

The effect of cystatin-C and pro-BNP in determining mortality in elderly patients with sepsis

Sepsisli yaşlı hastalarda mortaliteyi belirlemede sistatin-C ve pro-BNP'nin etkisi

Öykü Aksoy Arslan¹, Güzin Öztürk², Burak Arslan³, Tufan Tükek⁴

¹İzmir Bozyaka Education and Research Hospital, Internal Medicine Clinic, İzmir, Turkey

²Sultanbeyli 9th Family Health Center, İstanbul, Turkey

³İzmir Bozyaka Education and Research Hospital, Urology Clinic, İzmir, Turkey

⁴Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Turkey

Abstract

In this study we examined whether cystatin-C, pro-BNP, procalcitonin and C-reactive protein (CRP) is valuable in predicting multiorgan failure and mortality in elderly (≥ 65) patients with sepsis. A total of 35 patients who were treated for sepsis in hospital were included in the study. Chronic renal failure, hypothyroidism or hyperthyroidism, known history of diabetes and patients with heart failure were excluded from the study. Cystatin-C, pro-BNP, procalcitonin and CRP levels were measured besides the routine biochemical examinations. Patients were divided into two groups according to their in hospital outcome in terms of mortality. There was no statistically significant difference in patients age, CRP, cystatin-C, pro-BNP, procalcitonin, BUN, creatinine, leukocyte count, hemoglobin and platelet count according to the etiology of sepsis. However there was a significant difference in mortality rate between pneumonia and cholangitis groups with the others. Cystatin-C ($p=0.031$) and pro-BNP ($p=0.023$) levels were significantly higher in mortality group when both groups were compared. Increase of cystatin-C and pro-BNP levels were detected in elderly patients with sepsis or septic shock. The cystatin-C and pro-BNP levels can be used as an indicator of early mortality in these patients.

Keywords: Cystatin-C; glomerular filtration rate; natriuretic peptides; sepsis

Özet

Sepsisli yaşlı (≥ 65) hastaları incelediğimiz bu çalışmada; sistatin-C, pro-BNP, prokalsitonin ve C-reaktif protein (CRP)'nin multiorgan yetersizliğine gidişi göstermede ve mortaliteyi öngörmeye yararlı olup olmadığını araştırdık. Hastanemizde sepsis nedeniyle tedavi edilen toplam 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Kronik böbrek yetersizliği, hipotiroidi veya hipertiroidisi, diyabet öyküsü ve bilinen kalp yetersizliği olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların rutin biyokimyasal tetkiklerinin yanında sistatin-C, pro-BNP, prokalsitonin ve CRP düzeyleri ölçüldü. Hastanedeki yatış sürecinde tedavisi mortalite ile sonuçlanan hastalar ve şifa ile sonuçlanan hastalar gruplara ayrılarak karşılaştırıldı. Hastalar sepsis etyolojilerine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş, CRP, sistatin-C, pro-BNP, prokalsitonin, kan üre azotu, kreatinin, lökosit sayısı, hemoglobin ve trombosit düzeyi açısından fark olmadığı; mortalite oranı açısından ise pnömoni ve kolanjit grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu saptandı. Her iki grup karşılaştırıldığında sistatin-C (2.24'e karşı 1.55; $p=0.031$) ve pro-BNP (8386'e karşı 2930; $p=0.023$) düzeyinin mortalite ile seyreden grupta daha yüksek olduğu saptandı. Sepsis veya septik şok tablosundaki geriatrik hastalarda sistatin-C ve pro-BNP düzeylerinde artış saptanmaktadır. Bu hastalarda sistatin-C ve pro-BNP düzeyleri erken bir mortalite göstergesi olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: Sistatin-C; glomerüler filtrasyon oranı; natriüretik peptidler; sepsis

