

T.C.  
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**PERİTON DİYALİZİ VE HEMODİYALİZ  
HASTALARINDA PAPP-A SEVİYELERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. METİN KORKMAZ

( UZMANLIK TEZİ )

DANIŞMAN  
Doç.Dr.ERİM GÜLCAN

**KÜTAHYA-2016**

T.C.  
Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**PERİTON DİYALİZİ VE HEMODİYALİZ  
HASTALARINDA PAPP-A SEVİYELERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. METİN KORKMAZ

( UZMANLIK TEZİ )

DANIŞMAN  
Doç.Dr.ERİM GÜLCAN

KÜTAHYA-2016

**DUMLUPINAR ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TEZ SONUÇ BİLDİRME FORMU**

<b>Adı Soyadı</b>	Metin KORKMAZ
<b>Anabilim/Bilim Dalı</b>	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
<b>Tez Başlığı</b>	Periton Diyalizi ve hemodiyaliz hastalarında PAPP-A seviyelerinin değerlendirilmesi
<b>Sınav Tarihi</b>	22/09/ 2016

Yukarıda adı geçen uzmanlık öğrencisi tez savunma sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık bitirme sınavına girmeye hak kazanmıştır.

Doç Dr Erim GÜLCAN

BAŞKAN  


Yrd Doç Dr Türkan PAŞALI KİLİT

Üye  


Doç Dr Gökhan TEMİZ

Üye  


## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLolar DİZİNİ.....	II
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	III
KISALTMALAR DİZİNİ.....	IV
TEŞEKKÜR.....	V
ÖZET.....	VI
İNGİLİZCE ÖZET.....	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	14
4.BULGULAR.....	16
5.TARTIŞMA.....	25
7. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	29
8.KAYNAKLAR.....	30

## **TABLolar DİZİNİ**

Tablo 1: Kronik Böbrek Yetersizliği Evreleri

Tablo 2: KBY ortaya çıkışı ve SDBY ilerleyişine etkili faktörler

Tablo 3: Kronik Böbrek Yetmezliği Nedenleri

Tablo 4: Olguların demografik özellikleri

Tablo 5: Bazı sayısal değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması

Tablo 6: PAPP-A düzeyi ile değişkenler arası korelasyon

Tablo 7: Gruplar arası PAPP-A ve diğer biyokimyasal parametreler arasında korelasyon tablosu

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Grupların PAPP-A değişkenine ait box-plot grafiği



## KISALTMALAR DİZİNİ

- ABY: Akut böbrek yetmezliği  
AKS: Akut koroner sendrom  
BMPs: Bone (kemik) morfometric proteinler  
DM: Diabetes mellitus  
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı  
GN: Glomerülonefrit  
HT: Hipertansiyon  
IGF: İnsulin benzer büyüme faktörü  
IGFBP: IGF-bağlayıcı protein  
IGFBP-rP': IGFBP benzeri proteinler  
IGFBP-4: İnsulin-like growth factor binding protein-4  
IGF-R: IGF Reseptörü  
İL: İnterlökin  
KBY: Kronik böbrek yetmezliği  
LNR: Lin12-Notch repeat  
MBP: Major basic protein  
MMP: Matriks Metalloproteinaz  
NKF: National Kidney Foundation  
PAPP-A: Pregnancy-associated plasma protein A  
PTH: Paratiroid hormon  
RRT: Renal replasman tedavisi  
SDBY: Son dönem böbrek yetersizliği  
TGF: Transforming Growth factor  
TND: Türk Nefroloji Derneği  
TNF- $\alpha$  : Tümör Nekroz Faktörü  $\alpha$

## TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince, tıbbi bilgi ve deneyimlerimin artması için katkı ve desteklerini esirgemeyen, değerli Anabilim Dalı Başkanımız Prof.Dr. Kevser Onbaşı'na saygı ve Őükranlarımı sunarım.

Tez çalışmalarım süresince ilgi ve yardımlarını esirgemeyen tezimin her aşamasında beni yönlendiren ve destekleyen, kıymetli tez danışmanım Doç.Dr. Erim Gülcan'a tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, mesleğimi bana tüm detaylarıyla sıklımadan öğreten ve daha çok sevdiğim kıymetli hocalarım Yard. Doç Dr. Türkan Paşalı Kilit'e ve Yard. Doç. Dr. Süleyman Coşgun'a saygı ve Őükranlarımı sunarım.

Tezimin istatistiksel analizinde yardımlarını esirgemeyen Dr. Ayşenur Beyazıt Üçgün'e, eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum Dr. Serdar Üçgün'e, Dr. Orçun Küet'e ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca desteklerini üzerimden eksik etmeyen, yaşadığım sürece sevgi ve minnetle anacağım aileme, teşekkür ederim.

**Dr. Metin KORKMAZ**



## ÖZET

### PERİTON DİYALİZİ VE HEMODİYALİZ HASTALARINDA PAPP-A SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

#### Amaç

KBY nedeniyle hemodiyaliz ve pd tedavisi gören hastaların subklinik inflamasyonla beraber olduğu bilinmektedir. Bu hastalarda inflamatuvar markırlar konusunda oldukça çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, son zamanlarda inflamatuvar süreçlerle birlikte olduğu düşünülen PAPP-A seviyelerini inceleyen yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı diyaliz tedavisi gören hastalarda PAPP-A seviyelerini değerlendirmektir.

#### Yöntem

Bu çalışma 30 hemodiyaliz (HD), 30 periton diyalizi (PD) ve 30 kontrol grubu olarak toplam 90 kişiyi kapsamaktadır. Hastalardan poliklinik kontrolüne geldiklerinde rutin tahlilleri için kan örnekleri alınırken, PAPP-A değerlerinin ve diğer biyokimyasal parametrelerin ölçülmesi için venöz kan örnekleri alındı. PAPP-A dışındaki diğer biyokimyasal parametreler bekletilmeden çalışıldı. PAPP-A değerlerinin ölçülebilmesi için alınan örnekler santrifüj edilerek, serum ayrıştırıldıktan sonra -80°C'de donduruldu. Örnekler çalışılmadan önce oda ısısına gelmesi beklendi. Serum PAPP-A düzeyi Two-site immunoenzymatic Sandwich assay yöntemiyle ölçüldü. Bu çalışmada istatistiksel analizler statistical package for social science (SPSS) 22.0 paket programı ile yapılmıştır.

#### Bulgular

Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında PAPP-A seviyeleri kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı oranda yüksekti ( $p<0,05$ ). Ayrıca tüm çalışma hastalarının PAPP-A düzeyleri ile diğer değişkenler arasında yapılan korelasyon testine bakıldığında PAPP-A düzeyi ile albumin, eritrosit, hemogloblin ve kalsiyum değerleri arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı ( $p<0,001$ ). Nötrofil/lenfosit oranı, ferritin ve diyaliz süresi arasında ise pozitif anlamlı korelasyon bulundu ( $p<0,05$ ). Ayrıca gruplar arası kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon, ferritin ve

albümin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunurken ( $p<0,001$ ), CRP değeri ortalamalarında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).

### **Sonuç**

Sonuç olarak, diyaliz tedavisi gören KBY hastalarında PAAP-A seviyeleri yüksek tespit edildi. Bu durumun, bu hastalarda mevcut olabilen subklinik inflamasyonun bir sonucu olabileceği düşünüldü. Ancak, bu sonuçların doğrulanması için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Hemodiyaliz, Periton diyalizi, PAPP-A



## **ABSTRACT**

### **EVALUATION OF PAPP-A LEVELS IN HEMODIALYSIS AND PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS**

#### **Aim**

It is known that patients undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis due to CRF are jointly with subclinical inflammation. Although there are quite a number of studies about inflammatory markers on these patients, there are no adequate number of studies with PAPP-A which considered as a marker related with inflammatory process recently. The aim of this study was to evaluate the PAPP-A levels in patients treated with dialysis.

#### **Methods**

The study covers in total 90 samples where 30 of them were hemodialysis patients and the other 30 of them were peritoneal dialysis patients and the remaining 30 samples were the control group. Venous blood samples have been collected in order to obtain PAPP-A levels and biochemical parameters from the patients when they referred in hospital for the usual examination. Apart from PAPP-A other biochemical parameters have been studied immediately. In order to measure PAPP-A levels all blood samples have been centrifuged and stored at  $-80^{\circ}$  C after separation of serum. Samples have been warmed up to room temperature before the measurement of PAPP-A levels. Serum PAPP-A levels have been evaluated by Two-Site Immunoenzymatic Sandwich Assay method. Statistical analysis in this study was performed with Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0 software package.

#### **Results**

PAPP-A levels in hemodialysis and peritoneal dialysis patients was significantly higher compared to the control group ( $p < 0.05$ ). However, it has been seen that PAPP-A levels have a negative correlation in the other parameters of the study group such as albumin, erythrocytes, hemoglobin, and calcium ( $p < 0,001$ ). We observed a positive correlation in between PAPP-A levels and Neutrophil /

Lymphocyte ratio, ferritin and the dialysis duration ( $p < 0,05$ ). Also, we found statistically significant difference in calcium, phosphorus, parathyroid hormone, ferritin and albumin between the groups ( $p < 0,001$ ). There were no significant differences CRP levels averages ( $p > 0,05$ ).

### **Conclusion**

As a result, PAPP-A levels in CRF patients undergoing dialysis treatment detected high. This situation was thought that could be as a result of subclinical inflammation in these patients. However, more studies are required to confirm these results.

**Keywords:** Hemodialysis, Peritoneal dialysis, PAPP-A

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

KBY mutlaka nefron sayısı ve nefron fonksiyonlarında azalma ile sonuçlanan ve genellikle son dönem böbrek yetmezliklerine (SDBY) götüren pek çok etyolojik sebebi olan patofizyolojik bir süreçtir. SDBY ise endojen böbrek fonksiyonunun geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize, hayatı tehdit edebilen ve üremiden korunmak için hastaya sürekli olarak diyaliz veya transplantasyon gibi renal replasman tedavileri (RRT) nin uygulandığı klinik bir tablo oluşturur. Üremi, akut böbrek yetmezliği (ABY) veya kronik böbrek yetmezliği (KBY) sonucu oluşan ve tüm organlardaki fonksiyon bozukluğunu yansıtan klinik ve laboratuvar bir sendromudur. Akut hasarlanmadan sonra böbrek, fonksiyonlarını tekrar kazanabilir. Ancak, böbreğin kronik hastalıklarının çok büyük bir kısmı (%90'ından fazlası) SDBY ile sonuçlanır (1).

Diyaliz esnasında kanın yapay membranlar ile etkileşimi, dolaşımdaki nötrofil ve monositleri indükler ve bunlar yoğun bir şekilde reaktif oksijen radikalleri ve sitokinler üretirler (2). Ayrıca, aktive monositler, çinko iyonları içeren endopeptidaz ailesinden olan, metalloproteinazlar üretirler (3,4). Bu enzimler, ekstraselüler matriksin kollajen ve nonkollajen bileşenlerinin yıkımına katılırlar (5). Bu şekilde, metalloproteinazlar mikrovasküler endotelial permeabilityi artırırlar (6).

PAPP-A metalloproteinazların metzincin süperailisine aittir. PAPP-A orijinal olarak gebe kadınların plazmasında tespit edilmiş olan, yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir (7). PAPP-A monomeri gebe olmayan bireylerde, 1547 parçacıktan oluşan 400 kD ağırlığında sentezlenen bir homodimerdir (8,9). Gebelerde serumdaki PAPP-A'nın çoğunluğu, proteinaz inhibitörü fonksiyonu olan, eozinofil major basic protein (proMBP) ile 2:2 heterotetrametrik kompleks olarak bulunur (8,10).

