

Kronik Böbrek Hastalarında Endotel İşlev Bozukluğu ve Serum Pentraxin-3 Düzeyleri

The Relationship between Endothelial Dysfunction and Pentraxin-3 Concentration in Chronic Kidney Disease

ÖZ

AMAÇ: Kronik böbrek hastalığında (KBH) morbidite ve mortalitenin en önemli nedenini kardiyovasküler hastalıklar oluşturmaktadır. Endotel işlev bozukluğu ve enflamasyon KBH’da kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunur. Enflamasyon belirteci olmaya aday yeni bir belirteç olan Pentraxin-3 (PTX-3) birçok farklı hücreden salgılanmaktadır. Amacımız KBH olanlarda endotel işlev bozukluğu ile plazma PTX-3, serum hs-CRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER: KBH olan 125 hasta çalışmaya alındı. Hastalar K/DOQI kılavuzunda belirlenen glomerüler filtrasyon hızına (GFH) göre 5 gruba ayrıldı. Kontrol olarak 25 sağlıklı kişi çalışıldı. Çalışmaya alınan tüm kişilerden venöz kan örneği alındı, detaylı metabolik panele ek olarak plazma PTX-3 ve serum hs-CRP düzeyleri ölçüldü. Endotel işlev bozukluğu çalışmaya katılan tüm kişilerden elde edilen endotel bağımlı vazodilatasyon (EBVD) değeri ile değerlendirildi.

BULGULAR: EBVD düzeyleri bütün evrelerde belirgin olarak azalmaktaydı. KBH evresi ilerledikçe EBVD değeri de paralel olarak o kadar azalmaktaydı. Plazma PTX-3 düzeyi evre 1-2-3 hastalarda kontrollerden farksız iken diğer gruplarda belirgin olarak daha yüksek saptandı. Ek olarak hsCRP düzeyleri KBH’nın tüm evrelerinde belirgin olarak artmaktaydı. EBVD ve GFH arasında belirgin pozitif bir korelasyon saptandı ($r=0,762$, $p<0,001$). EBVD ve PTX-3 arasında da negatif bir korelasyon ($r=-0,414$, $p<0,001$) kadar EBVD ve hs-CRP arasında da belirgin negatif korelasyon ($r=-0,546$, $p<0,001$) saptandı.

SONUÇ: Sonuçlar KBH’da endotel işlev bozukluğu ile hem PTX-3 hem de hs-CRP düzeyleri arasında ilişki olduğunu göstermektedir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Endotel işlev bozukluğu, Pentraxin-3, Kronik böbrek hastalığı

ABSTRACT

AIM: Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality in chronic kidney disease (CKD). Inflammation and endothelial dysfunction contribute to the development of cardiovascular disease in CKD. Pentraxin-3 (PTX-3), a new candidate marker for inflammation is expressed in a variety of cell types. We aimed to investigate the relation between plasma PTX-3, serum hs-CRP levels and endothelial dysfunction in CKD.

MATERIAL and METHODS: One hundred and twenty-five patients with CKD were studied. Patients were divided into 5 groups according to their glomerular filtration rate (GFR) as assessed by K/DOQI guidelines. Twenty-five healthy subjects were studied as controls. Venous samples were obtained from all subjects for PTX-3 and hs-CRP levels in addition to detailed metabolic panel. Endothelial dysfunction was assessed from all subjects by flow-mediated dilatation (FMD).

RESULTS: FMD levels were significantly decreased in all stages with the higher the stage of CKD, the lower the levels of FMD. Plasma PTX-3 levels of the stage 1-2-3 CKD group were similar to those of the controls, while other groups had significantly higher values ($p<0,001$). Additionally, hs-CRP levels were significantly increased in all stages of CKD. There was a significant positive correlation between FMD and GFR ($r=0,762$, $p<0,001$). There was also a significant negative correlation between FMD and PTX-3 ($r=-0,414$, $p<0,001$) as well as between FMD and hs-CRP ($r=-0,546$, $p<0,001$).

CONCLUSION: The results suggest that both plasma PTX-3 and hs-CRP levels are associated with endothelial dysfunction in CKD patients.

KEY WORDS: Endothelial dysfunction, Pentraxin-3, Chronic kidney disease

Elvan ŞAHİN¹
Fatih BULUCU¹
Murat KARAMAN¹
Ahmet Seyid AY¹
Mutlu SAĞLAM³
Erdinç ÇAKIR⁴
Mahmut İlker YILMAZ²

- 1 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
- 2 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye
- 3 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
- 4 Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş Tarihi : 07.05.2010

Kabul Tarihi : 18.06.2010

Yazışma Adresi:

Mahmut İlker YILMAZ

Gülhane Askeri Tıp Akademisi,

Nefroloji Bilim Dalı,

Ankara, Türkiye

Tel : 0 312 304 40 92

Gsm : 0 532 381 54 89

E-posta : mahmutilkeryilmaz@gmail.com

GİRİŞ

KBH'nın tüm evrelerinde kardiyovasküler hastalıklar (KVH) morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. KBH olanlar KVH açısından normal popülasyondan 30 kat fazla riske sahiptir (1,2). KBH'nda kardiyovasküler mortalitedeki bu artışı sadece geleneksel kardiyovasküler risk faktörleriyle (yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi ve sigara gibi) açıklamak mümkün değildir. Aterosklerozun üremik sendromlu hastalarda hızlı gelişmesinin nedeni oksidatif stres, kronik enflamasyon, malnutrisyon, kalsiyum-fosfat dengesinde bozulmalar, iyi tedavi edilmemiş anemi ve genetik faktörler gibi farklı risk faktörlerinin (geleneksel olmayan risk faktörleri) sinerjik etkisi sonucunda endotel işlev bozukluğunun gelişmesi ile açıklanmaya çalışılmaktadır (3,4,5,6). Endotel işlev bozukluğu kardiyovasküler hastalığı saptamada etkin bir belirteçtir, prognozu tesbit eder ve ateroskleroz gelişimi ile yakın ilişki içindedir (7,8). CRP enflamasyonu değerlendirmek amacıyla en sık kullanılan belirteçtir. Günümüzde önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir (9). KBH'nda da CRP düzeyleri ile morbidite ve mortalite arasında yakın ilişki bulunduğu gösterilmiştir (10,11).

Uzun pentraxin-3 (PTX-3), yeni bulunan, yapısal olarak kısa pentraxine benzeyen, CRP ve serum amiloid protein (SAP) gibi multimerik enflamatuvar mediatördür (12). PTX-3, vasküler endotel hücreler ve makrofajları içeren değişik doku ve hücrelerde üretilir (13). CRP'nin tersine karaciğer dışı sentezinden dolayı, PTX-3 düzeylerinin hastalık aktivitesinin gerçek bağımsız göstergesi olduğuna, PTX-3'ün enflamasyon bölgesinde üretildiği ve hemen endotele bağlandığına inanılmaktadır (14).

Araştırmanın amacı, GFH'na göre çeşitli basamaklardaki KBH olan kişilerde endotel işlev bozukluğunu etkileyen faktörlerin incelenmesi ve KBH olan olgulardaki endotel işlev bozukluğunun patogeneğinde PTX-3'ün katkısının olup olmadığını ortaya koymaktır. Bu da kardiyovasküler risk faktörü olarak endotel işlev bozukluğunun belirlenmesinde hangi belirteçlerin araştırılması gerektiği konusunda yol gösterici olabilecektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel olarak planlanmıştır. Çalışmaya K/DOQI rehberi kriterlerine göre KBH tanısı konulan veya bu tanı ile izlenmekte olan hastalardan çalışmaya alınma kriterlerini sağlayanlar dahil edilmiştir. Aktif glomerülonefrit ve tubulo interstisyel nefritli hastalar ve diyabetes mellitus, kalp yetmezliği ve karaciğer hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır. Bunun dışında; immünsupresif veya sitotoksik ilaç tedavisi alanlar ile renin anjiyotensin blokleri kullanan hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır. Sigara öyküsü olan hastalarda son 6 ay sigara kullanmamış olanlar çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya

alınan hastalar GFH'na göre alt gruplara ayrılmıştır. GFH Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formülüne göre hesaplanmıştır. Gruplar belirlenirken, vücut kitle indeksi (VKI), yaş, cinsiyet, lipid parametreleri ve kan basınçları benzer olanlar dahil edilmiştir. Her gruptaki hasta sayısı 25 olacak şekilde tasarlanmıştır. Alt gruplar GFH'na göre şöyledir:

1. grup GFH > 89 ml/dk
2. grup GFH < 60-89 ml/dk
3. grup GFH < 30-59 ml/dk
4. grup GFH < 15-29 ml/dk
5. grup GFH < 15 ml/dk
6. grup kontrol grubu

Çalışmaya alınan hastalarda KBH etiyolojisi 21 hastada glomerülonefrit, 11 hastada hipertansiyon, 12 hastada polikistik böbrek hastalığı, 11 hastada reflü nefropatisi iken, 70 hastada KBH etiyolojisi bilinmiyor idi.

Çalışmaya katılanlar bilgilendirilip onayları alındıktan sonra hasta ve kontrol grubunda plazma PTX-3 ve hs-CRP düzeylerinin belirlenmesi ve protokoldeki diğer testler için venöz kan örnekleri alınarak serum ve plazmaları ayrılmış ve -80°C de korunmuştur. Her olgunun fizik muayene bulguları yapılmış, ayrıntılı medikal öyküsü, özgeçmiş ve soygeçmiş kaydedilmiştir.

Endotel işlev bozukluğu ortaya koymak amacıyla brakial arterden ultrasonografik değerlendirme ile EBVD hesaplanmıştır.

GFH MDRD formülü aracılığı ile hesaplanmıştır.

Biyokimyasal Veriler;

Açlık kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrasında alınmıştır. Glukoz, total kolesterol, trigliserit, ve HDL enzimatik kolorimetrik yöntemle çalışılmış, LDL kolesterol Friedewald formülüyle hesaplanmıştır. Tam kan sayımı ve diğer rutin biyokimyasal tetkikler otoanalizerler aracılığı ile gerçekleştirilmiştir.

İnsülin Direncinin Hesaplanması

İnsülin direnci skoru (HOMA-IR) şu şekilde hesaplanmıştır.

