5. Cinsiyete göre kıyaslandığında laboratuvar testleri

Değişkenler	Kadın	Erkek	P değeri
Total Kolesterol	181,03±42,01	169,11±36,2	0,5
Trigliserid	174,80±124,17	185,51±107,34	0,4
HDL	50,11±13,13	38,448,37	0,01
LDL	98,36±33,70	95,56±26,22	0,4
Kreatinin	0,68±0,09	0,89±0,13	0,02
Üre	30,67±9,79	33,88±10,10	0,7
Na	139,65±3,75	139,48±2,90	0,1
K	4,29±,40	4,32±,35	0,5
TSH	2,42±6,03	1,77±2,20	0,3
ST4	1,22±,21	1,18±0,13	0,07
Ca	9,68±0,53	9,72±0,42	0,6
Glikoz	112,42±45,06	99,07±15,71	0,1
Systatin C	0,98±0,15	1,09±0,12	0,3
ALT	12,08±4,43	13,09±3,14	0,03
AST	19,94±4,78	22,99±7,21	0,11

Bağımsız gruplar arasında yapılan t testine göre bayanlarda HDL istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Kreatinin ve ALT ise normal değerler arasında olmasına rağmen erkeklerden daha düşüktü ve bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmaktaydı.

Diyastolik disfonksiyon olan hastalar ile diyastolik disfonksiyonu olmayan hastalar kıyaslandığında Diyastolik disfonksiyon olmayanların yaş ortalaması 46,60±13,02 Disfonksiyon olanlarda ise 53,83±10,27 olarak saptandı. Bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmaktaydı. (p<0,0001)

Grafik1:Disfonksiyon olan ve olmayan gruplar arasındaki cinsiyet dağılımı



Diyastolik disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların laboratuvar verileri Mann Withney U testi ile kıyaslandı. Tanımlayıcı istatistik ile tüm parametrelerin ortalamaları ve standart sapmaları ve ortancaları bulundu. İki grup arasında kıyas nonparametrik testler ile yapıldı.

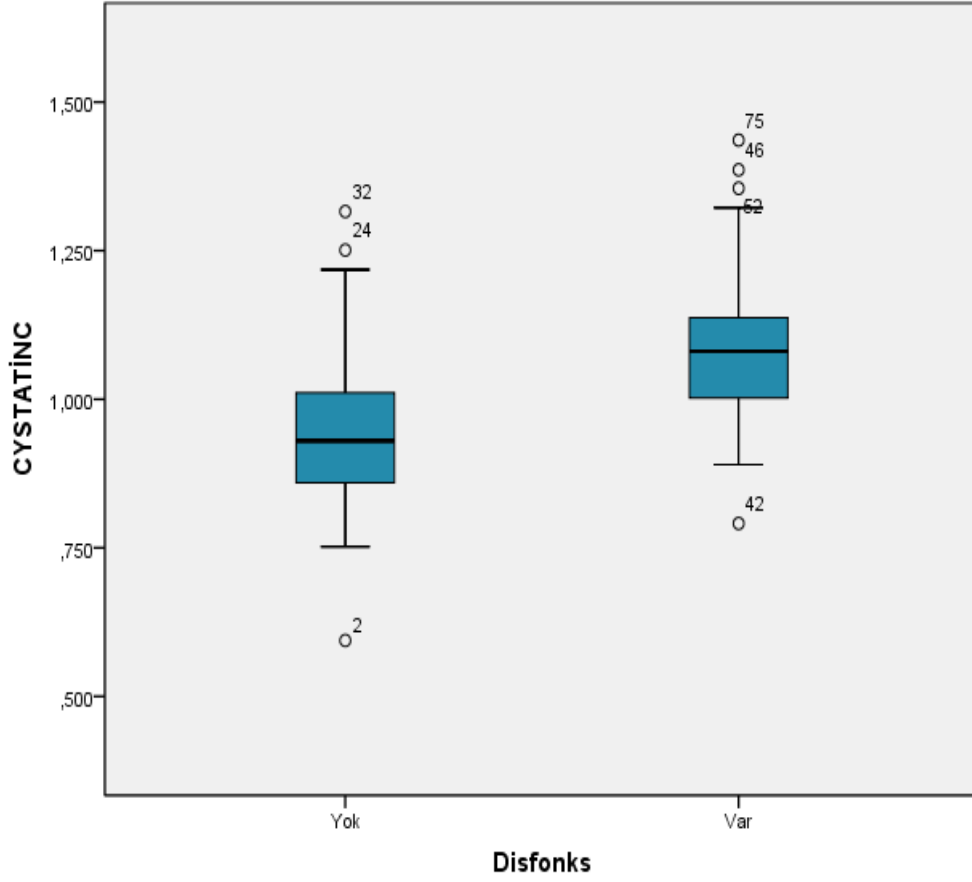
Tablo 6. Gruplar arasında *Mann Whitney U testi ile kıyaslama*