Giriş

Yaşlanma, vücut fonksiyonlarının azalması ve yeniden şekillenmesi ile seyreden temel bir biyolojik süreç olup ≥ 65 yaş üzerindeki yaşlı birey olarak kabul edilmektedir (1). İnfeksiyonlar bu yaş grubunda ağır seyretmekte ve sepsis tablosuyla daha sık karşılaşılmaktadır. Çok sayıda enfeksiyon sepsis nedeni olabilirse de solunum sistemi, üriner sistem ve dolaşım sistemi en sık rastlanılan enfeksiyon odaklarıdır. Mortalite oranı %30 civarında olup ağır sepsisten septik şoka ve çoklu organ yetersizliğine ilerledikçe mortalite oranı da artmaktadır (sepsiste,

septik şokta ve ≥ 4 organ yetersizliğinde mortalite oranları sırasıyla %16, %46 ve %80 şeklindedir) (2,3). Genellikle yüksek mortaliteye sahip ve tanı konulması güç bir süreç olmakla beraber yeni antibiyotiklerin geliştirilmesi, teknoloji alanında kaydedilen hızlı ilerlemeler sonucu güvenilirliği yüksek tanı araçlarının kullanıma girilmesi, sepsisi daha kolay tanı konulan ve tedavisi daha etkin yapılan bir sendrom haline getirmiştir (4,5).

Sepsisin etyopatogenezinde tümör nekroze edici faktör (TNF), interlökinler, trombosit aktive edici faktör, aramidik asit metabolitleri gibi birçok metabolitlerin salgılanmasının etkili olduğu

Correspondence: Burak Arslan, İzmir Bozyaka Education and Research Hospital, Urology Clinic, İzmir, Turkey
Tel: +90 532 2049025 drbarslan@yahoo.com

Received: 21.10.2013 **Accepted:** 10.11.2013
ISSN 2148-3132 (print) ISSN 2148-2926 (online)
www.gaziantepmedicaljournal.com
DOI: 10.5455/GMJ-30-45929



görülmüştür (6). Ancak sitokinlerin nonspesifik inflamasyonda da yükselmeleri sepsisin progresyonunu ve terminal dönemdeki değişiklikleri güvenilir olarak göstermemesi, ölçümünün pahalılığı ve uzun zaman alması nedeniyle rutin tanıda kullanılmamaktadır (7). C-reaktif protein (CRP), inflamasyonun akut fazında üretilen en önemli protein olup kandaki yoğunluğu genellikle bakteriyel infeksiyonun şiddeti ile orantılıdır. CRP'nin sepsiste erken dönemde saptanamaması, infeksiyon düzeldiği ya da septik süreç bittiği halde yüksek değerlerde ölçülmesi tanı ve izlemede güvenilirliğini azaltmaktadır (8,9).

Prokalsitonin (PCT), kalsitoninin öncü molekülü olan 116 aminoasitli bir proteindir. Sağlıklı bireylerin kanında tespit edilemeyen veya çok düşük miktarda tespit edilebilen bu proteinin sepsiste yükseldiği görülmüştür. Erken dönemde yükselmesi, kısa zamanda ve kolay saptanabilmesi nedeniyle sepsisin tanısında ve izleminde yararlı bir parametre olabileceği düşünülmektedir (7).

B-tipi natriüretik peptitler, artmış ventriküler duvar stresine karşı kardiyak miyositler tarafından sentezlenmekte, kan basıncı, elektrolit ve volüm homeostazisinde rol alarak kardiyorenal düzeni sağlamaktadırlar. Ayrıca son yıllarda B-tipi natriüretik peptitler, miyokard fonksiyonu ve yapısı ve dolayısıyla akut ve kronik sol ventrikül disfonksiyonunun belirlenmesinde faydalı bir belirteç olarak tanımlanmaktadır (10,11,12).

Sistatin-C düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Düşük molekül ağırlıklı proteinlerin birçoğunun serum konsantrasyonları inflamatuvar, immunolojik ve neoplastik bozukluklarda artmasına rağmen, sistatin-C konsantrasyonlarının etkilenmediği görülmüştür (13). Vücuttan atılımının sadece glomeruler filtrasyon yoluyla olduğu, yaş, cinsiyet ve vücut kas kitlesi ile değişmediği, glomeruler filtrasyon hızı (GFR) indikatörü olarak kreatinden daha iyi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (14,15).

Sepsisli yaşlı (≥ 65) hastaları incelediğimiz bu çalışmada; sistatin-C, pro-BNP (precursor of B-type natriuretic peptide), prokalsitonin ve CRP'nin multiorgan yetersizliğine gidişi göstermede ve mortaliteyi öngörmede yararlı olup olmadığını araştırdık.

