

Renal Transplantasyon Sonrası Erken Dönemde İnflamatuar Marker Olarak B-2 Mikroglobulin ve Pentraksin Kullanımı

Use of B-2 Microglobulin and Pentraxin as an Inflammatory Marker in the Early Post-Renal Transplantation Period

Mustafa Gürkan Yenice¹, Serdar Karadağ¹, Ubeyd Sungur¹, Fatih Gökhan Akbay², Kamil Gökhan Şeker³, Ahmet Faysal Güler¹, Alev Kural⁴, Süheyla Apaydın², Ali İhsan Taşçı¹

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³ Muş Devlet Hastanesi, Muş

⁴ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya, İstanbul



Geliş tarihi (Submitted): 23.01.2019

Kabul tarihi (Accepted): 17.07.2019

Yazışma / Correspondence

Ubeyd Sungur

SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tevfik Sağlam Caddesi No:11 Zuhuratbaba, Bakırköy 34147 İstanbul / Türkiye
E mail: ubeydsungur@gmail.com
Tel: +90 212 414 71 71
Fax: +90 212 414 64 99

ORCID

M.G.Y. 0000-0002-5813-3565
S.K. 0000-0002-1420-4536
U.S. 0000-0002-8910-9859
F.G.A. 0000-0002-4263-1391
K.G.S. 0000-0003-4449-9037
A.F.G. 0000-0003-0320-7843
A.K. 0000-0003-1459-4316
S.A. 0000-0001-6224-405X
A.I.T. 0000-0002-6943-6676



Bu eser Creative Commons Atf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

Özet

Amaç: Kronik böbrek hastalığında böbrek nakil alıcılarında inflamasyon belirteci olarak en sık kullanılan biyomarker CRP olmuş, renal fonksiyonlar ise kreatinin düzeyleri ile takip edilmiştir. Bu çalışmada inflamatuvar belirteç olarak B2 mikroglobulin ve pentraksin seviyelerinin renal transplant yapılan hastalarda erken dönemdeki seyrini kaydettik ve inflamasyon belirteci olarak kullanılabilirliğini belirlemeyi amaçladık

Gereç ve Yöntemler: Çalışma Ocak-Haziran 2017 tarihleri arasında canlı donörlerden böbrek nakli yapılan 23 yetişkin hasta ile yapılan prospektif bir gözlem çalışmasıdır. Hastaların demografik özellikleri, transplantasyon sonrası ilk gün, 3.gün, 7.gün ve 30.gün kan örnekleri alınarak biyokimya parametreleri ve inflamasyon belirteçleri çalışıldı.

Bulgular: Çalışmamıza alınan 23 hastanın 18'i (%78) transplantasyon öncesi diyaliz programındaydı, 5 hasta (% 22) ise preemtif diyaliz aldı. Laboratuvar çalışmalarda B2 Mikroglobulin seviyelerinde postoperatif ilk gün 3. Gün ve 7.gün anlamlı düşüşler ($p<0,05$) izlenmekle beraber 1.hafta ile 1.ay arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Kreatinin seviyeleri ise 3.günde ilk güne göre anlamlı olarak düştüğü izlenirken 1.hafta ve 1.ayda ise anlamlı değişim göstermedi. B2 mikroglobulin ile kreatinin arasında postop 0.gün ile 3.gün, 7.gün ve 1.ayda anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p<0,05$). Pentraksin ve CRP seviyeleri ise 3.günde ilk güne göre anlamlı olarak yükseldi sonrasında 7.gün ve 1.ayda anlamlı olarak düştü ($P<0,05$). Ancak Pentraksin değişimleri ile CRP değişimleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Sonuç: Böbrek transplant alıcılarında infla-

Abstract

Objective: CRP was the most commonly used marker of inflammation in renal transplant recipients in chronic renal disease, and renal functions were monitored with creatinine levels. In this study, we recorded the early course of B2 microglobulin and pentraxin levels as inflammatory markers in renal transplant patients and aimed to determine its usefulness as markers of inflammation.

