

**T. C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLANLARDA SERUM
PROPROTEİN KONVERTAZ SUBTİLİSİN/ KEKSİN
TIP 9 DÜZEYİNİN ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE
SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ İLE İLİŞKİSİ**

DR. AHMET AVCI

**İÇ HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. BARIŞ ESER**

**ÇORUM
2025**

**T. C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞI OLANLARDA SERUM
PROPROTEİN KONVERTAZ SUBTİLİSİN/ KEKSİN
TIP 9 DÜZEYİNİN ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE
SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ İLE İLİŞKİSİ**

DR. AHMET AVCI

**İÇ HASTALIKLARI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. BARIŞ ESER**

**ÇORUM
2025**

Yardımcı araştırmacı

Dr. Öğr. Üyesi Mücahit Yetim

Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı



T.C.
HİTİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan: Doç. Dr. İbrahim DOĞAN

Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Üye: Doç. Dr. Barış ESER

Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Üye: Doç. Dr. Murat DOĞAN

Hitit Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Bu tez, Fakülte Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Özgür YAĞAN
Dekan

I.TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübeleriyle mesleki gelişimimde büyük katkıları olan değerli hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlarken bana yol gösteren, desteğini ve bilgilerini esirgemeyen, tecrübelerini benimle paylaşan değerli danışman hocam Doç. Dr. Barış ESER'e, tekrar en samimi teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca beraber çalıştığım hem zevkli hem de yorucu zamanlar paylaşarak dostluklar edindiğim tüm asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Çalışmamın hastaların kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Mücahit Yetim'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez sürecinde desteklerini esirgemeyen hemodiyaliz ve periton diyaliz üniteleri sağlık personeline ayrıca teşekkür ederim.

Laboratuvar çalışmalarında her türlü desteği sağlayarak yardımını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Hüseyin KAYADİBİ'ne teşekkür ederim.

Bana her zaman destek olan, mutlu ve üzüntülü günlerimde yanımda olan manevi desteğini esirgemeyen aileme şükranlarımı sunarım.

Bu çalışma Hitit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından
TIP19004.24.002 numaralı proje olarak desteklenmiştir.

II.İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR	V
II. İÇİNDEKİLER	VI
III. ÖZET	VIII
IV. ABSTRACT	IX
V. KISALTMALAR	X
VI. TABLO LİSTESİ	XII
VII. ŞEKİL LİSTESİ	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı	3
2.1.1. Tanımı ve Evreleme	3
2.1.2. Etyoloji	5
2.1.3. Epidemiyoloji	6
2.1.4. Patofizyoloji	6
2.1.5. Klinik Bulgular	7
2.1.6. Kronik Böbrek Hastalığının Komplikasyonları	9
2.1.7. Tedavi	10
2.1.7.1. Predispozan Nedenlerin Tedavisi	10
2.1.8. Son Dönem Böbrek Yetmezliği	10
2.1.9. Diyaliz	11
2.2. Kronik böbrek hastalığı ve Kardiyovasküler hastalık ilişkisi	14
2.3 Kronik böbrek hastalığı ve Endotel disfonksiyonu ilişkisi	16
2.4. Proprotein konvertaz substilisin/keksin tip 9	18

3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	42
7. KAYNAKLAR.....	43
8. TEZ ETİK KURUL ONAM FORMU	56
9. BİLİMSEL ÇALIŞMA İZİN FORMU	59



III.ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, serum PCSK9 değerlerinin kronik böbrek hastalığı olanlarda subklinik ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile ilişkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve yöntem: Bu klinik kesitsel çalışmaya 20 yaş üstü toplam 127 katılımcı hemodiyaliz tedavisi uygulanan (HD) (n=30), sürekli periton diyaliz tedavisi uygulanan (PD) (n=36), evre 3-4 KBH (n=31), KBH olmayan kontrol grubu (n=30) katılımcı] dahil edildi. Ekokardiyografi ile ED için akış aracılı dilatasyon (FMD), sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (SVDD) için endotelial deselerasyon zamanı (EDT) ve subklinik ateroskleroz ölçümü için karotis intima media kalınlığı (KİMK) bakıldı. Eş zamanlı PCSK9 ölçümleri için kan örnekleri alındı.

Bulgular: Araştırmaya katılan 122 katılımcının 30'u (%24,5) kontrol gurubu, 31'i (25,4) evre 3-4 kbh hastaları grubu, 31'i (25,4) periton diyalizi grubu, 30'u (%24,5) hemodiyaliz hastaları grubu oluşturmaktaydı. Araştırma grupları arasında FMD BASE ve FMD HİPEREMİ arasında anlamlı fark saptanmasa da; FMD oran anlamlı olarak bulundu (P değerleri sırası ile; 0,552; 0,435; 0,001). KİMK gruplar arasında anlamlı fark bulundu (ikiside $0 < 0,001$). SVDD) gösteren parametrelerden E/e' anlamlı olarak farklı bulundu(P:0,009).

Sonuç: Kronik böbrek hastalarında endotel disfonksiyonu ve subklinik ateroskleroz sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Ancak PCSK9 korelasyonunda anlamlı fark saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Proprotein konvertaz subtilisin/ keksin tip 9, kronik böbrek hastalığı, endotel disfonksiyonu, subklinik ateroskleroz

IV.ABSTRACT

Objective: This study aims to investigate the relationship between serum PCSK9 values and subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease.

Materials and methods: A total of 127 participants over the age of 20 those receiving hemodialysis (HD) (n=30), those receiving continuous peritoneal dialysis (PD) (n=36), stage 3-4 CKD (n=31), and non-CKD control group (n=30) participants] were included in this clinical cross-sectional study. Flow-mediated dilatation (FMD) for ED, endothelial deceleration time (EDT) for left ventricular diastolic dysfunction (LVDD), and carotid intima media thickness (CIMT) for subclinical atherosclerosis were measured by echocardiography. Blood samples were taken for simultaneous PCSK9 measurements.

Results: Of the 122 participants who participated in the study, 30 (24.5%) were in the control group, 31 (25.4) in the stage 3-4 CKD patient group, 31 (25.4) in the peritoneal dialysis group, and 30 (24.5%) in the hemodialysis patient group. Although no significant difference was found between the study groups in FMD BASE and FMD HYPEREMIA; FMD ratio was found to be significant (P values, respectively; 0.552; 0.435; 0.001). A significant difference was found between the CIMT groups (both $P < 0.001$). E/e', one of the parameters indicating LVDD was found to be significantly different ($P:0.009$).

Conclusion: There was a statistically significant difference in endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in chronic kidney disease patients compared to the healthy group. However, no significant difference was found in PCSK9 correlation.

Keywords: Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, chronic kidney disease, endothelial dysfunction, subclinical atherosclerosis

V.KISALTMALAR

ABH	:Akut Böbrek Hasarı
ACE	:Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ALP	:Alkalen Fosfataz
APD	:Aletli Periton Diyalizi
ADMA	:Asimetrik dimetilarginin
BUN	:Kan Üre Azotu
Ca	:Kalsiyum
CRP	:C- Reaktif Protein
hsCRP	:Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
CREDIT	:Chronic Renal Disease in Turkey
DM	:Diabetes Mellitus
EKO	:Ekokardiyografi
ED	:Endotel Disfonksiyonu
eNOS	:Endotelyal nitrik oksit sentaz
FMD	: Flow Mediated Dilation
GFH	:Glomerüler Filtrasyon Hızı
Hb	:Hemoglobin
HD	:Hemodiyaliz Tedavisi
HT	:Hipertansiyon
HDL-K	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol
K	:Potasyum
KAH	:Koroner Arter Hastalığı
KIMK	:Karotis intima media kalınlığı
KBH	:Kronik Böbrek Hastalığı
KBH-MKB	:Kronik Böbrek Hastalığı – Mineral ve Kemik Bozukluğu
KDIGO	:Kidney Disease Improving Global Outcomes
KKB	:Kalsiyum Kanal Blokörü

Kre	:Kreatinin
KÜO	:Karışık Üremik Osteodistrofi
KVH	:Kardiyovasküler Hastalık
LDL-K	:Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol
LDL-R	:Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol reseptörü
Na	:Sodyum
NARC-1	:Neural apoptosis regulated convertase 1
NKF/DOQI	:National Kidney Foundation Kidney/Dialysis Outcome Quality
NSAİİ	:Nonsteroid Antiinflamatuvarlar İlaçlar
NO	:Nitrik oksit
P	:Fosfor
PCSK9	:Proprotein konvertas subtilisin/keksin tip9
PD	:Periton Diyaliz Tedavisi
PO4	:Fosfat
PTH	:Parathormon
RAAS	:Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
RRT	:Renal replasman tedavisi
RRT	:Renal Replasman Tedavisi
SAPD	:Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
SDBY	:Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SSS	:Santral Sinir Sistemi
TND	:Türk Nefroloji Derneği
UF	:Ultrafiltrasyon
VKİ	:Vücut Kitle İndeksi
WBC	:Lökosit

VI.TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri.....	3
Tablo 2. Kronik böbrek hastalığı evreleme	4
Tablo 3. Albüminüri kategorileri	5
Tablo 4. Kronik böbrek hastalığında görülen bulgular	9
Tablo 5: Kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler risk faktörleri.....	16
Tablo 6. Araştırma grupları arasında demografik özelliklerinin ve ek hastalık durumlarının karşılaştırılması.....	29
Tablo 7. Araştırma grupları arasında laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 8. Araştırma grupları arasında FMD, KİMK ve EKO verilerin karşılaştırılması.....	34
Tablo 9. Araştırma gruplarının demografik verileri ile PCSK9 karşılaştırılması.....	36
Tablo 10. PCSK9 ile laboratuvar verilerinin karşılaştırılması.....	37
Tablo 11. PCSK9 FMD,KİMK VE EKO verilerinin karşılaştırması.....	38

VII.ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hemodiyaliz mekanizması.....	13
Şekil 2. Periton diyalizi uygulama yöntemi.....	14
Şekil 3.PCSK9 geni, 1p32 keomozomdaki yeri.....	19
Şekil 4.Hepatositin teorik modeli.....	20



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Aterosklerotik kalp hastalıklarının temelini lipit metabolizmasında ki bozukluklar, özellikle de hiperkolesterolemi oluşturmaktadır (1). Hiperkolesterolemi temel olarak düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) seviyelerinin yüksekliği ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K) düşük konsantrasyonu ile ilişkilendirilmiştir (2). Günümüzde hiperkolesteroleminin altın standart tedavisi statinlerin kullanılmasıdır (3). Ancak statin kullanan hastaların hedef kolesterol düzeylerine ulaşma oranlarının % 53'lerde olduğu ve hastaların %10-20 sinde statin tedavisine intolerans olduğu bilinmektedir (4). Bu da alternatif tedavilerinin denenmesini ve kullanılmasını gerektirmektedir (5). Örneğin ailevi hiperkolesterolemi gibi kolesterol değerlerinin çok yüksek olduğu hiperkolesterolemi tablolarında özellikle kardiyovasküler komplikasyonların önüne geçilmesi için daha potent tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır (6). Abifadel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada otozomal dominant hiperkolesterolemisi olan iki ailenin genetik incelemelerinde proprotein konvertaz subtilisin/ keksin tip 9 (PCSK9) bölgesinde mutasyon saptandı (7). Zhao ve arkadaşları yaptığı çalışmada, kanında ölçülebilir PCSK9 bulunmayan iki sağlıklı insan bildirdi. LDL-K değerleri yaklaşık 15 mg/dL civarındaydı. Şöyle ki; LDL-K değeri düşük ve kanında ölçülebilir PCSK-9 bulunmayan kişiler sağlıklı bir şekilde yaşamlarını sürdürebilmektedir. Bu sonuçla birlikte PCSK9 ile LDL-K seviyeleri arasındaki ilişki araştırılmaya başlanmış oldu (8). Yapılan genetik çalışmalar, PCSK9'un aşırı ekspresyonunun hiperkolesterolemiye; fonksiyon kaybına sebep olan mutasyonların ise düşük LDL-K düzeyleri ilişkili olduğunu ve kardiyovasküler hastalık riskinde azalma ile ilişkili olduğunu göstermiştir (9). Bu araştırmalar ışığında PCSK9 seviyeleri kardiyovasküler hastalık grubunda olan hastalar dışında kronik böbrek hastalığı olan hastalarda da çalışma konusu olmuştur (10). Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar kronik böbrek hastaları için mortalite ve morbiditenin temel belirleyicilerinden olmuştur (11, 12). Şöyle ki orta evre kronik böbrek hasarı olan hastaların ölümcül bir kardiyovasküler hastalık geliştirme riski; son dönem böbrek hastalığına ulaşmaktan daha fazla olduğu gösterilmiştir (13). Bu da kronik böbrek hastalarında aterosklerotik kardiyovasküler risklerin göz önünde bulundurulmasını ve önlenmesi gerekliliğini doğurmaktadır (14; 15). H. Abujrad ve arkadaşlarının yaptığı

çalışmada hemodiyaliz alan hastalarda herhangi bir renal replasman tedavisi almayanlara göre serum PCSK9 düzeylerinin anlamlı ölçüde düşük olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada statin tedavisi alan grupta; statin tedavisi almayan gruba göre PCSK9 düzeyleri daha yüksek olduğu görülmüştür (16). PCSK9 serum LDL üzerine etkili olduğu için ateroskleroz ile ilişkili olabileceği birçok koroner kalp hastası, diyabet ve hipertansiyon hastasında çeşitli çalışmalara konu olmuştur. Ancak literatürde özellikle periton diyalizi yapan hastalarda PCSK9 düzeyleri ile ilgili çalışma bulunmamaktadır. Periton diyalizi (PD) yapan hastalarda kullanılan glukozun %60-80 kadarının emildiği ve %20'si kadar bir kalorinin fazladan alındığını göstermiştir. Bu da sonuç olarak metabolik sendroma neden olabilmektedir (17,18). Enerji metabolizması böbrek yetmezliği ve PD'den anlamlı şekilde etkilenecek lipid ve glukoz metabolizmasında değişikliklere yol açar. Lipoprotein metabolizmasında bozukluklar sık olup çok küçük yoğun LDL, okside LDL ve trigliserit zengin lipoproteinleri etkiler. Glukoz yükü ve insülin direnci bunlardan sorumludur. Bu da göstermektedir ki periton diyalizi metabolik sendroma neden olabilmekte ve dislipidemiye yol açabilmektedir (19). Sonuç olarak bu çalışmada serum PCSK9 düzeyinin evre 3-4 kronik böbrek hastalığı olanlar ve diyalizi tedavisi alan hastalarda subklinik ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile ilişkisini araştırmayı planladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Kronik Böbrek Hastalığı

2.1.1.Tanım ve evreleme

Kronik böbrek hastalığı (KBH), çeşitli patofizyolojik etkenler sonucunda nefronlarda ilerleyici ve geri dönüşümsüz hasar meydana gelmesi ve buna bağlı olarak böbrek fonksiyonlarında anormallikler ile glomerüler filtrasyon hızında (GFH) azalma ile karakterize edilen bir durumdur (20).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Böbrek Vakfı tarafından hazırlanan NKF/KDOQI (National Kidney Foundation Kidney/Dialysis Outcome Quality Initiative) kılavuzuna göre, KBH şu şekilde tanımlanmaktadır:

- GFH herhangi bir azalma olup olmasına bakılmaksızın, böbreklerde 3 ay veya daha uzun bir süre devam eden yapısal veya işlevsel bozukluklar ile birlikte, idrar, kan veya görüntüleme yöntemleriyle saptanan bir hasarın varlığı; veya
- GFH'nin 3 ay veya daha uzun bir süre boyunca 60 mL/dk/1,73 m²'nin altına düşmesi durumudur.

