

# Sepsisli Hastalarda Sistatin-C, Pro-BNP, Prokalsitonin ve CRP Düzeyinin Mortalite Üzerine Etkisi

## The Effect of Cystatin-C, Pro-BNP, Procalcitonin, and CRP Levels on Mortality in Patients with Sepsis

Öykü AKSOY ARSLAN,<sup>1</sup> Burak ARSLAN,<sup>2</sup> Güzin ÖZTÜRK,<sup>3</sup> Tufan TÜKEK<sup>4</sup>

<sup>1</sup>İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İzmir

<sup>2</sup>İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir

<sup>3</sup>İstanbul Sultanbeyli 9 No'lu Aile Sağlığı Merkezi, İstanbul

<sup>4</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

### Özet

**Amaç:** Sepsisli hastaları incelediğimiz bu çalışmada sistatin-C, pro-BNP, prokalsitonin ve C-reaktif proteinin (CRP) multiorgan yetersizliğine gidişi göstermede ve mortaliteyi öngörmeye yararlı olup olmadığını araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Sepsis nedeniyle tedavi edilen 54 hasta (26 erkek, 28 kadın, ortalama yaş 65.6±18.2) çalışmaya alındı. Kronik böbrek yetersizliği, hipotiroidi veya hipertiroidisi, diyabet öyküsü ve bilinen kalp yetersizliği olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların rutin biyokimyasal incelemelerinin yanında sistatin-C, pro-BNP, prokalsitonin ve CRP düzeyleri ölçüldü. Hastalar sepsis etiyolojilerine (ürosepsis, pnömoni, febril nötropeni, kolanjit ve diğer) ve tedavi sürecinin nasıl sonuçlandığına (mortalite ya da şifa) göre gruplara ayrılarak karşılaştırıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare ya da Fisher kesin testi kullanıldı. İstatistiksel olarak p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Hastalar sepsis etiyolojilerine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında yaş, CRP, sistatin-C, pro-BNP, kreatinin, hemoglobin, trombosit düzeyi ve mortalite oranı açısından fark olmadığı; prokalsitonin düzeyi ve lökosit sayısı açısından febril nötropeni grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi. Her iki grup karşılaştırıldığında pro-BNP düzeyinin mortalite ile seyreden grupta daha yüksek olduğu saptandı (p=0.002).

**Sonuç:** Sepsis veya septik şok tablosundaki hastalarda sistatin-C ve pro-BNP düzeylerinde artış saptanmaktadır. Bu hastalarda pro-BNP bir mortalite göstergesi olarak kullanılabilir, sistatin-C mortaliteyi öngörmeye fayda sağlamamaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Mortalite; sepsis; sistatin-C.

### Summary

**Background:** The aim of this study was to investigate whether sepsis, cystatin-C, pro-BNP, procalcitonin, and CRP in patients are useful predictors of multiorgan failure and mortality.

**Methods:** A total of 54 patients (26 men, 28 women, mean age 65.6±18.2) treated for sepsis were included in the study. Patients with chronic renal failure, hypothyroidism, hyperthyroidism, history of diabetes, or heart failure were excluded from the study. Cystatin-C, pro-BNP, procalcitonin, and CRP levels were measured in addition to routine biochemical examinations. Patients who were divided into groups according to the etiology of sepsis (including urosepsis, pneumonia, febrile neutropenia, cholangitis) and outcome of the treatment process (mortality and recovery) were compared. The Kruskal-Wallis test was used to compare quantitative data and chi-square or Fisher's exact test were used for comparison of categorical data. A p value <0.05 was considered statistically significant.

**Results:** There was no statistically significant difference in patients' age, CRP, cystatin-C, pro-BNP, creatinine, hemoglobin, platelet count, and mortality rate between the groups according to the etiology of sepsis. However, there was a significant difference in procalcitonin level and leukocyte count between the febrile neutropenia group and other groups. The pro-BNP levels were significantly higher in the mortality group when both groups were compared (p=0.002).

**Conclusion:** An increase of cystatin-C and pro-BNP levels is detected in patients with sepsis or septic shock. The cystatin-C is not useful for predicting mortality whereas pro-BNP is useful as an indicator of mortality in these patients.