Materials and Methods: This is a prospective observation study of 23 adult patients who underwent renal transplantation from living donors between January and June 2017. Demographic characteristics, blood samples, biochemical parameters and inflammation markers were studied on the first day, 3rd day, 7th day and 30th day after transplantation.

Results: 18 (78%) of the 23 patients included in our study were in the pre-transplant dialysis program and 5 (22%) received preemptive dialysis. There were significant decreases in B2 microglobulin levels on the first postoperative day on the 3rd day and 7th day ($p<0,05$), but no significant difference was found between the 1st week and the first month ($p>0,05$). Creatinine levels decreased significantly on the third day compared to the first day. There was a significant positive correlation between B2 microglobulin and creatinine at postoperative day 0, day 3, day 7 and month 1 ($p<0,05$). Pentraxine and CRP levels increased significantly on the third day compared to the first day, then decreased significantly on the 7th day and the first month. ($P<0,05$) However, there was no significant correlation between pentraxin changes

masyonun erken dönemde belirlenmesi greft rejeksiyonu riski açısından önemlidir. Greft rejeksiyonu açısından ve renal fonksiyonların değerlendirilmesinde yeni belirteçler olarak B2 mikroglobulin ve Pentraksin seviyeleri kullanılabilir ancak bu konuda daha geniş hasta sayıları ile yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: B2-mikroglobulin, inflamasyon, pentraksin, transplantasyon

and CRP changes.

Conclusion: Early detection of inflammation in renal transplant recipients is important for the risk of graft rejection. B2 microglobulin and pentraxin levels may be used as new markers for graft rejection and renal function evaluation, but randomized controlled trials with larger patient numbers are needed.

Keywords: B2-mikroglobulin, inflammation, pentraxin, transplantation

GİRİŞ

Kronik böbrek hastalığı, artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilendirilen kronik inflamasyonla karakterize bir hastalıktır. Bu kronik inflamasyonun belirteçleri artan C-reaktif protein, IL-6, fibrinojen ve azalan albümin olarak bilinmektedir [1].

Kronik Böbrek Hastalığında inflamasyonun sebepleri multifaktöriyeldir. Günümüze dek inflamatuvar durumun değerlendirilmesinde en sık kullanılan biyomarker CRP olmuştur. Böbrek transplant alıcılarında inflamasyonun erken dönemde belirlenmesi greft rejeksiyonu riski açısından önemlidir. Farelerde renal transplantasyon sonrasında TNF-alfa IL-6 ve IL-21 düzeylerinde anlamlı düşüşler izlenmiştir[2]. Fakat transplantasyon sonrasında inflamasyonun etkilerinin greft fonksiyonu üzerine etkileri bilinmemektedir. İnflamatuvar belirteçlerin akut rejeksiyon ve greft yetmezliğinde marker olarak kullanılması araştırılmaktadır.

B2-Mikroglobulin (b2M), tüm çekirdekli hücrelerde bulunan, MHC- I molekülünün küçük bir alt birimidir [3]. Yüksek serum b2M düzeyleri, hem lenfomada hem de kronik hemodiyalizde mortaliteyi gösterir [4]. Dolaşan b2M, neredeyse sadece böbrek tarafından temizlenir, glomerüller tarafından serbestçe süzülür ve proksimal tüplerde yeniden emilir ve metabolize edilir, böylelikle kandaki b2M konsantrasyonu, glomerüler filtrasyon hızının (GFR) bir ölçüsü olarak önerilmiştir [5,6].

Başarılı böbrek nakli, b2M seviyelerinde önemli bir düşüşle sonuçlanır, ancak geciken bir düşüş veya transplantasyondan sonra artan seviyeler, sitomegalovirüs enfeksiyonu ve transplant sonrası lenfoproliferatif hastalık dahil olmak üzere akut red veya inflamasyonun bir belirteci olarak işlev görebilir [7,8,9,10].