KBH tanı kriterleri Tablo 1'de ayrıntılı olarak verilmiştir (21).

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığı tanı kriterleri

KBH kriterleri (en az birisi >3 aydır var olmalı)	
Böbrek hasarının belirteçleri	Albüminüri (UAE \geq 30 mg/24 saat; Albümin/kreatinin atılımı (UAKO) \geq 30 mg/gr) İdrar sediment anormalliklerinin varlığı Tübüler bozukluklara bağlı anormalliklerin varlığı Histolojik olarak saptanmış anormalliklerin varlığı Görüntülemeyle saptanmış yapısal anormalliklerin varlığı Böbrek nakli yapılmış olma durumu
GFH azalması	GFH <60 ml/dk 1.73 m ²
KBH: Kronik böbrek hastalığı; UAE: Üriner albümin atılımı; UAKO: Üriner albümin kreatinin oranı; GFH: Glomerüler filtrasyon hızı.	

NKF K/DOQI klavuzuna göre KBH evreleri ise aşağıdaki gibidir (22) ;

Tablo 2. Kronik böbrek hastalığı evreleme

Evre	Tanım	GFH (ml/dk 1.73 m ²)
1	Normal veya artmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	≥90 ve (kalıcı proteinüri veya hematüri, veya yapısal böbrek hasarı varlığı)
2	Hafif derecede azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	60-89 ve (kalıcı proteinüri veya hematüri, veya yapısal böbrek hasarı varlığı)
3	Orta derecede azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	30-59
4	İleri derecede azalmış GFH ile birlikte böbrek hasarı	15-29
5	Son dönem böbrek hastalığı	<15
5D	Son dönem böbrek hastalığı	Hastanın yaşamını diyaliz tedavisi ile idame ettirebildiği durum

KDIGO tarafından 2012 yılında yayımlanan KBH değerlendirme ve yönetimi klinik uygulama kılavuzunda, KBH'nın etiyolojisinde albüminüri varlığı ve şiddetinin de hastalığın evrelendirilmesinde dikkate alınması gerektiği önerilmiştir. Bu bağlamda önerilen albüminüri kategorileri Tablo 3'te sunulmuştur. Ayrıca, bu kılavuzda NKF/KDOQI çalışma grubunun evreleme sistemine ek olarak, evre 3 grubu iki alt kategoriye ayrılmıştır: Evre 3a (GFH: 45-59 ml/dk/1.73 m²) ve Evre 3b (GFH: 30-44 ml/dk/1.73 m²) (23).

Tablo 3. Albüminüri kategorileri (24)

Kategori	UAE (mg/24 saat)	UAKO (mg/gr)	İsimlendirme
A1	<30	<30	Normal-hafifçe artmış
A2	30-300	30-300	Orta derecede artmış (*)
A3	>300	>300	Ağır derecede artmış (**)
(*) Genç erişkinlerdeki düzeylere nispeten; (**) Nefrotik sendrom dahil edilmiştir (UAE >2200 mg/gün, UAKO >2220 mg/gr) UAE: Üriner albümin atılımı; UAKO: Üriner albümin kreatinin oranı			

Evre 3'ten itibaren hastalarda semptomlar ve laboratuvar bulguları ortaya çıkmaya başlar. Evre 4'te ise belirgin böbrek yetmezliği görülür ve bu aşamada renal replasman tedavisi hazırlıkları yapılır. Evre 5'te ise GFH 15 ml/dk/1.73 m²'nin altına düşer, bu da diyaliz veya transplantasyon ihtiyacının doğduğu anlamına gelir (24).

2.1.2.Etyoloji

KBH'nın nedenleri dünya genelinde farklılık göstermektedir. KBH'ya ve nihai olarak son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) yol açan en yaygın birincil hastalıklar şunlardır: (25)

- Tip 2 diyabet (%30-50)
- Tip 1 diyabet (%3,9)
- Hipertansiyon (%27,2)
- Primer glomerülonefrit (%8,2)
- Kronik tübülointerstisyel nefrit (%3,6)
- Kalıtsal veya kistik hastalıklar (%3,1)
- Sekonder glomerülonefrit veya vaskülit (%2,1)
- Plazma hücre diskrazileri veya neoplazmlar (%2,1)

- Amerika Birleşik Devletleri'ndeki KBH olanların %1'inden azını oluşturan orak hücreli nefropati

Bu veriler, KBH'nın farklı popülasyonlarda farklı risk faktörlerine bağlı olarak değişiklik gösterdiğini ortaya koymaktadır.

2.1.3. Epidemiyoloji

Türkiye'de KBH yaygınlığı, Türk Nefroloji Derneği (TND) tarafından devam edilen çalışmada "Chronic Renal Disease in Turkey" (CREDIT) çalışmasına göre %15,7 olarak saptanmıştır. Bu oran, Türkiye'de önemli bir halk sağlığı sorunu olarak KBH'nın yaygınlığını göstermektedir (26). CREDIT çalışmasına göre, KBH'nın yaygınlığı kadınlarda %55,7, erkeklerde ise %44,3 olarak saptanmıştır. Ayrıca, KBH prevalansı yaşla birlikte artış göstermektedir; 40 yaş altındaki bireylerde prevalans %10'un altında iken, 80 yaş üstü bireylerde bu oran %54,7'ye yükselmektedir. Bu veriler, yaş ve cinsiyetin KBH riskinde önemli bir etken olduğunu ortaya koymaktadır (26). TND'nin 2020 kayıt raporuna göre, Türkiye'de renal replasman tedavisi (RRT) gerektiren son dönem böbrek hastalığının nokta prevalansı milyon nüfus başına 996,8 olarak tespit edilmiştir (bu sayıya çocuk hastalar da dahildir). Aynı yıl, Türkiye'de RRT insidansı ise milyon nüfus başına 138,7 olarak hesaplanmıştır (çocuk hastalar dahil). RRT alan hastaların %78,31'i hemodiyaliz, %10,13'ü periton diyalizi, %11,56'sı ise böbrek nakli tedavisi görmektedir. Bu veriler, Türkiye'de son dönem böbrek yetmezliğinde en yaygın tedavi yönteminin hemodiyaliz olduğunu göstermektedir (27).

2.1.4. Patofizyoloji

KBH patogenezinde, altta yatan etyolojiden bağımsız olarak nefronlarda ilerleyici fibrozis, nefron kitlesinde azalma ve bu kaybı tolere etmek amacıyla geri kalan sağlıklı nefronlarda sekonder olarak gelişen hiperfiltrasyon ve hipertrofi görülmektedir. Bu adaptif mekanizmalar başlangıçta fonksiyon kaybını dengelemeye çalışsada, uzun vadede kalan nefronlarda daha fazla hasara ve böbrek işlevlerinin daha hızlı bozulmasına yol açar (28).

Bu süreç, böbreğin üç ana bölmesini etkiler: glomerüller, tübüller, interstisyum ve damarlar. Histolojik olarak bu hasarlar glomerüloskleroz, tübülointerstisyel fibroz ve

vasküler skleroz şeklinde ortaya çıkar. Yara izi ve fibrozis gelişimine neden olan olaylar karmaşık, örtüşen ve çok aşamalıdır. Bu süreçler şu şekilde özetlenebilir:

- **Hasarlı böbreklerin ekstrinsik inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu:** Böbrek dokusunda inflamasyonun başlaması.
- **İntrinsik böbrek hücrelerinin aktivasyonu, çoğalması ve kaybı:** Apoptozis, nekroz, mezanjioliz ve podosit azalması gibi mekanizmalar yoluyla hücre kaybı gerçekleşir.
- **Ekstraselüler matriks üreten hücrelerin aktivasyonu ve çoğalması:** Özellikle miyofibroblastlar ve fibroblastlar gibi hücreler aktif hale gelir.
- **Ekstraselüler matriksin birikimi:** Bu birikim, böbreğin normal mimarisinin yerini alarak fonksiyon kaybına neden olur.

KBH'nın hızlandırılmış ilerlemesine katkıda bulunan mekanizmalar ise şunlardır:

- **Sistemik ve intraglomerüler hipertansiyon:** Artan kan basıncı, böbrek yapısında ek stres yaratır.
- **Glomerüler hipertrofi:** Glomerüllerde büyüme ve işlev kaybı.
- **Kalsiyum fosfatın böbrek içinde çökmesi:** Mineral birikimi, böbrek hasarını artırır.
- **Değişen prostanoid metabolizması:** Böbrek işlevini etkileyen metabolik değişiklikler.

Tüm bu mekanizmalar sonucunda glomerüloskleroz adı verilen histolojik değişiklik gelişir, bu da böbreğin işlevsel kapasitesini giderek daha fazla sınırlayan bir durumdur (29).

2.1.5. Klinik bulgular

KBH'nın evresine göre hastaların klinik seyri farklılık göstermektedir. Genellikle hastalar, KBH evre 3'e kadar asemptomatik olarak yaşamlarını sürdürürler. GFH 30 ml/dk/1,73 m²'nin altına düştüğünde, hastalarda genellikle ilk olarak noktüri ve anemiye bağlı halsizlik gibi semptomlar ortaya çıkar. Bunun yanı sıra, bulantı, kusma, uykusuzluk gibi spesifik olmayan semptomlar da görülmeye başlayabilir. Bu semptomlar, böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın daha ileri seviyelere geldiğinin bir işareti olarak değerlendirilmektedir (30).

Böbrek hasarı tespit edilen bir hastada kronik böbrek hasarının akut böbrek hasarından ayırt edilmesi önemlidir. KBH'nı destekleyen bulgular şunlardır:

- **Azoteminin 3 aydan uzun sürmesi:** Uzun süreli azotemi, kronik böbrek hasarının bir göstergesidir.
- **Noktüri ve anemi:** Bu semptomlar, böbrek fonksiyonlarındaki uzun süreli bozulmayı işaret edebilir.
- **Radyolojik olarak bilateral küçük böbreklerin saptanması:** Küçülmüş böbrekler, kronik böbrek hasarının karakteristik bir özelliğidir.
- **Eşlik eden sekonder hiperparatiroidizm ve renal osteodistrofi bulguları:** Bu bulgular, böbreklerin uzun süreli fonksiyon kaybına bağlı olarak gelişen metabolik değişiklikleri yansıtır.

Bu bulguların varlığı, hastanın durumunun kronik böbrek hastalığına işaret ettiğini gösterir ve tedavi yaklaşımını belirlemede önemli bir rol oynar (31).

Tablo 4. Kronik böbrek hastalığında görülen bulgular

Sıvı elektrolit bozuklukları	Hipovolemi, hipervolemi, metabolik asidoz, hipernatremi, hiponatremi, hipokalsemi, hiperpotasemi, hipopotasemi, hiperfosfatemi
Endokrin ve metabolik bozukluklar	Sekonder hiperparatiroidizm, adinamik kemik hastalığı, vitamin D eksikliği, glukoz intoleransı, tiroid disfonksiyonu, cinsel fonksiyon bozukluğu, amenore, malnütrisyon, β_2 mikroglobulin amiloidozu
Kardiyovasküler ve pulmoner bozukluklar	Hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, üremik perikardit, pulmoner ödem, kardiyomyopati, vasküler kalsifikasyonlar
Hematopoetik bozukluklar	Anemi, kanama diyatezi, enfeksiyonlara yatkınlık
Gastrointestinal bozukluklar	İnatçı bulantı kusma, anoreksiyon, peptik ülser, gastrointestinal kanama, asit
Nöromusküler bozukluklar	Yorgunluk, uyku bozuklukları, letarji, muskulerirritabilite, huzursuz bacak sendromu, disequlibriub sendromu, otonom ve periferik nöropati, üremik ensefalopati
Dermatolojik bozukluklar	Solukluk, hiperpigmentasyon, kaşıntı, nefrojenik fibröz dermopati, üremik frost

2.1.6. Kronik böbrek hastalığının komplikasyonları

KBH olan hastalarda, böbreklerin endokrin veya ekzokrin fonksiyon kaybını gösteren çeşitli komplikasyonlar zamanla gelişebilir. Bu komplikasyonların insidansı ve prevalansı, KBH'nın şiddeti ile doğru orantılı olarak artmaktadır.

Bu komplikasyonlar arasında şunlar yer alabilir:

- **Metabolik asidoz:** Böbreklerin asit-baz dengesini düzenleme yeteneğinin azalması.
- **Mineral ve kemik bozuklukları:** Sekonder hiperparatiroidizm ve renal osteodistrofi gibi durumlar.
- **Anemi:** Eritropoetin üretimindeki azalma nedeniyle gelişir.
- **Damar sertleşmesi ve kalp hastalıkları:** Kronik böbrek hastalığı, kardiyovasküler komplikasyon ve HT riskini artırır.
- **Elektrolit dengesizlikleri:** Özellikle potasyum ve fosfor dengesizlikleri.
- **Hipervolemi:** Etkin dolaşım hacminin genişlemesi

Bu komplikasyonların yönetimi, böbrek hastalığının evresine ve mevcut komplikasyonların türüne bağlı olarak değişir ve genellikle multidisipliner bir yaklaşım gerektirir (32). KBH olan tüm hastalar, böbrek fonksiyonlarının ilerleyen kaybında aynı seviyede sorun yaşamazlar. Bozuklukların tümü semptomatik olmayabilir ve semptomların şiddeti bireyler arasında değişiklik gösterebilir. Bu durum, hastalığın ilerleyişinin kişisel farklılıklar gösterdiğini ve tedavi yaklaşımlarının bireyselleştirilmesi gerektiğini ortaya koyar (33).

2.1.7. Tedavi

KBH'nın en etkili şekilde yönetimi ve tedavisi, multidisipliner bir yaklaşımla bir araya gelen sağlık profesyonellerinin tek bir klinik çatı altında koordineli bakım sunmasıyla mümkün olabilir (34). KDIGO 2012 kılavuzunda da belirtildiği üzere, SDBY yönetimi, multidisipliner bir yaklaşımla gerçekleştirilmelidir. Bu yönetim, diyet danışmanlığı, RRT seçeneklerinin etkin bir şekilde yönetimi ve kardiyovasküler cerrahi, psikolojik danışmanlık, sosyal hizmetlere erişim gibi çeşitli uzmanlık alanlarını kapsayan bir iş birliği gerektirir (35).

2.1.7.1. Predispozan Nedenlerin Tedavisi

Öncelikle, böbrek yetmezliğinin ilerlemesine yol açan altta yatan nedenler titizlikle değerlendirilerek hızla tedavi edilmelidir. Bu nedenler arasında non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), aminoglikozitler, sisplatin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, üriner sistem obstrüksiyonu, hipovolemi, enfeksiyonlar ve

renal arter stenozu gibi durumlar yer almaktadır. Bu etkenlerin kontrol altına alınması, böbrek fonksiyonlarındaki kaybın durdurulması veya yavaşlatılması açısından kritik öneme sahiptir (36).

2.1.8. Son dönem böbrek yetmezliği

KDIGO 2012 kılavuzuna göre, evre G5 Son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak tanımlanmaktadır. Bu evredeki hastaların tedavisinde, RRT seçenekleri uygulanmaktadır. Bu yöntemler arasında hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek transplantasyonu yer almaktadır. Tedavi seçimi, hastanın klinik durumu, yaşam tarzı ve tercihlerine göre belirlenmektedir. Türk Nefroloji Derneği'nin 2020 verilerine göre, ülkemizde RRT uygulanan hasta prevalansı milyon nüfus başına 1007,6 olarak belirlenmiştir. Bu hastaların %73,21'ine hemodiyaliz, %3,93'üne periton diyalizi ve %22,86'sına renal transplantasyon tedavisi uygulanmaktadır. Bu veriler, RRT seçeneklerinin kullanım dağılımını ve böbrek yetmezliği tedavisinde hangi yöntemlerin daha yaygın olduğunu göstermektedir (37).