Serum PAPP-A seviyeleri ilk trimesterde kromozomal anomalilerin prenatal taramasında kullanılmaktadır. Maternal serumdaki PAPP-A seviyeleri Down Sendromunda anlamlı olarak azaldığı için, 1990'dan beri ilk trimesterde tarama testi olarak kullanılmaktadır (11,12). Doğum sonrası yıkılma 4,2 günde olmaktadır (13).

Serum PAPP-A konsantrasyonları hem erkeklerde hemde kadınlarda, gebe kadınlara oranla çok daha düşüktür. Gebe olmayan bireylerde PAPP-A mRNA sentezi

hem kendini yenileyebilen hem de kendini yenileyemeyen kolon, kemik iliği hücreleri, meme ve meme kanseri gibi dokularda tanımlanmıştır.

Oksidatif stres ve mikroinflamasyon ile ilişkili olan KBY ve diyaliz tedavisi aterosklerozun artmasına ve kardiyovasküler olayların gelişmesine katkıda bulunur (14-19). Metalloproteinazlar ayrıca ateroskleroz sürecine dahil olurlar, sklerotik plağı zayıflatarak plağın rüptüre olmasına katkıda bulunurlar (20, 21). Aterosklerotik plağın zayıf bölgeleri lokal olarak artmış MMP-9 ekspresyonuna neden olur (22). Ateroskleroz kronik hemodiyalizin önemli bir komplikasyonudur. Ateroskleroz hemodiyaliz tedavisi ile hızlanmakta ve bu da KBY hastalarında morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (23).

Modifiye proteinler özellikle diyalize bağlı ateroskleroz gibi uzun süreli üremik komplikasyonlarda önemli rol oynar. Yapılan bir çalışmada, PAPP-A ile kardiyovasküler hastalıklar açısından bir risk faktörü olan CRP arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Kronik hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda, böbrek fonksiyonlarının azalmasıyla artan, oksidatif stres ve kardiyovasküler risk, PD ve HD hastalarında PAPP-A ve CRP artışıyla uyumludur. Böylece hemodiyaliz hastalarında bu ürünlerin sentezinin artmasıyla kardiyovasküler risk de artmaktadır. Son zamanlarda, önemli ölçüde artmış PAPP-A seviyeleri akut koroner sendrom (AKS) hastalarında tanımlanmıştır (24).

Ateroskleroz gelişimi SDBY'de mikroinflamasyon ve oksidatif stres gibi diğer mekanizmalar tarafından, oksijen radikallerinin artmasıyla ortaya çıkar. Artmış oksijen radikalleri diyaliz tedavisi gören hastalarda en yüksek seviyededir (14).

Tüm bu veriler ışığında, bizim hipotezimiz SDBY nedenli HD ve PD tedavisi gören hastalarda PAPP-A düzeylerinin artabileceği yönündedir. Bu çalışmanın amacı, diyaliz tedavisi gören hastalarda PAPP-A seviyelerini değerlendirmek ve PAPP-A'nın biyokimyasal parametreler ve bazı inflamasyon belirteçler ile muhtemel ilişkisini incelemektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Böbrek Yetmezliği

KBY çeşitli hastalıklara bağlı olarak nefronların ilerleyici ve geri dönüşümsüz kaybı ile karakterize bir sendromdur. Glomerüler filtrasyon hızındaki (GFR) azalmanın süresi 3 ila 6 aydan daha uzundur. GFR normalin % 75'i kadar azaldığında buna neden olan hasar ortadan kalksa bile böbrek fonksiyonlarındaki bozulma ilerleyici olarak devam eder (25). Klinik ve tedavi planlanması açısından evreleme yararlı olmaktadır (Tablo 1).

**Tablo 1-Kronik Böbrek Yetersizliği Evreleri**

EVRE	TANIM	GFR(ml/dk/1.73m <sup>2</sup> )
1	Normal veya artmış GFH	≥90
2	Hafif düşük GFH	60-89
3a	Hafif-orta derecede azalmış GFH	45-59
3b	Orta-şiddetli derecede azalmış GFH	30-44
4	Ağır derecede düşük GFH	15-30
5	Son Dönem Böbrek Yetmezliği	<15

#### 2.1.1. İnsidans ve Epidemiyoloji

KBY günümüzde görülme sıklığı giderek artmakta olan bir hastalıktır. Dünyada her yıl 1 milyon kişiden 50-250'si SDBY'ne girmektedir (26). Ülkemizde 2013 yılı sonu itibariyle 66711 hastanın renal replasman tedavisi aldığı tespit edilmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği prevalansı milyon nüfus başına 870, insidansı ise 138 olarak hesaplanmıştır. Diyabet en önemli son dönem böbrek yetmezliği nedeni olarak görülmektedir. Hemodiyaliz (%79) en sık kullanılan tedavi

yöntemi olup, bunu transplantasyon (%14) ve periton diyalizi (%7) takip etmektedir (27).

### 2.1.2. Etyoloji ve Etyopatogenez

ABD’de SDBY’nin % 44,7’sini diabetes mellitus (DM), % 28’ini hipertansiyon (HT) ve % 7,8’ini glomerulonefrit (GN) oluşturmaktadır (28). Türk Nefroloji Derneği-2014 Registry raporuna göre 2012 yılı içinde KBY saptanan vakaların etyolojik dağılımı Tablo 3’de belirtilmektedir. Ülkemizde KBY saptanan vakalarda kronik böbrek yetmezliğine götüren ilk üç neden diyabet, hipertansiyon kronik glomerulonefrit olarak saptanmıştır (29).

**Tablo 2 KBY ortaya çıkışı ve SDBY ilerleyişine etkili faktörler**

---

• İleri yaş	• Kurşun ve diğer ağır metallere maruziyet
• Etnik köken ve ırk	• Oksidatif stres
• Cinsiyet	• Hiperlipidemi
• Düşük sosyoekonomik düzey	• İnsülin direnci
• Sigara içmek	• Anemi
• Alkol alışkanlığı	• Proteinuri
• Aile öyküsü	• Yüksek kan basıncı
• Analjezik bağımlılığı	• Tıbbi bakım yetersizliği
• Uyuşturucu alışkanlığı	• Yoksulluk

---



Özellikle son yirmi yılda KBY'nin etyolojisinde göreceli bir değişme olmuştur. Oysaki geçmişte KBY'ye neden olan en sık sebep, glomerulonefrit iken günümüzde sıklıkla altta yatan etyolojiler diyabetik ve hipertansif nefropatilerdir.

**Tablo 3- Kronik Böbrek Yetmezliği Nedenleri (28, 29, 30)**

HASTALIK	TÜRKİYE(%)	AVRUPA(%)	A.B.D.(%)
Diabetes Mellitus	36,6	21,2	44,7
Hipertansiyon	27,4	11,8	28
Glomerülonefrit	7,3	13	7,8
Polikistik Böbrek Hastalığı	4,2	5,7	2
Kronik interstisiyel nefritler	2,7		
Bilinen diğer nedenler	11,3		
Nedeni bilinmeyen	10,5	20,2	4

### 2.1.3. Klinik Seyir ve Laboratuvar Bulguları

GFR'de azalma sonucu, böbreğin sıvı-solüt dengesini düzenleme, metabolik ve endokrin fonksiyonlarında kronik ve ilerleyici bir bozulma gelişir. Kronik böbrek hastalığının evreleri vardır (Tablo 1) ve en son evresi SDBY olarak adlandırılmaktadır (31,32).

SDBY'de, böbrek fonksiyonlarının ileri derecede kaybı sonucunda giderek artan azotemi ve genellikle her organ sistemi ile ilgili belirti ve bulgular ortaya çıkar. Son dönemde ortaya çıkan bu klinik sendrom, üremi olarak adlandırılır (33). Karakteristik klinik bulgular asit baz dengesi bozukluğuna, azotlu madde birikmesine ve anemiye bağlı olarak ortaya çıkar (34). Metabolik asidoz görülür. Normokrom

normositer anemi veya demir eksikliğine bağlı hipokrom mikrositer anemi görülür. İdrar dansitesi izostenüriktir (1008-1010). Oliguri vardır, terminal safha ise anüriktir (35).

#### **2.1.4. Kronik Böbrek Yetmezliğinin Komplikasyonları**

Günümüzde pek çok insan diyaliz makinelerine bağlı yaşamak zorundayken aynı zamanda çok önemli komplikasyonlarla da karşılaşmaktadır. Bu hastalarda en sık (%50) görülen ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklar ve sepsistir (33, 36, 37).

#### **2.1.5. Tedavi Seçenekleri**

2002 yılında National Kidney Foundation (NKF) tarafından ABD’de hazırlanan klavuzda tedavi planının aşağıdaki gibi olması önerilmektedir (38).

1. Altta yatan hastalığın tedavi edilmesi,
2. Böbrek yetmezliğinin ilerlemesini hızlandıran faktörlerin kontrol edilmesi ve böbrek yetmezliğinin yavaşlatılması,
3. Böbrek fonksiyonlarında azalmanın yol açtığı sorunların önlenmesi ve tedavi edilmesi,
4. SDBY gelişen hastalarda renal replasman tedavisinin uygulanmasıdır.

SDBY olan hastalarda renal replasman tedavileri; hemodiyaliz, periton diyalizi ya da böbrek naklidir (33). SDBY bulunan hastalar zaman içerisinde her üç tedaviden de yararlanmak zorunda kalabilirler. Kronik diyaliz tedavisine başlamak için kullanılan en doğru parametre glomeruler filtrasyon değeri olup glomeruler filtrasyon değerinin ölçülmesinde en sık kullanılan yöntem ise kreatinin klirensidir. Kreatinin klirensi 0.1- 0.15 ml/dk/kg düzeyine düşünce kronik diyaliz tedavisine başlanmaktadır. Pratikte kreatinin klirensi 10 ml/dk’nın altına inince veya serum kreatinin düzeyi 12 mg/dl’yi ve BUN 100 mg/dl’yi geçince kronik diyaliz tedavisine başlanmaktadır (33,39-40).

## **2.1.6. Diyaliz Yöntemleri**

### **2.1.6.1. Periton Diyalizi**

SDBY'li hastalarda böbrek fonksiyonlarının kesintisiz olarak, doğal bir zarla herhangi bir kuvvete veya alete gerek duyulmadan yerine koyma düşüncesinden hareketle periton diyalizi geliştirilmiştir. Periton boşluğundaki solüt ve su emilimi periton zarındaki kapiller dolaşım ve lenfatikler yardımıyla olur. Periton zarı zararlı maddeleri filtre eden yarı geçirgen zar vazifesi görür (41). Aslında sıvı içeren iki kompartmanı birbirinden ayıran bir membran aracılığıyla su ve solütlerin transportundan ibarettir. Burada diyalizör yerine vazife gören periton zarıdır. Periton diyalizi uygulanırken amaç vücuttan ozmotik yolla uzaklaşmasını istediğimiz maddeleri kapsamayan, uzaklaşmasını istemediğimiz maddeleri ise bileşiminde kanda bulunduğu oranda içeren steril bir diyaliz solüsyonunu periton boşluğu içine güvenli bir teknikle doldurmak, ozmotik eşitlemenin sağlanana kadar orada tutmak ve daha sonra bu sıvıyı vücuttan uzaklaştırarak bu işlemi gerektiği zaman tekrar uygulamaktır (42-44).

Periton diyalizinde, genelde 2 litre diyaliz solüsyonu vücut ısısına kadar ısıtıldıktan sonra periton boşluğuna yerleştirilmiş olan katater vasıtasıyla 10 dakika gibi bir sürede periton boşluğuna verilir. Periton diyalizinin tipine göre değişen sürede bu solüsyonlar periton boşluğunda bekletilir. Bekleme sürecinden yaklaşık 20 dakika içerisinde diyalizat periton boşluğundan geri alınır ve tekrar yeni bir diyalizat periton boşluğuna verilir. Periton diyalizi ile atık maddelerin vücuttan uzaklaştırılması, hemodiyaliz kadar etkili olmamaktadır. Bu işlem genellikle günde 4 defa, haftanın 7 günü uygulanır (45).