Pentraksinler, akut immünolojik cevaplarda rol oynayan bir grup multimerik proteindir. Kısa pentraksinler (CRP ve amiloid P proteini), IL-6 gibi enflamatuvar sinyallere cevap olarak karaciğer tarafından sentezlenir. Pentraxin 3 (PTX-3), uzun pentraksinlerin prototipidir (moleküler ağırlık, 440 kDa) ve vasküler endotel hücreleri, düz kas hücreleri, makrofajlar, adipoz doku ve karaciğer dahil olmak üzere çeşitli organ ve dokulardaki enflamatuvar sinyallere yanıt olarak üretilir [11]. Renal proksimal tübüler hücrelerde, fibroblastlarda ve mesanjial hücrelerde bulunur ve opsonizasyonu, apoptotik cisimlerin bozulmasını ve kompleman kaskadı aktivasyonunu uyarır. Protein PTX-3 doğrudan hastalık aktivitesini yansıtabilir [12]. Yapılan çalışmalarda CRP ve PTX-3 arasındaki korelasyonun zayıf olduğu ve anlamlı olmayabileceği belirtilmiştir [13,14]. Diyaliz hastalarında, PTX-3 seviyeleri yükselir ve yükselen PTX-3 albuminüri, endotel disfonksiyonu ve mortalite ile ilişkilidir [15,16]. Bu çalışmada böbrek transplant alıcılarında inflamasyonda büyük rol oynayan PTX-3 ve B2 mikroglobulin seviyelerini, bu markerların CRP ve kreatinin ile korelasyonunu ve son olarak da böbrek transplant alıcılarında postoperatif erken dönemki seviyelerini araştırmayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız Ocak-Haziran 2017 tarihleri arasında canlı donörlerden böbrek nakli yapılan 23 yetişkin hasta ile yapılan prospektif bir gözlem çalışmasıdır. Yazılı hasta onamı çalışmaya katılan tüm hastalardan alınmıştır. 18 - 80 yaşları dışındaki hastalar, kronik enflamasyon, kronik karaciğer hastalığı, böbrek nakli öyküsü, malignite ve aydınlatılmış onamın bulunmadığı hastalar çalışma dışında bırakıldı. Hasta yaşı, cinsiyet, primer böbrek hastalığı (nefroskleroz, kronik glomer-

ülonefrit, kronik pyelonefrit, otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı, amiloidoz, böbrek taşı hastalığı, ürolojik problemler ve bilinmeyen), komorbidite (hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara öyküsü ve tıbbi tedavi) verileri kaydedildi. Nakil öncesi vücut kitle indeksi ölçüldü. Nakil sonrası 1 ay boyunca meydana gelen komplikasyonlar kaydedildi. Hastalardan böbrek nakli operasyonundan hemen sonra postoperatif ilk gün, 3.gün, 7.gün ve 1.ayda serum ve plazma örnekleri alındı. Numuneler glikoz, üre, kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, kalsiyum, alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, total protein, albumin, lökosit sayısı, hemoglobin, hematokrit, trombosit sayımı, B2 mikroglobulin ve Pentraxin-3 seviyeleri ölçüldü. CRP seviyeleri bir türbidimetrik yöntemle ölçüldü.

Santrifüj yoluyla elde edilen plazma, analize kadar -80°C 'de saklandı. Plazma örneklerinde PTX-3 konsantrasyonları, üreticinin ayrıntılı talimatlarına göre ticari olarak temin edilebilen kitler (R&D Systems, Inc., MN, ABD'den Quantikine ELISA) kullanılarak ELISA ile ölçüldü. BN II sisteminde immünonefelometri ile insan serumunda β 2-Mikroglobulinin kantitatif tayini için in vitro diagnostik reaktif kullandık. (Siemens Healthcare Diagnostics Inc Newark, DE 19714 ABD)