2.1.9. Diyaliz

2.1.9.1. Diyaliz Tedavisinde Fizyolojik Prensipler:

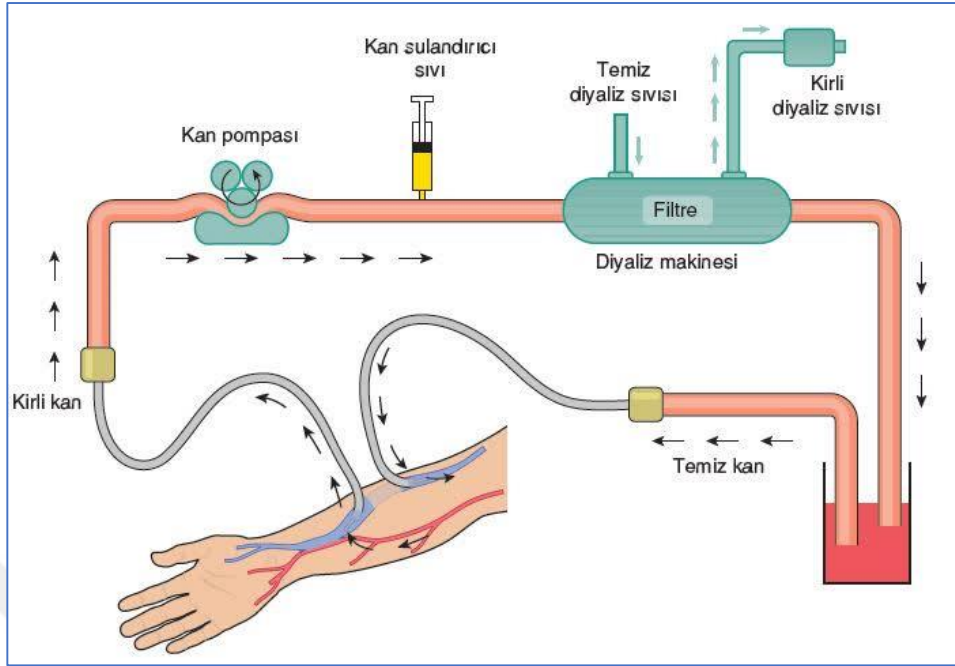
Diyaliz, yarı geçirgen bir zar aracılığıyla hastanın kanı ile uygun diyaliz solüsyonu arasında sıvı ve solüt değişimini esas alan bir tedavi yöntemidir. Bu süreç, difüzyon ve ultrafiltrasyon (UF) prensiplerine dayanır. Difüzyon, solütlerin konsantrasyon farkına bağlı olarak zar üzerinden hareket etmesi, UF ise hidrostatik basınç yardımıyla suyun ve ardından solütlerin zarın diğer tarafına geçmesidir. Difüzyon hızı, solütlerin molekül ağırlığı ve hareket kabiliyetine, konsantrasyon gradyanına ve membran direncine bağlı olarak belirlenir. Ultrafiltrasyon ise hemodiyalizde hidrostatik basınç, sürekli ayaktan periton diyalizinde (SAPD) ise osmotik basınç yardımıyla sağlanır (38).

2.1.9.1.1 Hemodiyaliz Tedavisi

İlk kez 1946 yılında Willem Koff tarafından akut böbrek hasarı (ABH) olan bir hastada diyaliz tedavisi uygulanmıştır. Günümüzde hemodiyaliz, özellikle Türkiye'de en sık kullanılan RRT tipi olarak öne çıkmaktadır. Bu yöntem, böbrek fonksiyonlarını yerine getiremeyen hastalarda kanın temizlenmesi ve fazla sıvıların atılması amacıyla yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (39, 40).

Hemodiyaliz sırasında, hastanın kanı uygun bir damar yolu (arteriovenöz fistül, greft veya kateter) aracılığıyla alınır ve vücut dışında bir makine yardımıyla yarı geçirgen bir membrandan (diyalizör) geçirilir. Bu süreçte kanın sıvı ve solüt içeriği diyaliz solüsyonu ile düzenlenir, zar üzerinden atılması gereken maddeler uzaklaştırılır ve temizlenmiş kan tekrar hastaya geri verilir. Bu yöntem, böbreklerin görevini geçici olarak üstlenerek, atık ürünlerin ve fazla sıvıların vücuttan atılmasını sağlar (41). Hemodiyaliz işleminin başarılı olabilmesi için yeterli kan akışını sağlayabilecek kalıcı veya geçici bir vasküler erişim yolu gereklidir. Kronik hemodiyaliz planlanan hastalarda en uygun damar yolu, arter ile ven arasında bir bağlantı oluşturan arteriovenöz fistüldür. Bu işlemde genellikle distalden başlayarak ön kol veya kol damarları tercih edilir. Arteriovenöz greft, bir başka kalıcı vasküler erişim yöntemidir ve fistülün mümkün olmadığı durumlarda kullanılabilir. Geçici damar yolu sağlamak amacıyla ise en yaygın yöntem, çift lümenli santral kateterin femoral, subklavyen veya internal juguler vene yerleştirilmesidir. Ancak vasküler stenoz riski nedeniyle subklavyen venin kullanımı genellikle tercih edilmemektedir (42). Hemodiyalizin periton diyalizine göre avantajları şunlardır: Haftada 2-3 seans ve her seansın ortalama 4 saat sürmesi nedeniyle hastalar, diğer zamanlarda daha serbest olabilirler. Ayrıca, hemodiyaliz genellikle malnütrisyon ve sıvı volüm problemleri ile daha az karşılaşılmasını sağlar. Hastaneye yatma gereksinimi de genellikle daha düşüktür. Üstelik, hemodiyalizde periton diyalizine özgü komplikasyonlar, örneğin peritonit riski, görülmez (43). Hemodiyalize bağlı diyaliz sırasında hipotansiyon, kardiyak aritmiler, baş ağrısı, bulantı, kusma, kas krampları damar yolu yerinde enfeksiyon, tromboz, diyaliz disequilibrium sendromu gibi komplikasyonlar gelişebilir.

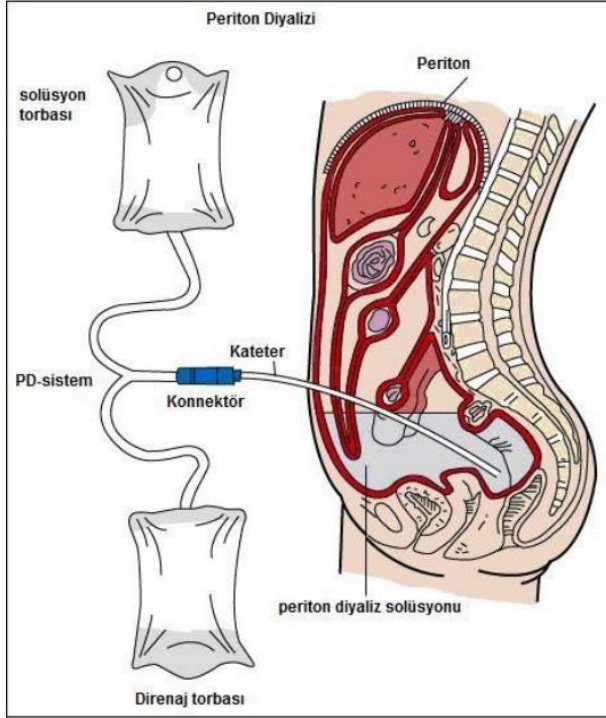
Şekil 1. Hemodiyaliz mekanizması



2.1.9.1.2. Periton diyaliz tedavisi

PD, etkili bir renal replasman tedavi yöntemidir. Bu tedavi, hastanın kendi periton zarı aracılığıyla kapiller kan ile PD solüsyonu arasında sıvı, kreatinin, üre, elektrolitler, glukoz ve diğer üremik toksinlerin değişimini sağlar. PD solüsyonu, periton diyaliz kateteri aracılığıyla hastanın karın boşluğuna verilir ve bu solüsyon, toksinlerin temizlenmesine yardımcı olur (44). PD, hastalara iki yöntemle uygulanabilir: SAPD ve Aletli Periton Diyalizi (APD). Bu tedavide, hastanın periton boşluğuna yerleştirilmiş kateter aracılığıyla vücut sıcaklığına getirilmiş ve dekstroz içeren yaklaşık iki litrelik bir diyalizat solüsyonu, yaklaşık 10 dakika içinde verilir. Diyalizat, periton diyalizi tipine göre değişen sürelerde karın boşluğunda bekletilir. Bu süre zarfında periton zarı, filtrasyon görevi üstlenen yarı geçirgen bir zar gibi çalışarak sıvı ve toksinlerin değişimini sağlar. Difüzyon ile toksik maddeler ve hidrostatik ultrafiltrasyon yoluyla da fazla su diyalizata geçer. Yaklaşık 20 dakika sonra diyalizat boşaltılıp, yeni bir diyalizat periton boşluğuna gönderilir. Bu işlem genellikle günde 4 defa ve her gün uygulanır. Bu işlem SAPD'dir. APD'nin ise aralıklı periton diyalizi, sürekli siklik periton diyalizi, gece periton diyalizi ve tidal periton diyalizi gibi farklı türleri mevcuttur (45). Şekil 3' te periton diyaliz uygulama yolu gösterilmiştir.

Şekil 2. Periton diyalizi uygulama yöntemi



2.2.Kronik Böbrek Hastalığı Ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

Renal disfonksiyon ve yetmezlik, sıklıkla kardiyovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açarken, kardiyovasküler hastalıklar da renal fonksiyonları olumsuz etkileyebilir. Bu karşılıklı etkileşim, kalp ve böbrek arasındaki yakın bağlantının bir sonucudur ve her iki organın fonksiyon bozukluğunun birbirini tetiklediği bir kısır döngü yaratabilir (46). SDBY olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklar, en önemli ölüm nedeni olarak öne çıkmaktadır. Böbrek fonksiyonlarındaki ciddi kayıplar, kalp ve damar sağlığını olumsuz etkileyerek kardiyovasküler riskleri artırmakta, bu da SDBY'li hastalarda mortalite oranlarını yükseltmektedir (47). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar, kardiyovasküler hastalık gelişme riski açısından yüksek riskli grupta yer alırlar. Bu hastalarda koroner arter hastalığı (KAH) ve sol ventrikül hipertrofisi görülme oranları oldukça yüksektir. Ayrıca, kronik böbrek hastalığında, ölümün bağımsız belirleyicilerinden biri olan konjestif kalp yetmezliği gelişme sıklığı da artış göstermektedir. Bu durum, kardiyovasküler komplikasyonların, kronik böbrek yetmezliği ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (48,49). Yapılan çalışmalarda, SDBY nedeniyle diyaliz programında olan hastalarda kardiyovasküler ölüm oranının, genel

nüfusa göre 10-20 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, diyaliz hastalarında kardiyovasküler risklerin ne denli ciddi olduğunu vurgulamaktadır (50,51).

2.2.1.Kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler risk faktörleri

Ulusal Böbrek Kuruluşu 1998 yılında yaptığı çalışmada, KBH olan bireylerin kardiyovasküler hastalıklar açısından "en yüksek risk" grubunda yer aldığını ve bu hastalarda kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak yüksek mortalite oranlarının görüldüğüne dikkat çekmiştir (52). NKF K/DOQI Clinical Practice Guidelines, kronik böbrek hastalıklarında kardiyovasküler risk faktörlerini geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörleri (kronik böbrek hastalıklarıyla ilgili hemodinamik ve metabolik faktörler) olarak gruplandırılmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar açısından geleneksel risk faktörleri arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi yer alır. Ancak bu faktörlere ek olarak, KBH gelişimi ile ortaya çıkan, hastalığa özgü risk faktörleri de bulunmaktadır. Bu risk faktörleri arasında artmış sıvı yükü, anemi, proteinüri, hiperparatiroidizm, kalsiyum-fosfor metabolizma bozuklukları, malnütrisyon, inflamasyon, oksidatif stres, dislipidemi, hiperhomosisteinemi ve üremik toksinler yer alır. Ayrıca, KBH tedavisi sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar da kardiyovasküler riskleri artıran ek faktörlerdendir (53).

Tablo 5: Kronik böbrek hastalarında kardiyovasküler risk faktörleri

Klasik Risk Faktörleri	Yeni Tanımlanan Risk Faktörleri
İleri yaş	Homosisteinemi
Erkek cinsiyet	Lipoprotein a ve apolipoprotein a izoformları
Düşük HDL kolesterol	Lipoprotein artıkları
Diyabet	Anemi
Sigara	Oksidatif stres
İrk	Anormal Ca/P metabolizması
Aile öyküsü	Ekstraselüler sıvı volüm fazlalığı
Hipertansiyon	Elektrolit dengesizlikleri
Diyaliz süresi	İnflamasyon (C-reaktif protein)
Sol ventrikül hipertrofisi	Malnütrisyon
Artmış LDL kolesterol	Nitrik oksit / endotelin dengesinde değişim
Menopoz	Albüminüri
Fiziksel inaktivite	

2.3. Kronik Böbrek Hastalığı İle Endotel Disfonksiyonu İlişkisi

Endotel, mezoderm kökenli tek katlı yassı epitelyum dokusundan oluşan ve damar sistemi içerisinde yer alan, kan ile damar duvarı (düz kaslar) arasında sınır görevi gören bir yapıdır. Fizyolojik ve patolojik birçok süreçte önemli düzenleyici rol oynayan endotel, aynı zamanda vücudumuzun en büyük organı olarak kabul edilmektedir (54). Endotel, kan basıncı, pıhtılaşma ve inflamatuvar süreçler gibi homeostazı sağlayan birçok mekanizmada aktif bir rol oynayan dinamik bir yapıdır. Endotelin normal fonksiyonunu en iyi gösteren molekül ise nitrik oksittir (NO). Nitrik oksit, diğer biyokimyasal maddelerle birlikte damar tonusu, inflamasyon, koagülasyon ve oksidasyon süreçlerini

düzenler. Ancak bu süreçler uygun bir şekilde dengelenmediğinde, damar yapısında bozulma, subklinik ateroskleroz ve nihayetinde kardiyovasküler hastalıklara yol açabilmektedir (55).

Endotelial disfonksiyon, ilk kez 1990 yılında insan hipertansiyonuna sahip bireylerde önkol damarlarında tespit edilmiştir (56). Hipertansiyonda azalmış vazodilatasyon, küçük dirençli damarları da içeren farklı damar yataklarında yapılan birçok çalışma ile teyit edilmiştir (57, 58). Azalmış vazodilatasyon, tip I ve tip II diyabet (59-62), koroner arter hastalığı (63), konjestif kalp yetmezliği (64) ve KBH (65-67) gibi durumlardan etkilenen hastalarda da tanımlanmıştır.

Endotel disfonksiyonunun patofizyolojisi oldukça karmaşık olup, çeşitli mekanizmalar bu süreçte etkili olur. Bununla birlikte, bazı mekanizmalar belirli klinik durumlarda daha yaygın olarak gözlemlenir.