### **2.1.6.2. Hemodiyaliz**

Hemodiyaliz, hastadan alınan kanın antikoagülan uygulanarak vücut dışında makine yardımıyla yarı geçirgen bir zardan geçirilerek, sıvı solüt içeriğinin yeniden düzenlenip hastaya geri verilmesi işlemidir.

Diffüzyona bağı naklin oranı çeşitli faktörlere yanıt olarak artmaktadır. Bunlar; konsantrasyon gradientinin büyüklüğü, zar yüzey alanı ve zarın kütle transfer katsayısıdır. Daha sonra, zarın gözenekliliğinin ve kalınlığının, çözünen molekülün boyutunun ve de zarın iki yönündeki akış durumunun fonksiyonudur. Üre gibi küçük bir molekül (60 Da) daha iyi temizlenmekteyken, daha büyük bir molekül olan kreatinin (113 Da), daha az bir şekilde temizlenmektedir. Polimetilmetakrilat, polisulfan ve poliakrilonitril gibi sentetik zarlar hidroksil gruplarının olmamasından dolayı daha biyouyumludurlar (39, 46).

Hemodiyaliz işleminin gerçekleşebilmesi için yeterli kan akımı sağlanmalıdır (erişkinde genellikle dakikada 200- 600 ml/dk). Yeterli kan akımının sağlanması için kalıcı veya geçici damar giriş yolu gereklidir. Geçici vasküler giriş yolu sağlamak için en yaygın kullanılan yöntem çift lümenli bir kataterin subklaviyen, internal juguler veya femoral vene yerleştirilmesidir. Arteriyovenöz fistül, arter ile ven arasında bir bağlantı sağlanmasıdır. Genellikle distalden başlayarak ön kol ve kol kullanılır. Eğer fistül girişimi beklendiği şekilde gelişmişse (üzerine dokunulduğunda dolgunluk ve thrill sesi alınıyorsa) hasta 3 hafta sonra bu fistül ile hemodiyaliz makinesine bağlanabilir (47).

Diyalizin etkinliğini arttırmak amacı ile kan ve diyalizat akımları ters yönlüdür. Diyaliz membranının (diyalizör) kapiller arasında makine tarafından hazırlanmış diyalizat, kapilleri içinde ise hastanın kanı bulunur. Geçici ya da kalıcı damar girişiminden alınan kan genellikle 300ml/dk hızında yarı sentetik membrandaki çok sayıda kapillere pompalanır. Kan akımına ters yönde olarak sodyum klorür, bikarbonat veya asetat ve değişken yoğunlukta potasyum içeren bir diyalizat diyalizöre verilir. Membrandaki diffüzyon, üre gibi küçük molekül ağırlıklı maddelerin yoğunluk farkına bağlı olarak kan tarafını bırakıp diyalizat tarafına doğru hareket etmesini sağlar. Hemodiyaliz hastalarının ortalama olarak haftada üç defa dört saat diyalize girmesi gerekir (39, 48).

### 2.1.6.3. Transplantasyon

Transplantasyon, SDBY'nin en iyi tedavi şeklidir. Transplantasyon yapılabilmesi için alıcının hayatı tehdit eden böbrek dışı komplikasyonlarının olmaması gerekir. İmmüsupresif tedavi, primer oksalozis, tedavi edilemeyen psikoz ile progresyon gösterebilecek bir hastalığın var olması transplantasyona engeldir. Yaygın damar harabiyeti olmadığı sürece DM kesin kontraendikasyon değildir (33, 49). Transplantasyon yapılan hastaların yaşam süresi diyaliz hastalarından daha iyidir (50). Kadavra transplantasyonu canlı donör transplantasyonundan daha kötü bir yaşam süresine sahiptir (50).

### 2.2. PAPP-A

Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) ilk kez 1974 yılında Lin ve arkadaşları tarafından gebe kadınlarının kanında yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve plasenta kaynaklı olduğu düşünülen dört proteinden biri olarak izole edildi (51). PAPP-A yüksek molekül ağırlıklı çinko bağlayan bir metalloproteinazdır (52, 53). Biyolojik fonksiyonu 25 yıl tam olarak bilinmemesine rağmen, kendisine hamilelerde Down sendromu taramasında kullanım alanı buldu (54). 1990 lı yıllarda birçok laboratuvar çeşitli hücre kültürlerinde İnsulin-like growth factor binding protein-4'e (IGFBP-4) karşı proteaz kabiliyeti olan bir protein bulunduğunu bildirdi (55, 56). Bu proteaz IGFBP-4'ü bölmek için İnsulin-like growth factor (IGF) I veya II'ye gereksinim duymaktaydı. Lawrence ve arkadaşları tarafından 1999 da IGF ye bağımlı IGFBP-4 proteazını insan fibroblast kültür ortamından izole edildiği ve PAPP-A olarak adlandırıldığı bildirildi (53). Zaman içerisinde, PAPP-A'nın, yumurtalıkta granülosa hücrelerinden, damar düz kasından, plasentada trofoblastlardan ve pek çok hücre tarafından sentezlenebildiği, yani sadece gebelikle ilişkili olmadığı anlaşıldı (53,57). PAPP-A geni insanda 9q33.1 geninde lokalizedir (58). 22 ekzon içerir (59). İlk sentezlenen PAPP-A proteini 1626 aminoasitten oluşmaktadır. Matür PAPP-A ise 1547 aminoasitten meydana gelmektedir (60). PAPP-A'nın aminoasit dizilimi memelilerde dikkat çekici olarak benzerdir.

IGFBP-4'ün, IGF lere karşı afinitesi yüksektir ve IGF bağlayarak onların IGF I reseptörüyle etkileşmesini engelleyerek hücre büyümesini önler bunun yanında IGFBP' lerinin de inhibitörüdür. PAPP-A, IGFBP-4'ü ortasından bölerek IGF'lere olan afinitesini ciddi derecede azaltır (53,61). PAPP-A, IGFBP-4'ü bölebilmesi için IGF'ye ihtiyaç duyar. Bu yardımda IGF II, IGF I'e nazaran daha güçlüdür (55, 61, 62). IGF II PAPP-A'nın kofaktörü değildir. IGF II ile bağlanan IGFBP-4 bölünmeye daha yatkın hale gelmektedir (63). Yapılan son çalışmalarda PAPP-A'nın IGFBP-2 ve IGFBP-5'i de substrat olarak kullandığı gösterildi. PAPP-A'nın proteaz olarak işlev gördüğü ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (64). İlk substratta IGF'ye ihtiyaç duyarken ikincisinde ihtiyaç duymamaktadır. Bu farklılığın Lin12-Notch repeat (LNR) modülleri sayesinde algılandığı düşünülmektedir (64). LNR modülü çıkarılan PAPP-A IGFBP-4 karşı preteolitik kabiliyetini kaybederken IGFBP-5 karşı bölme kabiliyetini korumaktadır. Enzimatik olarak aktif PAPP-A iki benzer birimden oluşmaktadır. Ve bir birimin C terminali ile diğer birimin N terminali yanana gelmektedir. Bu sayede C terminalindeki LNR3 birimi ile Metzincin proteolytic bölgedeki LNR1 veya LNR2 biriminin etkileştiği sanılmaktadır (64).

Tümör nekroz faktör (TNF)  $\alpha$  ve interleukin (İL)1- $\beta$  gibi doku hasarına karşı salınan proinflamatuvar sitokinler, insan fibroblast hücrelerinde PAPP-A yapımını uyarırlar (65). Sitokinlerle yapımı artırılan PAPP-A, nükleer faktör aktivasyonu ile ilişkilidir. TNF- $\alpha$  ve İL-1 $\beta$  ile uyarılan PAPP-A yapımı; N-acetyl sistein gibi antioksidan maddelerle ön işleme tabi tutulan insan fibroblast hücrelerinde azaltılabilir. Proinflamatuvar sitokinlerle ortaya çıkarılan etkinin bir bölümü oksidatif stres ile ilişkilidir. TNF- $\alpha$  ve İL-1 $\beta$  insan osteoblast hücre kültüründe de PAPP-A yapımını uyarır (66). Ancak bu kültür ortamında PAPP-A yapımını en çok Transforming Growth factor (TGF)- $\beta$  uyarır (61). IGF'lerin yanında TGF- $\beta$  ve bu molekülle ilişkili olan bone morfometric proteins (BMPs) kemiğin büyümesine bölgesel olarak etki eden önemli faktörlerdir (67). TGF- $\beta$  ile uyarılmış PAPP-A yapımı, IGF mevcudiyetini, IGFBP-4'ün bölünmesi sayesinde de kontrol ederek kemik yapımını kolaylaştırır (61). Hücre içi cAMP miktarını artıran forskolin, prostaglandin E2 gibi maddelerde osteoblastlarda PAPP-A yapımını uyarır (68). Buna ek olarak parathormonun (PTH) cAMP üzerinden

etki etmesi ile kemikte IGF I ve IGFBP-4 sunumunu artırması oldukça dikkat çekicidir (69, 70).

Koroner arter düz kas hücrelerinde PAPP-A yapımı TNF- $\alpha$ , İL-1 $\beta$  ve aterosklerotik plakla ilişkili olan İL-6 gibi sitokinler tarafından uyarılır. Koroner arter düz kas hücrelerini kırmızı şarapta ve üzümün kabuğunda bulunan bir polyphenol olan resveratrol ile karşılaştırdığımızda sitokin ile uyarılan PAPP-A yapımını ve IGFBP-4 bölünmesini azaltır. Bu durum Fransızların aterosklerotik diyet ile beslenmelerine rağmen beklenenden az koroner kalp hastalığı görülmesini yani "Fransız paradoksunu" açıklayabilir (71). Aynı zamanda PAPP-A'nın koroner hastalıklarda yüksek bulunmasını ve bu yüksekliğinin neden kötü prognoza işaret ettiğini açıklayabilir.

PAPP-A üretimi insan derisinin yaralanmasından sonra, deri bağ dokusunda aktive olan makrofaj ve miyofibroblastlarda artar. Bunun sonucunda PAPP-A epidermiste de artar (72). Bu bulgular PAPP-A'nın doku iyileşmesi ve şekillenmesinde bölgesel olarak önemli rolü olduğunu gösterir. PAPP-A'nın kadınlarda ovumun folliküler gelişiminde, plasental büyüme ve fonksiyonlarda önemli bir rolünün olduğu bilinmektedir (67,73). PAPP-A'nın ateroskleroz gibi kronik olaylarda da rol üstlendiği, aterosklerotik plakta bulunan düz kas hücrelerinde ve aktive makrofajlarda gösterilmiştir (74, 75).

PAPP-A'nın *invivo* rolünün tam olarak anlaşılabilmesi için PAPP-A geni bloke edilmiş fareler üretilmiştir (76). Bu fareler doğal hallerinin % 60-70 büyüklüğünde doğmuşlardır. Bu durum farede IGFBP-4 proteaz aktivitesinin tamamı olmasa da büyük bir kısmının PAPP-A tarafından gerçekleştirildiğini düşündürmektedir. Bu farelerde kan dolaşımında IGF I oranında bir değişme saptanmamış olmasının sebebi ise PAPP-A'nın lokal olarak etki ettiği, yani IGF'ler üzerine endokrin aktiviteden ziyade otokrin-parakrin aktivitesinin olduğu ile açıklanmaktadır.