İstatiksel Analiz

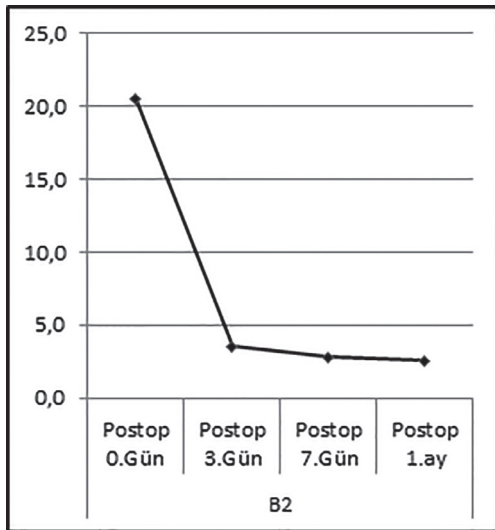
Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama,

standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Bağımlı nicel verilerin analizinde wilcoxon testi kullanıldı. Korelasyon analizinde spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

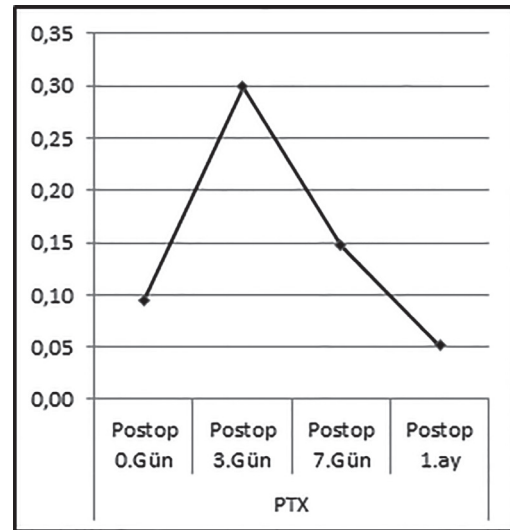
Sonuçlar

Çalışmamıza alınan 23 hastanın 18'i (%78) transplantasyon öncesi diyaliz programındaydı, 5 hasta (% 22) ise preemptif diyaliz aldı (Tablo 1). 20 hastada postoperatif komplikasyon görülmezken, 3 hastada ise akut selüler rejeksiyon görüldü. 1 hastada insizyon bölgesinde hematoma gelişti. Laboratuvar çalışmalarında B2 Mikroglobulin seviyelerinde postoperatif ilk gün 3. Gün ve 7.gün anlamlı düşüşler ($p<0,05$) izlenmekle beraber 1.hafta ile 1.ay arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Şekil 1). Kreatinin seviyeleri ise 3.günde ilk güne göre anlamlı olarak düşmüş 1.hafta ve 1.ayda ise anlamlı değişim göstermemiştir. B2 mikroglobulin ile kreatinin arasında postop 0.gün ile 3.gün, 7.gün ve 1.ayda anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p< 0,05$) (Tablo 2).

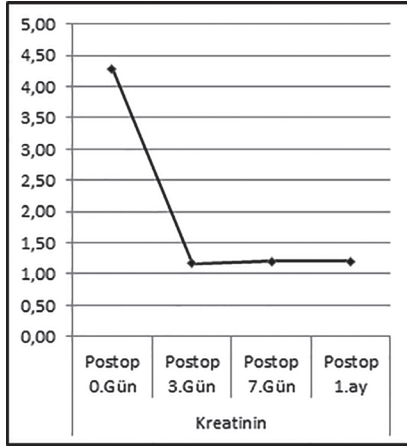
Pentaksin ve CRP seviyeleri ise 3.günde ilk güne göre anlamlı olarak yükselmiş sonrasında 7.gün ve 1.ayda anlamlı olarak düşmüştür. ($P< 0,05$) (Şekil 2 ve 3) Ancak PTX değişimleri ile CRP değişimleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.