HOMA-IR : Açlık kan şekeri (mg/dl) x immünoreaktif insülin (IRI)/405

Düşük HOMA-IR değerleri yüksek insülin duyarlılığını gösterirken, yüksek HOMA-IR değerleri düşük insülin duyarlılığını göstermektedir.

PTX-3 Düzeyi;

Plazma PTX-3 düzeyleri için alınan kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası alınmış ve tüm örnekler -80°C de saklanmıştır. Örneklerin tamamlanmasından sonra RIA ölçüm tekniği ile aynı zamanda ve tek merkezde çalışılmıştır. (Human Pentraxin-3 ELISA)

hs-CRP Ölçümü;

Aşağıda belirtilen protokol ile gerçekleştirilmiştir:

- 1- Serum örnekleri örnek seyreltme çözeltisi ile 1/101 oranında seyreltilmiştir.
- 2- Kalibratör, kit kontrolleri ve serum örneklerinin 100µL'si her bir mikroplyet kuyucuğuna damlatılarak 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.
- 3- Üç kez yıkama yapıldı.
- 4- Her kuyucuğa 100 µL enzim konjugat (Peroxidase-labelled anti-CRP) konularak 30 dakika oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
- 5- Üç kez yıkama yapıldı.
- 6- Substrat çözeltisinin 100µL'si eklenerek 15 dakika karanlıkta ve oda sıcaklığında bekletildi.
- 7- 100 µL durdurucu çözelti eklenerek tepkime durduruldu ve 450 nm dalga boyunda renk yoğunluğunun fotometrik ölçümü yapıldı.
- 8- Kalibratörlerin absorpsiyon değerleri kaydedilerek hazırlanan grafik ile serum örneklerinin miktarları mg/l olarak hesaplandı.

Endotel İşlevinin Değerlendirilmesi

Endotel işlevi brakial akım vazodilatasyonun ALT 5500 ultrasonografi cihazı ile değerlendirilmiştir. Endotele bağımlı vazomotor işlevin belirlenmesinde brakial arterden ultrasonografik olarak akım ölçümü ilk kez 1992'de Celermajer ve ark., tarafından tanımlanmış ve noninvazif yöntem olarak kabul görmüştür (17). Bu yöntemle göre; brakial arterde bir akım uyarısı meydana getirmek için, tansiyon aleti manşonu dominant kol antekübital fossa aşığına sarılmıştır. Brakial arter çapı bazal olarak ölçülmüş ve daha sonra manşon sistolik değerin üstünde bir basınçta şişirilmiştir ve 3-5 dakika boyunca kol iskemik kalacak şekilde arteriyel akım engellenmiş ve oluşan iskemi sonucunda damarda vazodilatasyon gelişmiştir. takiben vazodilatasyona uyum için kısa süreli bir yüksek akım dönemi (reaktif hiperemi) olmuştur. Manşet basıncı indirildikten 60 saniye sonra brakial arter çapı tekrar ölçülerek reaktif hiperemiyeye yanıt olarak oluşan EBVD yüzde olarak değerlendirilmiştir:

$EBVD = \% \text{ hiperemik akım sonrası ortalama çap} - \text{ bazal çap} / \text{ Bazal çap}$

Damarda akım etkisiyle oluşan yanıtları ortam sıcaklığı, beslenme, ilaçlar ve sempatik uyarılar gibi pek çok faktörlerden etkilendiğinden çalışma, sessiz ve sıcaklığı kontrol altında olan bir ortamda yapılmıştır. Hastaların egzersizden kaçınmış olmasına, son 4-6 saatte kafeini fazla gıdalar, yağlı gıdalar, C vitamini gibi antioksidanlar almamasına özen gösterilmiştir. Çapı 3 mm'den küçük arterioller ve 6 mm'den büyük arterler teknik nedenlerle tercih edilmemiştir.

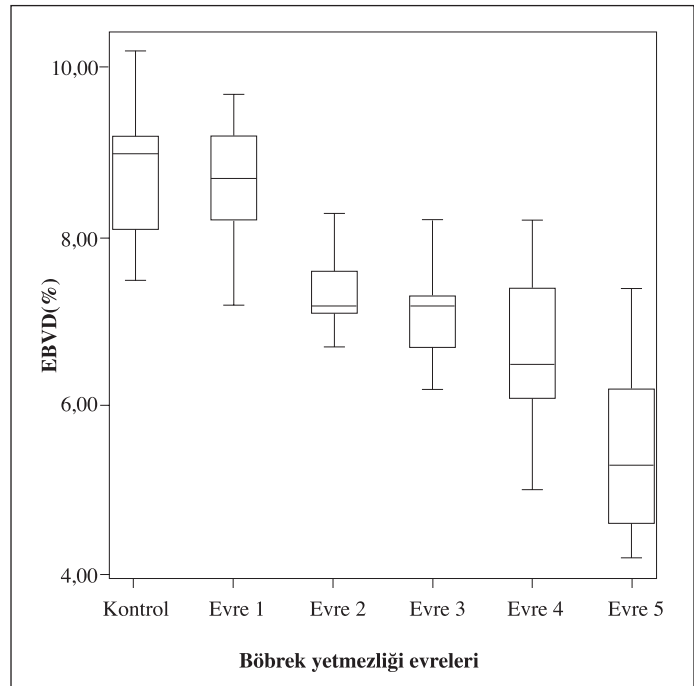
İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin dağılım özelliklerini saptamada "one sample Kolmogorow Smirnow" testi kullanılmıştır. Böbrek yetmezliği ve kontrol grupları arasındaki anlamlılığı saptamada farklılıklar uygun olarak One Way Analysis of Variance (ANOVA) (tek yönlü varyans analizi) ve Chi Square (Ki kare) testleri ile test edilmiştir. ANOVA'da istatistiksel farklılığa sahip parametreleri saptamada Post Hoc test olarak Dunnet testi kullanılmıştır. Değişkenlerin birbirleri ile korelasyonu "Pearson" testi ile araştırılmıştır. Çok değişkenli analizlerde; GFH, hs-CRP, PTX-3 ve EBVD değerleri modele dahil edilmiş ve "stepwise linear regression" yöntemi kullanılmıştır. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tanımlayıcılar ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