Azalmış endotel fonksiyonu durumunda NO düzeylerinin azalması, literatürde sıklıkla rapor edilmiştir (68). Bu durumun nedeni, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivitesindeki azalma ve NO biyoyararlanımının düşmesidir. Ayrıca, inflamasyon süreci de NO biyoyararlanımını azaltarak endotel disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır (68). Endotel disfonksiyonu ile ilişkili olarak, NO seviyesindeki azalmaya neden olan asimetrik dimetilarginin (ADMA), eNOS'un endojen bir yarışmalı inhibitörü olarak tanımlanan nispeten yeni ve dikkat çekici bir mekanizmadır. Kronik böbrek hastalığı olan hastaların plazmaları ile uyarılan insan endotel hücrelerinde, eNOS baskılanması ile plazma ADMA seviyesi arasında bir ilişki bulunmuştur. Yükselmiş plazma ADMA seviyeleri, eNOS'un aktivitesini inhibe ederek NO üretimini azaltmakta ve bu durum, KBH hastalarında endotel disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır (69). ADMA seviyesinin, endotel aracılı vazodilatasyon ile ters orantılı olduğu gözlemlenmiştir; bu durum özellikle hiperkolesterolemi ve L-arginin infüzyonu yapılan deneklerde belirgindir. L-arginin, eNOS'un doğal substratı olarak ADMA ile yarışarak endotel fonksiyonunu normale döndürmüş ve NO üretimini artırarak vazodilatasyonu iyileştirmiştir (70). ADMA, plazma akımını etkili bir şekilde azaltırken, böbrek damar direncini artırarak kan basıncını yükseltmektedir (71). ADMA seviyeleri, c-reaktif protein (CRP), karotis intima media kalınlığı, konsantrik sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventriküler disfonksiyon gibi KBH'ında ki kalp damar risk faktörleri ile ilişkili bulunmuştur (72-74). Daha ileri düzeyde, akut koroner olayların, KBH olan hastaların genel mortalitesinde ve kritik durumdaki hastaların mortalitesinde öngörücü bir etken

olarak belirlendiği bulunmuştur (75). Endotelial disfonksiyon, aterosklerotik süreçte patofizyolojik etkinin erken bir göstergesi olarak öne sürülmüş ve hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı veya diabetes mellitus gibi hastalıklar ile kalp damar olayları açısından yüksek risk taşıyan hastalar arasında bir ilişki sağladığı belirtilmiştir (76).

2.4. Proprotein Konvertaz Subtilisin/ Keksin Tip 9(PCSK9)

2.4.1.PCSK9 tanımı ve özellikleri

PCSK9, 692 amino asitten oluşan ve proprotein dönüştürücü ailesine ait bir glikoproteindir (77). Bir tür serin proteazdır. İlk olarak, birincil serebellar nöronlarda apoptozun uyarılmasından sonra düzenlenen bir protein olarak keşfedilmiştir. Bu nedenle "neural apoptosis regulated convertase 1 (NARC-1)" olarak adlandırılmıştır (78). Karaciğerin yanı sıra, ince bağırsak, böbrek ve merkezi sinir sisteminde de ortaya çıkar (6).

PCSK9'un henüz bir substratı tanımlanmamış olmasına rağmen, hücre yüzeyindeki düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörlerinin (LDLR'ler) sayısını düzenleyerek kolesterol metabolizmasında rol almaktadır (79,80).

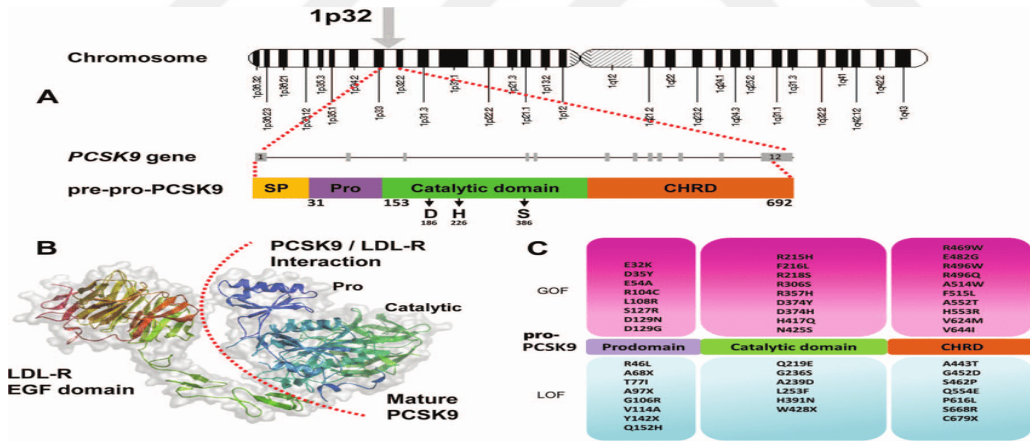
2.4.2.PCSK9 yapısı ve sentezi

İnsan PCSK9 geni, kromozom 1p32.3'te bulunur, 12 ekzon içerir ve 692 aminoasitten oluşan bir glikoproteini kodlayarak protein konvertaz ailesine ait bir üyeyi oluşturur (77). PCSK9, yaklaşık 75 kDa ağırlığında çözünebilir bir zimogen şeklinde sentezlenir ve endoplazmik retikulumda 152. pozisyonda otokatalitik bir kesilme geçirerek N-terminalden 14 kDa'lık propeptidi serbest bırakır; böylece yaklaşık 60 kDa ağırlığında olgun bir enzim meydana gelir (77). Prodomainin bu kesilmesi, PCSK9'un olgunlaşması ve aktifleşmesi için zorunlu bir adımdır. Diğer konvertazların aksine, inhibitör pro-domainin ayrılmasıyla aktive olmaktan ziyade, PCSK9 pro-domaininin C-terminali olan Gln152, His226 ile hidrojen bağları oluşturarak substratların katalitik bölgeye erişimini engeller (81). Kovalent olmayan bir bağ ile bağlı olan PCSK9/pro-segment kompleksi, endoplazmik retikulumdan çıkarak salgı yoluyla ilerler ve yaklaşık 75 kDa ağırlığında, enzimatik olarak inaktif bir formda salgılanır (80). Hepatik PCSK9 gen ekspresyonu, hücre içindeki sterol içeriğine sıkı bir şekilde bağlıdır ve kolesterol metabolizmi ile ilgili genlerle, 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A (HMG CoA) sentazı, HMG CoA redüktazı (HMG CoA'nın mevalonata dönüşümünü katalize eden sınırlayıcı

enzim) ve LDLR ile koordine bir şekilde düzenlenmektedir; kolesterol sentezinin farmakolojik olarak bloke edilmesi sonrasında tutarlı bir upregulasyon gözlemlenir (79).

PCSK9 geninin promotor bölgesi, bir Sp1 alanı, bir HNF1 alanı ve iki sterol yanıt elementi içerir. Bu sterol yanıt elementleri, PCSK9 transkripsiyonunun sterol bağımlı düzenlenmesinden sorumludur ve bu süreç, sterol yanıt elementi bağlanma proteini 2 aracılığıyla nükleer translokasyon ile gerçekleşir (82). Bu gözlemlerle tutarlı bir şekilde, farelerde nükleer SREBP ların aşırı ekspresyonu PCSK9'u artırmaktadır. Ayrıca, birincil insan hepatositleri ve HepG2 hücreleri statinler veya lipoprotein eksik ortamlarda tedavi edildiğinde hem PCSK9 hem de LDLR mRNA seviyeleri yükselirken, 25-hidroksikolesterol gibi sterollerle inkübasyon PCSK9 seviyesinde bir azalma meydana getirmektedir (82,83). Ayrıca, beslenme durumu da PCSK9 seviyelerini modüle etmektedir; bu seviyeler, kolesterol sentezinin diurnal varyasyonunu yakından izler ve açlık durumunda belirgin bir şekilde düşmektedir. PCSK9 seviyeleri glukagon, berberin ve safra asitleri tarafından baskılanmakta ve enflamasyon ile uyarıldığı bilinmektedir (84).

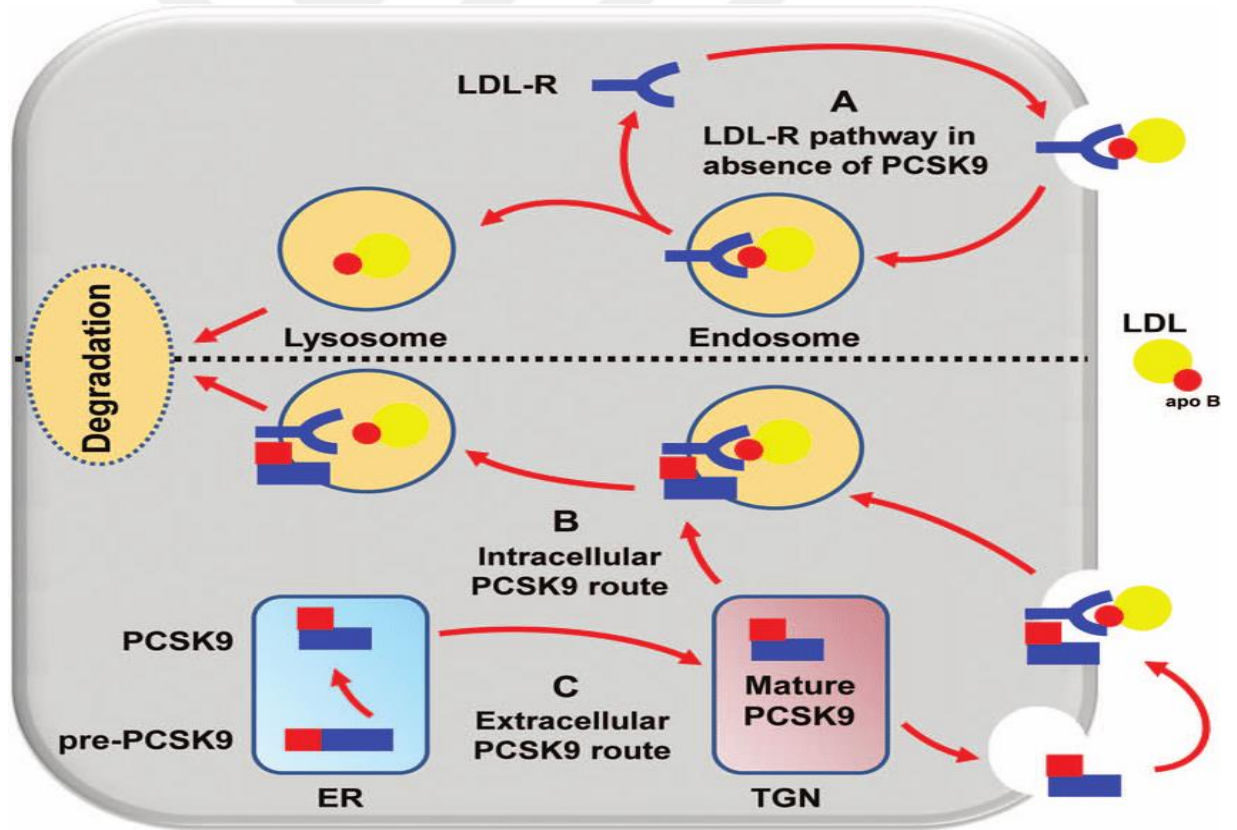
Şekil 3. PCSK9 geni, 1p32 keozomdaki yeri



A) PCSK9 geni, kromozom 1p32'nin kısa kolunda yer almakta olup 12 ekzon içermektedir. PCSK9'un olgun formu, bir sinyal peptidi , bir prosegment , bir katalitik alan ve C-terminal alanında bir sistein/histidin zengini alan içerir. (B) LDL-R'nin EGF bölgesi ile PCSK9 arasındaki etkileşimin kristal yapısı, etkileşim yüzeyinin düz olduğunu göstermektedir. (C) PCSK9 içinde bulunan ve ailesel hiperkolesterolemiye neden olan [işlev kazanımı] veya düşük LDL kolesterol ile ilişkili [işlev kaybı] mutasyonlar tanımlanmıştır (85).

2.4.3. PCSK9 LDL-LDLR ilişkisi

LDL kolesterolü bağlayan LDLR, hepatosit tarafından endositoz ile hücre içine alınır. Endozomda, LDL kolesterol parçalanmak üzere lizozoma gönderilirken, serbest kalan LDLR tekrar hücre zarına geri dönerek LDL kolesterolü yakalama görevini sürdürür (86). PCSK9 tarafından bağlanan LDLR ise hücre yüzeyine geri dönemez ve lizozomda yıkıma uğrar. Hücre yüzeyindeki LDLR sayısının azalması, LDL kolesterolün hücre içine alımını düşürür ve bu da dolaşımdaki serbest LDL kolesterol miktarının artmasına yol açar (87). Bu süreç, hücre içindeki kolesterol konsantrasyonlarına bağlı olarak "up" veya "down" regülasyona tabi olan bir mekanizmadır. Bir transkripsiyon faktörü tarafından uyarıldığında, yeni sentezlenen LDLR hücreye daha fazla kolesterol taşıırken, eş zamanlı olarak sentezlenen PCSK9'lar bu durumu sınırlamaya çalışır. Bu sistem, hücre içi ve dolaşımdaki kolesterol düzeyleri arasında bir denge kurar. PCSK9 aktivitesinin inhibe edilmesi, LDLR aracılığıyla hücre içine alınan LDL-K miktarını artırabilir (88).



Şekil 4. Hepatositin teorik modeli. (A) LDL-R, LDL parçacıklarının apo B'sine (kırmızı daire) bağlanır ve bu kompleks, reseptör aracılı endositoz ile hücre içine alınır. LDL-R, plazma membranına geri dönüşüm geçirirken, LDL holoparçacığı geç endozomal yolak aracılığıyla lizozomal degradasyona yönlendirilir. PCSK9, endoplazmik retikulumda otokatalitik kesilme

geçirir ve TGN'ye (trans-Golgi ağı) transfer edilir. (B) Küçük içsel PCSK9 yolu. (C) Ana dışsal PCSK9 yolu. PCSK9, plazmada salgılanır ve LDL-R'nin EGF alanına bağlanır. Hem içsel hem de dışsal PCSK9'daki LDL-R-PCSK9 kompleksi lizozomal degradasyona yönlendirilir (85)

2.4.4.PCK9 hastalıklarla ilişkisi

2.4.4.1.PCSK9 Ateroskleroz ve KVH İlişkisi

Ateroskleroz, arter duvarı hücreleri ile diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve sigara içme gibi risk faktörleri arasındaki etkileşimlerle başlatılan kronik damar iltihabını ifade eder (89). Aterosklerozun en önemli sebepleri arasında hiperkolestrolemi yer almaktadır ve PCSK9 da kolesterol metabolizmasında rol aldığı bilinmektedir (90). PCSK9'un aynı zamanda akut koroner sendromda inflamasyonla ilişkili olan ve lipid metabolizmasını düzenlediği bilinmektedir (91). Aynı zamanda aterosklerozda vasküler inflamasyon sürecinde yer almakta ve ateroskleroz ile ilişkili çeşitli hücre tipleri tarafından sentezlenmekte; ayrıca insan aterosklerotik plakları içinde tespit edilmektedir (92). Son zamanlarda, PCSK9, ateroskleroz tedavisi için yeni bir hedef olarak öne çıkmakta ve bu bağlamda yenilikçi bir inflamatuvar modülatör olarak görev almaktadır (93). Bu da göstermektedir ki PCSK9 lipit metabolizmasında ki aktif rolü ile ateroskleroz ve KVH ile yakında ilişkilidir.