Değişkenler	Disfonksiyon yok n=40	Disfonksiyon var n=48	€P değeri
Glikoz(mg/dl)yaz	97,57 ±12,91	117,29±49,81	0,002
Üre	26,70±7,99	35,79±9,56	<0,0001
Kreatinin	0,71±0,14	0,78±0,14	0,016
Cystatin C	,94±0,13	1,08±,12	<0,0001
TSH	1,54±1,52	2,78±6,83	0,09
ST4	1,21±0,15	1,21±,22	0,0,6
Total Kolesterol	166,87±45,25	186,12±34,20	0,002
Trigliserid	151,57±130,06	200,18±104,73	0,001
HDL	48,55±15,20	44,85±10,73	0,3
LDL	91,21±37,37	102,75±24,75	0,009
Na	139,60±3,47	139,60±3,56	0,8
K	4,18±,26	4,40±,44	0,02
ALT	12,05±4,25	12,67±3,97	0,41
AST	20,54±5,86	21,16±5,74	0,21
Ca	9,75±0,44	9,65±0,54	0,24
fOSFOR	3,62±0,49	3,75±0,58	0,02

€ *Mann Whitney U test*

Sistatin C nin diyastolik disfonksiyon olan ve olmayan grupta dağılımının Boxplot grafiği

Grafik2:Gruplar arasındaki sistatin c düzeyleri değişimi



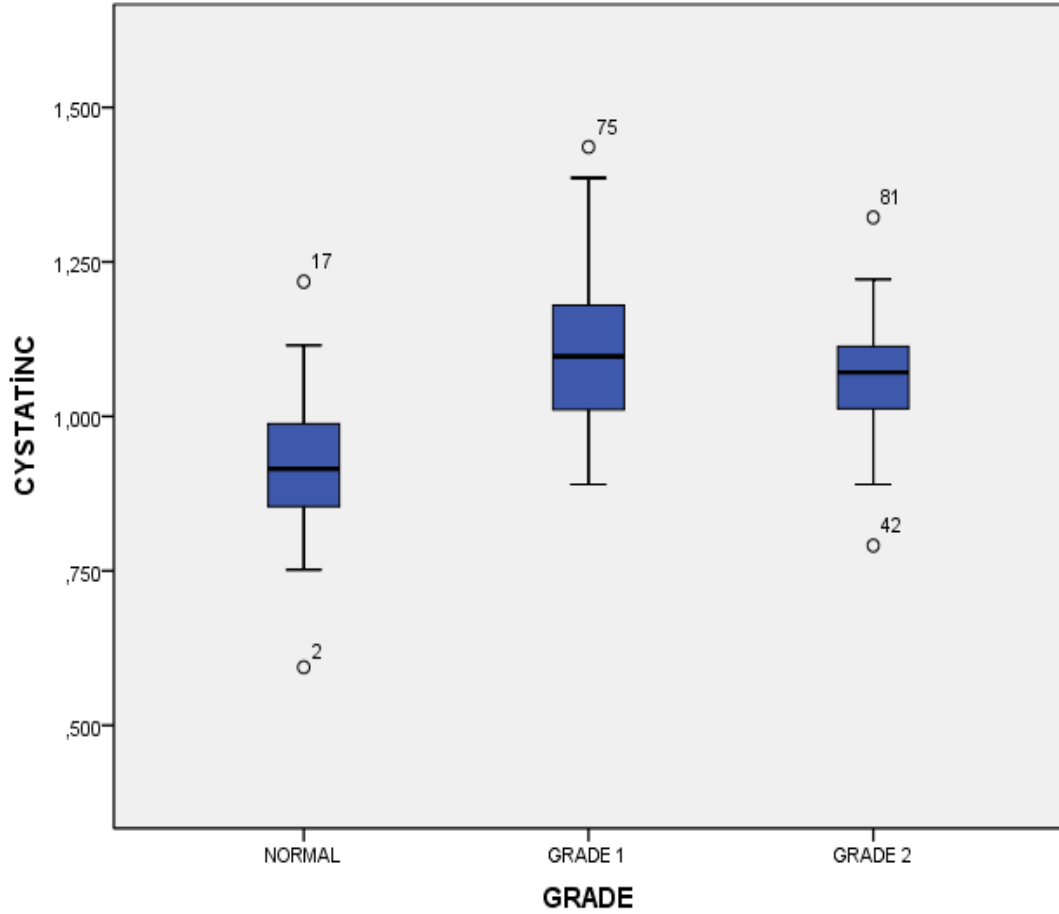
Diyastolik disfonksiyon derecesine göre değerlendirildiğinde çalışma grubumuzda normal, evre 1 ve evre 2 diyastolik disfonksiyonu olan bireyler mevcuttu. Çalışmaya alınan bireylerin hiçbir hastalıklarının olmaması nedeniyle daha ileri seviyede diyastolik disfonksiyon saptanamadığı düşünüldü. Bu üç grup Sistatin C açısından kıyaslandı.