PAPP-A geni bloke edilen fareler IGF II üretemeyen farelere çok benzer (77). Buda bize, IGF II nin embriyogenezde optimal vücut gelişimi için öneme sahip olduğunu göstermektedir (78). Eğer PAPP-A, IGFBP-4'ü bölerek lokal IGF II

konsantrasyonunu artırıyor ise bu aktivitenin eksikliğinde IGF II sentezleyemeyen farelere benzer farelerin doğması oldukça doğaldır. Eğer PAPP-A geni bloke edilmiş farelerde fetal delişim esnasında IGF II miktarı artırabilirse bu farelerin normal yapılarında doğmalarını sağlanabilir. Farede IGF II H19 geninin promotor bölgesinin mutasyona uğraması IGF II transkripsiyonunu artıracaktır. Bu fareleri PAPP-A blokları fareler ile eşleştirerek, H19 mutasyonuna sahip PAPP-A geni bloke edilmiş fareler elde ettiğimizde, bu fareler normal boydadırlar (79). Bu bulgu embriogenezde PAPP-A'nın IGF II'nin konsantrasyonunu ayarlama anahtar rolü olduğunu göstermektedir.

Karotis arteri bağlanan farelerin yaklaşık 28 gün sonunda, bağlanan arter düz kasının intimala doğru proliferasyonu olması nedeni ile arter lümeni tama yakın tıkanır. Ancak aynı deney PAPP-A geni bloke olan farelerle yapıldığında fareler bu neointimal hiperplaziye dirençlidirler (80). Bunun yanında bu farelerden alınan damar düz kas hücreleri in vitro ortamda IGFBP-4 mevcudiyetinde IGF I ile oluşturulan migrasyon ve proliferasyona dirençlidirler. IGF I çok önemli bir kemik büyüme faktörüdür. Kondrositler ve osteoblastlar PAPP-A sentezleyebilmektedirler (81- 84). PAPP-A geni bloke olan farelerde kemik kırıkları zor iyileşmektedir (85).

İnaktif (menopozal) veya proliferatif fazda olan endometriumda PAPP-A konsantrasyonu az ama sekretuar fazda olan endometriumda oldukça yüksektir (86). Bu bulgu PAPP-A'nın endometrial üretimi olduğu tezlerini destekler. Bischof ve arkadaşları farklı endometrial evrelerde PAPP-A'nın plazma seviyelerinin dalgalanma göstermemesinin nedenini PAPP-A'nın dolaşımında aktif metabolizmasına veya dolaşımdaki PAPP-A'ya uterus dışı dokulardan katkı olmasına bağlamışlardır (86).

Foliküler sıvı, gebelikten fizyokimyasal ve immünolojik açıdan farklı olmayacak şekilde PAPP-A içerir. Foliküler sıvıların %95'inde PAPP-A saptanmıştır. Sağlıklı foliküllerde PAPP-A düzeyi follikülogenez ile ilişkili olarak foliküler faz süresince artar ve ovulasyonun hemen öncesi pik yaparken atretik foliküllerde siklus süresince değişmez (87). Hourvitz ve arkadaşlarının çalışmaları PAPP-A'yı kodlayan genlerin normal siklusları olan kadınların overlerinde ekspresyon olduğunu



kanıtlamışlar ve genin sağlıklı granülosa hücreleri ile corpora luteada daima fazla miktarda eksprese edildiğini de göstermişlerdir (88).

Peritoneal sıvıların % 16,3'ünde düşük PAPP-A konsantrasyonları tespit edilmiştir. Seminal plazma ise diğer dokulardakiyle aynı immünoreaktivitede PAPP-A'ya sahiptir (89).

Gebe olmayanlara göre gebelerde PAPP-A düzeyi 150 kat artar, kadınlarda PAPP-A en yüksek seviyesine gebelikte ulaşır (90). Maternal dolaşımda en yüksek PAPP-A seviyesi 250 mg ile termde saptanır (87). Tekiz gebeliklerde gebe kanında PAPP-A ilk olarak implantasyon sonrası 28. Günde saptanır (87). Serum PAPP-A konsantrasyonu ilk trimesterde ikilenme zamanı 3-4 gün olarak hızlı bir şekilde artar, sonra doğuma kadar gebelik boyunca artış devam eder. 36. haftaya kadar artış daha yavaş iken 36. haftadan sonra daha hızlı bir artış olur (91). Termde en yüksek seviyeye ulaşılır. Trofoblastlar tarafından üretilen proteinlerden dolayı PAPP-A ile plasenta ağırlığı arasında pozitif korelasyon olması beklenen bir bulgudur (92).

PAPP-A seviyeleri ve ilk trimester göreceli doğum ağırlıkları arasında, ayrıca doğum ağırlığı ile gebeliğin geç dönemlerindeki maternal serum PAPP-A seviyeleri arasında da önemli pozitif korelasyon saptanmıştır (93).

Gebeliğin 8. ve 13. haftaları arasında ölçüm yapıldığı zaman, normal gebelerde PAPP-A düzeylerinin Down sendromunda saptanan düzeylerden yüksek olduğu görülmektedir. 1999'da yapılan 563 hastayı kapsayan 21 farklı çalışmanın sonuçları birbirine yakın olarak bulunmuş ve Down sendromu olgularının MoM değerleri 0.40 olarak belirlenmiştir. Bu değer, normal gebelerden 2,5 kat daha düşüktür. Wald (77 Down s. , 385 kontrol) ve Haddow (48 Down s. , 3169 kontrol) tarafından yapılan güvenilir çalışmalarda, PAPP-A'nın tek başına %42 oranında ve %5 yanlış pozitiflik oranı ile, Down sendromu olgularını ortaya koyabildiği anlaşılmıştır. PAPP-A düzeyinin 8. ve 13. haftalar arasında anlamlı olduğu, 14. haftadan sonra etkinliğini yitirdiği saptanmıştır. 17. ve 19. haftalarda MoM değeri normale yakındır (94).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Mart 2015- Mayıs 2015 tarihleri arasında Dumlupınar Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği'nde Kronik Böbrek Yetmezliği tanısı ile periton diyalizi veya hemodiyaliz uygulanan hastalar ile sağlıklı gönüllüler dahil edildi. Kontrol grubu, hasta grubuna yaş ve cinsiyet olarak benzer, aynı dışlama kriterlerine uyan ve yapılan muayene ve tetkikler sonucunda kronik böbrek yetmezliği tanısı dışlanan 30 bireyden oluşturuldu. PAPP-A değerini etkileyebilecek akut veya kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, akut koroner sendromu olan hastalar ve gebeliği olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma öncesi Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'dan 2015/04-101 sayılı kararı ile onay alındı. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" ile yapılacaklar hakkında bilgi verildi ve gönüllü olduklarına ilişkin imzaları ile izinleri alındı.

Hastalar poliklinik kontrolüne geldiklerinde rutin tahlilleri için kan örnekleri alınırken, PAPP-A değerlerinin ve diğer biyokimyasal parametrelerin ölçülmesi için BD Vacutainer SSTTM Advance Plus Blood Collection (BD, Beliver industrial Estate, UK) 13\*100 mm, 5 mL biyokimya tüpüne venöz kan örnekleri alındı. Alınan venöz kan örnekleri pıhtılaşmanın olması beklendikten sonra 1500 devirde 10 dk santrifüj edildi. PAPP-A dışındaki diğer biyokimyasal parametreler (tam kan sayımı, kalsiyum, fosfor, albümin, ferritin, PTH, CRP) bekletilmeden çalışıldı. PAPP-A değerlerinin ölçülebilmesi için alınan örnekler santrifüj edilerek, serum ayrıştırıldıktan sonra – 80°C'de donduruldu. Örnekler çalışılmadan önce oda ısısına gelmesi bekledi. Beckman Coulter Aceso PAPP-A (Beckman Coulter, Inc. Brea ,CA.USA) kiti ile two side immunoenzimatik yöntemle (Sandviç prensibi ) PAPP-A düzeyleri Beckman Coulter DXI-600 (USA) cihazında ölçüldü. Kitin alt saptama limit 1 ng/ml iken üst saptama limiti 5000 ng/mL idi.

### **Kullanılan Cihazlar**

- Masa üstü soğutmalı santrifüj (NF 1200R, Nüve, Ankara, Türkiye)
- -80°C Derin dondurucu (Nüve DF 290, Ankara, Türkiye)
- Ayarlanabilir otomatik pipet (100-1000 µL) (Socorex Swiss Ecublens/Lausanne, Switzerland)

### **PAPP-A Çalışma Yöntemi**

PAPP-A düzeyleri Beckman Coulter Access PAPP-A (Beckman Coulter, Inc. Brea, CA. USA) kiti ile Two-site immunoenzymatic Sandwich assay yöntemi kullanılarak serumdan çalışıldı. Çalışma esnasında aynı run'da kontrol serumları da çalışıldı (n=9). Kontrol I = 289±40,4 ng/mL için % CV değeri 4.99, kontrol II= 987,9±138,2 ng/ mL için % CV değeri 3.52, kontrol III= 2944,4 ±412,2 ng/mL için % CV değeri 4.52 olarak tespit edildi.

### **İstatistiksel Yöntem:**

Bu çalışmada istatistiksel analizler statistical package for social science (SPSS) 22.0 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t testi ve Man Whitney U testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında One way Anova ve Kruskal wallis testi, kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki kare ve çoklu gözlü düzende ki kare ayrıca; değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Gruplar arasında yaş, BMI, Wbc, Rbc, Hgb, nötrofil/lenfosit oranı, kalsiyum, fosfor, albümin, PTH, CRP, ferritin ve diyalize başlama yılı kıyaslandı. İkiden fazla grubun birbiri ile karşılaştırıldığı analizlerde; eğer fark varsa farkın kaynağını bulmak için post hoc test olarak Tukey testi kullanılmıştır. Sonuçlar p düzeyi 0,05'in altında olduğu değerlerde istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 30 periton diyalizi tedavisi gören, 30 hemodiyaliz tedavisi gören ve 30 gönüllü kontrol grubu olmak üzere toplam 90 kişi alındı. Çalışmaya alınan olguların 49'u erkek (%54,4), 41'i bayandı (%45,6). 51 kişinin (%56,7) ek hastalığı varken, 39 kişinin (%43,3) bilinen ek hastalığı yoktu. Ek hastalığı olanların hastalık etyolojisinde ilk iki sırada diabetes mellitus (%31,1 n:28) ve hipertansiyon (%11,1 n:10) yer alıyordu (Tablo 4).

**Tablo 4: Olguların demografik özellikleri**

		<b>N (Sayı)</b>	<b>Yüzde %</b>
<b>Olguların dağılımı</b>	Periton diyalizi	30	33,3
	Hemodiyaliz	30	33,3
	Kontrol	30	33,3
<b>Cinsiyet</b>	Erkek	49	54,4
	Kadın	41	45,6
<b>Ek hastalık</b>	Var	51	56,7
	Yok	39	43,3
<b>Hastalık Etiyolojisi</b>	Diyabetik nefropati	28	31,1
	Hipertansif nefropati	10	11,1
	Bilinmiyor	10	11,1
	Polikistik böbrek	5	5,6
	Nefrotik sendrom	3	3,3
	Glomerulonefrit	3	3,3
	Lupus nefriti	1	1,1
	Hastalık olmayan	30	33,3
	<b>Toplam</b>		90

**Tablo 5: Bazı sayısal değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması**

	<b>PD (n=30)</b>	<b>HD (n=30)</b>	<b>Kontrol (n=30)</b>	<b>Toplam (n=90)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş (ortalama)±SS</b>	53,27±14,60	59,27±11,01	50,07±15,33	54,20 ±14,15	0,036
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)±SS</b>	25,73±4,95	22,77±4,64	26,73±4,13	25,08±4,84	0,003
<b>Wbc (1000/μl)</b>	8,72±4,05	8,58±2,80	7,89±2,04	8,40±3,07	0,535
<b>Rbc (K/uL) ±SS</b>	3,96±0,49	4,09±0,66	4,81±0,59	4,29±0,69	<0,001
<b>Hgb (g/dL) ±SS</b>	11,96±1,48	12,16±1,36	13,79±2,00	12,64±1,82	<0,001
<b>Nötrofil/Lenfosit</b>	3,9±2,33	3,63±2,49	2,05±0,92	3,20±2,18	<0,001
<b>Kalsiyum(mg/dl)</b>	8,71±0,72	8,45±0,67	9,26±0,45	8,81±0,70	<0,001
<b>Fosfor (mg/dl)</b>	4,48±1,18	4,81±1,75	3,38±0,66	4,22±1,40	<0,001
<b>Albumin (g/dl)</b>	3,49±0,64	3,69±0,32	4,34±0,30	3,83±0,57	<0,001
<b>PTH (pg/ml) ±SS</b>	398,57±496,58	406,03±370,97	64,81±29,28	289,80±388,69	<0,001
<b>CRP (mg/L) ±SS</b>	16,89±26,06	20,92±28,06	6,46±15,27	14,78±24,33	0,064
<b>Ferritin (mg/L)</b>	510,80±356,44	698,50±408,42	68,56±139,91	425,95±415,51	<0,001
<b>PAPP-A (mom)</b>	8,05±6,38	8,18±4,47	2,68±1,21	6,31±5,19	<0,001
<b>Diyaliz süresi (ay)</b>	31,73±52,49	48,30±45,79	0±0	3,32±4,14	<0,001

Çalışmaya alınan olguların yaş ortalamaları 54,20 ±14,15 idi. Hesaplanan vücut kitle indekslerine göre ortalama BMI 25,08±4,84 kg/m<sup>2</sup> bulundu. Tüm olguların ölçülen PAPP-A düzeyleri ortalama 6,31±5,19 saptandı (Tablo 5).