BULGULAR

Hasta ve kontrol gruplarına ait klinik ve laboratuvar özellikler Tablo I'de gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, VKİ, SKB, DKB, total kolesterol, trigliserit, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve HOMA-IR değerlerine göre belirgin bir farklılık saptanmamıştır. Bu parametreler K/DOQI'ye göre sınıflandırılmış hasta alt gruplarında da benzer bulunmuştur.

KBH'nın tüm evrelerinde EBVD değerleri kontrole göre daha düşük olarak saptanmıştır. EBVD değeri kronik böbrek hastalığının tüm evrelerinde birbirlerinden istatistiksel olarak farklı idi (Tablo 1). Kronik böbrek hastalığının evresindeki ilerlemeye paralel olarak endotel hasarı da giderek artmakta olup bunun göstergesi olan EBVD değeri de giderek azalmakta



Şekil 1: EBVD ve GFH arasındaki korelasyon.

Tablo I: Glomerüler filtrasyon değerine göre kronik böbrek hastalığı olanlarda PTX-3, EBVD ve hsCRP karşılaştırmalar.

	Kontrol (n=25)	Evre 1 (≥90) (n=25)	Evre 2 (60-89) (n=25)	Evre 3 (30-59) (n=25)	Evre 4 (15-29) (n=25)	Evre 5 (<15) (n=25)	P*
GFH (ml/dk /1.73 m ²)	122 ± 3,6	98,44 ± 2,81	81,52 ± 7,82	53,72 ± 6,41	28,48 ± 12,58	13,04 ± 5,07	<0,001
Yaş(yıl)	51,28 ± 10,79	45,84 ± 12,67	48,36 ± 9,46	49,88 ± 16,29	52,76 ± 10,22	51,40 ± 10,44	<0,360
Cinsiyet (E/K)	12/13	16/9	14/11	15/10	13/12	15/10	<0,994
VKİ(kg/m ²)	26,47 ± 1,13	26,14 ± 2,51	27,42 ± 2,48	25,52 ± 2,92	26,13 ± 3,19	25,40 ± 2,64	<0,080
SKB (mmHg)	131,28 ± 4,65	132,56 ± 6,20	134,28 ± 10,24	132,68 ± 8,42	130,76 ± 11,43	132,76 ± 9,339	<0,770
DKB (mmHg)	82,28 ± 2,59	82,20 ± 4,48	83,28 ± 3,08	85,28 ± 4,28	83,16 ± 6,57	83,92 ± 4,18	<0,137
HOMA-IR	1,40 ± 0,35	1,54 ± 0,59	1,79 ± 0,81	1,522 ± 0,43	1,67 ± 0,67	1,64 ± 0,39	0,224
Total serum Kolesterol (mg/dl)	193 ± 18,28	196,44 ± 14,89	198,08 ± 16,29	201,16 ± 20,36	196,40 ± 22,08	191,32 ± 17,93	0,475
Serum Trigiserit (mg/dl)	142,12 ± 10,5	140,60 ± 13,33	143,84 ± 9,86	136,48 ± 15,11	140,56 ± 15,06	130,16 ± 20,79	0,016
Serum LDL Kolesterol (mg/dl)	119,88 ± 10,6	125,28 ± 18,62	122,4 ± 13,88	125,52 ± 10,64	123,52 ± 16,10	118,72 ± 25,20	0,622
Serum HDL Kolesterol (mg/dl)	42,76 ± 7,87	43,60 ± 5,40	43,60 ± 5,40	41,92 ± 3,96	42,36 ± 7,71	43,16 ± 7,66	0,939
hsCRP (mg/l)	2,28 ± 1,01	7,75 ± 1,92 [†]	10,58 ± 1,63 [†]	16,28 ± 2,90 [†]	16,44 ± 6,74 [†]	24,40 ± 8,40 [†]	<0,001
Pentraxin-3 (ng/mL)	2,29 ± 0,99	3,80 ± 2,61	5,21 ± 3,34	7,62 ± 7,12	8,99 ± 8,90 [†]	10,38 ± 13,8 [†]	<0,001
EBVD (%)	8,87 ± 0,84	8,55 ± 0,72 [†]	7,33 ± 0,43 [†]	7,02 ± 0,51 [†]	6,67 ± 0,87 [†]	5,42 ± 0,98 [†]	<0,001

*One Way ANOVA testi, [†] : Dunnet testi, kontrol grubu karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı (p< 0,05)

idi (8,55±0,72, 7,33±0,43, 7,02±0,51, 6,67±0,87, 5,42±0,98; sırasıyla Evre 1, 2, 3, 4, 5, tüm evrelerin birbiriyle olan karşılaştırmalarına ait p<0.001). EBVD ve GFH arasında belirgin pozitif bir korelasyon saptanmıştır. (r= 0,762, p<0,001) (Şekil 1) KBH ilerledikçe endotel işlevi de giderek bozulmuştur.