Tablo 7. Gruplar arasında sistatin c düzeylerinin farklılığı anlamlı idi

	Normal (n=38)	Grade1(n=39)	Grade2(n=11)	P*
Cystatin C(ng/ml)	0,92±0,11	1,10±0,12	1,06±0,14	<0,0001

*Kruskal Wallis testi

Grafik3:Sistatin C nin Diyastolik disfonksiyon evrelerine göre dağılımı



Her üç grup dağılımı nonparametrik olarak saptandığından Kruskal Wallis testi kullanıldı. Sistatin C gruplar arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu. Alt grup ayırımına girildiğinde Normal grup ile grade 1 arasında istatistiksel

olarak anlamlı fark bulunmakta ($p < 0,0001$) Normal grup ile grade 2 arasında ise normal grade 1 arasındaki kadar ciddi istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. ($P = 0,004$) grade 1 ile grade 2 arasında ise fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktaydı. ($p = 0,46$)

Diyastolik disfonksiyon ile değişkenlerin korelasyonuna bakıldığında Glukoz ($R:0,254, P=0,017$) total kolesterol ($R:0,238, P=0,026$), Kreatinin ($R:0,247, P=0,02$), K ($R:0,292, P=0,006$), Üre ($R:0,458, P < 0,0001$), Sistatin C ($R:0,482, P < 0,0001$) P ($R:0,357, P=0,01$) olarak anlamlı saptandı. Burada diyastolik disfonksiyon ile sistatin C ve Diyastolik disfonksiyon Üre arasında ilişki en güçlü idi. Diyastolik disfonksiyonun evresine göre değerlendirildiğinde sistatin C ile sadece Kreatinin ciddi anlamlı olarak korrele idi ($R:0,480, P < 0,0001$).

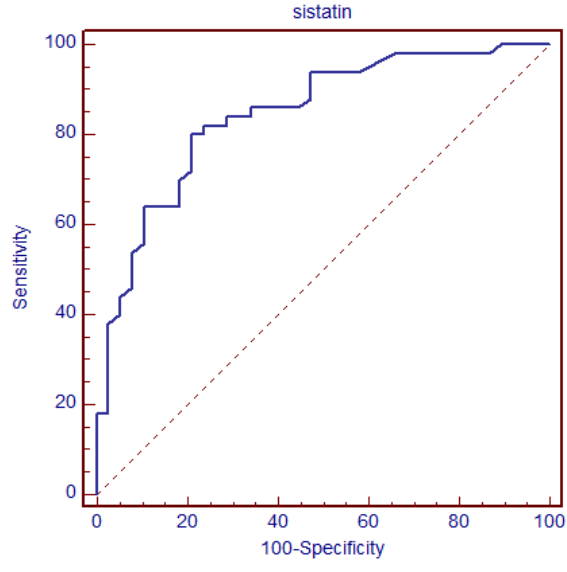
Diyastolik disfonksiyonu belirlemede Sistatin C değeri için cut off değerini saptamak için ROC eğri analizi yapıldı. Çalışmada diyastolik disfonksiyon için cut off değeri 0,997 ng/ml olarak saptandı. Bu noktada duyarlılık % 80 özgüllük % 78,95 pozitif kestirim değeri 3,38 ve negatif kestirim değeri ise 0,26 olarak bulunmuştur. ROC eğrisi altında kalan alan 0,845 (olayı % 84 oranında açıkladığını göstermektedir. Güven aralığı 0,752-0,913 $p = 0,0001$ (Alan=0,5) saptanmıştır.