2.4.4.2.Pcsk9 Kbh İlişkisi

Artan sayıda klinik çalışma, PCSK9'un böbrek fonksiyonu ile olası ilişkisinin araştırılmasına odaklanmakta ve PCSK9'un kronik böbrek hastalığında prognostik bir kardiyovasküler risk belirteci olarak tanınmasına zemin hazırlamaktadır. Kronik böbrek hastalığı ve PCSK9 ile ilgili en kapsamlı literatür taraması P.Pavlaou ve arkadaşları tarafından yapılmıştır ve 7 vaka derlemesi sentez edilerek sunulmuştur (94). KBH olan bireylerde PCSK9 ile ilgili mevcut veriler, az sayıda katılımcıya sahip dört gözlemsel çalışma (95- 98) ve daha geniş bir KBH hasta örneği içeren iki kohort çalışmasından elde edilen verilerle sınırlı kalmıştır (99). Konarzewski M. Ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada medikal tedavi verilen 44 KBH hastasının ölçülen PCSK9 değerinin kontrol grubuna göre 2 kat daha anlamlı yüksek olduğu ve GFH değerleri ile anlamlı negatif korelasyon olduğu bulunmuştur (238.7 ± 64.5 ng/mL'ye karşı 536.7 ± 190.4 ng/mL, $p < 0.001$) (97). Ancak bir başka çalışmada Elewa ve arkadaşları kbh'sı olan 134 diyabetik hastada PCSK9 değerleri ile GFH arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (100).

2.4.4.3.PCSK9 Endotel Disfonksiyonu İlişkisi

Kronik inflamasyon, endotel disfonksiyonundan plak oluşumuna, plak rüptürüne ve nihayetinde arteriyel tromboza kadar aterosklerotik sürecin kritik bir bileşeni olup, akut kardiyovasküler olayların gelişimine önemli ölçüde neden olur (101). İnflamasyonu değerlendirmek amacıyla en kapsamlı şekilde incelenmiş biyobelirteç ve hem araştırmalarda hem de klinik uygulamalarda en yaygın kullanılan marker, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hsCRP) olarak kabul edilmektedir (102). PCSK9'un ise aterosklerotik süreçteki rolü yalnızca lipid homeostazı ile sınırlı kalmayıp, aynı zamanda inflamatuvar kaskadın düzenlenmesinde de önemli bir işlev üstlenmektedir (103). Çeşitli epidemiyolojik çalışmalar, PCSK9'un beyaz kan hücreleri ve hsCRP gibi bazı inflamatuvar belirteçlerle olan ilişkisini incelemiştir (104,105). Bu da göstermektedir ki PCSK9 sadece lipid metabolizması üzerinden değil; aynı zamanda inflamasyon üzerinden de ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir (104,105).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Etik Yönü

Kronik böbrek hastalığı olanlarda serum PCSK9 değerlerinin endotel disfonksiyonu ile ilişkisi başlıklı tez çalışması Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı alındıktan (01/11/2023 tarihli, Karar No:2023-131) sonra başlandı.

3.2. Çalışma Grubu

Yaptığımız kontrollü klinik kesitsel gözlemsel çalışmada yaş aralığı 18-75 olan, Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları ve Nefroloji polikliniklerine başvuran ve takip edilen toplam 122 katılımcı dahil edildi. Çalışma öncesinde etik kurul onayı alındı ve Helsinki Deklarasyonuna uyuldu. Çalışmaya alınan katılımcıların tümüne yapılacak olan testler, bu testlerde kullanılacak olan yöntemler hakkında bilgi verildi. Çalışmaya alınan katılımcıların tümüne yapılacak olan testler, bu testlerde kullanılacak olan yöntemler hakkında bilgi verildi. Tüm katılımcılardan testlerin uygulanabilmesi ve fizik muayenelerin yapılabilmesi için gerekli yazılı onam belgesi alındı. Hastaların isim, soy isim, yaş, cinsiyet ve diğer demografik özellikleri kaydedildi. Testlerin yapılacağı gün sabahında, 8 saatlik açlık sonrasında hastaların boy (metre cinsinden) ve ağırlıkları (kg cinsinden) ölçüldü ve kaydedildi. Vücut kitle indeksleri (VKİ) kilogram olarak ağırlık, metre cinsinden boy ölçümünün karesine bölünerek hesaplandı. Araştırma grupları 4'e ayrıldı; Grup4, evre 5 kronik böbrek hastalığı nedeni ile hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalar; Grup 3, kronik böbrek hastalığı nedeni ile sürekli periton diyalizi uygulananlar hastalar; Grup 2, evre 3-4 kronik böbrek hastalığı (GFR:59-15 ml/dl/1.73 m²) olan hastalar; Grup 1, kronik böbrek hastalığı olmayan, böbrek fonksiyonları korunmuş iç hastalıkları veya nefroloji polikliniğine başvuran hastaların oluşturduğu grup olarak ayrıldı. Katılımcıların ayrıntılı fizik muayeneleri, rutin takipte kullanılan laboratuvar testleri, eşlik eden ek hastalıkları, ilaçları ve alışkanlıkları kaydedildi. Katılımcılara ayrıca ultrasonografik olarak subklinik aterosklerozun değerlendirmesinde karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçümü, endotel disfonksiyonu (ED) değerlendirilmesinde brakial arter akış aracılı dilatasyon (FMD) ve kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi için de

ekokardiyografi (EKO) yöntemi kullanıldı. PCSK9'un analizi için rutin alınan kanlarla birlikte alınan kanlardan ayrılan serum örneğinden yapıldı.

3.2.1. Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

Araştırmaya intravenöz ilaç kötüye kullanımı, gebelik, malignensi, aktif enfeksiyon, karaciğer ve akciğer hastalığı, otoimmün hastalıklar, koroner arter hastalığı olmayan katılımcılar dahil edildi.

3.3. Katılımcılarda Değerlendirilen Biyokimyasal Parametreler

Katılımcılardan değerlendirme amaçlı en az 8 saatlik açlık sonrası kan parametreleri; CBC, glukoz, kan üre azotu (BUN), kreatinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızı (GFH), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), albumin, sodyum, potasyum, lipid profili (total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein, düşük yoğunluklu lipoprotein, trigliserit, spot idrar protein ve kreatinin oranı, ESR, CRP bakılmıştır.

3.3.1. Serum pcsk9 düzeyinin ölçümü

Serum PCSK9 manuel olarak ölçüldü. Çalışma için alınan kanlardan 5 mL'si biyokimya tüpüne alınarak 30 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 1,310 g de 10 dakika süresince santrifüj edildi ve ayrılan serum analiz edilene kadar – 80 C de muhafaza edildi. Çalışma günü çözdürülen serum örnekleri tekrar santrifüj edildi. PCSK9 ölçümü sağlanan mikro ELISA plakası, insan PCSK9'ye özgü bir antikorla önceden kaplanmış. Dilüe edilmiş standart, kör ve numune için kuyucuklar belirlenmiştir. Uygun kuyucuklara standart, kör ve numunenin her dilüsyonundan 100 µL eklenmiştir. Plaka kitle verilen mühürleyici ile kapatılmıştır. 37°C'de 90 dakika inkübe edilmiştir. Sonrasın da her kuyudan sıvılar boşaltılmış ancak yıkanmamıştır. Hemen her kuyucuğa 100 µL Biotinlenmiş antikor belirleme çalışma solüsyonu eklenmiştir. Plaka yeni bir mühürleyici ile örtülmüştür ve 37°C'de 1 saat inkübe edilmiştir. Her haznedeki çözelti boşaltılmış ve haznelere 350 µL yıkama tamponu eklenmiştir. Bu tampon 1 dakika bekletilmiş ve solüsyon her kuyudan aspire edilerek boşaltılmış ve temiz emici kağıt üzerinde kurulanmıştır. Bu yıkama adımı 3 kez tekrarlanmıştır. Daha sonra her kuyucuğa 100 µL İnsan PCSK9 ve Avidin-Yaban Turpu Peroksidaz konjugatına özgü biyotinlenmiş saptama antikor eklenmiştir. Plaka yeni bir mühürleyici ile örtülmüş ve 37°C'de 30 dakika inkübe edilmiştir. Her kuyudan solüsyon boşaltılmış ve yıkama işlemi 5 kez tekrarlanmıştır. Her kuyucuğa 90 µL substrat Reaktif eklenmiş ve plaka yeni bir

mühürleyici ile örtülmüştür ve 37°C'de yaklaşık 15 dakika inkübe edilmiştir. Plaka ışıktan korunmuş ve her kuyucuğa 50 µL durdurma solüsyonu, sübstrat solüsyonuyla eş zamanlı olarak eklenmiştir. 450 nm'ye ayarlanmış bir mikro plaka okuyucu ile her kuyucuğun optik yoğunluğunu spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Optik yoğunluk değeri, Human PCSK9 konsantrasyonu ile orantılıdır. Örneklerde ki PCSK9 konsantrasyonu standart eğriye göre karşılaştırarak elde edilmiştir. PCSK9 ölçüm aralığı 15,63 -1000 pg/ml olarak alınmıştır.

3.3.2. Kullanılan gereçler

Otoklav, inkübatörler, santrifüj, mikrosantrifüj, manyetik karıştırıcı, hassas terazi, pH metre, buzdolabı, -20 ve -80 oC'lik derin dondurucular, vorteks, çalkalayıcı, farklı boyutlarda tüpler, enjektörler, pastör pipetleri, otomatik pipetler, otomatik pipet uçları, güç kaynağı, pastör fırını, endorf tüpler, spektrofotometre, buz makinesi, mikrodalga fırın, distile su cihazı ve etüv.

3.4 Kardiyak ve Endotel Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol gruplarında yer alan tüm katılımcılara ekokardiyografik değerlendirme uygulanmıştır. Bu işlem, Acuson-Siemens (Sequoia-C256) cihazı ve 3.5 MHz transdüser kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Değerlendirmeler, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin standartlarına uygun olarak sol lateral dekübit pozisyonunda yapılmıştır. M-mode ve çapraz kesit incelemeleri için standart görüntüler elde edilmiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu EF ölçümü, biplan Simpson ve Teicholz yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilmiş ve tüm incelemeler kaydedilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda EF değeri %50'nin üzerinde tespit edilmiştir. Bunun yanı sıra, sol ventrikül arka duvar kalınlığı (PWT), interventriküler septum kalınlığı (IVST), sol ventrikül sistol sonu çapı (LVESD) ve sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD) ölçülmüştür. Sol ventrikül kütlesi (LVM), Devereux formülü [$LVM = 0,8 (1,04 (IVST + LVEDD + PWT)^3 - (LVEDD)^3) + 0,6$] kullanılarak hesaplanmıştır. Ayrıca, vücut yüzey alanı, Mosteller formülü [$vücut\ yüzey\ alanı = (boy\ (cm) \times kilo\ (kg) / 3600)^{1/2}$] ile belirlenmiştir. Sol ventrikül kütlesinin vücut yüzey alanına oranlanmasıyla sol ventrikül kitle indeksi (LVMI) hesaplanmıştır.

3.4.1. Karotis Arter İntima Media Kalınlığı Ölçümü

Hasta ve kontrol gruplarında KİMK ölçümleri, Toshiba SSA-240 (Toshiba, Tokyo, Japonya) ultrasonografi cihazı ve 7.5 MHz lineer dizilimli transdüser kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ölçümler, katılımcılar sırt üstü pozisyonda yatarken ve başları hafif ekstansiyonda olacak şekilde yapılmıştır. Her iki ana karotis arterin bifurkasyonunun yaklaşık 1 cm proksimalinden, anterior ve posterior duvarlarda intima tabakasının net bir şekilde görüntülediği noktada üç ayrı ölçüm alınmıştır. Rastgele seçilen bölgeden elde edilen üç ölçüm değerinin aritmetik ortalaması hesaplanarak analizlerde kullanılmıştır.

3.4.2. Flow Mediated Vasodilatation Ölçümü

FMD ölçümleri, katılımcıların en az dört saatlik açlık sonrası, sessiz bir odada ve öğleden sonra gerçekleştirilmiştir. Ölçüm öncesinde katılımcıların en az altı saat süreyle sigara içmemeleri sağlanmış ve herhangi bir egzersiz yapmamaları istenmiştir. Değerlendirme için brakial arter seçilmiş olup, ölçümler non-dominant kolun brakial arterinden ultrasonografik yöntemle yapılmıştır. İşlem öncesinde, katılımcıların sistolik ve diyastolik kan basınçları 25 °C sıcaklıktaki bir ortamda, 10 dakikalık istirahat sonrasında ölçülmüştür. Katılımcılar sırt üstü pozisyonda yatırılarak, brakial arter antekübital fossa bölgesinde longitudinal düzlemde palpe edilmiştir. Brakial arterin en uygun görüntüsünün elde edildiği segment belirlenmiş ve elektrokardiyografi monitörizasyonu eşliğinde, lümen ile damar duvarı arasındaki ön ve arka intimal yüzeylerin net olarak değerlendirilebildiği bir alan seçilmiştir. Brakial arter çapı, diyastol sonunda üç kez ölçülerek ortalaması alınmış ve bu değer bazal brakial arter çapı olarak kaydedilmiştir. Bazal ölçümler tamamlandıktan sonra, arter akımının tamamen kesilmesi amacıyla manşon basıncı 200 mmHg'ye veya katılımcının sistolik kan basıncının 50 mmHg üzerine çıkarılmış ve manşon bu seviyede beş dakika süreyle tutulmuştur. Manşonun indirilmesinden 60 saniye sonra, brakial arterin ultrasonografik görüntüleri alınmıştır. Akım sonrası brakial arter lümen çapı, üç ayrı ölçümün ortalaması alınarak belirlenmiş ve endotel bağımlı vazodilatör yanıt (EBVC) olarak ifade edilmiştir. FMD değeri, bazal damar çapına (BDÇ) göre yüzde artış olarak hesaplanmış ve $FMD = [(EBVC - BDÇ) / BDÇ] \times 100$ formülü kullanılarak ifade edilmiştir.

3.5. İstatistiksel Yöntem

Araştırmanın veri analizi SPSS (Versiyon 23.0, SPSS Inc, Chicago, IL, ABD, Lisans Hitit Üniversitesi) paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığını değerlendirmek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Normal dağılan sürekli değişkenler, ortalama \pm standart sapma ile ifade edilirken, normal dağılmayan sürekli değişkenler median (25.-75. çeyreklik) ile gösterildi. Gruplar arası karşılaştırmalar için normal dağılan sürekli değişkenler için bağımsız örneklem t-testi kullanılırken, normal dağılmayan sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için normal dağılım gösteren gruplarda Pearson korelasyon analizi, normal dağılım göstermeyen gruplarda ise Spearman korelasyon analizi yapıldı. Değişkenler arasındaki neden-sonuç ilişkisini göstermek için tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tüm istatistiksel karşılaştırmalarda anlamlılık sınırı için $P < 0,05$ olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Araştırmaya katılan 122 katılımcının 30'u (%24,5) kontrol grubu, 31'i (25,4) evre 3-4 kbh hastaları grubu, 31'i (25,4) periton diyalizi grubu, 30'u (%24,5) hemodiyaliz hastaları grubu oluşturmaktaydı. Kontrol grubunun 12'si (%9,83) kadın, 18'i (14,75) erkekti. Evre 3-4 KBH grubunun 13'ü (%10,65) kadın, 18'i (%14,75) erkek idi. Periton diyalizi grubunun 14'ü (%11,47) kadın, 16'sı (%11,47) erkekti. Hemodiyaliz hastaları grubunun ise 15'i (%12,29) kadın, 15'i (%12,29) erkekti. Evre 3-4 kronik böbrek hastalığı olanların yaş ortalaması 66 ± 13 'dü. Sürekli periton diyalizi alan hastaların yaş ortalaması 62 ± 12 idi. Rutin hemodiyaliz alan hastaların yaş ortalaması 61 ± 10 olarak saptandı. Kontrol grubunun ise yaş ortalaması 56 ± 7 olarak bulundu. Post-hoc analizde gruplar arası cinsiyet dağılımları istatistiksel olarak anlamlı değildi ($P= 0,873$). Gruplar arası yaş ortalaması dağılımında grup 1 ve grup 2 arası anlamlı (0,004), diğer gruplar arası anlamlı değildi. Post-hoc analizde periton diyalizi grubunda VKİ; hemodiyaliz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p=0,013$). Grupları arasında demografik özelliklerinin ve ek hastalık durumlarının karşılaştırılmasına ilişkin ayrıntılı veriler Tablo 6' da verilmiştir.