Gereç ve Yöntemler

Hastanemizde sepsis nedeniyle tedavi edilen 65 yaş ve üstü toplam 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Yerel etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Sepsis tanısı için Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği kriterler baz alındı. Kronik böbrek yetersizliği, hipertiroidi veya hipertiroidisi, diyabet öyküsü ve bilinen kalp yetersizliği olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların rutin biyokimyasal tetkiklerinin yanı sıra 0 (hastanın yatışında), 24 ve 72. saatlerde sistatin-C (0.57-0.96 mg/l), pro-BNP (<125 pg/ml),

prokalsitonin (5-50 pg/ml) ve CRP (<4.9 mg/l) düzeyleri ölçüldü. Serumda sistatin-C "N-Lateks cystatin C" kiti kullanılarak "particle-enhanced immunofenometri yöntemi" ile BN prospec plazma protein analizöründe çalışıldı. Plazma pro-BNP ölçümleri kemiluminesans yöntemi ile Roche Diagnostic'in NT Pro BNP kiti kullanılarak Elecys 2010'da çalışıldı. Hastalar yatış süreleri boyunca düzenli olarak takip edildi. Hastanedeki yatış sürecinde tedavisi mortalite ile sonuçlanan hastalar ve şifa ile sonuçlanan hastalar gruplara ayrılarak karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) Windows 16.0 programından yararlanıldı. Nümerik değerler ortalama ve standart sapma ile ifade edilirken, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare ya da Fisher's Exact testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamızda ortalama yaşı 77.3 ± 6.8 olan, 14 (%40.0) erkek ve 21 (%60.0) kadın toplam 35 hasta değerlendirildi. Hastaların 12'si (%34.3) üriner sistem enfeksiyonu, 10'u (%28.6) pnömoni, 5'i (%14.3) kolanjit ve 8'i (%22.8) diğer nedenlere (menenjit, akut pankreatit, aseptik femur başı nekrozu ve febril nötropeni) bağlı sepsis tanısı almıştı. Hasta özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Hasta özellikleri

Yaş (yıl)	77.3 \pm 6.8
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	20.2 \pm 1.9
CRP (mg/dl)	15.61 \pm 10.47
Sistatin-C (mg/l)	1.85 \pm 1.31
Pro-BNP (pg/ml)	5268 \pm 7809
Prokalsitonin (ng/dl)	17.95 \pm 35.70
Kan üre azotu (mg/dl)	93.11 \pm 57.84
Kreatinin (mg/dl)	1.81 \pm 1.43
Lökosit (K/ μ l)	12.96 \pm 7.0
Hgb (g/dl)	10.06 \pm 2.42
Trombosit (K/ μ l)	2.08 \pm 1.31x10 ⁶

Hastalar sepsis etyolojilerine göre karşılaştırıldığında gruplar (ürosepsis, pnömoni, kolanjit ve diğer) arasında; yaş, CRP, sistatin-C, pro-BNP, prokalsitonin, kan üre azotu, kreatinin, lökosit sayısı, hemoglobin ve trombosit düzeyi açısından fark olmadığı görüldü. Mortalite oranlarına bakıldığında; en yüksek oran %70 ile pnömoni grubunda olup pnömoni ve kolanjit grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu saptandı (Tablo 2). Sistatin-C düzeyi olguların %25.7'sinde normal sınırlar içerisinde

saptanırken %74.3'ünde yüksek olarak saptandı. Olguların %17.1'inde de pro-BNP normal sınırlarda iken %82.9'unda yüksek olarak saptandı.

Hastaların 20'si (%57.2) tedavi sonucunda şifa ile taburcu edilirken, 15'i (%42.8) ex oldu. Her iki grup karşılaştırıldığında sistatin-C (2.24'e karşı 1.55; p=0.031) ve pro-BNP (8386'e karşı 2930; p=0.023) düzeyinin mortalite ile seyreden grupta daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 3).

Tartışma

Yaşa bağlı oluşan immün sistem değişiklikleri enfeksiyon hastalıklarının daha sık ortaya çıkmasına

neden olmaktadır. Bununla birlikte, vücudun temel savunma mekanizmalarından birisi olan inflamasyon, yaşlılarda kronik olarak aktif halde bulunmaya başlamaktadır (1). Yaşlanma ile ortaya çıkan özgün patofizyolojik değişiklikler, yaşlılarda ciddi sepsis şeklinde hızlı kötüleşme ve ciddi kardiyovasküler disfonksiyon riskini artırmaktadır (16,17).