Tablo 8: Diyastolik disfonksiyonu belirlemede sistatin c cut off değeri

Sistatin C	Sensitivite	95% CI	Spesifite	95% CI	+LR	-LR
>=594	100,00	92,8 - 100,0	0,00	0,0 - 9,3	1,00	
>785	100,00	92,8 - 100,0	10,53	3,0 - 24,8	1,12	0,00
>791	98,00	89,3 - 99,7	13,16	4,5 - 28,1	1,13	0,15
>880	98,00	89,3 - 99,7	34,21	19,6 - 51,4	1,49	0,06
>890	94,00	83,4 - 98,7	42,11	26,3 - 59,2	1,62	0,14
>915	94,00	83,4 - 98,7	52,63	35,8 - 69,0	1,98	0,11
>935	88,00	75,7 - 95,4	52,63	35,8 - 69,0	1,86	0,23
>945	86,00	73,3 - 94,2	55,26	38,3 - 71,4	1,92	0,25
>954	86,00	73,3 - 94,2	65,79	48,6 - 80,4	2,51	0,21
>959	84,00	70,9 - 92,8	65,79	48,6 - 80,4	2,46	0,24
>964	84,00	70,9 - 92,8	71,05	54,1 - 84,6	2,90	0,23
>983	82,00	68,6 - 91,4	71,05	54,1 - 84,6	2,83	0,25
>988	82,00	68,6 - 91,4	76,32	59,8 - 88,5	3,46	0,24
>992	80,00	66,3 - 90,0	76,32	59,8 - 88,5	3,38	0,26
>997 *	80,00	66,3 - 90,0	78,95	62,7 - 90,4	3,80	0,25
>1020	72,00	57,5 - 83,8	78,95	62,7 - 90,4	3,42	0,35
>1025	70,00	55,4 - 82,1	81,58	65,7 - 92,2	3,80	0,37
>1030	64,00	49,2 - 77,1	81,58	65,7 - 92,2	3,47	0,44
>1057	64,00	49,2 - 77,1	89,47	75,2 - 97,0	6,08	0,40
>1071	56,00	41,3 - 70,0	89,47	75,2 - 97,0	5,32	0,49
>1075	54,00	39,3 - 68,2	92,11	78,6 - 98,2	6,84	0,50
>1089	46,00	31,8 - 60,7	92,11	78,6 - 98,2	5,83	0,59
>1097	44,00	30,0 - 58,7	94,74	82,2 - 99,2	8,36	0,59
>1106	40,00	26,4 - 54,8	94,74	82,2 - 99,2	7,60	0,63
>1115	38,00	24,7 - 52,8	97,37	86,1 - 99,6	14,44	0,64
>1197	18,00	8,6 - 31,4	97,37	86,1 - 99,6	6,84	0,84
>1218	18,00	8,6 - 31,4	100,00	90,7 - 100,0		0,82
>1436	0,00	0,0 - 7,2	100,00	90,7 - 100,0		1,00

Açıklama CI: Güven aralığı +LR: pozitif kestirim değeri, -LR: negatif kestirim değeri

Şekil 3 . ROC eğrisi



6. TARTIŞMA

Sistatin C nin prelinik kardiyak yapısal anaormalliklerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu daha 2006 Joachim H. arkadaşlarının yaptığı bir çalışma da gösterilmektedir. Bu çalışmada yüksek serum Sistatin C düzeyleri diyastolik kalp yetmezliği ile ilişkili olduğu gösterilmişti. Bu çalışmada Sistatin C seviyelerine göre dört grup oluşturulmuş en düşük Sistatin C seviyeli grup ile en yüksek değerlere sahip grup karşılaştırıldığında ; Sistatin C yüksek olan grubun neredeyse hepsinde diyastolik disfonksiyon izlenmişti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi

Bizim çalışmamızda yaşları 21 ile 78 arasında değişen 88 denek alındı. Deneklerin cinsiyet dağılımı % 30.7 si (27) erkek% 69.3 'ü (61)kadın idi. Kliniğe baş vuran hastalar arasından izole diyastolik disfonksiyonu olan denekler çalışmaya dahil edildi. Diyastolik disfonksiyon olan ve olmayan şeklinde iki ana gruba ayrıldı. Diyastolik disfonksiyonu olan deneklerde Grade I, Grade II şeklinde iki gruba ayrıldı. İzole Grade III diyastolik disfonksiyonu olan denek bulunamadığı için çalışmamıza dahil edilmedi. Deneklerin CBC, BFT, KCFT, Lipid profili ve Sistatin C düzeylerine bakıldı. İki boyutlu iki boyutlu ekokardiyografi, TDI ve PW doppler ile diyastolik parametreleri değerlendirildi.

Çalışmamızda denekler normal, Grade I ve Grade II olmak üzere üç gruba ayrıldılar. Her üç grup dağılımı nonparametrik olarak saptandığından Kruskal Wallis testi kullanıldı. Sistatin C grupları arasında istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu. Alt grup ayırımına girildiğinde Normal grup ile grade 1 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmakta ($p < 0,0001$) Normal grup ile grade 2 arasında ise normal grade 1 arasındaki kadar ciddi istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu. ($P=0,004$) Grade 1 ile Grade 2 arasında ise fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktaydı. ($p=0,46$) Bizim çalışmamızda Joachim H. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayı destekler biçimde Diyastolik disfonksiyonu olan deneklerin serum Sistatin C konsantrasyonlarının belirgin şekilde yüksek çıkmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Biz yükselmiş serum Sistatin C konsantrasyonunun Diyastolik Disfonksiyonla ilişkisinin güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna ulaştık.

Yapılan bir çok çalışmaya baktığımızda Diyastolik Disfonksiyon varlığının takibinde diyastolik kalp yetmezliğine dönüşeceğini öngörmektedir. (47) İx ve

arkadaşları yüksek serum Sistatin C konsantrasyonlarının Diyastolik ve sistolik komponentlerle ilişkili olduğunu Heart and Soul çalışmasında göstermiştir.(53). Stewart ve arkadaşları GFR de ılımlı bir düşüşün diyastolik disfonksiyonla ilişkili olduğunu göstermiştir.(52) Bizim sonuçlarımızda da yüksek serum Sisitatin C istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış üre ve kreatinin konsantrasyonun ılımlı böbrek yetersizliğiyle ilişkili olabileceği ve bunun da diyastolik kalp yetmezliğini öngördürebileceği hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızda Sistatin C konsantrasyonları deneklerimizin labaratuvar değerleri normal sınırlarda olmasına rağmen Serum Kreatinin ,Üre,LDL ve Trigliserid düzeylerindeki artışı ile doğru orantılı olmuştur.Serum Sistatin C düzeylerinin GFR ile güçlü ilişkisi zaten bilinmektedir. (46,48) Diyastolik disfonksiyon ile değişkenlerin korelasyonuna bakıldığında Glukoz(R:0,254,P=0,017) total kolesterol (R:0,238,P=0,026), Kreatinin (R:0,247,P=0,02), K (R:0,292,P=0,006), Üre (R:0,458, P<0,0001), sistatin C (R:0,482,P<0,0001) P (R:0,357,P=0,01) olarak anlamlı saptandı. Burada diyastolik disfonksiyon ile Sistatin C ve Diyastolik disfonksiyon Üre arasında ilişki en güçlü idi. Diyastolik disfonksiyonun evresine göre değerlendirildiğinde Sistatin C ile sadece Kreatinin ciddi anlamlı olarak korele çıkmaktaydı. (R:0,480, P<0,0001) Bu sonuç ilimli bir GFR düşüşünün de katkısını göstermektedir.