Tablo 6. Araştırma grupları arasında demografik özelliklerinin ve ek hastalık durumlarının karşılaştırılması

Kısaltmalar; VKI: Vücut kitle indeksi, DM: Diyabetes Mellitüs, HT: Hipertansiyon, KKB: Kalsiyum kanal blokeri, K: Kadın, E: Erkek

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=31)	Grup 3 (n=31)	Grup 4 (n=30)	P	Post-hoc P
Yaş, yıl n	56 ± 7	66 ± 13	62 ± 12	61 ± 10	0,006	1-2:0,004
Cinsiyet, (K/E)	12/18	13/18	15/16	15/15	0,873	-
VKI, kg/m^2	28 ± 3	28 ± 4	30 ± 4	26 ± 5	0,023	3-4:0,013
Sigara, n (%)	2(6,7)	5(16,1)	-	7(23,3)	0,209	-
DM, n (%)	-	15(48,4)	22(71)	1(3,3)	<0,001	-
HT, n (%)	-	27(87,1)	27(87)	14(46,7)	<0,001	-
Ras Blokeri, n(%)	-	16(51,6)	1(3,2)	-	<0,001	-
KKB, n(%)	-	17(54,8)	27(87,1)	13(43,3)	0,001	-

Araştırma gruplar arasında laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması Tablo 7’de sunuldu. Araştırma grupları arasında tüm parametreler istatistiksel olarak anlamlı farklı idi. Serum PCSK9 düzeyi gruplar arasında anlamlı çıktı (P=0,001). Post-hoc analizde kontrol grubuna göre periton diyalizi grubu (p=0,001) ve hemodiyaliz grubu (0,008) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Ancak grup 1 ve grup 2 arasında istatistiksel olarak anlam yoktu.

Tablo 7. Araştırma grupları arasında laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=31)	Grup 3 (n=31)	Grup 4 (n=30)	P	Post-hoc P
Glukoz, mg/dL	87(88-105)	115(92-137)	150(107-195)	111,5 (81-135)	<0,001	1-3:<0,001 3-4=0,005 2-3=0,043
Bun, mg/dL	15(12-18)	25(20-33)	39 (47-33)	73 (55-85)	<0,001	1-2=0,003 1-3:<0,001 1-4:<0,001 2-3=0,045 2-4:<0,001 3-4:<0,001
Kreatinin, mg/dL	0,9(0,7-1)	1,5(1,2-1,8)	5,9 (5,5-7,9)	7,56 (5-8,25)	<0,001	1-2=0,013 1-3:<0,001 1-4:<0,001 2-3:<0,001 2-4:<0,001
Gfh	92(83-101)	41(34-50)	7 (6-10)	6 (5-8,25)	<0,001	2-4:<0,001 1-4:<0,001 2-3:<0,001 1-3:<0,001 1-2:<0,001
Sodyum, mEq/L	140±2,4	140±2,1	137 ± 3	137,6 ± 2,5	<0,001	1-3<0,001 1-4=0,007 2-3<0,001

						2-4=0,005
Potasyum, mEq/L	4,4±0,3	4,7±0,39	4 ± 0,5	5,3 ± 0,79	<0,001	1-3=0,048 1-4:<0,001 2-3:<0,001 2-4:<0,001 3-4:<0,001
Kalsiyum, mg/dL	9,7±0,3	9,5±0,48	8,9 ± 0,5	8,9 ± 0,54	<0,001	1-3:<0,001 1-4:<0,001 2-3:<0,001 2-4:<0,001
Fosfor, mg/dL	3,3±0,7	3,37±0,6	4,3 ± 0,8	4,78 ±1,27	<0,001	1-3:<0,001 1-4:<0,001 2-3:<0,001
Ürik asit, mg/dL	5,5(4,6-6,4)	6,9(6,2-7,8)	5,7 (4,8-6,8)	6,4 (5,4-6,95)	0,001	1-1=0,001 2-3=0,034
Total protein, g/dL	71±3,5	71,7±6,1	67 ± 5,9	66,4 ± 5,39	<0,001	1-3=0,026 1-4=0,007 2-3=0,005 2-4=0,001
Albumin, g/dL	45±2,2	42,1±4,2	37 ± 4,3	37,3 ± 2,9	<0,001	1-2=0,004 1-3<0,001 1-4<0,001 2-3<0,001 2-4<0,001
Ast, U/L	21(19-25)	16(14-22)	12 (10-14)	12,5 (10,7-15,2)	<0,001	2-3=0,002 1-3:<0,001 2-4:0,011 1-4:<0,001
Alt, U/L	22(17-27)	15(10-21)	11 (9-13)	10,5 (8,74-14,5)	<0,001	2-4:0,049 1-4:<0,001 2-3=0,048

						1-3:<0,001
T.Kolestrol, mg/dL	196(177-219)	188(166-230)	195 (165-217)	125 (103-178)	<0,001	1-4:<0,001 2-4:<0,001 3-4:<0,001
LDL-C, mg/dL	109(84-128)	100(85-117)	109 (80-131)	64 (36-80)	<0,001	1-4:<0,001 2-4:<0,001 3-4:<0,001
TG, mg/dL	155(122-202)	148(125-226)	173 (148-269)	136 (89-178)	0,033	3-4=0,019
HDL, mg/dL	52(44-61)	54(41-62)	50 (40-53)	39,5 (34,8-50)	0,003	2-4:0,019 1-4:0,003
PTH, pg/mL	46(37-55)	68(52-93)	331 (261-385)	262 (177-499)	<0,001	1-3:<0,001 1-4:<0,001 2-4:<0,001 2-3:<0,001
Ferritin, ml/ng	68(49-124)	59(29-95)	173 (99-358)	537 (329-676)	<0,001	2-3:<0,001 2-4:<0,001 1-3=0,001 1-4:<0,001 3-4:<0,001
Bikarbonat, mEq/L	23,7±1,7	22,56±1,92	29,94 ± 3,57	19,9 ± 2,3	<0,001	1-3=0,03 1-4:<0,001 2-3:<0,001 2-4:<0,001 3-4:<0,001
Wbc, 10³/mm³	7±1,2	7,46±1,98	8,23 ± 2,26	6,6 ± 1,4	0,003	1-3=0,050 3-4=0,002
Hb,g/dL	15±1,5	13,1±1,9	11,8 ± 1,39	10,7 ± 1	<0,001	1-2:<0,001 1-3:<0,001 1-4:<0,001 2-3=0,03 2-4:<0,001 3-4=0,035

Mpv, fl	11±1,4	10,83±1,17	10,6 ± 1,03	10,2 ± 0,8	0,163	-
Crp, mg/dL	3,2(3,2-3,2)	3,64(3,64-8,8)	7 (3,2-18,7)	5,9 (3,9-13,9)	<0,001	1-3:<0,001 1-4:<0,001
Sedim, mm/h	6(4-13)	18(9-31)	51 (38-74)	26 (22-41)	<0,001	1-2=0,010 1-4:<0,001 1-3:<0,001 2-3:<0,001
PCSK9, U/L	29,406(2,6802-31,148)	30,365(2,7767-32,520)	34,117 (30384-35705)	32,478 (30,249-34,945)	0,001	1-4=0,008 1-3=0,001

Kısaltmalar: BUN: Kan üre azotu, GFH: Glomeruler filtrasyon hızı, AST: Aspartat aminotransferans, ALT: Alanin aminotransferans, T.kolesterol: Total kolesterol, LDL-c:Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, TG:Trigliserit, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, PTH: Parathormon, WBC: Beyaz kan hücresi, Hb:Hemoglobin, MPV:Ortalama platelet hacmi, CRP:C-reaktif protein, PCSK9:Proprotein convertas substilin/keksin tip9

Araştırma grupları arasındaki FMD, KİMK, EKO verilerinin karşılaştırılması Tablo 8’de gösterilmiştir. Grupları arasında FMD BASE ve FMD HİPEREMİ arasında anlamlı fark saptanmasa da; FMD oran anlamlı olarak bulundu (P değerleri sırası ile; 0,552; 0,435; 0,001). Sağ ve sol KİMK gruplar arasında anlamlı fark bulundu (ikisi de 0<,001). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu gösteren parametrelerden E/e’ anlamlı olarak farklı bulundu (P=0,009).

Tablo 8. Araştırma grupları arasında FMD, KİMK ve EKO verilerin karşılaştırılması

	GRUP 1 (n=30)	GRUP 2 (n=31)	GRUP 3 (n=31)	GRUP 4 (n=31)	P	Post-hoc P
FMD BASE(mm)	0,39 ± 0,06	0,39 ± 0,05	0,4 ± 0,07	0,39 ± 0,1	0,552	-
FMD HİPEREMİ(mm)	0,44 ± 0,05	0,41 ± 0,06	0,41 ± 0,06	0,4 ± 0,1	0,435	-
FMF YÜZDESİ	11,8(8-16,6)	3,6(2,3-10,5)	2,8(-3,2-6,3)	3(-4,3-12,5)	<0,001	1-3:<0,001 1-4:<0,001 1-2:0,004

Sağ KİMK (mm)	0,58 ± 0,07	0,87 ± 0,14	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	<0,001	1-2:<0,001 1-3:<0,001 1-4:<0,001
EF (%)	61,8 ± 2,45	60,4 ± 1,5	59 ± 6,6	60 ± 1,3	0,013	1-3:0,007
LV SCİ (mm)	28,7 ± 4,1	30,4 ± 8,1	31,2 ± 5,2	31,6 ± 5	0,224	-
LVDC (mm)	44,9 ± 5,7	44,2 ± 10,50	46,3 ± 5,2	45,3 ± 6,6	0,713	-
LA(mm)	32,4 ± 3	34 ± 4,8	34,1 ± 2,9	33,2 ± 3,2	0,199	-
AA(mm)	31,2 ± 3,2	33,2 ± 3,9	33,3 ± 2,8	33,3 ± 3	0,031	-
IWS(mm)	10,3 ± 1,2	12,1 ± 1,8	12,6 ± 1,9	13,1 ± 2,8	0,092	-
PW(mm)	10,2 ± 1,1	12,2 ± 1,5	12,6 ± 1,8	12,4 ± 1,8	<0,001	1-2:<0,001 1-3:<0,001 1-4:<0,001
E(mm/sn)	76 (60-86)	66 (55-79)	58 (51-68)	73 (57-98)	0,05	1-3:0,028 3-4:0,011
A(mm/sn)	70 ± 12,6	94,2 ± 20,6	88 ± 15,5	85,6 ± 26,8	<0,001	1-2:<0,001 1-3:0,004 1-4:0,016
IVRT(msn)	74 ± 17	86,6 ± 21,6	84,4 ± 16,5	88,9 ± 24,6	0,026	1-4:0,030
EDT(msn)	128 (97-147)	103 (95-116)	122 (95-135)	102 (84-153)	0,307	
TAPSE(mm)	21,3 ± 4,2	17,7 ± 5,1	16,5 ± 5,1	16,9 ± 5,5	0,001	1-2:0,033 1-3:0,002 1-4:0,005
IVC(mm)	9,8 ± 2,5	11,6 ± 3	12,7 ± 3,1	12,1 ± 3,1	0,002	1-3:0,01 1-4:0,023
MSE	8 (5-9,3)	5,9 (4,7-6,9)	5,1 (3,9-6,5)	5,2 (4,3-7,3)	0,005	1-3:0,006 1-4:0,021
MSA	6,5 ± 1,7	8,2 ± 2,3	7,7 ± 2,1	6,6 ± 1,7	0,002	1-2:0,009 2-4:0,011
MSS	4,9 (4,4-5,9)	5,2 (4,7-6,2)	4,6 (4,2-5,4)	4,3 (3,7-6,3)	0,050	-
MLE	10,7 (8,1-13,3)	7,6 (6,1-8,9)	6,8 (4,8-9,7)	6,7(5,5-10,5)	0,002	1-3:0,001 1-4:0,018

MLA	8,5 ± 2	10,9 ± 3,4	9,3 ± 2,2	9,2 ± 2,6	0,005	1-2:0,004
MLS	5,9 ± 1	7,2 ± 2,3	6,4 ± 1,6	6,3 ± 1,7	0,029	1-2:0,022
E/e'	6,8674 (5,9751- 10,4286)	8,3562 (6,2921- 10,4286)	8,2845 (6,4986- 10,6023)	9,5745 (7,2000- 15,3785)	0,009	1-4:0,004
E/A	1,577(0,7526- 1,2884)	0,6889(6265- 0,7765)	0,6667(0,5398- 0,7907)	0,8652(0,6266- 1,2278)	<0,001	3-4:0,048 1-3:<0,001 1-2:0,001

Kısaltmalar: FMD: Akış aracılı dilatasyon, KİMİK: Karotis arter intima-media kalınlığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, LVDC: Sol ventrikül diyastolik çap, LV SCİ: Sol ventrikül sistolik çap, LA: sol atrium, AA:Asendan aorta, IVS: İnterventriküler septum, PW: Posterior duvar, E ve A: mitral kapak inflow, EDT: Endotelyal deselerasyon zamanı, IVRT: izovolemetrik relaksasyon zamanı, TAPSE: Triküspit anüler düzlem sistolik genlik, IVC: İnferior vena kava

PCSK9 ile araştırma gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması Tablo 9'da verilmiştir. Veriler gruplar arasında karşılaştırıldığında; sadece ras blokeri ve kkb kullanımı arasında anlamlı fark bulundu (sırasıyla P değeri= 0,019; 0,015)

Tablo 9. PCSK9 ile araştırma gruplarının demografik verilerinin karşılaştırılması

	r	P
Cinsiyet	0,095	0,296
Yaş	-0,163	0,072
Vki	-0,032	0,728
Sigara	0,098	0,284
Dm	0,043	0,636
Ht	0,113	0,216
Koah	0,150	0,098
Ras blokeri	-0,212	0,019
Kkb	0,219	0,015

PCSK9 ile laboratuvar verilerinin karşılaştırılması tablo 10 da verilmiştir. Veriler gruplar arası karşılaştırıldığında bun, kreatinin, gfh, ast, pth, ferritin, wbc, mpv, crp, sedim değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla p değerleri= <0,001; 0,008; 0,001; 0,007; 0,041; 0,027; 0,024).