Kronik Böbrek Hastalığı ve PTX-3, hs CRP Düzeyleri

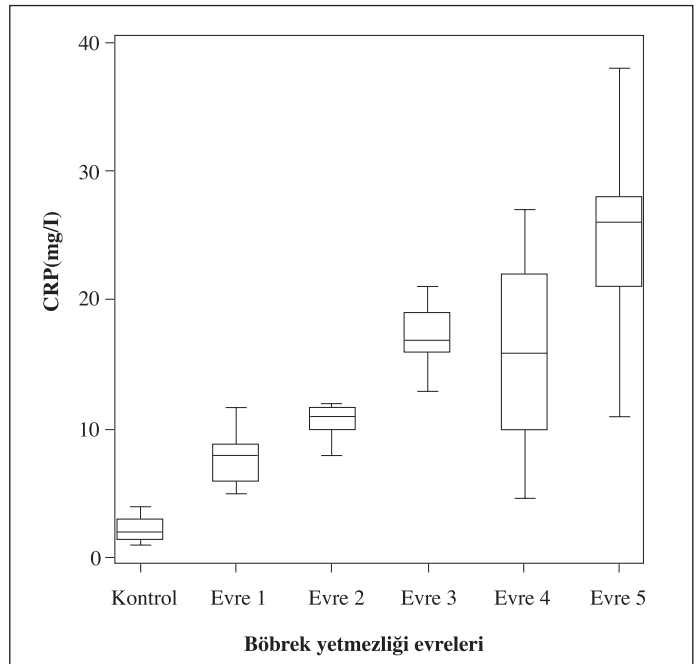
Plazma PTX-3 düzeyi evre 1-2-3 hastalarında kontrollerden farksız iken; diğer gruplarda belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır (Tablo 1). Enflamasyonun belirteci olan hs-CRP düzeyinin ise KBH'nın başladığı andan itibaren böbrek hastalığının ilerlemesiyle beraber istatistiksel olarak arttığı gösterilmiştir (Şekil 2). GFH'nın azalmasıyla, PTX-3 ve GFH arasında da negatif bir ilişki saptanmıştır (r = -0,267, p< 0,001) (Şekil 3)

Endotel İşlev Bozukluğunun PTX-3 ve hs-CRP ile Olan İlişkileri:

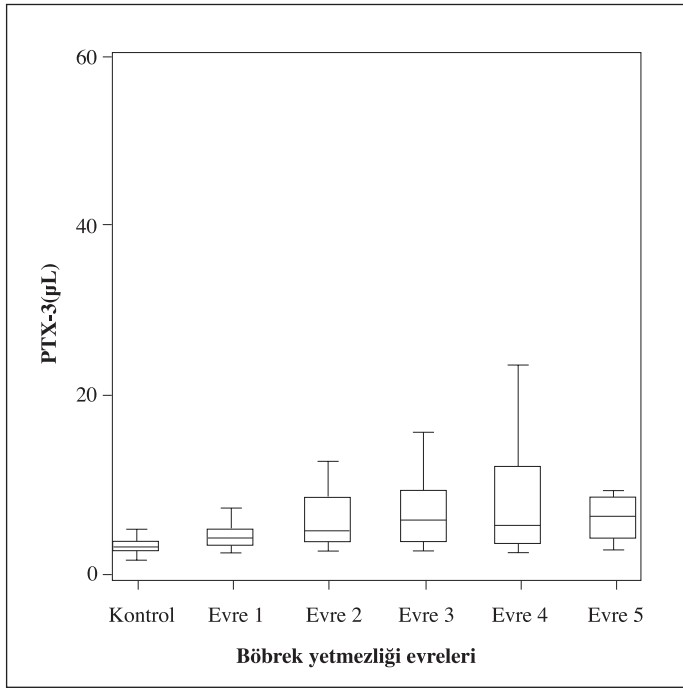
EBVD ile PTX-3 (Şekil 4) ve hs CRP arasında da negatif bir korelasyon saptanmıştır (sırasıyla; r= -0,546; p< 0,001). Endotel işlev bozukluğunun bozulması ile birlikte hem PTX-3 hem de hs-CRP düzeylerinde artışlar olduğu görülmüştür. PTX-3 ve hs-CRP arasında da pozitif bir korelasyon saptanmıştır (r= 0,240, p< 0,001).

Endotel İşlev Bozukluğunu Belirlemede Bağımsız Öngördürücü:

Endotel işlev bozukluğunun bağımsız öngördürücüsünü belirlemek amacıyla çoklu regresyon analizi yapılmıştır. Bu



Şekil 2: CRP ve GFH arasındaki korelasyon.