Grupların cinsiyetlerine göre dağılımında hemodiyaliz grubunda 17 erkek (%34,7), 13 bayan (% 31,7), periton diyalizi grubunda 20 erkek (% 40,8) 10 bayan (%24,4), kontrol grubunda ise 12 erkek (%24,5) ve 18 bayan (43,9) yer alıyordu. Cinsiyet bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,111).

Grupların yaş ortalamaları ve BMI kıyaslandığında, yaş ortalamaları bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı ( $p:0,036$ ). Yapılan post hoc Tukey test sonucuna göre bu farklılık kontrol grubunun yaş ortalamasının hemodiyaliz grubunun yaş ortalamasından anlamlı olarak düşük olmasından kaynaklanmaktaydı. PD grubu ile diğer 2 grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

BMI bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu. Post hoc Tukey test sonucuna göre bu farklılık HD grubu BMI ortalamalarının periton diyalizi ve kontrol grupları BMI ortalamalarından anlamlı olarak yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı ( $p:0,003$ ) (Tablo 5).

Gruplar arası kalsiyum değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p: <0,001$ ). Post hoc Tukey test sonucuna göre bu farklılık hemodiyaliz ve periton diyalizi gruplarının kalsiyum değeri ortalamalarının kontrol grubunun değerlerinden anlamlı olarak düşük olmasından kaynaklanmaktaydı (Tablo 5).

Gruplar arasında fosfor değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p:<0,001$ ). Post hoc Tukey test sonucuna göre bu farklılık kontrol grubunun fosfor değeri ortalamalarının hemodiyaliz ve periton diyalizi gruplarının değerlerinden anlamlı olarak düşük olmasından kaynaklanmaktaydı (Tablo 5).

Gruplar arası parathormon düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı ( $p:<0,001$ ). Post hoc Tukey test sonucuna göre bu farklılık kontrol grubunun parathormon düzeyleri ortalamasının hemodiyaliz ve periton diyalizi gruplarının düzeylerinden anlamlı olarak düşük olmasından kaynaklanmaktaydı (Tablo 5).

Gruplar arası ferritin düzeylerinde anlamlı farklılık saptandı ( $p:<0,001$ ). Post hoc Tukey test sonucuna göre bu farklılık kontrol grubunun ferritin düzeyleri ortalamasının hemodiyaliz ve periton diyalizi gruplarının düzeylerinden anlamlı olarak düşük olmasından kaynaklanmaktaydı (Tablo 5).

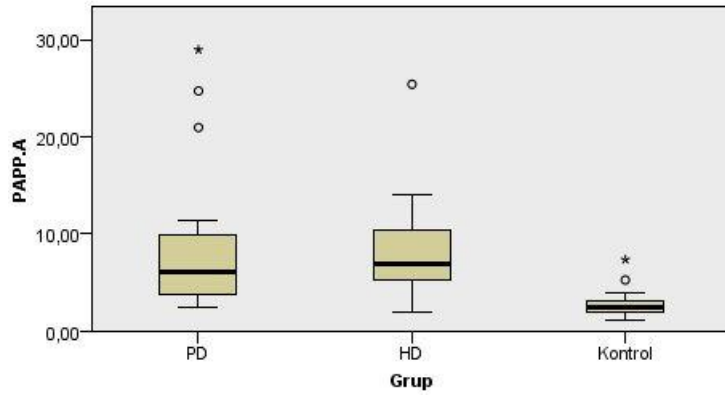
Gruplar arası albumin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ( $p:<0,001$ ). Post hoc Tukey test sonucuna göre bu farklılık kontrol grubunun albumin düzeyleri ortalamasının hemodiyaliz ve periton diyalizi gruplarının düzeylerinden anlamlı olarak yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı (Tablo 5).

Gruplar arası CRP değerleri ortalamalarında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p: 0,064$ ) (Tablo 5).

Gruplar arası nötrofil-lenfosit oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ( $p:<0,001$ ). Post hoc Tukey test sonucuna göre bu farklılık kontrol grubunun nötrofil-lenfosit oranı ortalamasının hemodiyaliz ve periton diyalizi gruplarının düzeylerinden anlamlı olarak düşük olmasından kaynaklanmaktaydı (Tablo 5).

Gruplara göre PAPP-A düzeyleri karşılaştırıldığında PD grubunda PAPP-A düzeyi ortalama  $8,05\pm 6,38$  iken, HD grubunda  $8,18\pm 4,47$  ve kontrol grubunda  $2,68\pm 1,21$  ölçüldü. PAPP-A düzeyleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekteydi ( $p:<0,001$ ). Yapılan posthoc Tukey test sonucuna göre bu farklılık kontrol grubunun PAPP-A düzeyi ortalamasının periton diyalizi ve hemodiyaliz grupları ortalamasından anlamlı olarak düşük olmasından kaynaklanmaktaydı (Tablo 5).

Grupların PAPP-A değişkenine ait box-plot grafiğine bakıldığında da, PAPP-A değişkeni açısından kontrol grubu, PD ve HD grubundan farklı saptandı (Şekil 1).



**Şekil 1: Grupların PAPP-A değişkenine ait box-plot grafiği**

**Tablo 6: PAPP-A düzeyi ile değişkenler arası korelasyon**

	<b>P değeri</b>	<b>Korelasyon katsayısı (r)</b>
Nötrofil/lenfosit	<b>0,003</b>	<b>0,309**</b>
CRP (mg/L)	0,057	0,204
Albumin (g/dl)	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,634**</b>
Monosit ( x10 <sup>3</sup> /µl)	0,809	0,026
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,325	-0,105
Wbc (1000/µl)	0,077	0,188
Rbc (K/uL)	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,373**</b>
Hgb (g/dL)	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,390**</b>
Mcv (fL)	0,170	0,146
Plt (1000/µl)	0,156	-0,151
Ca (mg/dl)	<b>&lt;0,001</b>	<b>-0,415**</b>
P (mg/dl)	0,115	0,167
PTH (pg/ml)	0,144	0,155
Ferritin (mg/L)	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,389**</b>
Diyaliz süresi	<b>0,034</b>	<b>0,275*</b>

\*\* Korelasyon; p değeri < 0,01 olduęunda anlamlı.

\* Korelasyon; p değeri < 0,05 olduęunda anlamlı.

Tüm çalışma grubunun PAPP-A düzeyleri ile diğer değişkenler arasında yapılan korelasyon testine bakıldığında PAPP-A düzeyi ile albumin, eritrosit, hemoglobin ve kalsiyum değerleri arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı. Nötrofil-lenfosit oranı, ferritin ve diyalize başlama yılı arasında ise pozitif anlamlı korelasyon bulundu (Tablo 6).



### **PAPP-A ve Diğer Biyokimyasal Parametreler Arasında İlişki**

PAPP-A değişkeninin herhangi bir değişken ile arasındaki ilişkiyi incelemek için verinin normal dağılıma sahip olup olmadığını bilmek gerekir. Bu nedenle normallik testi yapılmıştır. P-değerleri 0,05'ten küçük olduğu için PAPP-A değişkenine ait veri seti normal dağılım göstermemektedir. Her bir gruba ait box-plot grafiklerine bakıldığında da PAPP-A değişkeninin normal dağılıma sahip olmadığı söylenir. PD grubunda 20 ve 28. hastanın PAPP-A değeri aykırı değerdir, 28. hastanın PAPP-A değeri aşırı aykırı değerdir. HD grubunda 28. (58-30) hastanın PAPP-A değeri aykırı değerdir. Kontrol grubunda ise 19.(79-60) hastanın PAPP-A değeri aykırı değer ve 22.(82-60) hastanın PAPP-A değeri aşırı aykırı değerdir.

### **PAPP-A ve CRP Düzeyleri Arasında İlişki**

CRP değişkeninin herhangi bir değişken ile arasındaki ilişkiyi incelemek için verinin normal dağılıma sahip olup olmadığını bilmek gerekir. Bu nedenle normallik testi yapılmıştır. P değerleri 0,05'ten küçük olduğu için CRP değişkenine ait veri seti normal dağılım göstermemektedir. Herbir gruba ait box-plot grafiklerine bakıldığında da CRP değişkeninin normal dağılıma sahip olmadığı söylenir. PD grubunda 18. hastanın CRP değeri aykırı değerdir, 19. 20. ve 25. hastanın CRP değeri aşırı aykırı değerdir. HD grubunda 23. (53-30) hastanın CRP değeri aykırı değerdir, 8.(38-30), 12.(42-30) ve 21.(51-30) hastanın CRP değeri aşırı aykırı değerdir. Kontrol grubunda ise 27.(87-60) hastanın CRP değeri aşırı aykırı değerdir.

İki değişken de normal dağılıma sahip olmadığı için aralarındaki ilişkiyi göstermek amacıyla Pearson korelasyon katsayısı yerine Spearman's rho korelasyon katsayısı kullanılır.

**Tablo 7: Gruplar arası PAPP-A ve diğer biyokimyasal parametreler arasında korelasyon tablosu**

	PD (n=30)		HD (n=30)		Kontrol (n=30)	
	r	P	R	P	r	P
<b>PAPP-A</b>	1,000	.	1,000	.	1,000	.
<b>CRP</b>	0,260	0,166	0,011	0,953	-0,047	0,806
<b>PTH</b>	-0,049	0,795	0,004	0,985	0,271	0,147
<b>Kalsiyum</b>	-0,466**	0,009	0,143	0,451	-0,377*	0,040
<b>Albumin</b>	-0,728**	0,000	-0,316	0,089	-0,327	0,083
<b>Ferritin</b>	0,131	0,492	0,017	0,929	0,092	0,630
<b>Wbc</b>	0,29	0,881	-0,206	0,274	-0,225	0,231
<b>Rbc</b>	-0,296	0,112	-0,271	0,148	-0,080	0,675
<b>Hemoglobin</b>	-0,283	0,129	-0,267	0,155	0,010	0,957
<b>Diyaliz süresi</b>	0,220	0,243	0,154	0,416	.	.