Sepsis, patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve antimikrobiyal tedavi alanındaki ilerlemelere karşın halen önemini koruyan, erken dönemde tanısı konulmadığında ve septik şok geliştiğinde mortal seyretmesi nedeniyle acil müdahale gerektiren bir tablodur.

Tablo 2. Hastaların sepsis etiyolojilerine göre karşılaştırılması

	Ürosepsis n=12	Pnömoni n=10	Kolanjit n=5	Diğer n=8	P değeri
Yaş (yıl)	76.92	78.70	80.40	72.88	0.161
CRP (ort; mg/dl)	12.95	19.23	21.86	11.19	0.196
Sistatin-C (ort; mg/l)	1.40	2.41	1.62	1.95	0.392
Pro-BNP (ort; pg/ml)	5383	9545	1620	2031	0.388
Prokalsitonin (ort; ng/dl)	18.70	25.10	19.13	7.14	0.386
Kan üre azotu (mg/dl)	94.58	110.50	88.20	72.24	0.390
Kreatinin (ort; mg/dl)	1.70	2.45	1.52	1.37	0.742
Lökosit (ort; K/ul)	13.66	11.45	18.11	10.60	0.366
Hemoglobin (ort; g/dl)	10.54	9.29	10.93	9.75	0.391
Trombosit (ort; K/ul)	240	197	174	193	0.804
Mortalite oranı (%)	%16.6	%70.0	%60.0	%37.5	<0.05

Tablo 3. Hastaların tedavi sonuçlarına göre karşılaştırılması

	Mortalite ile sonuçlanan grup (n=15)	Şifa ile sonuçlanan grup (n=20)	P değeri
Yaş (yıl)	78.7	75.7	0.270
BMI	20.9	19.4	0.328
CRP (ort; mg/dl)	18.42	13.50	0.443
Sistatin-C (ort; mg/l)	2.24	1.55	<0.05
Pro-BNP (ort; pg/ml)	8386	2930	<0.05
Prokalsitonin (ort; ng/dl)	19.78	16.58	0.617
Kan üre azotu (mg/dl)	101.40	86.89	0.424
Kreatinin (ort; mg/dl)	2.01	1.66	0.142
Lökosit (ort; K/ul)	14.62	11.73	0.134
Hgb (ort; g/dl)	9.64	10.37	0.271
Trombosit (ort; K/ul)	173	233	0.057

Sepsiste mortaliteyi ve morbiditeyi etkileyen önemli faktörlerden biri çoklu organ tutulumudur. Bu nedenle birçok çalışmada organ tutulumu varlığında yükselebilecek parametrelerin sepsisteki önemi araştırılmıştır. Sistatin-C; sistein proteaz ailesinin bir üyesi olup, nonglikozile düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. İlk başta serebrospinal sıvının ve renal yetersizliği olan hastaların idrarının bir bileşeni olarak tanımlanmıştır. Sistatin-C seviyelerinin kognitif fonksiyon, travma ve immün cevapla ilişkisi olduğu ayrıca erkek cinsiyette, obezite ve sigara içimi ile serum seviyesinin arttığı ileri sürülmüştür (18-20). Tüm nükleuslu hücrelerde stabil bir üretim oranının olması, renal glomerullardan serbestçe filtre edilmesi, proksimal tubullardan geri emilip ardından katabolize edilmesi nedeniyle sistatin-C; glomeruler filtrasyon hızı ölçümü için ideal bir ajandır.

Herget-Rosenthal ve arkadaşlarının (21) yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan 85 yüksek riskli hastayı inceledikleri çalışmalarında, hastaların böbrek fonksiyonlarını RIFLE kriterlerine göre (böbrek fonksiyonlarını yüksek riskten son dönem böbrek yetersizliğine kadar sınıflandırırken serum kreatinin/GFR ya da idrar çıkışını baz alan sınıflama)

değerlendirmişlerdir. Çalışmada serum sistatin-C düzeyinin akut böbrek yetersizliğini serum kreatinin düzeyinden 1.5 gün daha erken gösterdiği tespit edilmiştir (21).