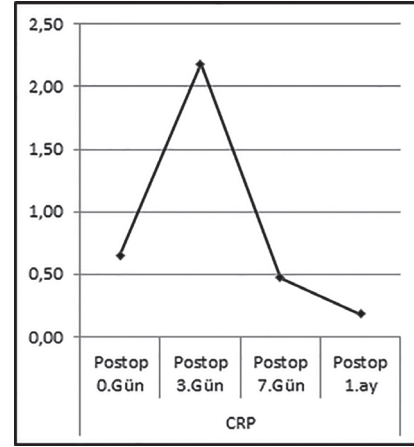
Şekil 1. B2-Mikroglobulin Seyri



Şekil 2. Pentraxin Seyri



Şekil 3. Kreatinin Seyri



Şekil 4. CRP Seyri

Tablo 1. Demografik Bilgiler

Hasta Özellikleri	Değerler
Yaş	40,8 ± 11,0 (23-58)
Cinsiyet (k/e)	13 (% 56.5) / 10 (% 43.5)
BMI	23,5 ±4,5 (17-32)
Sigara	9 (%39.1)
Primer Böbrek Hastalığı	
• Hipertansiyon	5
• Kronik Glomerülonefrit	4
• Diyabetik Nefropati	2
• Amiloidoz	1
• Otozomal Dominant Polikistik Böbrek Hastalığı	2
• Diğer	4
• Bilinmeyen	5

Tablo 2. Laboratuvar Değerlerin Değişim İstatistiği

	PTX		Kreatinin		CRP		WBC	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Postop 0.Gün/3.Gün Değişim								
B2	0.023	0.918	0.702	0.000	-0.114	0.603	0.000	0.998
PTX			-0.272	0.209	0.411	0.051	0.458	0.028
Kreatinin					-0.147	0.503	-0.128	0.560
CRP							0.096	0.663
Postop 0.Gün/7.Gün Değişim								
B2	0.156	0.476	0.600	0.002	-0.032	0.886	0.050	0.821
PTX			-0.422	0.045	0.205	0.347	0.005	0.982
Kreatinin					-0.068	0.757	-0.077	0.728
CRP							0.314	0.145
Postop 0.Gün/30.Gün Değişim								
B2	-0.031	0.888	0.526	0.010	0.194	0.375	-0.048	0.828
PTX			-0.135	0.539	0.029	0.894	-0.288	0.183
Kreatinin					-0.308	0.153	-0.033	0.882
CRP							-0.023	0.918

Spearman Korelasyon

TARTIŞMA

Böbrek nakli sonrası hastalarda enflamasyonu kesin olarak ölçebilecek belirteçlere ihtiyaç bulunmaktadır. PTX-3 proteini, kronik böbrek hastalığı olan ve endotel disfonksiyonu, malnütrisyon, proteinüri ve artmış mortalite ile ilişkili olabilen hastalarda yükseltilen inflamatuvar bir belirteçtir [15,16]. Serum b2M düzeyleri, böbrek fonksiyonu kronik böbrek hastalığında düştüğünde yükselir. Genel popülasyonda veya kronik böbrek hastalığı olan hastalarda yapılan birçok çalışmada, b2M'nin doğrudan ölçülen GFR ile serum kreatinininden daha güçlü bir şekilde korele olduğu bulunmuştur [4]. Nakil alıcılarında serum b2M'yi GFR ile karşılaştıran sınırlı veriler bulunmaktadır. Risch ve arkadaşlarının yaptığı çalışma posttransplantasyon 6.yılda 30 transplant alıcısı ile yapılmış ve serum b2M ile GFR arasındaki korelasyon kreatinin ile GFR arasındaki korelasyondan daha yüksek saptanmıştır [17]. Serum b2M'yi kreatinin klirensi veya eGFR ile karşılaştıran diğer çalışmalarda benzer değerler bildirilmiştir [18]. Başarılı böbrek nakli sonrasında b2M seviyelerinde önemli bir düşüş izlenir. Geciken düşüş veya transplantasyon sonrası artan seviyeler, sitomegalovirüs enfeksiyonu ve lenfoproliferatif hastalık dahil olmak üzere akut red veya enflamasyonun bir belirteci olarak işlev görebileceği düşünülmektedir [8]. Yapılan çalışmalarda yüksek serum b2M seviyelerinin allograftta filtrasyonun yetersiz olduğunu serum kreatinininden daha iyi gösterebileceği belirtilmiştir. Bunun yanında bu yüksek seviyelerin inflamasyona sekonder olabileceği belirtilmiştir [19]. Genel olarak yapılan çalışmalarda transplantasyon sonrası geç dönem değerler karşılaştırılmasına karşın çalışmamızda ise erken dönem b2M seviyelerini araştırdık ve b2M seviyelerinin 0.gün 3.gün ve 7.günde anlamlı olarak düşüş gösterdiği, 1.ay ile 1.hafta arasında ise anlamlı değişim olmadığını, b2M değişimlerinin kreatinin değişimleri ile anlamlı korelasyon gösterdiğini saptadık.