Serum Sistatin C düzeyleri yaşlada artış göstermiştir. Bu yaşla birlikte diyastolik disfonksiyon görülme sıklığının artışıyla ilişkilendirilebilir.(47,48) Diyastolik disfonksiyon olan hastalar ile diaystolik disfonksiyonu olmayan hastalar kıyaslandığında Diyastolik disfonksiyon olmayanların yaş ortalaması 46,60±13,02 Disfonksiyon olanlarda ise 53,83±10,27 olarak saptandı. Bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmaktaydı. (p≤0,0001) Bizim çalışmamızda ek hastalığı olmayan bireylerdeki Sitatin C nin yaşla arttığını göstermekteydi.

Hernekadar diyastolik disfonksiyon,artmış sol ventrikül kitle indeksi ile beraber isede Kitzman ve arkadaşları diyastolik disfonksiyonun yaşla beraber sol ventrikül kitle indeksinden bağımsız bir şekilde artırdığını göstermiştir. (51) Bizim çalışmamızda da sol ventrikül hipertrofisi olan hastalar dışlanarak yapılmıştır ve Kitzman ve arkadaşlarının sonuçlarını desteklemektedir.Yaşla birlikte ek bir patoloji

olmadan denekler de Diyastolik disfonksiyon gelişmiştir.Bu deneklerde de Sistatin C konsantrasyonları anlamlı derecelerde artış göstermiştir

Biz hastalarımızda GFR hesaplamadık tamamiyle böbrek fonksiyonları,karaciğer fonksiyonları,lipid profili ve hemoglobülin değerleri normal olan bireylerden seçtik.Deneklerimizde diyabet,hiperlipidemi ve böbrek yetmezliği gibi patolojiler yoktu.Herşeye rağmen yaşla birlikte GFR deki ılımlı azalmanın Sistatin C konsantrasyonlarını etkileyebilir . Yaşla birlikte diyastolik disfonksiyon ve Sistatin C düzeyleri artsada biz çalışmamızda diyastolik disfonksiyonu olan genç bireylerde de sistatin c düzeylerinin anlamlı bir şekilde arttığını gördük.

Bizim çalışmamızda yaş, glukoz metabolizması bozuklukları,sol ventrikül kitle indeksi hesaplanmamış olması belkide hastaların maruz kaldığı geçici hiperglisemi,arteriyel basınç dengesizliklerinin etkilerini denetleyememektedir.

Sonuçta şunuda söylemek mümkündür ki bozulmuş diyastolik disfonksiyon,azalmış kardiyak dolum ve azalmış kardiyak out put ile birlikte dir.Azalmış kardiyak outputu kaçınılmaz sonucu renal perfüzyonda azalma ve renal fonksiyonların bozulmasıdır.Kısacası Sistatin C diyastolik fonksiyonların bozulmasına sekonder gelişen bir durum da olabilir. Bütün bu olasılıkları mimalize etmek için çalışmamızdan renal fonksiyonları ve sistolik fonksiyonları bozuk olan denekleri dışladık.

Bizim çalışmamızda Sistatin C için cutoff değeri 0,997 ng/l olarak bulunmuştur. Diyastolik disfonksiyonu belirlemede Sistatin C değeri için cut off değerini saptamak için ROC eğri analizi yapıldı. Çalışmada diyastolik disfonksiyon için cut off değeri 0,997 ng/l olarak saptandı. Bu noktada duyarlılık % 80 özgüllük % 78.95 pozitif kestirim değeri 3,38 ve negatif kestirim değeri ise 0,26 olarak bulunmuştur. ROC eğrisi altında kalan alan 0,845(olayı % 84 oranında açıkladığını göstermektedir.) Güven aralığı 0,752-0,913 p=0,0001(Alan=0,5) saptanmıştır.

Sonuç olarak Sistatin C seviyeleri bir çok değişkenle ilişkili göstermektedir.Bunlardan biride Diyastolik Disfonksiyon olabilir .Bu bağlamda diyastolik disfonksiyonun Diyastolik kalp yetmezliğine ilerlemesindeki süreçte Sistatin c düzeyleri erken bir öngördürücü olabilir