Şekil 3: Kontrol ve evrelerine göre hasta gruplarının plazma PTX-3 düzeyleri.

analizde, EBVD ile ilişkili olarak PTX-3 (Beta= -0,228, p<0,001) ve GFH'nin (Beta=0,694 p<0,001) bağımsız öngördürücüler olduğu gözlenmiştir.

TARTIŞMA

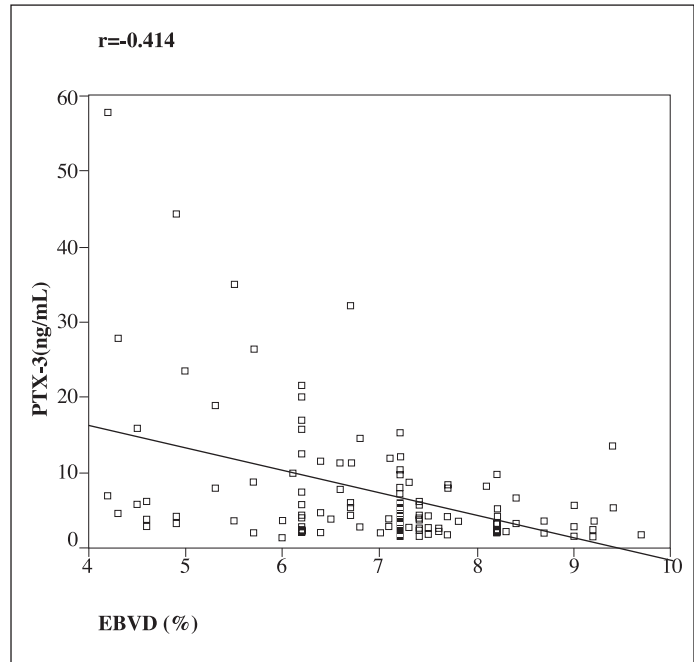
Bu çalışmada KBH'nın tüm evrelerinde endotel işlevinin bozulduğu ve KBH'nın ilerlemesiyle bu bozukluğun daha da arttığı saptanmıştır. Çalışmamızda, endotel işlev bozukluğunun göstergesi olan EBVD, GFH ile pozitif bir ilişki göstermekte iken, plazma PTX-3 ve serum hs-CRP ile negatif bir ilişki göstermekteydi. Ayrıca KBH'da plazma PTX-3 düzeyi, evre 1-2-3 KBH grupları hariç, evre 4-5'de kontrollere göre daha yüksek bulundu. İki enflamasyon belirteci olan PTX-3 ve hs-CRP düzeyleri arasında da pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Buna karşın insulin direnci ve lipid profili açısından hasta ve kontrol grupları arasında fark bulunamamıştır.

KBH olanlarda yüksek riskte KVH gelişim riski vardır (15,16). Endotel işlev bozukluğu KVH'ı saptamada etkin bir belirteçtir, prognozu tesbit eder ve ateroskleroz gelişimi ile yakın ilişki içindedir (7,8). KBH'da işlev bozukluğunu olduğu rapor edilmiştir (17). Yapılan çalışmalarla, endotel işlev bozukluğunun göstergelerinden biri olan EBVD'nin KBH ve hemodiyaliz hastalarında belirgin şekilde azaldığı gösterilmiştir (18,19). Renal transplantasyon öncesi hemodiyaliz hastalarında işlev bozukluğunun ileri derecede artmış olduğu ancak başarılı böbrek nakli sonucu GFH'nin artmasıyla birlikte EBVD'nin de düzeldiği gösterilmiştir (20). Bu çalışmada, GFH'nin bozulmaya başladığı Evre 1'den itibaren her evrede işlev bozukluğunun

göstergelerinden biri olan EBVD'de anlamlı ölçüde azalma saptanması literatür ile uyumlu olarak bulunmuştur.

PTX-3, CRP ile aynı aileden olan yeni tanımlanmış enflamatuvar bir moleküldür. PTX-3'ün enflamatuvar reaksiyonların düzenlenmesinde (21) ve apoptotik hücrelerin temizlenmesinde (22) önemli rol oynadığı gösterilmiştir.

Yeni başlamış ve kronik diyaliz hastalarında PTX-3 ve CRP arasında güçlü bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir (23,24). Aksine, Peri ve ark., (25) böbrek sorunu olmayan akut myokard infarktüsü geçiren bir grupta PTX-3 ve CRP arasında ilişki bulunmamışlardır. PTX-3'ün doğal bağışıklığın ve enflamasyonun primer bölgesel aktivasyonunun hızlı bir belirteci olabileceğini, PTX-3'teki artışın, bu molekülün miyokard infarktüsü sonrası kardiyak myositler tarafından üretilmesine bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (25). Bununla beraber, aynı grup, sistemik enflamasyonu olan yoğun bakım hastalarında PTX-3 ve CRP arasındaki ilişkiyi göstermiştir (26). Yapılan son çalışmalarda KBH olan hastaların evrelerine göre incelendiğinde işlev bozukluğunun başladığı evre 1'den itibaren ilerledikçe CRP'nin de giderek arttığı ve enflamasyonun hemodiyaliz hastalarında en üst düzeye çıktığı gösterilmiştir (19). Bu çalışmada iki enflamasyon belirteci olan PTX-3 ve hs-CRP düzeyleri arasında da pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Böylece KBH'nın başlangıcından itibaren enflamasyonun artmasıyla endotel işlevlerindeki bozulma da paralel olarak artmaktadır. Çalışmamızdaki PTX-3 ve CRP arasındaki ilişki, KBH olanların, sistemik düşük dereceli sistemik enflamasyon durumu ile karakterize olmaları ile açıklanabilir ve bu hastalardaki PTX-3 artışı, fizyolojik olmayan üremik durum ile ortaya çıkan enflamatuvar uyarılara dokuların farklı yanıtı sonucu olabilir.