PAPP-A ile CRP düzeyleri arasında PD grubu için; %26`lık zayıf bir ilişki vardır, ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p>0,05$ ). HD grubu için; PAPP-A ile CRP düzeyleri arasında %1`lik önemsenmeyecek derecede düşük bir ilişki vardır, ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p>0,05$ ). Kontrol grubu için; PAPP-A ile CRP düzeyleri arasında %4`lük önemsenmeyecek derecede düşük, negatif bir ilişki vardır, ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

PAPP-A ile PTH düzeyleri arasında PD grubu için; %4`lük negatif yönde önemsenmeyecek derecede düşük bir ilişki vardır, ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p>0,05$ ). HD grubu için; PAPP-A ile PTH düzeyleri arasında ilişki yok denecek kadar azdır ve ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p>0,05$ ). Kontrol grubu için; PAPP-A ile PTH düzeyleri arasında % 27`lik zayıf bir ilişki vardır, ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

PAPP-A ile Ca düzeyleri arasında PD grubu için; negatif yönde % 47'lik orta düzeyde bir ilişki vardır, ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). HD grubu için; PAPP-A ile Ca düzeyleri arasında negatif yönde % 38'lik zayıf bir ilişki vardır ve ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p > 0,05$ ). Kontrol grubu için; PAPP-A ile Ca düzeyleri arasında % 14'lük önemsenmeyecek derecede düşük bir ilişki vardır ve ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0,05$ ) (Tablo 7).

PAPP-A ile albumin düzeyleri arasında PD grubu için; % 73 'lük kuvvetli bir ilişki vardır, ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamlıdır ( $p < 0,05$ ). HD grubu için; PAPP-A ile albumin düzeyleri arasında negatif yönde % 32' lik zayıf bir ilişki vardır, ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p > 0,05$ ). Kontrol grubu için; PAPP-A ile albumin düzeyleri arasında negatif yönde % 33'lük zayıf bir ilişki vardır, ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 7).

PAPP-A ile ferritin düzeyleri arasında PD grubu için; % 13 'lük önemsenmeyecek derecede düşük bir ilişki vardır, ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p > 0,05$ ). HD grubu için; PAPP-A ile ferritin düzeyleri arasında % 2'lik önemsenmeyecek derecede düşük bir ilişki vardır, ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p > 0,05$ ). Kontrol grubu için; PAPP-A ile ferritin düzeyleri arasında % 9'luk önemsenmeyecek derecede düşük bir ilişki vardır, ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 7).

PAPP-A ile Wbc düzeyleri arasında PD grubu için; %2'lik önemsenmeyecek derecede düşük bir ilişki vardır, ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p > 0,05$ ). HD grubu için; PAPP-A ile Wbc düzeyleri arasında negatif yönde %20'lik zayıf bir ilişki vardır, ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p > 0,05$ ). Kontrol grubu için; PAPP-A ile Wbc düzeyleri arasında %23'lük zayıf bir ilişki vardır, ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p > 0,05$ ) (Tablo 7).

PAPP-A ile Rbc düzeyleri arasında PD grubu için; negatif yönde % 30'luk zayıf bir ilişki vardır, ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p > 0,05$ ). HD grubu için; PAPP-A ile Rbc düzeyleri arasında negatif yönde % 27'lik zayıf bir ilişki vardır, ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p > 0,05$ ). Kontrol grubu için; PAPP-A

ile Rbc düzeyleri arasında negatif yönde %8`lik önemsiz düzeyde düşük bir ilişki vardır, ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

PAPP-A ile Hgb düzeyleri arasında PD grubu için; negatif yönde % 28`lik zayıf bir ilişki vardır, ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p>0,05$ ). HD grubu için; PAPP-A ile Hgb düzeyleri arasında negatif yönde % 27`lik zayıf bir ilişki vardır ve ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p>0,05$ ). Kontrol grubu için; PAPP-A ile Hgb düzeyleri arasında % 1`lik yok denecek kadar bir ilişki vardır ve ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p>0,05$ ) (Tablo 7) .

PAPP-A ile diyalize başlama süresi düzeyleri arasında PD grubu için; %22`lik zayıf bir ilişki vardır ve ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p>0,05$ ). HD grubu için; PAPP-A ile süre düzeyleri arasında %15`lik önemsiz düzeyde düşük bir ilişki vardır ve ilişkinin düzeyi istatistiksel açıdan anlamsızdır ( $p>0,05$ ) (Tablo 7).

## 5. TARTIŞMA

PAPP-A metalloproteinazların metzincin süperalesine ait, yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir (7). Çalışmaya kronik böbrek yetmezliği tanısı ile periton diyalizi veya hemodiyaliz uygulanan hastalar ile sağlıklı gönüllüler dahil edildi ve serum PAPP-A düzeyleri değerlendirildi. Gruplar arası PAPP-A ve diğer biyokimyasal parametreler (tam kan sayımı, kalsiyum, fosfor, albümin, ferritin, PTH, CRP) incelendi.

Gruplar arası yaş, BMI, Rbc, Hgb, nötrofil/lenfosit oranı, kalsiyum, fosfor, albümin, PTH, ferritin, ve diyalize başlama süresi istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken, CRP ve Wbc değerleri gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermediği saptandı. PAPP-A değeri ise gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gösterdi. Bunun nedeninin kontrol grubunun PAPP-A düzeyi ortalamasının PD ve HD grupları ortalamasından düşük olmasına bağlandı.

Aynı zamanda gruplar arası PAPP-A ve diğer biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyona bakıldı. PAPP-A ile CRP düzeyleri arasında her üç grupta da istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamadı.

PAPP-A ile kalsiyum düzeyleri arasında PD ve kontrol grubunda istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı. Ancak HD grubu için aralarındaki ilişki anlamsız bulundu. Kronik böbrek yetmezliğinde vitamin D yetersizliği, hiperfosfatemi ve parathormona kemikte direnç olması nedeni ile hipokalsemi gelişmektedir. Sonuç olarak bu metabolik durum inflamtuar bir belirteç olan PAPP-A ile kalsiyum arasındaki negatif korelasyonu açıklamaktadır.

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında mortalitenin en güçlü belirleyicisinin hipoalbuminemi olduğu yapılan geniş kapsamlı çalışmalarla gösterilmiştir. Albumin ayrıca negatif akut faz proteindir. Vücutta herhangi bir inflamasyon varlığında TNF-alfa, interlökin-1 ve interlökin-6 gibi sitokinlerin de tetiklemesi ile karaciğerde ferritin, CRP, fibrinojen ve seruloplazmin gibi akut faz proteinlerinin sentezi artarken, albümin, peralbumin ve Apo A-1 gibi proteinlerin sentezi azalmaktadır. Sonuç olarak çalışmamızda PAPP-A ile negatif akut faz reaktanı

olan albümin düzeyleri arasında PD grubunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken, HD ve kontrol grubunda ise anlamsız bulundu.

PAPP-A ile ferritin ve Wbc düzeyleri arasındaki ilişki her üç grupta da istatistiksel olarak anlamsız bulundu. PAPP-A ile diyaliz süresi arasındaki ilişki PD ve HD grubu için anlamsız bulundu.

Çalışmaya dahil edilen tüm olguların PAPP-A düzeyleri ile diğer değişkenler arasında yapılan korelasyon testine bakıldığında ise PAPP-A düzeyi ile albumin, eritrosit, hemoglobin ve kalsiyum değerleri arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı. Nötrofil-lenfosit oranı, ferritin ve diyalize başlama yılı arasında ise pozitif anlamlı korelasyon bulundu. Son yıllarda sistemik inflamatuvar durumun bir belirteci olarak kullanılan nötrofil-lenfosit oranı ve pozitif akut faz reaktanı olan ferritin ile PAPP-A arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Sonuç olarak bu durum diyaliz hastalarında PAPP-A'nın inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabileceği tezini desteklemektedir.

Yakın zamanda kardiyovasküler sistem hastalıkları için yeni bir marker olarak kabul edilen ve esas olarak gebelerde saptanan PAPP-A, kronik böbrek yetmezlikli hastalarda da kronik süreçte diğer sistemlere ait patolojileri göstermede önemli bir marker olabilir. KBY'li hastalarda PAPP-A seviyelerinin bir miktar artış gösterdiği bilinmektedir. Özellikle hızlanmış ateroskleroz, son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda sık gözlenmektedir ve bu da kardiyovasküler olaylarda mortalite ve morbiditenin ana sebebidir (23).

GFR'nin azalmasıyla birlikte kronik böbrek yetmezliği gelişirken oluşan inflamatuvar süreçte, inflamasyon belirteçleri de önem kazanmaktadır. Böbrek yetmezliği ile ilgili mikroi inflamasyon oksidatif stresi de indüklemektedir (95-97). Çalışmamızda akut faz reaktanlarından ferritin düzeyleri diyaliz tedavisi alan gruplarda, sağlıklı gruba göre daha yüksek saptandı. C-reaktif protein değerlerinde ise gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi. Bir diğer inflamasyon göstergesi olan nötrofil/lenfosit oranı ise diyaliz tedavisi alan grupta, sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptandı. PAPP-A düzeyine bakıldığında ise diyaliz tedavisi alan gruplarda daha yüksek saptandı. Tüm gruplara bakıldığında PAPP-A ile CRP arasında ise

korelasyon saptanmadı. Bu sonuçlar ışığında, KBY’de ve ona bağlı gelişebilecek patolojileri önceden tahmin etmede PAPP-A’nın önemli bir inflamatuvar belirteç olabileceği gösterilmiştir.

Kardiyovasküler hastalıklar arasında akut koroner sendromda, miyokard infarktüsünde ve anstabil angina pectoriste serum PAPP-A düzeyleri yüksek saptanmıştır (24). Kronik diyaliz tedavisi alan hastalarda böbrek fonksiyonlarının azalması sonucunda artan oksidatif stres ve kardiyovasküler risk, artan PAPP-A düzeyleri ile ilişkilidir. Bu hastalarda PAPP-A seviyesini etkileyen en önemli unsurlar inflamasyon ve oksidatif stresdir. Böylece diyaliz hastalarında inflamatuvar ürünlerin sentezinin artması ile kardiyovasküler risk de artmaktadır.

Fialova ve arkadaşlarının yapmış olduğu benzer bir çalışmada sağlıklı kontrol grubu ile hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisi alan hastaların PAPP-A düzeyleri karşılaştırılmış ve diyaliz tedavisi alan grupların PAPP-A düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. En yüksek PAPP-A seviyesi HD grubunda gözlenmiştir. PAPP-A ile nötrofil/lenfosit oranı, ferritin ve diyalize başlama yılı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (98) . Bizim çalışmamızda da benzer şekilde PAPP-A seviyeleri diyaliz tedavisi alanlarda, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ve KBY süresi, nötrofil/lenfosit oranı ve ferritin ile PAPP-A arasında pozitif korelasyon vardı.

Kalousova ve arkadaşlarının yaptığı ve kronik hemodiyaliz hastaları ile sağlıklı kişilerin yer aldığı bir başka çalışmada da PAPP-A düzeyleri anlamlı olarak HD grubunda daha yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada PAPP-A’nın uzun dönem HD hastalarında mortalite ve morbiditenin bağımsız belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (99).

Aterosklerozun patofizyolojisi karmaşık bir süreçtir. Bu sürecin başında inflamasyon rol oynar. Sonuçta plak stabilitesi bozulur ve plak kapsülü yırtılır. Patolojik çalışmalarda plak yırtılması ve erozyonunun olduğu alanlarda çok miktarda inflamatuvar hücre gösterilmiştir. Endotel hücre disfonksiyonu sonucu salınan adezyon molekülleri inflamatuvar hücreler ile etkileşime girer. Sonuçta aterosklerotik plak büyür ve oluşan fibröz kapsül matriks yıkımı sonucu zayıflar. Aterosklerozun

patogenezindeki çeşitli moleküller plak kararsızlığını ve yırtılmasını öngörebilir. Bu moleküller ateroskleroz ve klinik durumları için önemli araştırma alanları olmuştur (100). Aterosklerozun yaşla beraber arttığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda, KBY'li hasta grubunun yaş ortalamaları, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Kontrol grubunun yaş ortalaması, KBY'li diğer iki grubun yaş ortalaması ile benzer olsaydı, PAPP-A düzeylerindeki farklılığın yaştan etkilenmeyerek, sadece KBY'deki inflamatuvar sürece bağlı olabileceği öne sürülebilirdi.