**Key words:** Mortality; sepsis; cystatin-C.

**İletişim:** Dr. Burak Arslan.  
Saim Çıkırkçı Caddesi, No: 53, Karabağlar, İzmir  
**Tel:** 0232 - 250 50 50

**Başvuru tarihi:** 02.02.2014  
**Kabul tarihi:** 12.06.2014  
**Online baskı:** 15.06.2015  
**e-posta:** drbarslan@yahoo.com



## Giriş

Sepsis mikroorganizmaların ve toksinlerin intravasküler alandaki mevcudiyetiyle birlikte genel enflamasyon ile konak yanıtının bir arada olduğu durumu ifade etmektedir. 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 %16, septik şokta %46 ve  $\geq 4$  organ yetersizliği varlığında %80).<sup>[1,2]</sup>

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 girmesi, sepsisi daha kolay tanı konulan ve tedavisi daha etkin yapılan bir sendrom haline getirmiştir.<sup>[3,4]</sup>

Sepsisin etiyopatogenezinde tümör nekroze edici faktör (TNF), interlökinler, platelet aktive edici faktör (PAF), araşidonik asit metabolitleri gibi birçok metabolitlerin salgılanmasının etkili olduğu görülmüştür.<sup>[5]</sup> Ancak sitokinlerin nonspesifik enflamasyonda da yükselmeleri sepsisin progresyonunu ve terminal dönemdeki değişiklikleri güvenilir olarak göstermemesi, ölçümünün pahalılığı ve uzun zaman alması nedeniyle rutin tanıda kullanılmamaktadır.<sup>[6]</sup> C-reaktif protein (CRP), enflamasyonun akut fazında üretilen en önemli protein olup kandaki yoğunluğu genellikle bakteriyel enfeksiyonun şiddeti ile orantılıdır. C-reaktif proteinin sepsisin erken dönemlerinde saptanamaması, bununla birlikte enfeksiyonun düzeldiği ve/veya septik tablonun sonlandığı bazı olgularda yüksek değerlerde ölçülebilmesi tanı ve izlemede güvenilirliğini azaltmaktadır.<sup>[7,8]</sup>

Prokalsitonin (PCT), kalsitonin'in 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.<sup>[6]</sup>

B-tipi natriüretik peptidler, artmış ventriküler duvar stresine karşı kardiyak miyositler tarafından sentezlenmekte, kan basıncı, elektrolit ve volüm homeostazisinde rol olarak kardiyorenal düzeni sağlamaktadırlar. Ay-

rica son yıllarda B-tipi natriüretik peptidler, miyokart fonksiyonu ve yapısı ve dolayısıyla akut ve kronik sol ventrikül disfonksiyonunun belirlenmesinde faydalı bir belirteç olarak tanımlanmaktadırlar.<sup>[9-11]</sup>

Sistatin-C düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Düşük molekül ağırlıklı proteinlerin birçoğunun serum konsantrasyonları enflamatuvar, immünolojik ve neoplastik bozukluklarda artmasına rağmen, sistatin-C konsantrasyonlarının etkilenmediği görülmüştür.<sup>[12]</sup> Vücuttan atılımının sadece glomeruler filtrasyon yoluyla olduğu, yaş, cinsiyet ve vücut kas kitlesi ile değişmediği, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) indikatörü olarak kreatinden daha iyi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.<sup>[13,14]</sup>

Sepsisli hastaları incelediğimiz bu çalışmada sistatin-C, pro-BNP, prokalsitonin ve CRP'nin multiorgan yetersizliğine gidişi göstermede ve mortaliteyi öngörmede yararlı olup olmadığını araştırdık.

## Hastalar ve Yöntem

Hastanemizde sepsis nedeniyle tedavi edilen toplam 54 hasta (26 erkek, 28 kadın, ortalama yaş  $65.6 \pm 18.2$ ) çalışmaya alındı. Yerel etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Sepsis tanısı için 2012 uluslararası ağır sepsis ve septik şok kılavuzunun belirlediği ölçütler baz alındı.<sup>[15]</sup> Kronik böbrek yetersizliği, hipotiroidi veya hipertiroidisi, diyabet öyküsü ve bilinen kalp yetersizliği olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların rutin biyokimyasal incelemelerinin 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 immünofenometri yöntemi" ile BN prospec plazma protein analizöründe çalışıldı. Plazma pro-BNP ölçümleri kemiluminesans yöntemi ile Roche diagnostic'in NT Pro-BNP kiti kullanılarak Elecsys 2010'da çalışıldı. Hastalar yatış süreleri boyunca düzenli olarak takip edildi. Hastalar sepsis etiyolojilerine (ürosepsis, pnömoni, febril nötropeni, kolanjit ve diğer) ve tedavi sürecinin nasıl sonuçlandığına (mortalite ya da şifa) göre gruplara ayrılarak karşılaştırıldı.

## İstatiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows 16.0 programından yararlanıldı. Sayısal değerler ortalama ve standart sapma ile ifade edilirken, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Krus-

kal-Wallis testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare ya da Fisher kesin testi kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Hastaların 14'ü (%25.9) üriner sistem enfeksiyonu, 14'ü (%25.9) pnömoni, 8'i (%14.8) febril nötropeni, 7'si (%13) kolanjit ve 11'i (%20.4) diğer nedenlere (6 hasta menenjit, 3 hasta akut pankreatit, bir hasta toksik megakolon, 1 hasta aseptik femur başı nekrozu) bağlı sepsis tanısı almıştı.

Hastalar sepsis etiyolojilerine göre karşılaştırıldığında gruplar arasında; yaş, CRP, sistatin-C, pro-BNP, kreatinin, hemoglobin, trombosit düzeyi ve mortalite oranı açısından fark olmadığı; prokalsitonin düzeyi ve lö-

kosit sayısı açısından febril nötropeni grubu ile diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi (Tablo 1).

Hastaların 32'si (%59.3) tedavi sonucunda şifa ile taburcu edilirken, 22'si (%40.7) hayatını kaybetti. Her iki grup karşılaştırıldığında pro-BNP düzeyinin mortalite ile seyreden grupta daha yüksek olduğu saptandı (6930 ve 2137,  $p=0.002$ ) (Tablo 2).

## Tartışma

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

**Tablo 1.** Hastaların sepsis etiyolojilerine göre karşılaştırılması

	Ürosepsis (n=14)	Pnömoni (n=14)	Febril nötropeni (n=8)	Kolanjit (n=7)	Diğer (n=11)	p
Yaş	72.07	68.29	58.63	70.43	63.55	0.063
CRP (Ort; mg/dl)	13.73	17.80	14.00	17.02	15.18	0.615
Sistatin-C (Ort; mg/l)	1.42	2.01	1.25	1.70	1.64	0.208
Pro-BNP (Ort; pg/ml)	4618	8329	1122	2353	1287	0.226
Prokalsitonin (Ort; ng/dl)	23.96	20.64	1.28	39.55	13.02	0.032
Kreatinin (Ort; mg/dl)	1.74	1.88	0.94	1.41	1.44	0.377
Lökosit (Ort; K/ul)	13.75	14.80	5.91	18.31	11.73	0.038
Hgb (Ort; g/dl)	10.77	9.75	9.48	11.16	10.13	0.291
Trombosit (Ort; K/ul)	240	259	128	117	167	0.094
Mortalite oranı (%)	14.2	64.2	37.5	28.5	54.5	0.072

CRP: C-reaktif protein.

**Tablo 2.** Hastaların tedavi sonuçlarına göre karşılaştırılması

	Mortalite ile sonuçlanan grup (n=22)	Şifa ile sonuçlanan grup (n=32)	p
Yaş	69.45	63.06	0.221
C-reaktif protein (Ort; mg/dl)	18.89	13.25	0.193
Sistatin-C (Ort; mg/l)	1.92	1.43	0.058
Pro-BNP (Ort; pg/ml)	6930	2137	0.002
Prokalsitonin (Ort; ng/dl)	18.53	20.22	0.324
Kreatinin (Ort; mg/dl)	1.77	1.41	0.256
Lökosit (Ort; K/ul)	14.37	12.13	0.215
Hgb (Ort; g/dl)	9.88	10.48	0.383
Trombosit (Ort; K/ul)	190.61	203.20	0.492

Pro-BNP: Pro-B-tipi natriüretik peptid; Hgb: Hemoglobin.

siste mortaliteyi ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktörlerden biri çoklu organ tutulumudur. Bu nedenle birçok çalışmada organ tutulumu varlığında yükselilecek parametrelerin sepsisteki önemi araştırılmıştır.

Sistatin-C sistein proteaz ailesinin bir üyesi olup, nonglikozile düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. İlk başta serebrospinal sıvının ve böbrek yetersizliği olan hastaların idrarının bir bileşeni olarak tanımlanmıştır. Akut faz proteini olmadığı halde sistatin-C seviyelerinin travma ve immün cevapla ilişkisi olduğu ileri sürülmüştür.<sup>[16]</sup> Tüm nükleuslu hücrelerde stabil bir üretim oranının olması, renal glomerullardan serbestçe filtre edilmesi, proksimal tubullerden geri emilip ardından katabolize edilmesi nedeniyle sistatin-C glomeruler filtrasyon hızı ölçümü için ideal bir ajandır.