Tablo 10. PCSK9 ile laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	r	p		r	p
Glukoz, mg/dL	0,091	0,321	Ldl, mg/dL	0,086	0,348
Bun, mg/dL	0,342	<0,001	Trigliserid,mg/dL	0,082	0,367
Kreatinin, mg/dL	0,382	<0,001	Hd, mg/dL	0,058	0,527
Gfh	-0,388	<0,001	Proteinüri,mg/dL	-0,010	0,938
Na, mEq/L	-0,160	0,078	Pth, pg/ml	0,332	<0,001
Potasyum, mEq/L	0,109	0,233	Ferritin, ml/ng	0,242	0,007
Kalsiyum, mg/dL	-0,173	0,057	Bikarbonat, mEq/L	-0,168	0,064
Fosfor, mg/dL	0,161	0,076	Wbc, 10³/m³	0,186	0,041
Ürik asit, mg/dL	-0,084	0,359	Hb, g/dL	-0,133	0,143
Ast, U/L	-0,240	0,008	Mpv, fl	-0,200	0,027
Alt, U/L	-0,173	0,057	Crp,mg/dL	0,204	0,024
T.Kolestrol, mg/dL	0,087	0,341	Sedim, mm/h	0,254	0,005
gruplar arası	0,347	<0,001			

PCSK9 ile araştırma gruplarının FMD, KİMK, EKO verilerinin karşılaştırılması Tablo 11’de verilmiştir. Veriler gruplar arasında karşılaştırıldığında A, IVRT, EDT değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırayla P değerleri= 0,014; 0,014; 0,032).

Tablo 11. Serum PCSK9 ile FMD,KİMK VE EKO verilerinin karşılaştırması

	r	p		r	p
FMD BASE(mm)	-0,117	0,201	IWS(mm)	0,055	0,548
FMD HİPEREMİ(mm)	-0,095	0,299	PW(mm)	0,049	0,589
FMD YÜZDE	0,187	0,646	E/e’	0,74	0,420
SAĞ KİMK (mm)	0,120	0,190	EDT	-0,223	0,014
E/A	0,224	0,658	IVRT	0,194	0,032
EF (%)	0,054	0,554	IVC	0,163	0,073
LVDC (mm)	-0,122	0,180	MSE	-0,130	0,152
LV SCİ (mm)	-0,123	0,177	MSA	0,028	0,756
LA(mm)	-0,029	0,750	MSS	0,003	0,972
TAPSE(mm)	-0,037	0,684	MLE	-0,047	0,604
E(mm/sn)	0,106	0,247	MLA	-0,046	0,618
A(mm/sn)	0,223	0,014	MLS	0,160	0,079

5.TARTIŞMA

Çalışmamız, literatürde KBH olan hastalar arasında subklinik ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile serum PCSK9 düzeyleri arasındaki ilişkinin incelendiği ilk araştırma olarak öne çıkmaktadır. Araştırma bulguları, aterosklerozla ilişkili olduğu bilinen serum PCSK9 KBH hastalarının KIMK sağlıklı gruba göre daha fazla tespit edildi. Ayrıca PD ve HD hastalarının endotel disfonksiyonu ile ilişkili FMD yüzdesi anlamlı şekilde düşük olarak bulundu. Diyastolik disfonksiyon göstergesi olarak kabul edilen E/A, E/e' ve IVRT değerleri KBH varlığında diyastolik disfonksiyon lehine anlamlı tespit edildi.

KBH olan bireylerde kardiyovasküler hastalıklar önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak tanımlanmıştır (106). Dislipidemi, KBH'lı hastalarda sıkça gözlemlenmekte ve dislipidemi ile KVH arasında nedensel bir ilişki bulunmaktadır. Günümüzde, yüksek riskli hasta gruplarında lipid düşürücü tedavi için statinler birincil seçenek olarak kullanılmaktadır (107). Statinlerin kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını gösteren çok sayıda çalışmaya rağmen KVH, KBH'lı bireylerde hala en önemli ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (108). Bu, KBH hastalarında kardiyovasküler riski azaltmak için yeni tedavi seçeneklerine ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir. KBH varlığında hiperlipideminin KVH patogenezinin katkıları üzerine belirsizlikler hala devam etmektedir (109). Statin tedavisinden bağımsız olarak birçok çalışmada lipit düzeylerinin artması serum PCSK9 düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur (110). Bu da PCSK9'un KBH'sı olan hastalarda KVH ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. PCSK9, kolesterol homeostazında kilit rol oynayan ve kan dolaşımında bulunan bir enzimdir. Bu enzim, LDL-R ekspresyonunun düzenleyicisi olarak görev yapmaktadır (111). Genetik araştırmalar, PCSK9 geninde fonksiyon kazandırıcı mutasyonların hiperkolesterolemiye neden olduğunu, buna karşılık fonksiyon kaybına yol açan mutasyonların düşük LDL-K seviyeleri ve azalmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (112). Bu bulgular, PCSK9'un kardiyovasküler sağlıktaki önemini vurgulamakta ve bu enzimi terapötik müdahaleler için önemli bir hedef haline getirmektedir. PCSK9'un LDL-K metabolizmasını etkileyen biyolojik mekanizmaları da detaylı bir şekilde incelenmiştir.

PCSK9 proteini, salgılanmasının ardından karaciğer hücrelerinin yüzeyindeki LDL-R ile etkileşime geçerek bu reseptörlerin parçalanmasını tetikler. Bu süreç, hücre yüzeyindeki LDL-R seviyelerinin azalmasına yol açar ve LDL-K'nın karaciğer hücrelerine girişini sınırlar. Bunun bir sonucu olarak, kandaki LDL-K düzeylerinde artış gözlenir (113). Bazı araştırma grupları, dolaşımdaki PCSK9 konsantrasyonu ile LDL-K düzeyi arasında bir korelasyon bulunduğunu rapor etmiştir (114; 115; 116). Ancak, PCSK9 ile LDL-K düzeyi arasındaki korelasyonun beklenenden daha düşük bir anlamlılığa sahip olduğu ve bu durumu etkileyebilecek çeşitli faktörlerin bulunduğu gösterilmiştir. İlk olarak, serum PCSK9 düzeyinin toplam hepatik PCSK9 düzeyini tam olarak yansıtmadığı belirtilmiş (117). İkinci olarak dolaşımdaki PCSK9 yalnızca serbest halde değil, apoB içeren lipoproteinlere bağlı halde de bulunmaktadır. Üçüncüsü serum PCSK9 düzeyini ölçen birkaç eliza yönteminde her birinde farklı sonuçlar çıkması, PCSK9'un hangi alt tipinin tespit edildiği belirsizliğine neden olmaktadır (118). Son olarak PCSK9 düzeyleri uzamış açlık sonucunda da azaldığı gösterilmiştir (119). Çalışmamızda serum PCSK9 ile LDL-C değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamasının sebebi plazma PCSK9 konsantrasyonlarında gün boyunca belirgin dalgalanmalar gözlenmesine rağmen, plazma LDL-C seviyelerinde oldukça sınırlı günlük değişimlere bağlı olabilir. Bu durum, dolaşımdaki PCSK9 ve LDL-C seviyeleri arasındaki ilişkiye ek faktörlerin katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın başında da vurguladığımız üzere, KBH'da en önemli mortalite nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (120). Bu durumun temel sebeplerinden biri ise aterosklerozdur. Aterosklerozun erken dönemde önlenmesi ve uygun tedavi yöntemlerinin uygulanması, mortalite oranlarının azaltılmasında ve hastaların yaşam süresinin uzatılmasında kritik bir rol oynamaktadır (121). KİMK ateroskleroz varlığını ve ilerlemesini değerlendirmede güvenilir, noninvaziv ve kolaylıkla ölçülebilir bir parametre olarak öne çıkmaktadır. KİMK, aynı zamanda kardiyovasküler hastalıkların bağımsız ve iyi tanımlanmış bir ön gördürücüsü olarak kabul edilmektedir (122). Subklinik ateroskleroz ile birçok biyobelirteç arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda araştırılmış ve literatürde geniş bir yer bulmuştur. Bu bağlamda, dolaşımdaki PCSK9, kolesterol metabolizmasının temel düzenleyicilerinden biri olarak tanımlanmakla birlikte, ateroskleroz gelişimindeki rolü hâlâ tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir (123). Behçet hastaları üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, subklinik ateroskleroz ile PCSK9 arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla KİMK ölçümleri yapılmıştır.

Araştırma sonuçları, PCSK9 seviyeleri yüksek olan hastalarda KIMK değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca, PCSK9 ile KIMK arasında bağımsız bir ilişki olduğu saptanmıştır (124). Bu bulgular, PCSK9'un subklinik ateroskleroz üzerindeki potansiyel etkilerini anlamak için önemli bir temel sağlamaktadır. Ancak çalışmalara hala PCSK9 ile subklinik ateroskleroz arasında tutarlılık göstermemektedir. Şöyle ki; daha geniş kapsamlı bir çalışmada kardiyak hastalıklar açısından asemptomatik 3703 bireyde serum PCSK9 ve KIMK değerleri karşılaştırılmış. Araştırmanın sonuçlarına göre, serum PCSK9 düzeylerinin vasküler hasar ve/veya ekstrakranial karotis arterlerdeki subklinik ateroskleroz ile anlamlı bir korelasyon göstermediği belirlenmiş (125). Bu iki çalışmada farklı sonuçlar çıkması PCSK9'un lipid mekanizmasından başka mekanizmalarla KIMK üzerine etkili olabileceği hipotezini doğurmuştur. Yine, 295 asemptomatik birey üzerine yapılan çalışmada; serum PCSK9 düzeylerinin, konvansiyonel risk faktörlerinden bağımsız olarak subklinik ateroskleroz riskini artırabileceği tespit edilmiştir (126). Bu bulgu, PCSK9'un lipid metabolizmasındaki rolünün ötesine geçerek, aterosklerozun gelişimine katkıda bulunan bağımsız bir etken olabileceğini göstermektedir. PCSK9'un klinik kullanımını ise özellikle ailevi hiperkolesterolemisi olan, standart statin ve fibrat tedavileriyle kontrol altına alınamayan yüksek LDL-C seviyelerine sahip hastalarda önem kazanmıştır. Bu doğrultuda geliştirilen PCSK9 inhibitörleri, bu hasta gruplarında etkili bir tedavi seçeneği olarak benimsenmiştir. Ailesel dislipidemisi olan homozigot ve heterozigot bireylerden oluşan bir grupta yapılan çalışmada, subklinik ateroskleroz ile serum PCSK9 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunduğunu ortaya konmuştur (127). Ayrıca, son kanıtlar PCSK9'un yalnızca hepatik kolesterol metabolizmasını düzenlemekle kalmadığını, aynı zamanda lipid seviyelerindeki değişikliklerden bağımsız bir şekilde aterosklerotik plakların inflamatuvar aktivasyonunu desteklediğini göstermiştir (128). Bu bulgu, PCSK9'un vasküler sağlığa olan etkilerinin çok yönlü olduğunu ve hem lipid metabolizmasını hem de inflamatuvar süreçleri etkilediğini ortaya koymaktadır. Giunzioni I. ve ark. gerçekleştirdiği çalışmada, PCSK9'un aterosklerotik inflamasyona olan etkisini serum kolesterol düzeylerinden bağımsız bir şekilde gösterebilmek amacıyla, yalnızca makrofajlardan PCSK9 eksprese eden kimerik fareler üretilmiştir. Bu çalışmanın sonuçları, PCSK9'un LDLR bağımlı, ancak kolesterol seviyelerinden bağımsız bir mekanizma aracılığıyla doğrudan aterosklerotik lezyonlarda inflamasyonu artırdığını ortaya koymuştur. Elde edilen bulgular, PCSK9 inhibisyonunun sadece LDL-C düzeylerini düşürmeye yönelik bir yaklaşım sunmadığını, aynı zamanda inflamasyondan

kaynaklanan vasküler yararları da sağlayabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, bu bulgular PCSK9'un ateroskleroz üzerindeki etkilerinin hem lipit kaynaklı mekanizmalardan hem de lipit dışı mekanizmalardan kaynaklandığını desteklemektedir (129). Bizim çalışmamızda ise, serum PCSK9 değerlerinin hemodiyaliz ve periton diyalizi alan hasta gruplarında kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Bu, yüksek serum PCSK9 seviyelerinin, ateroskleroza lipit düzeylerindeki artıştan bağımsız bir şekilde tetikleyebileceğini düşündürmüştür. Ayrıca, hemodiyaliz grubunda lipit değerlerinin kontrol grubu ve evre 3-4 KBH grubuna göre düşük olduğu, buna karşın hemodiyaliz grubunda KİMK değerleri oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Bu veriler doğrultusunda, KİMK yüksekliğinin, PCSK9'un lipit dışı mekanizmalar aracılığıyla subklinik ateroskleroza neden olabileceğini desteklemektedir.

Ateroskleroz gelişiminde rol oynayan temel mekanizmalardan biri de endotel disfonksiyonudur (130). Endotel fonksiyonunun bozulması, aterosklerotik süreç başlamadan önce ortaya çıkar ve arter duvarında kalınlaşma ile plak oluşumu gibi yapısal değişikliklerle kendini gösterir (131). Bu nedenle, endotel disfonksiyonunun erken tanınması, aterosklerozun önlenmesi ve tedavisi açısından kritik bir öneme sahiptir. Endotel fonksiyonunun noninvaziv olarak değerlendirilmesinde kullanılan en yaygın yöntemlerden biri FMD ölçümüdür (132). PCSK9 ile endotel disfonksiyonu arasındaki ilişki, Schremmer J. ve ark. gerçekleştirdiği bir çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmada, PCSK9 inhibitörü kullanan 32 hastanın ilaç tedavisi öncesi ve tedavinin başlangıcından itibaren 6 aylık süreçteki verileri değerlendirilmiştir. Katılımcılara, tedavi öncesinde ve tedavinin 6. ayında FMD ölçümleri yapılmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre, uzun süreli PCSK9 inhibitörü tedavisinin lipit düzeylerindeki düşüşten bağımsız olarak endotel fonksiyonunda, arteriyel sertlikte ve mikrovasküler fonksiyonda kalıcı iyileşmelerle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (133). Bizim çalışmamızda ise, hemodiyaliz ve periton diyalizi yapılan hasta gruplarında, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla FMD yüzdesinin anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlenmiştir. Ancak, FMD ile PCSK9 düzeyleri arasındaki korelasyon incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgular, PCSK9'un endotel disfonksiyonu üzerindeki etkilerinin daha kapsamlı çalışmalarla değerlendirilmesi gerektiğini ve mekanizmanın tam olarak aydınlatılmadığını göstermektedir.

Çalışmamızda ayrıca KBH olanlarda diyastolik disfonksiyonla PCSK9 ilişkisine bakılmıştır. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu KBH hastalığının erken dönemlerinde

itibaren görülebilmekte ve ilerleyen dönemde kalp yetmezliğine sebep olabilmektedir (134). Çin’de yapılan tek merkezli retrospektif kesitsel bir çalışmada diyalize girmeyen 339 KBH olanların % 92’sinin ekokardiyografisinde asemptomatik sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu tespit edilmiş (135). Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunu belirlemede ekokardiyografi sıkça kullanılır. Ekokardiyografide sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu için E/A oranı, E/e’, IVRT, EDT gibi parameterler tanı ve prognozunu belirlemede kullanılmaktadır (136). Çok merkezli kohort çalışmasında 2238 diyalize girmeyen KBH varlığı ile E/e’ oranının artışına göre sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ilerlemesi değerlendirilmiş ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu ilerlemesinin KBH’nın evresinin artışı ile ilişkili olduğu saptanmış (137). Bizim çalışmamızda da E/e’ KBH’da kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Ancak PCSK9 ile korelasyonunda istatistiksel olarak ilişki saptanmamıştır. Ankilozan spondilit hastalarını kapsayan 2933 katılımcı ve 431 çalışmanın dahil edildiği meta analiz çalışmasında; ankilozan spondilit hastalarında sol ventrikül diyastolik fonksiyonları değerlendirilmiş. Meta analizde EDT’nin sağlıklı kontrollere göre ortalama 12.30 ms uzamış olduğu görülmüş. Ek olarak IVRT de 8,14 ms uzama saptanmış ve çalışma sonucunda ankilozan spondilit hastalarında sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu hastalıkla ilişkili olabileceği ekokardiyografik olarak ispatlanmış (138). Bizim çalışmamızda da EDT ve IVRT’nin PCSK9 ile korelasyonunda istatistiksel olarak ilişki izlenmiştir. Bu ilişki bize KBH hastalarında PCSK9’un diyastolik disfonksiyon göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda birtakım kısıtlılıklar mevcuttur. Öncelikle çalışmamız tek etnik kökenin bulunduğu katılımcılardan oluşan tek merkezli bir çalışmadır. Tasarımından dolayı elde edilen veriler üzerinden neden sonuç ilişkisi çıkarımı yapılır iken dikkatli yorumlamalar yapılmalıdır. Bununla birlikte, katılımcıların sadece KBH popülasyonundan oluşması PCSK9 ve kardiyovasküler hastalıkları üzerine etkisi konusunda yapılacak analizler için değerlidir.