Literatür incelendiğinde farklı birçok hasta grubunda sistatin-C düzeyinin mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır (22,23). Burada sorulacak soru şudur: Sistatin-C ve mortalite arasındaki ilişki böbrek yetersizliğinden bağımsız mıdır yoksa böbrek yetersizliğine bağlı mıdır? Bell ve arkadaşlarının (24) yaptıkları çalışmada toplam 845 hasta sistatin-C düzeyleri ölçülerek RIFLE kriterlerine göre sınıflandırılmış, 271 hasta akut böbrek yetersizliği grubuna 562 hasta ise böbrek yetersizliği olmayan gruba dahil edilmiştir. İlerleyen zamanda mortalitenin artış nedeninin böbrek yetersizliğinden bağımsız olup olmadığını tespit etmek amacıyla hastalar 12. ayda böbrek fonksiyonları açısından tekrar değerlendirilmiştir. Çalışmada, başlangıçta sistatin-C düzeyi yüksek olan fakat RIFLE kriterlerine göre akut böbrek yetersizliği olmayan hastalarda mortalite oranları daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuçlarla serum sistatin-C düzeyinin böbrek yetersizliğinden bağımsız olarak mortalitenin bir göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır (24). Çalışmamızda mortalite ve şifa ile sonuçlanan hasta grupları arasında ortalama sistatin-C düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (2.24'e karşı 1.55; p=0.031).

Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesini ve sıvı volümünü regüle eden bir hormon sınıfı olup artmış ventrikül duvar stresine cevap olarak salınan primer karşı-düzenleyici hormonlar olarak işlev görürler. BNP primer olarak kalp kaynaklıdır ve miyokarda yüksek konsantrasyonlarda bulunur. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda pro-BNP kana salınır ve fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan N terminal BNP'ye parçalanır (25). McClure ve arkadaşları (26) yüksek riskli hastaların sol ventrikül sistolik disfonksiyon taramalarında kardiyak natriüretik peptidlerin ölçümünün klinik açıdan yararlı ve maliyet açısından ucuz bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir.

Sepsisli hastalarda muhtemelen doku hipoksisi ya da sekonder miyokard depresyonuna bağlı olarak pro-BNP'nin yükseldiği bilinmektedir. Literatür incelendiğinde pro-BNP artışının sepsis veya septik şok tablosundaki hastalarda mortaliteyi öngörmede önemli bir belirteç olduğu kabul görmektedir (27,28). Brueckmann ve arkadaşlarının (29) 57 ağır sepsisli hastanın değerlendirildiği çalışmalarında pro-BNP değerinin 1400 pmol/l ve üzerinde olmasının mortalite riskini daha düşük seviyedeki pro-BNP düzeylerine göre 3.9 kat artırdığını saptamışlardır. Benzer şekilde Varpula ve arkadaşları (30) da ağır sepsis ya da septik şok tablosundaki 254 hastanın pro-BNP düzeylerine bakarak prognozu öngörmedeki başarısını

araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda septik şok tablosundaki hastalarda pro-BNP düzeyinin mortalite için bağımsız prognostik faktör olduğu saptanmıştır (30). Çalışmamızda, literatürle uyumlu biçimde, pro-BNP düzeylerinin mortalite ile sonuçlanan hasta grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu bulundu (p=0.023).

Sonuç olarak, sepsis veya septik şok tablosundaki geriatrik hastalarda sistatin-C ve pro-BNP düzeylerinde artış saptanmaktadır. Bu hastalarda sistatin-C ve pro-BNP düzeyleri erken bir mortalite göstergesi olarak kullanılabilir.