Şekil 4: EBVD ve PTX-3 arasındaki korelasyon.

Birçok çalışmada, miyokard enfarktüsü (25), romatoid artrit (27) ve sepsis (28) gibi hastalıklarda plazma PTX-3 değerlerinin yükseldiği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarla plazma PTX-3 düzeyinin evre 5 KBH'da diyaliz öncesi ve diyaliz döneminde arttığı gösterilmiştir (29,24,23). Diyabetik nefropatili hastalarda işlev bozukluğunun bağımsız belirleyicileri olarak yaş, cinsiyet, serum albümin ve diyabetin yanında PTX-3 düzeyi de anlamlı olarak değerlendirilmiştir (30). Tong ve ark., çalışmasında ise KBH olanlarda PTX-3 düzeylerinin arttığı, GFH ve PTX-3 düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (31). Bizim çalışmamız da literatürle uyumlu olarak PTX-3 düzeyleri ile GFH arasında negatif bir ilişkiyi gösterdi. Evre 1-2-3 KBH hastalarında PTX-3 düzeylerinde, kontrol grubuna göre farklılık izlenmezken, evre 4-5 KBH hastalarında PTX-3 değerlerinin belirgin arttığı bulunmuştur. Bununla beraber, GFH azaldıkça artan PTX-3 yüksekliği, çoğunlukla pentamerik yapıdaki, molekül ağırlığın (40,6 kd) büyük olan PTX3'ün yetersiz temizlenmesi, periferik dokular ve sağlam böbrek dokusunun uyarılmasına bağlı PTX3'ün sentez ve salınımının artması ile de açıklanabilir (13,32,33,34). Literatürde PTX-3'ün plazmadan temizlenmesine yönelik mekanizmaları açıklayan yeterli çalışma yoktur.

Sonuç olarak;

KBH'nda endotel işlevi bozulmaktadır. GFH'nın azalmasına paralel olarak endotel işlev bozukluğu giderek artmaktadır.

Plazma PTX-3 düzeyi evre 1-2-3 hastalarında kontrollerden farksız iken; diğer gruplarda belirgin olarak daha yüksek saptanmıştır .

Endotel işlev bozukluğundan sorumlu bağımsız risk faktörleri olarak PTX-3 ve GFH saptanmış olup, bu süreçte en etkili faktörün PTX-3 olduğu belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Foley RN, Murray AM, Li S, Herzog CA, McBean AM, Eggers PW, Collins AJ: Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States States Medicare population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(2): 489-495
2. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32(5 Suppl 3): 112-119
3. Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM: The elephant in uremia: Oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62(5): 1524-1538
4. Cases A, Vera M, Lopez Gomez JM: Cardiovascular risk in patients with chronic renal failure. Patients in renal replacement therapy. *Nefrologia* 2002; 22 Suppl 1: 68-74
5. Stenvinkel P: Interactions between inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction in end-stage renal disease. *J Ren Nutr* 2003; 13(2):144-148
6. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Bianchi AM, Norpoth M, Giovannini L, Palla R, Tetta C: C-reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients. *Blood Purif* 2000;18(3):183-190
7. O'Riordan E, Chen J, Brodsky SV, Smirnova I, Li H, Goligorsky MS: Endothelial cell dysfunction: The syndrome in making. *Kidney Int* 2005; 67: 1654-1658
8. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A: Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101: 948-954
9. Muntner P, Hamm LL, Kusek JW, Chen J, Whelton PK, He J: The prevalence of nontraditional risk factors for coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 140: 9-17
10. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM: Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: A prospective study. *Kidney Int* 1999; 55: 1945-1951
11. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648-658
12. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B: Pentraxins in innate immunity: From C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol* 2008; 28: 1-13
13. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B, Peri G, Doni A, Martinez de la Torre Y & Latini R: The long pentraxin PTX3 in vascular pathology. *Vascul Pharmacol* 2006; 45: 326-330
14. Fazzini F, Peri G, Doni A, Dell'Antonio G, Dal Cin E, Bozzolo E, D'Auria F, Praderio L, Ciboddo G, Sabbadini MG, Manfredi AA, Mantovani A, Querini PR: PTX3 in small-vessel vasculitides: an independent indicator of disease activity produced at sites of inflammation. *Arthritis Rheum* 2001; 44(12): 2841-2850
15. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, Eckardt KU, Levin A, Levin N, Locatelli F, MacLeod A, Vanholder R, Walker R, Wang H: The burden of kidney disease: Improving global outcomes. *Kidney Int* 2004; 66(4): 1310-1314
16. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, Elliott WJ, Epstein M, Toto R, Tuttle K, Douglas J, Hsueh W, Sowers J: Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: A consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36(3): 646-661
17. Amann K, Ritz E: Microvascular disease-the cinderella of uraemic heart disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1493-1503
18. Ghiadoni L, Cupisti A, Huang Y, Mattei P, Cardinal H, Favilla S, Rindi P, Barsotti G, Taddei S, Savletti A: Endothelial dysfunction and oxidative stress in chronic renal failure. *J Nephrol* 2004; 17(4): 512-519

