

## SİSTATİN C BİR AĞRI BELİRTECİ OLARAK KULLANILABİLİR Mİ?

Mert AKBAŞ, S. Halide AKBAŞ, Nihan ÇETE, Nurten KAYACAN, Figen BULUT, Zekiye BİGAT,  
Gürkan ZORLU, Bilge KARSLI

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Antalya

### ÖZET

*Ağrı ile ilgili marker'lar plazma ve serebrospinal sıvıda araştırılmaktadır. Sistatin C, düşük molekül ağırlıklı bir proteinaz inhibitörüdür. Ağrıdaki rolü de araştırılmaktadır. Bu klinik çalışmamızda, serebrospinal sıvıdaki sistatin C düzeylerinin ağrı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.*

*Çalışmamızın sonuçları, serebrospinal sıvıdaki sistatin C konsantrasyonlarının, insanlarda ağrının tanısında uygun bir marker olmadığını gösterdi.*

**Anahtar kelimeler:** ağrı, sistatin C.

### SUMMARY

#### Can we use cystatin C as a pain marker?

*The search for markers related to pain was involved a variety molecules assayed from plasma and cerebrospinal fluid. Cystatin C is low molecular weight proteinase inhibitor. Its role n pain was investigated.*

*In this clinical study was investigated that the relationship between the cystatin C levels in cerebrospinal fluid and pain. Our results suggested that cystatin C concentrations in cerebrospinal fluid is unreliable diagnostic marker for pain.*

**Key words:** cystatin c, pain

### GİRİŞ

Plazma veya beyin omurilik sıvısında (BOS), ağrı ile ilgili moleküler biyomarker'lar bir çok kişi tarafından araştırılmıştır<sup>(1-3)</sup>. Biyomarker'ların periferik ve santral bölgelerdeki ağrı algılayan sistemlerle olan ilişkileri doğrudan veya dolaylı yollardan olabilmektedir. Doğrudan ilişkiye örnek, nosiseptif birincil afferent nöronun kendisidir ki, nöropeptid olarak bol miktarda substance P ve "calcitonin gene related peptide" (CGRP) meydana getirir. Substance P'nin, spinal kord santral terminal bölgelerinde salınmasıyla BOS'daki

miktarının artmasının doğrudan ağrı ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür<sup>(1)</sup>.

Sistatin C plazmada bulunur ve böbrek fonksiyonunu gösteren hassas bir marker'dır<sup>(2)</sup>. Son zamanlarda sistatin C'nin BOS' ta bulunmasının ağrının bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür<sup>(1)</sup>. Sistatin C, sistatin ailesine ait düşük molekül ağırlıklı temel bir proteindir. Sistatinler ekstrasellüler sıvıda bulunarak organların sistein proteaz aktivitesinden korunmasında rol alabilmektedirler<sup>(3)</sup>. Sinir sisteminde sistatin C immunoreaktivitesi mikroglia hücrelerinde, astrositlerde, koroid pleksusta ve bazı nöronlarda