Çalışmamızın güçlü yönleri ve sınırlılıklarına baktığımızda, öncelikle PAPP-A ölçümünü etkileyebilecek faktörlere bakmamız gerekmektedir. Çalışmadan çalışmaya bakılan PAPP-A değerleri arasında belirgin farklar vardır. PAPP-A konsantrasyonları arasındaki fark, örnek alma zamanlarındaki farktan dolayı olabileceği gibi, farklı antikor kombinasyonu veya yöntemle de bağlı olabilir. Örneğin, çalışmamızda kullandığımız PAPP-A seviyesini ölçen test ile gebeliğin ilk trimesterinde Down Sendromu taraması için kullanılan test aynıdır. Gebelikte kullanılan bu kitler, PAPP-A'ya bağlı pro-MBP'e özgün antikorlar içermektedir. KBY'deki PAPP-A serbest formda olduğu için, bu testler tarafından saptanamaz. Ayrıca EDTA, PAPP-A molekülünden çinko ve kalsiyum iyonlarını çektiğinden PAPP-A tayini için EDTA'lı tüpler kullanılmamalıdır. Bizim çalışmamızda ise örnekler EDTA'lı biyokimya tüplerine alınmıştır.

Akut koroner sendromlu olgularda ve gebelerde PAPP-A düzeylerinin arttığı bilindiğinden, çalışmamıza gebeler ve AKS'li hastalar dahil edilmedi. Tedavi yöntemlerini karşılaştırmak amacıyla 30 PD, 30 HD ve 30 sağlıklı kontrol grubu eşit sayıda oluşturuldu. KBY'li hastaların yaşlarının birbirine benzer olması sağlandı. Önceki yapılan çalışmalara paralel olarak, KBY'li hastalarda PAPP-A düzeyi normalden yüksek saptandı. KBY'li hastalarda artmış oksidatif stres ve inflamasyon ile ateroskleroz gelişimi hızlandığından sağlıklı kişilere göre kardiyovasküler sisteme ait hastalıklar daha yüksek oranda görülebilmektedir. Çalışmamızın sonucunda hem HD hem de PD tedavisi alan KBY'li hastalarda serum PAPP-A seviyelerinin, böbrek fonksiyonlarındaki değişiklikleri yansıtan bir marker olabileceğini söylemek mümkündür.



Sonuç olarak, yakın zamanda kardiyovasküler olaylarda yeni bir marker olarak tanımlanan PAPP-A seviyeleri diyaliz tedavisi gören KBY hastalarında da yüksek tespit edildi. Bu durumun, bu hastalarda mevcut olabilen subklinik inflamasyonun bir sonucu olabileceği düşünöldü. PAPP-A'nın KBY hastalarında böbrek fonksiyonlarını, oksidatif stresi, inflamasyon durumunu ve ateroskleroz gelişimini gösteren bir marker olarak kullanılabileceği düşünöldü. Ancak bu hipotezin desteklenmesi için daha geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. SONUÇ

Periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarında PAPP-A seviyelerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışmadan elde edilen sonuçlar;

- Periton diyalizi ve hemodiyaliz tedavisi alan grupların PAPP-A seviyeleri ( $8,05 \pm 6,38$  ve  $8,18 \pm 4,47$ ) kontrol grubunun PAPP-A seviyesinden ( $2,68 \pm 1,21$ ) anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ).
- Tüm olguların hesaplanan PAPP-A düzeyleri ile albumin, eritrosit, hemoglobin ve kalsiyum değerleri arasında negatif anlamlı korelasyon saptandı ( $p < 0,001$ ). Nötrofil-lenfosit oranı, ferritin ve diyalize başlama yılı arasında ise pozitif anlamlı korelasyon bulundu ( $p = 0,003$ ,  $p < 0,001$ ,  $p = 0,034$ ).
- Aynı zamanda gruplar arası PAPP-A ve diğer biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyona bakıldı. PAPP-A ile CRP düzeyleri arasında her üç grupta da istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunamadı ( $p > 0,05$ ). PAPP-A ile kalsiyum düzeyleri arasında PD ve kontrol grubunda istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı ( $p < 0,05$ ). Ancak HD grubu için aralarındaki ilişki anlamsız bulundu ( $p > 0,05$ ). PAPP-A ile albümin düzeyleri arasında PD grubunda istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p < 0,05$ ), HD ve kontrol grubunda ise anlamsız bulundu ( $p > 0,05$ ). PAPP-A ile ferritin ve Wbc düzeyleri arasındaki ilişki her üç grupta da istatistiksel olarak anlamsız bulundu ( $p > 0,05$ ). PAPP-A ile diyaliz süresi arasındaki ilişki PD ve HD grubu için anlamsız bulundu ( $p > 0,05$ ).
- Kontrol grubunun fosfor, parathormon, ferritin ve nötrofil-lenfosit oranı ortalamaları hemodiyaliz ve periton diyalizi gruplarına göre anlamlı olarak düşük saptandı ( $p < 0,001$ ). Albumin değerleri ise anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p < 0,001$ ).

## KAYNAKLAR

1. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Çev ed: Sağlık Y) s.1551-66. 15.edisyon, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004.
2. Cristol JP, Canaud B, Rabesandratana H, Gaillard I, Serre A, Mion C: Enhancement of reactive oxygen species production and cell surface markers expression due to haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1994;9:389–394.
3. Stocker W, Grams F, Baumann U, Reinemer P, Gomis-Ruth FX, McKay DB, Bode W: The metzincins-topological and sequential relations between the astacins, adamalysins, serralysins, and matrixins (collagenases) define a superfamily of zinc-peptidases. *Protein Sci* 1995;4: 823–840.
4. Welgus HG, Campbell EJ, Cury JD, Eisen AZ, Senior RM, Wilhelm SM, Goldberg GI: Neutral metalloproteinases produced by human mononuclear phagocytes: Enzyme profile, regulation, and expression during cellular development. *J Clin Invest* 1990;86. 1496–1502.
5. Creemers E, Cleutjens J, Smits J, Daemen M: Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: A new approach to prevent heart failure? *Circ Res* 2001;89: 201–210.
6. Partridge CA, Jeffrey JJ, Malík AB: A 96-kD gelatinase induced by TNF-alpha contributes to increased microvascular endothelial permeability. *Am J Physiol* 1993;265:L438–L447.
7. Lin TM, Halbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S: Characterization of four pregnancy-associated plasma proteins. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:223–236.
8. Overgaard MT, Haaning J, Boldt HB, Olsen IM, Laursen LS, Christiansen M, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L, Conover ChA, Oxvig C: Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein-A and identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibitor. *J Biol Chem* 2000;275:31128–31133.

9. Kristensen T, Oxvig C, Sand O, Moller NP, Sottrup-Jensen L: Amino acid sequence of human pregnancy-associated plasma protein-A derived from cloned cDNA. *Biochemistry* 1994;33: 1592–1598.
10. Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L: Circulating human pregnancy-associated plasma protein-A is disulfidebridged to the proform of eosinophil major basic protein. *J Biol Chem* 1993;268:12243– 12246.
11. Brambati B, Macintosh MCM, Teisner B, Maguiness S, Shrimanker K, Lanzani A, Bonacchi L, Tului L, Chard T, Grudzinskas JG: Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:324–326.
12. Wald NJ, George L, Smith D, Densem JW, Petterson K: Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:407–412.
13. Sinosich MJ: Pregnancy-associated plasma protein A: Fact, fiction and future; in Chapman M, Grudzinskas G, Chard T (eds): *Implantation – Biological and Clinical Aspects*. London, Springer, 1988, pp 45–81.
14. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère- Blandin Ch, Nguyen-Khoa T, Nguyen A T, Zingraff J, Jungers P, Descamps-Latscha B: Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in ureamia. *Kidney Int* 1996;49: 1304–1313.
15. Kalousova M, Zima T, Tesar V, Sulkova S, Fialova L: Relationship between advanced glycoxidation end products, inflammatory markers/ acute phase reactants and some autoantibodies in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl* 2003;63(suppl 84):S62–S64.
16. Kalousova M, Sulkova S, Fialova L, Soukupova J, Malbohan IM, Špac̃ek P, Braun M, Mikulíková L, Forťova M, Horější M, Tesar V, Zima T: Glycoxidation and inflammation in chronic hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18: 2577–2581.

17. Miyata T, Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW: Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: Origin and significance of 'carbonyl stress' in long-term uremic complications. *Kidney Int* 1999;55: 389–399.
18. Schwedler S, Schinzel R, Vaith P, Wanner C: Inflammation and advanced glycation end products in uremia: Simple coexistence, potentiation or causal relationship? *Kidney Int* 2001; 59(suppl. 78):S32–S36.
19. 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.
20. Creemers E, Cleutjens J, Smits J, Daemen M: Matrix metalloproteinase inhibition after myocardial infarction: A new approach to prevent heart failure? *Circ Res* 2001;89: 201–210.
21. Libby P: What have we learned about the biology of atherosclerosis? The role of inflammation. *Am J Cardiol* 2001;88(suppl):3J–6J.
22. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P: Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94: 2493–2503.
23. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE: Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47: 186–192.
24. Bayes-Genis A, Conover ChA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes DR, Virmani, R, O'xvig C, Schwartz RS: Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345:1022–1029.
25. Pisoni R, Remuzzi G. Pathophysiology and Management of Progressive Chronic Renal Failure. *Primer on Kidney Diseases*. 3. Edition., 2001, NKF. Chapter 58: 385-396.
26. Vural A. Kronik böbrek yetmezliği ve tedavisi. Ed: Erikçi S, Baykal Y, İç Hastalıkları Günleri III. s.339-358.GATA Basımevi, Ankara,2002.
27. Türk Nefroloji Derneği, Merkezden Gelen Bilgiler 2014

28. U.S. Renal Data System, USRDS 2015 Annual Data Report(<http://www.usrds.org/>)
29. Türk Nefroloji Derneği-2014 Registry Of The Nephrology, Dialysis And Transplantation In Turkey
30. ERA - EDTA Registry Annual Report 2013
31. Harrison's principles of internal medicine, Fauci AC, Braunwald E, İssebacher KJ(ed) pp.1513-1519 McGraw Hill Inc. 2002.
32. Henrich WL. Malnutrition and İntradialitik parenteral feeding in end-stage renal disease. Wolfson M. Principles and Practice of Dialysis Chapter 30.
33. Akođlu E, Süleymanlar G. Kronik Böbrek Yetersizliği, Temel İ Hastalıkları s. 769-777, Güneş Kitapevi,1996.
34. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy: update 2000. Am J Kidney Dis 2001; 37 [Suppl 1]: S7 S64.
35. Yetkin D, Dalgı N. Üremik toksinler, .Ü. Tıp Fak. Dergisi, 1983; 5(1-2), 93
36. National Heart Lung and Blood Institutes: Morbidity and Mortality Chartbook, Bethesda Md, National Heart Lung and Blood Institute,1996.
37. Mark H, Beers MD, Berkow R, (ev ed: Keklikođlu M.) The Merc Manual, In: genitoüriner hastalıklar (ev: Diren MC), Diyaliz, s.1854. Yüce Yayınları, İstanbul, 2002.
38. Weiner DE, Tıghıouart H, Elsayed E, Griffth L, Salem D, Levey AS, Sarnak, MJ. The Framingham Predictive Instrument in Chronic Kidney Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2007; 50: 217-224.
39. Akpolat T, Utaş C, Süleymanlar G. Nefroloji El Kitabı. 3. Basım; s.328-331, Nobel TıpKitapevi, 2002,İstanbul.
40. Ambalavanan S, Rabetoy G, Cheung A. High efficiency and high flux hemodialysis. In: Schrier R.W. (ed) Atlas of Diseases of the Kidney, Vol.5, pp. 3.1-3.10. Current Medicine, Philadelphia, 1999.
41. Daugirdas Jt, Blake P, Ing T. Diyaliz El Kitabı. 2003 Güneş Kitapevi