Kaynaklar

1. Saçar S, Hırçın-Cenger D, Asan A, Toprak-Kavas S, Demir M, Turgut H. Geriatrik İnfeksiyonların 50 Olguda Değerlendirilmesi. Pamukkale Tıp Dergisi 2008;1(2):84-6.
2. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003; 348(16):1546-54.
3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001;29(7):1303-10.
4. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med 2003;348(2):138-150.
5. Vincent JL. Sepsis definitions. Lancet Infect Dis 2002;2(3):135.
6. Gogos CA, Drosou E, Bassaris HP, Skoutelis A. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. J Infect Dis 2000;181(1):176-80.
7. Braithwaite S. Procalcitonin: New insights on regulation and origin. Crit Care Med 2000;28(2):586-8.
8. Oberhoffer M, Karzai W, Hellmann AM, Bögel D, Fabbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in patients with sepsis. Crit Care Med 1999;27(9):1814-8.
9. Lynn WA, Cohen J. Adjunctive therapy for septic shock: A review of experimental approaches. Clin Infect Dis 1995;20(1):143-58.
10. Mair J, Friedl W, Thomas S, Puschendorf B. Natriuretic peptides in assessment of left-ventricular dysfunction. Scand J Clin Lab Invest Suppl 1999;230:132-42.
11. Jesse RL. Neurohormonal regulation and the overlapping pathology between heart failure and acute coronary syndromes. Rev Cardiovasc Med 2003;4(Suppl 4):29-36.
12. Cataliotti A, Malatino LS, Jougasaki M, Zoccali C, Castellino P, Giaccone G, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodelling. Mayo Clin Proc 2001;76(11):1111-9.
13. Brguljan PM, Cimerman N. Human cystatin C. Turk J Biochem 2007;32(3):95-103.
14. Bökenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Cystatin C-a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height. Pediatrics 1998;101(5):875-81.
15. Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children. Clin Nephrol 1998;49(4):221-5.
16. Girard TD, Opal SM, Ely EW. Insights into severe sepsis in older patients: from epidemiology to evidence-based management. Clin Infect Dis 2005;40(5):719-27.
17. Opal SO, Girard DT, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. Clin Inf Dis 2005;41(7):504-12.
18. Warfel AH, Zucker-Franklin D, Frangione B, Ghiso J. Constitutive secretion of cystatin C (gamma-trace) by

- monocytes and macrophages and its downregulation after stimulation. *J Exp Med* 1987;166(6):1912-7.
19. Galteau MM, Guyon M, Gueguen R, Siest G. Determination of serum cystatin C: biological variation and reference values. *Clin Chem Lab Med* 2001;39(9):850-7.
 20. Yaffe K, Lindquist K, Shlipak MG, Simonsick E, Fried L, Rosano C, et al. Cystatin C as a marker of cognitive function in elders: findings from the health ABC study. *Ann Neurol* 2008;63(6):798-802.
 21. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66(3):1115-22.
 22. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005;352(20):2049-60.
 23. Ni L, Lü J, Hou LB, Yan JT, Fan Q, Hui R, et al. Cystatin C, associated with hemorrhagic and ischemic stroke, is a strong predictor of the risk of cardiovascular events and death in Chinese. *Stroke* 2007; 38(12): 3287-8.
 24. Bell M, Granath F, Mårtensson J, Löfberg E, Ekblom A, Martling CR. Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(10):3096-102.
 25. Levy J, Morgan J, Brown E. SDBH komplikasyonları: Kardiyovasküler hastalık. In: Uslan I, Editor. *Oxford Diyaliz El Kitabı*. İstanbul, Nobel Kitapevi, 2002;474-84.
 26. McClure SJ, Caruana L, Davie AP, Goldthorp S, McMurray JJ. Cohort study of plasma natriuretic peptides for identifying left ventricular systolic dysfunction in primary care. *BMJ* 1998;317(7157):516-9.
 27. Rudiger A, Gasser S, Fischler M, Hornemann T, von Eckardstein A, Maggiorini M. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. *Crit Care Med* 2006;34(8):2140-4.
 28. Roch A, Allardet-Servent J, Michelet P, Oddoze C, Forel JM, Barrau K, et al. NH2 terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients. *Crit Care Med* 2005;33(5):1001-7.
 29. Brueckmann M, Huhle G, Lang S, Haase KK, Bertsch T, Weiss C, et al. Prognostic value of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with severe sepsis. *Circulation* 2005;112(4):527-34.
 30. Varpula M, Pulkki K, Karlsson S, Ruokonen E, Pettilä V, FINNSEPSIS Study Group. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35(5):1277-83.

How to cite:

Aksoy Arslan Ö, Öztürk G, Arslan B, Tükek T. The effect of cystatin-C and pro-BNP in determining mortality in elderly patients with sepsis. *Gaziantep Med J* 2014;20(1):47-51.