19. Yılmaz MI, Sağlam M, Çağlar K, Çakır E, Sonmez A, Özgurtas T, Aydın A, Eyileten T, Özcan O, Acikel C, Tasar M, Gençtoyg G, Erbil K, Vural A, Zoccali C: The determinants of endothelial dysfunction in CKD: Oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(1): 4250
20. Yılmaz MI, Sağlam M, Çağlar K, Çakır E, Özgurtas T, Sonmez A, Eyileten T, Yenicesu M, Acikel C, Oguz Y, Özcan O, Bozlar U, Erbil K, Aslan I, Vural A: Endothelial functions improve with decrease in asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels after renal transplantation. *Transplantation* 2005; 80(12): 1660-1666
21. Bottazzi B, Bastone A, Doni A, Garlanda C, Valentino S, Deban L, Maina V, Cotena A, Moalli F, Vago L, Salustri A, Romani L, Mantovani A: The long pentraxin PTX3 as a link among innate immunity, inflammation, and female fertility. *J Leukoc Biol* 2006; 79(5): 909-912
22. Rovere P, Peri G, Fazzini F, Bottazzi B, Doni A, Bondanza A, Zimmermann VS, Garlanda C, Fascio U, Sabbadini MG, Rugarli C, Mantovani A, Manfredi AA: The long pentraxin PTX3 binds to apoptotic cells and regulates their clearance by antigen-presenting dendritic cells. *Blood* 2000; 96(13): 4300-4306
23. Tong M, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger O, Bárány P, Axelsson J, Alvestrand A, Stenvinkel P, Lindholm B, Suliman ME: Plasma pentraxin 3 in patients with chronic kidney disease: associations with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2(5): 889-897
24. Suliman ME, Qureshi AR, Carrero JJ, Bárány P, Yılmaz MI, Snaedal-Jonsdottir S, Alvestrand A, Heimbürger O, Lindholm B, Stenvinkel P: The long pentraxin PTX-3 in prevalent hemodialysis patients: Associations with co-morbidities and mortality. *QJM* 2008; 101(5): 397-405
25. Peri G, Inrona M, Corradi D, Iacuitti G, Signorini S, Avanzini F, Pizzetti F, Maggioni AP, Moccetti T, Metra M, Cas LD, Ghezzi P, Sipe JD, Re G, Olivetti G, Mantovani A, Latini R: PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* 2000; 102(6): 636-641
26. Muller B, Peri G, Doni A, Torri V, Landmann R, Bottazzi B, Mantovani A: Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29(7): 1404-1407
27. Luchetti MM, Piccinini G, Mantovani A, Peri G, Matteucci C, Pomponio G, Fratini M, Fraticelli P, Sambo P, Di Loreto C, Doni A, Inrona M, Gabrielli A: Expression and production of the long pentraxin PTX3 in rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Immunol* 2000; 119: 196-202
28. Muller B, Peri G, Doni A, Torri V, Landmann R, Bottazzi B, Mantovani A: Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001; 29(7): 1404-1407
29. Boehme M, Kaehne F, Kuehne A, Bernhardt W, Schröder M, Pommer W, Fischer C, Becker H, Müller C, Schindler R: Pentraxin 3 is elevated in haemodialysis patients and is associated with cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(8): 2224-2229
30. Suliman ME, Yılmaz MI, Carrero JJ, Quershi AR, Sağlam M, İpcioğlu OM, Yenicesu M, Tong M, Heimbürger O, Barany P, Alvestrand A, Lindholm B, Stenvinkel P: Novel links between the long pentraxin, endothelial dysfunction and albuminuria in early and advanced chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(4): 976-985
31. Danielski M, İkizler TA, McMonagle E, Kane JC, Pupirn L, Morrow J, Himmelfarb J: Linkage of hypoalbuminemia, inflammation, and oxidative stress in patients receiving maintenance hemodialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 286-294
32. Alles VV, Bottazzi B, Peri G, Golay J, Inrona M, Mantovani A: Inducible expression of PTX3, a new member of the pentraxin family, in human mononuclear phagocytes. *Blood* 1994; 84: 3483-3493
33. Nauta AJ, de Haij S, Bottazzi B, Mantovani A, Borrias MC, Aten J, Rastaldi MP, Daha MR, van Kooten C, Roos A: Human renal epithelial cells produce the long pentraxin PTX3. *Kidney Int* 2005; 67: 543-553
34. Bussolati B, Peri G, Salvadio G, Verzola D, Mantovani A, Camussi G: The long pentraxin PTX3 is synthesized in IgA glomerulonephritis and activates mesangial cells. *J Immunol* 2003; 170: 1466-1472