---

**Yazışma adresi:** Bilge KARSLI, Akdeniz üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, 07070 ANTALYA

Tel: (0242) 227 43 43-55375

Faks: (0242) 227 88 36

e-mail: bilgekarqli@akdeniz.edu.tr

Alındığı tarih: 12.10. 2005, kabul tarihi: 13. 10. 2005

saptanmıştır<sup>(4)</sup>. Sistatin C, inflamatuvar nörolojik hastalıklarda da önemli rol oynayabilir<sup>(5)</sup>. Menenjit, ensefalit ve miyelitiste BOS sistatin C seviyeleri yüksek bulunmuştur<sup>(6)</sup>. Bir grup araştırmacı sistatin C'yi kodlayan geni sıçanlarda yapılan periferik inflamasyon çalışmasında saptamışlardır ve sistatin C'nin ağrı biyomarkeri olabileceği hipotezini öne sürmüşlerdir<sup>(7)</sup>. Bizimde bu çalışmadaki amacımız, akut ve kronik ağrılı ve ağrısız hasta gruplarında daha önceki çalışmalarda öne sürüldüğü gibi sistatin C'nin BOS'ta ağrı biyomarkeri olarak bulunup bulunmayacağını araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Algoloji Bilim Dalı'nda yapılan çalışmaya ASA I-II (Grup 1,2) 20-40 yaş arası ve ASA III-IV (Grup3,4) 40-60 yaş arası toplam 41 hasta dahil edildi. Grup 1'e (n:10) ilerlemeyen doğum eylemi nedeniyle acil sezaryen yapılacak ve VAS: 7-8 düzeyinde ağrısı olan hastalar alındı. Grup 2'deki hastalar (n:13) ise, elektif sezaryen planlanan ve ağrısı olmayan (VAS: 0) hastalardı. Bu hastalara anestezi yöntemi olarak spinal anestezi uygulandı. Grup 3'deki hastalar ise, prostat ve mesane kanseri ön tanısıyla TUR-P ve TUR-M girişimi planlanan, ağrısı olmayan (n:11, VAS 0) erkek hastalardı. Grup 4'deki hastalar (n:7) kansere bağlı nedenlerle ağrısı olan (VAS 8-9) ve ağrı tedavisi için spinal kateter ya da port takılması planlanan hastalardı. Grup 1, 2 ve 3'deki hastalara cerrahi girişim için anestezi yöntemi olarak spinal anestezi uygulandı. Tüm hastalarda, gerekli ön hazırlıklar yapıldıktan sonra L 4-5 aralığından 25 G spinal iğne ile girilerek sistatin C analizi için 1 ml BOS örneği steril enjektöre alındı. Daha sonra Grup 1 ve 2'deki hastalara 1.5 ml, Grup 3'deki hastalara ise 4 ml %0.5 hiperbarik bupivakain uygulandı. Grup 4'deki hastalara port kateter yerleştirildi. BOS sistatin-C düzeyleri, particle-enhanced immunonefelometrik yöntemle Dade Behring N Latex Cystatin C kiti (Dade Behring, Marburg, Germany) kullanılarak BN II nefelometrede (Dade Behring, Marburg, Germany) ölçüldü. Bu yöntem, sistatin C'ye karşı oluşturulmuş polisteren partiküllerle kaplı antikorları içeren kit içeriğinin, sistatin C içeren örnekle karşılaştırıldığında aglütinasyon oluşması esasına

dayanmaktadır. Nefelometrede saçılan ışığın yoğunluğu örnekteki sistatin C konsantrasyonuna bağlıdır ve sistatin C konsantrasyonu standartlar yardımı ile hesaplanır. Analizin within-run presizyonu % 2.3 - 4.1, run-to-run presizyonu ise % 2.6 - 3.3 aralığında bulundu. BOS sistatin C sonuçları mg/L cinsinden verildi.

İstatistiksel analiz yöntemi olarak, gruplar arası karşılaştırmada One way ANOVA testi kullanıldı. P<0.05 anlamlı kabul edildi. Sistatin-C ve VAS değerleri ortalama standart sapma olarak belirtildi.

## BULGULAR

Çalışmamızda, Grup 1'de 10 hasta (10 K), Grup 2'de 13 hasta (13 K), Grup 3'de 11 hasta (1 K / 10 E), Grup 4'de 7 hasta (2 K / 5 E) çalışmaya dahil edildiler . Hastaların demografik verileri Tablo I'de gösterilmiştir.

*Tablo I: Çalışma gruplarına ait istatistiksel veriler*

	GRUP1	GRUP2	GRUP3	GRUP4	P
Hasta (n)	10 (K)	13 (K)	11 (1K / 10E)	7 (2K / 5E)	p>0.05
Yaş (yıl)	30.0±4.57	28.3±4.87	49.2±14.8	57.8±9.5	p>0.05
Sistatin C	2.86±1.03	2.72±0.92	1.18± 0.77	3.69± 0.49	P<0.05
VAS	7.60±0.51	0.00±0.00	0.00±0.00	8.85±4.08	P<0.05

Grup 1'deki hastalar ağrısı olan ve ilerlemeyen doğum eylemi nedeniyle acil sezaryen yapılan gebe hastalardı. Bu gruptaki ortalama sistatin C değeri 2.86 1.03 olarak bulundu. VAS değeri 7.60 0.51 idi. Diğer gruplarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu (p:0.001, p<0.05). Grup 2 ve 3'deki hastalar ağrı yakınması olmayan hastalardı ve VAS değeri 0 olarak kaydedildi (p>0.05). Bu iki gruptaki sistatin C değerinin ortalaması 2.72 0.92 (Grup 2) ve 1.18 0.77 (Grup 3) olarak bulundu (p<0.05). Grup 4'deki hastalar kansere bağlı nedenlerle şiddetli ağrısı olan, VAS değeri 8.85 4.08 olarak kaydedilen hastalardı. Bu gruptaki hastaların sistatin C değerleri diğer iki gruba göre yüksek bulundu (3.869 0.49, p<0.05). Çalışma grupları birlikte değerlendirildiğinde, ağrısı olmayan Grup 2 ve 3'deki hastaların sistatin C değerleri diğer iki gruba göre belirgin olarak düşüktü (p<0.05). VAS değeri 7.60 0.51 olan Grup 1'deki hastaların sistatin C düzeyinin ise Grup 2'ye yakın olduğu görüldü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı (p: 0.69, p>0.05).