Herget-Rosenthal ve ark.nın 85 yüksek riskli hastayı inceledikleri çalışmalarında, serum sistatin-C düzeyinin akut böbrek yetersizliğini serum kreatinin düzeyinden 1.5 gün daha erken gösterdiği tespit edilmiştir.<sup>[17]</sup>

Literatür incelendiğinde farklı birçok hasta grubunda sistatin-C düzeyinin mortalitenin bağımsız bir göstergesi olduğu sonucuna varılmıştır.<sup>[18,19]</sup> Sistatin-C ve mortalite arasındaki ilişkinin böbrek yetersizliğinden bağımsız olup olmadığı da çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Bell ve ark.nın 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.<sup>[20]</sup> Çalışmamızda sistatin-C düzeyi olguların %35.2'sinde normal sınırlar içerisinde saptanırken %64.8'inde yüksek olarak saptandı. Mortalite ve şifa ile sonuçlanan hasta grupları arasında ortalama sistatin-C düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuçların çalışmaya alınan hasta sayısı ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Natriüretik peptidler kan basıncını, elektrolit dengesi 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 miyokartta 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.<sup>[21]</sup> McClure ve ark. yüksek riskli hastaların sol ventrikül sistolik disfonksiyon taramalarında kardiyak natriüretik peptidlerin ölçümünün klinik açıdan yararlı ve maliyet açısından ucuz bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir.<sup>[22]</sup>

Sepsisli hastalarda muhtemelen doku hipoksisi ya da sekonder miyokart 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.<sup>[23,24]</sup> Brueckmann ve ark.nın 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.<sup>[25]</sup> Benzer şekilde Chen ve ark. da septik şok tablosundaki 102 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.<sup>[26]</sup> Çalışmamızda hastaların %37'sinde pro-BNP normal sınırlarda iken %63'ünde yüksek olarak saptandı. Mortalite ile sonuçlanan hasta grubunda ortalama pro-BNP değeri 6930±8829, iyileşen hasta grubunda da 2137±4315 olarak bulundu ve istatistiksel açıdan anlamlıydı (p=0.002).

## Sonuç

Sepsis veya septik şok tablosundaki hastalarda sistatin-C ve pro-BNP düzeylerinde artış saptanmaktadır. Bu hastalarda pro-BNP bir mortalite göstergesi olarak kullanılabilirken sistatin-C mortaliteyi öngörmede fayda sağlamamaktadır.

## Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

## Kaynaklar

1. 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. [CrossRef](#)
2. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Car-

- cillo 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.
3. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348(2):138–50. [CrossRef](#)
  4. Vincent JL. Sepsis definitions. *Lancet Infect Dis* 2002;2(3):135. [CrossRef](#)
  5. 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. [CrossRef](#)
  6. Braithwaite S. Procalcitonin: new insights on regulation and origin. *Crit Care Med* 2000;28(2):586–8. [CrossRef](#)
  7. Oberhoffer M, Karzai W, Meier-Hellmann A, Bögel D, Fassbinder J, Reinhart K. Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1999;27(9):1814–8. [CrossRef](#)
  8. Lynn WA, Cohen J. Adjunctive therapy for septic shock: a review of experimental approaches. *Clin Infect Dis* 1995;20(1):143–58. [CrossRef](#)
  9. 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. [CrossRef](#)
  10. Jesse RL. Neurohormonal regulation and the overlapping pathology between heart failure and acute coronary syndromes. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4 Suppl 4:29–36.
  11. 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 remodeling. *Mayo Clin Proc* 2001;76(11):1111–9.
  12. Brguljan PM, Cimerman N. Human Cystatin C. *Turk J Biochem* 2007;32(3):95–103.
  13. 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. [CrossRef](#)
  14. 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.
  15. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41(2):580–637. [CrossRef](#)
  16. 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. [CrossRef](#)
  17. 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. [CrossRef](#)
  18. 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. [CrossRef](#)
  19. 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. [CrossRef](#)
  20. 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. [CrossRef](#)
  21. Levy J, Morgan J, Brown E. SDBH koplikasyonları: Kardiyovasküler hastalık. İçinde: Uslan I, editör. *Diyaliz el kitabı*. Oxford, İstanbul: Nobel Kitapevi; 2002. s. 474–84.
  22. 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. [CrossRef](#)
  23. Zhao HY, Liu F, Lu J, Liu D, An YZ. The prognostic value of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with severe sepsis and septic shock. [Article in Chinese] *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2011;23(8):467–70. [Abstract]
  24. Liu J, Wang HX, Men K. The relationship between the level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and prognosis in patients with sepsis. [Article in Chinese] *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2012;24(11):662–4. [Abstract]
  25. 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. [CrossRef](#)
  26. Chen W, Zhao L, Liu P, Sheng B, Zhen J. The predictive value of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in the evaluation of prognosis and the severity of patients with septic shock induced myocardial suppression. [Article in Chinese] *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2013;25(1):40–4. [Abstract]