Yoğun bakım ünitelerindeki kritik hastalardaki PTX-3 düzeyleri, enfeksiyon ve hastalığın ciddiyeti ile ilişkilidir. PTX-3, enfeksiyon ve inflamasyonla oluşan doku hasarının derecesini belirlemede CRP'den daha iyi bir parametre olabilmektedir [13]. Üremik hastalarda, IL-6 ve PTX-3 arasındaki ilişki IL-6 ve CRP ara-

sındaki ilişkiden daha güçlüdür [15]. Çalışmamızda CRP seviyeleri ile PTX-3 seviyeleri arasındaki değişim eğrileri birbirine benzer olsa da istatistiksel analizde değişimler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. PTX-3 proteini, endotoksemi, sepsis ve diğer inflamatuvar veya enfeksiyöz durumlar sırasında <2 ng / mL'den 200 ila 800 ng / mL'ye yükselen seviyeleri olan bir akut faz reaktanıdır. CRP'den önce zirve seviyesine ulaşır ve bu çalışmalarda PTX-3 ile CRP arasında bir korelasyon olmadığını açıklayabilir [13,14]. PTX-3 üretimi için ana uyarıcı IL-6'dır ve PTX-3 ile diğer inflamatuvar belirteçler arasında bir korelasyon olmaması, immünoşüpresif ilaçlar ile ilişkili olabilir. Glukokortikoid hormonları, miyeloid dendritik hücrelerde PTX-3 üretimini inhibe eden ve fibroblastlar ve endotelial hücrelerde PTX-3 üretimini artıran PTX-3 üzerinde çift etkiye sahiptir. Mononükleer hücreler ve dendritik hücre, PTX-3 üretiminin ana kaynağıdır [20]. Bu nedenle, kortikosteroid tedavisi başlatıldığında ve böbrek nakli yapıldığında, lenfosit tükenmesi nedeniyle PTX-3 üretimi düşebilir ve cerrahi travmanın neden olduğu endotel hasarı nedeniyle artabilir. Ayrıca, allograft reddinin PTX-3 seviyeleri üzerindeki etkisi, bu çalışmada akut rejeksiyon olan hasta sayısının az olması nedeniyle bilinmemektedir. Daha önce yapılan bir çalışma, renal parankim içindeki PTX-3 ekspresyonunun akut rejeksiyon epizotları sırasında artabileceğini göstermiştir [21]. PTX-3 seviyeleri ile diğer immünoşüpresif ilaçlar arasındaki ilişki bilinmemektedir. Sitokinler IL-6 ve TNF- α iltihaplanmada önemlidir. Bu nedenle, PTX-3 ile bu belirteçler arasında bir korelasyon bulunmaması, böbrek nakli sonrası hastalarda PTX-3'ün inflamatuvar durum belirteci olarak yararlı olamayacağını göstermektedir. HsCRP'nin ölçümü PTX-3'ten daha faydalı olabilir ve böbrek nakli sonrası PTX-3 üretimini etkileyen faktörleri belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