## TARTIŞMA

Ağrı, var olan ya da olası doku hasarına eşlik eden ve ya bu hasar ile tanımlanabilen hoşça gitmeyen duysal ve emosyonel deneyim olarak tanımlanır. Ağrı için bir biyomarker'ın bulunması, hem akut hem kronik ağrının tanı ve tedavi süresince oldukça fazla yararlar sağlayacaktır.

Son yıllarda, sistatin C'nin ağrı için bir biyomarker olabileceği ileri sürülmüştür. Bu hipotez daha sonra 10 gebede denenmiştir. Gebelerden beşi aktif doğum eyleminde olup diğer beş gebe ağrısı olmayan ve elektif sezeryan planlanan hastalardır. BOS'taki sistatin C konsantrasyonları aktif eylemi olanlarla belirgin şekilde yüksek çıkmıştır ( $p < 0.018$ ). Bu çalışmanın sonucunda, Mannes ve ark. sistatin C'nin BOS'ta ağrı biyomarkeri olabileceğini öne sürmüşlerdir<sup>(1)</sup>.

Eisenach ve ark.<sup>(8)</sup> sağlıklı kişiler, aktif doğum eylemi olan ve olmayan gebeler ve kronik nöropatik ağrısı olan 131 vakalık serilerinde BOS'ta sistatin C seviyelerine bakmışlar. Akut ve kronik ağrısı olanlarda BOS'ta sistatin C seviyeleri arasında minimal bir ilişki saptamışlardır. BOS'ta en yüksek sistatin C seviyesini kronik ağrı tedavisi için intratekal kateterden sürekli morfin infüzyonu alanlarda saptamışlar oysa intratekal kateteri olmayan kronik ağrılı hastalarda da BOS'taki sistatin C seviyesini düşük bulmuşlardır. Yüksek sistatin C seviyesinin intratekal kateterin neden olduğu inflamasyon yada morfin infüzyonu sonucu artmış olabileceğini belirtmişlerdir.

Mannes ve ark.<sup>(1)</sup> sistatin C'nin biyomarker olabileceğini çok kısa bir çalışma ile öne sürmüşlerdir. Sistatin C bilindiği ve yukarıda da bahsedildiği gibi doğrudan ağrı ile ilişkisi olan veya olmayan bir çok fonksiyonda rol alabilmektedir. Çeşitli vücut sıvılarındaki sistatin C konsantrasyonları ağrıdan ziyade daha çok hastalığın seyrini yansıtmaktadır.

Bizimde sonuçlarımız Eisenach ve ark. yapmış olduğu çalışmaya benzer olup, sistatin C'nin Mannes'in öne sürdüğü gibi objektif bir ağrı biyomarkeri olamayacağı kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Mannes AJ, Martin BM, Yang HY, Keller JM, Lewin S, Gaiser RR, Iadarola MJ. Cystatin C as a cerebrospinal fluid biomarker for pain in humans. *Pain* 2003; 102(3): 251-6.
2. Shimizu-Tokiwa A, Kobata M, Io H, Kobayashi N, Shou I, Funabiki K, Fukui M, Horikoshi S, Shirato I, Saito K, Tomino Y. Serum cystatin C is a more sensitive marker of glomerular function than serum creatinine. *Nephron* 2002; 92: 224-226.
3. Barrett AJ, Fritz H, Grubb A, Isemura H, Jarvinen M, Katunuma N, Machleidt W, Muller-Esterl W, Sasaki M, Turk V. Nomenclature and classification of the proteins homologous with the cysteine-proteinase inhibitor chicken cystatin. *Biochem J* 1986; 236: 312.
4. Ishimaru H, Ishikawa K, Ohe Y, Takahashi A, Maruyama Y. Cystatin C and apolipoprotein E immunoreactivities in CA1 neurons in ischemic gerbil hippocampus. *Brain Res* 1996; 709: 155-162.
5. Bollengier H. Cystatin C alias post-globulin: a marker for multiple sclerosis? *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 589-593.
6. Löfberg H, Grubb AO, Sveger T, Olsson JE. The cerebrospinal fluid and plasma concentrations of -trace and 2-microglobulin at various ages and in neurological disorders. *J Neurol* (1980; 223: 159-170.
7. Yang HYT, Wilkening S, Iadarola MJ. Spinal cord genes enriched in rat dorsal horn and induced by noxious stimulation identified by subtraction cloning and differential hybridization. *Neuroscience* 2001; 103: 493-502.
8. Eisenach JC, Thomas JA, Rauck RL, Curry R, Li X. Cystatin C in cerebrospinal fluid is not a diagnostic test for pain in humans. *Pain* 2004; 107(3): 207-12.