42. Sorkin MI, Diaz-Buxo JA: Physiology of peritoneal dialysis. Handbook of Dialysis. Daugirdas JT, Ing TS (ed) s.92-120. Little Brown and Company, Boston,1994.
43. Gokal R, Mallick NP: Peritoneal Dialysis. The Lancet 1999; 353:822-832
44. Sorkin I, Blake GP (çev ed: Bozfakioğlu S.) Periton Diyalizinin Fizyolojisi. In: Daugirdas JT., Blake PG. Ing TS (eds) (çev ed: Bozfakioğlu S.) Diyaliz El Kitabı. 3. Baskı. Ankara Güneş Kitapevi 2003; 281-330.
45. William L, Henrich, M.D.:Principles And Practice Of Dialysis. 2th Edn., 1999;180-234, Wolter Kluwer Company, Philadelphia, London, Tokyo,
46. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (Çev ed: Sağlık Y) s.1551-66. 15.edisyon, Nobel Tıp Kitabevleri, 2004.
47. Guyton A, Hall J: Textbook Medikal Physiology. Hayrunisa Ç,10th Edn, 2001; 1220-1242, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul
48. Arık N: Nefroloji Kitabı. Birinci Baskı, 2001; Deniz Matbacılık, İstanbul
49. Walsh P.C, Retik A.B, Vaughan E.D, Wein A.J: Campbell Urology, 8th Edn.
50. Wolfe R.A., Ashby V.B., Milford E.L., Ojo A.O, Ettenger R.E., Agodoa L.Y., Held P.J., Port F.K., Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N. Engl. J. Med, 1999, 341: 1735-1730.
51. Lin TM, Halbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S, Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins, Am. J. Obstet. Gynecol. 118 (1974) 223–236.
52. Oxvig C, Sand O, Kristensen T, Kristensen L, Jensen LS. Isolation and characterization of circulating complex between human pregnancy associated plasma protein-A and proform of eosinophil major basic protein. Biochim Biophys Acta 1994; 1201: 415-423.
53. Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Jensen LS, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF) dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy associated plasma protein-A. Proc Natl Acad Sci U S A 1999; 96: 3149-3153.

54. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK, Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters, *N. Engl. J. Med.* 341 (1999) 461–467.
55. Conover CA, Kiefer MC, Zapf J, Posttranslational regulation of insulin-like growth factor binding protein-4 in normal and transformed human fibroblasts: insulin-like growth factor dependence and biological studies, *J. Clin. Invest.* 91 (1993) 1129–1137.
56. Parker A, Gockerman A, Busby WH, Clemmons DR, Properties of an insulin-like growth factor-binding protein-4 protease that is secreted by smooth muscle cells, *Endocrinology* 136 (1995) 2470–2476.
57. Giudice LC, Conover CA, Bale L ve ark, Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine regulation of IGF II bioavailability in the placental bed during human implantation, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 87 (2002) 2359–2366.
58. Pilz A, Woodward K, Povey S, Abbott C, Comparative mapping of 50 human chromosome 9 loci in the laboratory mouse, *Genomics* 25 (1995) 139–149.
59. Overgaard MT, Sorensen ES, Stachowiak D, Boldt HB, Kristensen L, Sottrup-Jensen L, et al. Complex of pregnancy-associated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein. Disulfide structure and carbohydrate attachment. *J Biol Chem* 2003; 278: 2106–2117.
60. Boldt HB, Glerup S, Overgaard MT ve ark Definition, expression, and characterization of a protein domain in the N-terminus of pregnancy-associated plasma pro-tein-A distantly related to the family of laminin G-like models, *Protein Expr. Purif.* 48 (2006) 261–273.
61. Byun D, Mohan S, Yoo M ve ark, Pregnancy-associated plasma protein-A accounts for the insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 (IGFBP-4) proteolytic activity in human pregnancy serum and enhances the mitogenic activity of IGF by degrading IGFBP-4 in vitro, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86 (2001) 847–854.



62. Irwin JC, Dsupin BA, Giudice LC, Regulation of insulin-like growth factor-binding protein-4 in human endometrial stromal cell cultures: evidence for ligand-induced proteolysis, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80 (1995) 619–626.
63. Byun D, Mohan S, Kim C ve ark. Studies on human pregnancy-induced insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-4 proteases in serum: determination of IGF II dependency and localization of cleavage site, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85 (2000) 373–381.
64. Boldt HB, Kjaer-Sorensen K, Overgaard MT ve ark. The Lin12-notch repeats of pregnancy-associated plasma protein-A bind calcium and determine its proteolytic specificity, *J. Biol. Chem* 279 (2004) 38525–38531.
65. Resch ZT, Chen BK, Bale LK ve ark. Pregnancy-associated plasma protein A gene expression as a target of inflammatory cytokines, *Endocrinology* 145 (2004) 1124–1129.
66. CA, Chen BK, Resch ZT, Regulation of pregnancy-associated plasma protein-A expression in cultured human osteoblasts, *Bone* 34 (2004) 297–302.
67. Mohan S, Linkhart TA, Jennings JC, Baylink DJ. Identification and quantification of four distinct growth factors stored in human bone matrix, *J. Bone Miner. Res.* 2 (1987) 44–47.
68. Conover CA, Chen BK, Resch ZT, Regulation of pregnancy-associated plasma protein-A expression in cultured human osteoblasts, *Bone* 34 (2004) 297–302.
69. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E, Cyclic AMP induces insulin-like growth factor I synthesis in osteoblast-enriched cultures, *J. Biol. Chem.* 265 (1990) 15353–15356.
70. Mohan S, Bautista CM, Wergedal J, Baylink DJ, Isolation of an inhibitory insulin-like growth factor (IGF) binding protein from bone cell-conditioned medium: a potential local regulatory of IGF action, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86 (1989) 8338–8342.
71. Conover CA, Bale LK, Harrington SC ve ark. Cytokine stimulation of pregnancy-associated plasma protein A expression in human coronary artery

- smooth muscle cells: inhibition by resveratrol, *Am. J. Physiol.* 290 (2006) C183–C188.
72. Chen BK, Leiferman KM, Pittelkow MR ve ark. Localization and regulation of pregnancy-associated plasma protein A expression in healing human skin, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88 (2003) 4465–4471.
  73. Sun IY, Overgaard MT, Oxvig C, Giudice LC. Pregnancy-associated plasma protein A proteolytic activity is associated with the human placental trophoblast cell membrane. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87,5235–5240
  74. Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT ve ark. Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes, *N. Engl. J. Med.* 345 (2001) 1022–1029.
  75. Sangiorgi G, Mauriello, Bonanno AE ve ark. Pregnancy-associated plasma protein-A is markedly expressed by monocyte-macrophage cells in vulnerable and ruptured carotid atherosclerotic plaques, *J. Am. Coll. Cardiol.* 47 (2006) 2201–2211.
  76. Conover CA, Bale LK, Overgaard MT ve ark. Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development, *Development* 131 (2003) 1187–1194.
  77. De Chiara TM, Efstratiadis A, Robertson EJ, A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting, *Nature* 345 (1990) 78–80.
  78. Burns JL, Hassan AB, Cell survival and proliferation are modified by insulin-like growth factor II between days 9 and 10 of mouse gestation, *Development* 128 (2001) 3819–3830.
  79. Bale LK, Conover CA, Disruption of insulin-like growth factor-II imprinting during embryonic development rescues the dwarf phenotype of mice null for pregnancy-associated plasma protein-A, *J. Endocrinol.* 186 (2005) 325–331.
  80. Resch ZT, Simari RD, Conover CA, Targeted disruption of the PAPP-A gene is associated with diminished smooth muscle cell response to insulin-like

growth factor-I and resistance to neointimal hyperplasia following vascular injury, *Endocrinology* 147 (2006) 5634–5640.

81. Van de Velde E, Staquet MR, Breynaert R, Walbaum R, Saint Aubert P, Farriaux JP. Ladescendance des meres trisomiques 21 *J Genet Hum* 1973; 21: 187.
82. Overgaard MT, Boldt HB, Laursen LS ve ark Pregnancy-associated plasma protein-A2 (PAPP-A2), a novel insulin-like growth factor-binding protein-5 proteinase, *J. Biol. Chem.* 276 (2001) 21849–21853.
83. Artavanis-Tsakonas S, Rand MD, Lake RJ, Notch signaling: cell fate control and signal integration in development, *Science* 284 (1999) 770–776.
84. Hourvitz A, Widger AE, Lopes Teixeira Filho F ve ark. Pregnancy-associated plasma protein-A gene expression in human ovaries is restricted to healthy follicles and corpora lutea, *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 85(2000)4916–4920.
85. Miller BS, Bronk JT, Nishiyama T ve ark. Absence of PAPP-A causes delayed fracture healing in mice, in: *Proceedings of the 86th Endocrine Society Meeting, June 16–19, 2004, New Orleans, LA, p. 492*
86. Bischof P, Schindler AM, Obradovic D, Weil A, Faigaux, R, Herrmann W, Sizonenko PC. Endometrial and plasma concentrations of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A). *Brit J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 701–703.
87. Sinosich MJ. Biological role of pregnancy-associated plasma protein-A in human reproduction. 158–183. In: Bischof P, Klooper A (Eds): *Proteins of the Placenta. 5th International Congress on Placental Proteins, Annecy 1984. Karger, Basel, 1985.*
88. Hourvitz A, Widger AER, Filho FLT, Chang RJ, Aashi EY, Erickson GF. Pregnancy-associated plasma protein-A gene expression in human ovaries is restricted to healthy follicles and corpora lutea. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4916–4919.

89. Sinosich MJ. Pregnancy-associated plasma protein-A. Fact, fiction and future. 45—81. In: Chapman M, Grudzinskas G, Chard T (Eds): Im-plantation-Biological and clinical Aspects. Springer Verlag, Berlin— Heidelberg 1988.
90. Bischof P, Schindler AM, Urner F, Mensi N, Herrmann WL, Sizonenko PC. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) concentration in uterine fluid and immunohistochemical localization in the endometrium. *Brit J Obstet Gynaecol* 1984 b;91: 863—869.
91. Smith R, Bischof P, Hughes G, Klopper A. Studies on pregnancy-associated plasma protein A in the third trimester of pregnancy. *Brit J Obstet Gynaecol* 1979; 86: 882—887.
92. Westergaard JG, Teisner B, Grudzinskas JG. Serum PAPP-A in normal pregnancy: Relationship to fetal and maternal characteristics. *Arch Gynecol* 1983 a; 233: 211 —215.
93. Pedersen J.F, Sorensen S, Ruge S. Human placental lactogen and pregnancy-associated plasma protein A in first trimester and subsequent fetal growth. *Acta Obstet Gynecol* 1995; 74: 505—508
94. Wald NJ & Hacksaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first trimester screening for Down's syndrome. *Prenatal Diagnosis* 1997; 17: 821-829.
95. Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V: Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. *Kidney Int* 2001;59(suppl78):S108—S113.
96. Kalousova' M, Zima T, Tesar' V, Lachmanova' J: Advanced glycation end products and advanced oxidation protein products in hemodialyzed patients. *Blood Purification*, 2002;20: 531—536.
97. Miyata T, Sugiyama S, Saito A, Kurokawa K: Reactive carbonyl compounds related uremic toxicity ('carbonyl stress'). *Kidney Int* 2001; 59(suppl 78):S25—31.
98. Fialova L et al. Relationship of pregnancy-associated plasma protein-a to renal function and dialysis modalities. *Kidney Blood Press Res.* 2004;27(2):88-95. Epub 2004 Jan 23

99. Kalousova et al. Pregnancy-Associated Plasma Protein A as an Independent Mortality Predictor in Long-Term Hemodialysis Patients. *Kidney Blood Press Res* 2012; 35:192–201
100. Koenig W and Khuseyinova N. Biomarkers of atherosclerotic plaque instability and rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 15-26.