SONUÇ

Kronik Böbrek Hastalığında inflamasyonun birçok sebebi vardır ve günümüze dek inflamatuvar durumun değerlendirilmesinde en sık kullanılan biyomarker CRP olmuştur. Transplantasyon sonrası renal fonksiyonlar ise kreatinin ile takip edilir. Böbrek transplant alıcılarının-

da inflamasyonun erken dönemde belirlenmesi greft rejeksiyonu riski açısından önemlidir. Greft rejeksiyonu açısından ve renal fonksiyonların değerlendirilmesinde yeni belirteçler olarak B2 mikroglobulin ve Pentraksin seviyeleri kullanılabilir ancak bu konuda daha geniş hasta sayıları ile yapılacak randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2006;47(1):139-148.
2. Cicora F, Roberti J, Lausada N, et al. Immunosuppression in kidney donors with rapamycin and tacrolimus. Proinflammatory cytokine expression [in Spanish]. *Medicina (B Aires)*. 2012;72(1):3-9.
3. Woitas RP, Stoffel-Wagner B, Poege U et al. Low-molecular weight proteins as markers for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2001; 47: 2179–2180.
4. Cheung AK, Rocco MV, Yan G et al. Serum beta-2 microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 546–555.
5. Bianchi C, Donadio C, Tramonti G et al. Reappraisal of serum beta2-microglobulin as marker of GFR. *Ren Fail* 2001; 23: 419–429.
6. Donadio C, Lucchesi A, Ardini M et al. Cystatin C, beta 2-microglobulin, and retinol-binding protein as indicators of glomerular filtration rate: comparison with plasma creatinine. *J Pharm Biomed Anal* 2001; 24: 835–842.
7. Bernier GM, Post RS. 2-Microglobulin. A marker of renal homograft survival. *Transplantation* 1973; 15: 176–179.
8. Poge U, Gerhardt T, Bokenkamp A et al. Time course of low molecular weight proteins in the early kidney transplantation period—influence of corticosteroids. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2858–2863.
9. Matos AC, Durao MS Jr., Pacheco-Silva A. Serial beta-2 microglobulin measurement as an auxiliary method in the early diagnosis of cytomegalovirus infection in renal transplant patients. *Transplant Proc* 2004; 36: 894–895.
10. Sasaki TM, Pirsch JD, D'Alessandro AM et al. Increased beta 2- microglobulin (B2M) is useful in the detection of post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD). *Clin Transplant* 1997; 11: 29–33.
11. Mantovani A, Garlanda C, Bottazzi B, et al. The long pentraxin PTX3 in vascular pathology. *Vascul Pharmacol* 2006;45:326- 330.
12. Boehme M, Kaehne F, Kuehne A, et al. Pentraxin 3 is elevated in haemodialysis patients and is associated with cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2224-2229.
13. Muller B, Peri G, Doni A, et al. Circulating levels of the long pentraxin PTX3 correlate with severity of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2001;29:1404-1407.
14. Kovacs A, Tornvall P, Nilsson R, Tegnér J, Hamsten A, Björkegren. Human C-reactive protein slows atherosclerosis development in a mouse model with human-like hypercholesterolemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:13768-13773.
15. Tong M, Carrero JJ, Qureshi AR, et al. Plasma pentraxin 3 in patients with chronic kidney disease patients: associations with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:889-897.
16. Suliman ME, Qureshi AR, Carrero JJ, et al. The long pentraxin PTX- 3 in prevalent hemodialysis patients: associations with comorbidities and mortality. *QJM* 2008;101:397-405.
17. Risch L, Blumberg A, Huber AR. Assessment of renal function in renal transplant patients using cystatin C. A comparison to other renal function markers and estimates. *Ren Fail* 2001; 23: 439–448.
18. Akbas SH, Yavuz A, Tuncer M et al. Serum cystatin C as an index of renal function in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 2004; 36: 99–101.
19. Andriy V. Trailin, Marina V. Pleten, Tatiana I. Ostapenko, Nadiia F. Iefimenko, and Olexander S. Nikonenko, “High Serum Level of β 2-Microglobulin in Late Posttransplant Period Predicts Subsequent Decline in Kidney Allograft Function: A Preliminary Study,” *Disease Markers*, vol. 2015, Article ID 562580, 10 pages, 2015.
20. 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.
21. Imai N, Nishi S, Yoshita K, et al. Pentraxin-3 expression in acute renal allograft rejection. *Clin Transplant* 2012;26:25-31.