7.KAYNAKLAR

1. Apstein CS, Morgan JP. Cellular mechanisms underlying left ventricular diastolic dysfunction. In: Gaasch WH, LeWinter MM, eds. Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Heart Failure. Philadelphia, Pa: Lea & Febiger; 1994: 3–24
2. Ingwall JS. Energetics of the normal and failing human heart: focus on the creatine kinase reaction. *Adv Org Biol.* 1998; 4: 117–141.
3. Kostin S, Hein S, Arnon E, et al. The cytoskeleton and related proteins in the human failure heart. *Heart Failure Rev.* 2000; 5: 271–280.
4. Cazolla O, Freiburg A, Helmes M, et al. Differential expression of cardiac titin isoforms and modulation of cellular stiffness. *Circ Res.* 2000; 86: 59–67.
5. Tagawa H, Wang N, Narishige T, et al. Cytoskeletal mechanics in pressure overload cardiac hypertrophy. *Circ Res.* 1997; 80: 281–289.
6. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation.* 1991; 83: 1849–1865.
7. Alil JE, Doering CW, Janicki JS, et al. Fibrillar collagen and myocardial stiffness in the intact hypertrophied rat left ventricle. *Circ Res.* 1989; 64: 1041–1050. 47
8. Spinale FS, Coker ML, Bond BR, et al. Myocardial matrix degradation and metalloproteinase activation in the failing heart: a potential therapeutic target. *Cardiovasc Res.* 2000; 46: 225–238.
9. Brutsaert DL, Franssen P, Andries LJ, et al. Cardiac endothelium and myocardial function. *Cardiovasc Res.* 1998; 38: 281–290.
10. Paulus WJ. Beneficial effects of nitric oxide on cardiac diastolic function: "the flip side of the coin." *Heart Failure Rev.* 2000; 5: 337–344.
11. Masuyama T, Kodama K, Nakatani S, et al. Effects of changes in coronary stenosis on left ventricular diastolic filling assessed with pulsed wave doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:744-751
12. Howard Leong MD, Stuart Hutchison MD. Diastolic dysfunction. *Cardiology Rounds.* 2000; 5: 1,7
13. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47(1):312-8. 47

14. Palsdottir A, Abrahamson M, Thorsteinsson L, Arnason A, Olafsson I, Grubb A, Jensson O. Mutation in cystatin C gene causes hereditary brain haemorrhage. *Lanset*, 1988; 2: 603-604.
15. Ghiso J, Pons –Estel B, Frangione B. Hereditary cerebral amyloid angiopathy : the amyloid fibrils contain a protein which is a variant of cystatin C, an inhibitor of lysosomal cysteine proteases. *Biochem Biophys Res Commun*, 1986; 136(2): 548-54.
16. Ekiel I, Abrahamson M. Folding- related dimerization of human cystatin C. *Am Soc Bioc Mol Bio*, 1996; 271(3):1314-1321.
17. Human cystatin C. Erişim: ([http:// www. hytest. fi/ high- lights 22. php](http://www.hytest.fi/highlights22.php)). Erişim Tarihi: 12/12/2005.
18. Cimerman N, Brguljan PM, Krasovec M, Suskovic S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta*, 2000; 300: 83-95.
19. Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, factor D, and beta 2 –mikroglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand*, 1985; 218(5): 499-503.
20. Randers E, Erlands E J. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function a review. *Clin Chem Lab Med*, 1999; 37(4): 389-95.
21. Gökkuşu CA, Özden TA, Gül H, Yıldız A. Relationship between plasma cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx-transplant patients. *Clin Bioc*, 2004; 37: 94-97.
22. Yasuhura O, Hanai K, Ohkubo I, Sasaki M, McGeer PL, Kimura H. Expression of cystatin C in rat, monkey and human brains. *Brain Research*, 1993; 628: 85-92.
23. Ciğerli ř, şoruhlu A, Eren N, Serin E. Glomerüler filtrasyonun değerlendirilmesinde cystatin Cve ř2 mikroglobulinin yeri. 1. Ulusal Klinik Biyokimya Kongresi Bildiri Kitapçığı. Nisan 2000.
24. Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta*, 2002; 323: 121-128.
25. Kyshe-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom V, Grubb A. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-

- enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem*, 1994; 40: 1921-6. 48
26. Cathcard HM, Huang R, Lanham IS, Corder EH. Cystatin C as a risk factor for Alzheimer disease. *Neurology*, 2005; 64: 755-757.
27. Hamil K, Liu Q, Sivashanmugam P, Yenugu S, Saundararajan R, Grossman G. Cystatin 11: a new member of the cystatin type 2 family. *Endocrinology*, 2002; 143(7): 2787-2796.
28. Newman D. More on cystatin C. *Clin Chem*. 1999; 45: 718-719.
29. Grubb A, Abrahamson M, Olafsson I, Trojnar J, Kasprzykowska R, Kasprzykowski F, Grzonka Z. Synthesis of cysteine proteinase inhibitors structurally based on the proteinase-interacting N-terminal region of human cystatin C. *Biol Chem Hoppe Seyler*, 1990; 371: 137-44.
30. Bökenkamp A, Vijk J, Lentze M. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and β 2-mikroglobulin concentrations. *Clin Chem*, 2002; 1123-1126.
31. Abdella N, Mojiminiyi OA, Akanji AO. Homocysteine and endogenous markers of renal function in type 2 diabetic patients without coronary heart disease. *Diabetes Res Clin Pract*, 2000; 50(3):177-85.
32. CST3 cystatin C (amyloid angiopathy and cerebral hemorrhage). Erişim: (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=gene&cmd=Retrieve&dopt=Graphics>). Erişim Tarihi: 12/12/2005.
33. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C : a replacement for creatinine as a biochemical marker of GFR. *Kidney Int Supp*, 1994;47:20-22.
34. Oberbauer R, Nenov V, Wedekam C, Haas M, Szekeres T, Mayer G. Reduction in mean glomerular pore size coincides with the development of large shunt pores in patients with diabetic nephropathy. *Nephrology*, 2001; 9:49-5.
35. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W. Cystatin C as a marker of GFR-history, indications, and future research. *Clin Biochem*, 2005; 38: 1-8.
36. Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids. *Clin Nephrol*, 1992; 20-27.

37. Mussap M, Ruzzante N, Varagnolo M, Plebani M. Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routinary measurement of human cystatin C. *Clin Chem Lab Med*, 1998; 36(11): 859-865. 49
38. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Clin Chem*, 1999; 45:1866-1868.
39. Lerner UH, Johanson L, Ransjö M, Rosenquist JB, Reinholt FP, Grubb A. Cystatin C, an inhibitor of bone resorption produced by osteoblasts. *Acta Physiol Scand*, 1997; 161: 81-92.
40. Kabanda A, Jadoul M, Lauwerys R, Bernard A. Low molecular weight proteinuria in chinese herbs nephropathy. *Kidney Int*, 1995; 48(5): 1571-1576.
41. Berti PJ, Storer AC. Local pH dependent conformational changes leading to proteolytic susceptibility of cystatin C. *Biochem J*, 1994; 302: 411-416.
42. Kos J, Stabuc B, Cimerman N, Brünner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem*, 1998; 44: 2556-2557.
43. Seco ML, Rus A, Sierra M, Caballero M, Borque L. Determination of serum cystatin C in patients with essential hypertension. *Nephron*, 1999; 81: 446-447.
44. Randers E, Krue S, Erlandsen EJ, Danielsen H, Hansen LG. Reference interval for serum cystatin C in children. *Clin Chem*, 1999; 45: 1856-1858.
45. Visvardis G, Griveas I, Zillidou R, Papadopoulou D, Mitsopoulos E, Kyriklidou P, Manau E. Glomerular filtration rate estimation in renal transplant patients based on serum cystatin C levels: comparison with other markers of glomerular filtration rate. *Transplant Proc*,
46. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005;142:497–505. [PubMed: 15809461]
47. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1042–8. [PubMed: 11263606]

48. Mitsnefes M, Kimbal T, Kartal J, Kathman T, Mishra J, Devarajan P. Serum cystatin C and left ventricular diastolic dysfunction in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2006;1293–8. [PubMed: 16721586]
49. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98:2282–9. [PubMed: 9826315]
50. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1565–74. [PubMed: 7594087]
51. Kitzman DW, Sheikh KH, Beere PA, Philips JL, Higginbotham MB. Age-related alterations of Doppler left ventricular filling indexes in normal subjects are independent of left ventricular mass, heart rate, contractility and loading conditions. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1243–50. [PubMed:1918701]
52. Stewart GA, Gansevoort RT, Mark PB, Rooney E, McDonagh TA, Dargie HJ, et al. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int.* 2005 Jan;67(1):217–226.
53. Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, Ali S, Schiller NB, Whooley MA. Cystatin C, left ventricular hypertrophy, and diastolic dysfunction: data from the Heart and Soul Study. *J Card Fail.* 2006 Oct;12(8):601–607.