6.SONUÇ VE ÖNERİ

1. Çalışmamızda PCSK9 düzeyleri, sağlıklı grubana göre HD ve PD hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı.
2. Serum PCSK9 değerleri evre 3-5 KBH grubunda sağlıklı gruba göre sayısal olarak yüksek bulunda ancak istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmadı.
3. Serum PCSK9 ile LDL-C arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.
4. KBH'da sağlıklı gruba göre KIMK istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi.
5. PD ve HD hastalarının FMD yüzdeleri istatistiksel olarak düşük saptandı.
6. PCSK9 ile FMD yüzdesi korelasyonunda anlamlı ilişki saptanmadı.
7. Diyastolik disfonksiyon göstergelerinde E/e' KBH'da kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır.
8. E/e' ile PCSK9 korelasyonunda anlamlı ilişki saptanmamıştır.
9. EDT VE IVRT hem gruplar arasında hem de PCSK9 ile korelasyonda anlamlı ilişki saptanmıştır.

KAYNAKÇA

1. 2016, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2008) Chronic Kidney Disease Surveillance System—United States. Chronic Kidney Disease (CKD) Surveillance Project. <https://nccd.cdc.gov/ckd/detail.aspx?Qnum=Q8>. Accessed 19 March.
2. United States Renal Data System (2014) USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. Survey NE, Protection P.
3. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C (2004) Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351(13):1296–1305. doi:10.1056/NEJMoa041031.
4. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, Charytan DM, Díez J, Hart RG et al (2011) Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 80(6):572–586. doi:10.1038/ki.2011.223.
5. Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lameire N (2005) Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 20(6):1048–1056. doi:10.1093/ndt/gfh813.
6. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. PCSK9 inhibition for the treatment of hypercholesterolemia: Promises and emerging challenges. *Vascul Pharmacol* 2014 ve 1891(14)00107-4., pii: S1537-.
7. Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003 ve 34:154-156.
8. Zhao Z, Tuakli-Wosornu Y, Lagace TA, Kinch L, Grishin NV, Horton JD, et al. Molecular characterization of loss-of-function mutations in PCSK9 and identification of a compound heterozygote. *Am J Hum Genet* 2006 ve 79:514-23.
9. Peterson AS, Fong LG, Young SG. PCSK9 function and physiology. *J Lipid Res* 2008 ve 49:1595-9.

10. P. Pavlakou, E. Liberopoulos, E. Dounousil, M. Elisaf. PCSK9 in chronic kidney disease, *Int Urol Nephrol* (2017) 49:1015–1024.
11. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement.
12. Thirumalai T, Tamilselvan N, David E. Hypolipidemic activity of Piper betel in high fat diet induced hyperlipidemic rat. *J Acute Disease*. 2014 ve [https://doi.org/10.1016/S2221-6189\(14\)60029-9](https://doi.org/10.1016/S2221-6189(14)60029-9), (3):131–135.
13. Norata GD, Tibolla G, Catapano et al. PCSK9 inhibition for the treatment of hypercholesterolemia: Promises and emerging challenges. *Vascul Pharmacol* 2014 ve 1891(14)00107-4., pii: S1537-.
14. Catapano AL, Papadopoulos N. The safety of therapeutic monoclonal antibodies: implications for cardiovascular disease and targeting the PCSK9 pathway. *Atherosclerosis* 2013 ve 228:18-28.
15. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJP, O'Connor M. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal* 2013 ve 34:962-71.
16. H. Abujrad, J. Mayne , M. Ruzicka , M. Cousins , A. Raymond , J. Cheesman et al. Ooi Chronic kidney disease on hemodialysis is associated with decreased serum PCSK9 levels.
17. Sitter T, Sauter M: Impact of glucose in peritoneal dialysis: Saint or sinner. *Perit Dial Int* 2005 ve 415-425, 25:.
18. Holmes C, Mujais S. Glucose sparing in peritoneal dialysis: Implications and metrics. *Kidney Int* 2006 ve 104-109, 70:.
19. Gallieni M, Musetti C, Granata A, Olivi L, Bertoli S: Metabolic consequences of peritoneal dialysis treatment. *Panminerva Med* 2009 ve 175-185, 51(3).
20. Kasper D, et al. *Harrison's principles of internal medicine*. Chronic kidney disease. New York: McGraw-Hill Education. 2015. pp. 1639-1655.
21. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt KU. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013. pp.1-150.
22. George R, Curtis AJ, Nancy A, Peter W, editors. *Chronic kidney disease 2006: A Guide to Select NKF-KDOQI Guidelines and Recommendations*. New York: 2012. pp. 56.

23. Selek S, et al. Prolidase activity and its diagnostic performance in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*. 2011 ve 84-86., 129.
24. Levey AS, et al. Definition and classification of chronic kidney disease. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International*. 2005 ve 2098-2100., 67(6).
25. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Kronik Böbrek Hastalığı. *Lancet*. 2017 25 Mart ve (10075):1238-1252., 389.
26. Soylemezoglu O, et al. Chronic renal disease in children aged 5-18 years: a population-based survey in Turkey. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 ve 146-151., 27.
27. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N, Koçyiğit İ, editörler. Türk nefroloji derneği kayıt raporları. Ankara ve 10-34., 2021. pp.
28. Kasper D, et al. Harrison's principles of internal medicine. Chronic kidney disease. New York: McGraw-Hill Education. 2015. pp. 1639-1655.
29. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Antihipertansif tedavi, glomerüler hasarı sınırlamak için glomerüler hipertansiyonu kontrol etmelidir. *J Hypertens Suppl*. 1986 Aralık ve 4.
30. Becker GJ. Urinalysis, in *Textbook of Nephrology*, E. S.G. Massr and R.J. Glassock, Editor. 2001. pp. 1765-1783.
31. İliçin S. Böbrek Hastalıkları, İliçin iç hastalıkları özet kitabı, İliçin S, Editör. İstanbul: Güneş Kitabevi ve 457., 2017. pp.
32. Official Journal of the international Society of nephrology KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Internet]. [cited 2020 Jan.
33. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Prim*. 2017: 3.
34. Epping-Jordan JE, Pruitt SD, Bengoa R, Wagner EH. Improving the quality of health care for chronic conditions. *Quality and Safety in Health Care*. 2004 ve 299-305., 13(4).
35. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt KU, editors. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013. pp.1-150.
36. Gold RS, Bowman S. The codes for chronic kidney disease, help in distinguishing between renal failure and renal insufficiency. *Journal of AHIMA*. 2006 ve 76-78., 77(1).

37. Levey AS, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD study shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol.* 1999 ve 2426-2439., 10(11).
38. Daugirdas JT. Diyaliz el kitabı. Bozfakıoğlu S, Yazıcı H, Çalışkan YK, editörler. Ankara: Güneş tıp ve 6-24., 2003. pp.
39. Seyahi N, Ates K. Current Status of Renal Replacement Therapies in Turkey: Turkish Society of Nephrology Registry 2015 Summary Report. *Turkish J Nephrol.* 2017 ve 154-160., 26.
40. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N, editörler. Türk nefroloji derneği kayıt raporları. Ankara ve 7-28., 2019. pp.
41. Daugirdas JT. Diyaliz el kitabı. Bozfakıoğlu S, Yazıcı H, Çalışkan YK, editörler. Ankara: Güneş tıp ve 6-24., 2003. pp.
42. 2006, Hemodialysis Adequacy Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy. *American Journal of Kidney Diseases.* ve 10.1053/j.ajkd.2006.03.051., 1: 2-90.
43. Nissenson AR, Fine RN. Dialysis therapy. *Handbook of dialysis therapy.* Philadelphia: Hanley & Belfus ve 56-62., 2002. pp.
44. 2017, Khanna R. Solute and Water Transport in Peritoneal Dialysis: A Case-Based Primer. *Am J Kidney Dis.* ve 69(3):461-72.
45. Daugirdas JT. Diyaliz el kitabı. Bozfakıoğlu S, Yazıcı H, Çalışkan YK, editörler. Ankara: Güneş tıp ve 6-24., 2003. pp.
46. Boudoulas H, Leier VC. Renal disorders and cardiovascular disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine.* 6th ed. Philadelphia: W. B. Saunders ve 2280-97., 2001. p.
47. 1998, Causes of death. United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* ve 1):S81-8., 32(2 Suppl).
48. 1998, Levey AS. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: where do we start? *Am J Kidney Dis* ve 3):S5-13.
49. 2003, Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Am J Med Sci* ve 325:163-7.
50. 2003, Prichard S. Risk factors for coronary artery disease in patients with renal failure. *Am J Med Sci* ve 325:209-13.
51. Bakris GL. Systemic diseases and the heart-Chronic renal disease. In: Crawford MH, DiMarco JP, editors. *Cardiology.* Spain: Elsevier ve 8.1.1-8.1.12., 2001.

52. Levin A. Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease Prior to Dialysis. *Seminars In Dialysis*, 2003 ve 16 (2), 101–105.
53. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Executive Summary. New York: National Kidney Foundation, 2002.
54. www.dr.sarma.in., Sarma R.V.S.N. . Endotelial dysfunction. Available at.
55. Bombeli T, Mueller M, Haerberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost.* 1997 ve 77:408-423.
56. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Jr., Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990 ve 323:22-
57. Park JB, Charbonneau F, Schiffrin EL. Correlation of endothelial function in large and small arteries in human essential hypertension. *J Hypertens* 2001 ve 19:415-20.
58. Schiffrin EL, Park JB, Intengan HD, Touyz RM. Correction of arterial structure and endothelial dysfunction in human essential hypertension by the angiotensin receptor antagonist losartan. *Circulation* 2000 ve 101:1653-9.
59. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, Garrett LA, Keaney JF, Jr., Creager MA. Oral antioxidant therapy improves endothelial function in Type 1 but not Type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003 ve 285:H2392-8.
60. Rizzoni D, Porteri E, Guelfi D, Muiesan ML, Valentini U, Cimino A et al. Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulindependent diabetes mel.
61. Schofield I, Malik R, Izzard A, Austin C, Heagerty A. Vascular structural and functional changes in type 2 diabetes mellitus: evidence for the roles of abnormal myogenic responsiveness and dyslipidemia. *Circulation* 2002 ve 106:3037-43.
62. Endemann DH, Pu Q, De Ciuceis C, Savoia C, Viridis A et al. Persistent remodeling of resistance arteries in type 2 diabetic patients on antihypertensive treatment. *Hypertension* 2004 ve 43:399-404.
63. Monnick SH, van Haelst PL, van Boven AJ, Stroes ES, Tio RA, Plokker TW et al. Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: a comparison of three frequently reported tests. *J Investig Med* 2002 ve 50.
64. Landmesser U, Spiekermann S, Dikalov S, Tatge H, Wilke R, Kohler C, et al. Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismu.

65. Bolton CH, Downs LG, Victory JG, Dwight JF, Tomson CR, Mackness MI et al. Endothelial dysfunction in chronic renal failure: roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ve 16:1189-97.
66. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ, Jones HJ, Wheeler DC, Townsend JN. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart* 2000 ve 83:205-9.
67. Yildiz A, Oflaz H, Pusuroglu H, Mercanoglu F, Genchallac H, Akkaya V et al. Left ventricular hypertrophy and endothelial dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003 ve 41:616-23.
68. Endemann DH, Schiffrin EL. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2004 ve 15:1983-92.
69. Xiao S, Wagner L, Schmidt RJ, Baylis C. Circulating endothelial nitric oxide synthase inhibitory factor in some patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2001 ve 59:1466-72.
70. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, Blaschke TF, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998 ve 98:1842-7.
71. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Frolich JC, Ritz E, Haller H, Fliser D. Asymmetric dimethylarginine, blood pressure, and renal perfusion in elderly subjects. *Circulation* 2003 ve 107:1891-5.
72. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999 ve 99:1141-6.
73. Zoccali C, Mallamaci F, Maas R, Benedetto FA, Tripepi G, Malatino LS et al. Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002 ve 62:339-45.
74. Zoccali C, Benedetto FA, Maas R, Mallamaci F, Tripepi G, Malatino LS et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 ve 13:490-6.
75. Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi G, Malatino L et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective.

76. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000 ve 101:948-54.
77. Benjannet S1, Rhainds D, Essalmani R, Mayne J, Wickham L, Jin W, et al. NARC-1/PCSK9 and its natural mutants: zymogen cleavage and effects on the low density lipoprotein (LDL) receptor and LDL cholesterol. *J Biol Chem* 2004 ve 48875., 279:48865-.
78. . Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Mayne J, Wickham L, Jin W, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ve 100:928-33.
79. Maxwell KN, Breslow JL. Adenoviral-mediated expression of Pcsk9 in mice results in a low-density lipoprotein receptor knockout phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 ve 7100–7105., 101:.
80. Park SW, Moon YA, Horton JD. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a in mouse liver. *J Biol Chem*. 2004 ve 50630–50638., 279:.
81. Cunningham D, Danley DE, Geoghegan KF, Griffor MC, Hawkins JL, Subashi TA, et al. Structural and biophysical studies of PCSK9 and its mutants linked to familial hy.
82. Jeong HJ, Lee HS, Kim KS, Kim YK, Yoon D, Park SW. Steroldependent regulation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 expression by sterol-regulatory element binding protein-2. *J Lipid Res* 2008 ve 49(2):399e409.
83. Dubuc G, Chamberland A, Wassef H, Davignon J, Seidah NG, Bernier L, et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc*.
84. Seidah NG, Benjannet S, Wickham L, Marcinkiewicz J, Jasmin SB, Stifani S, et al. The secretory proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase 1 (NARC-1): liver regeneration and neuronal differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003 ve 100(3):92.
85. Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9): <https://www.researchgate.net/figure/Theoretical-model-of-a-hepatocyte-A-The-LDL-R-binds-to-, Lessons Learned from Patients with Hypercholesterolemia - Scientific Figure on ResearchGate. Available from:>

86. Joseph L, Robinson JG, Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) Inhibition and the Future of Lipid Lowering Therapy , *Progress in Cardiovascular Diseases* , 2015.
87. Raal F, Scott R, Somaratne R, Low-Density Lipoprotein Cholesterol–Lowering Effects of AMG 145, a Monoclonal Antibody to Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Serine Protease in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia, The Reduction.
88. Lagace TA, Curtis DE, Garuti R, et al. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice. *J Clin Invest*. 2006 ve 116:2995–3005.
89. Fan J, Watanabe T. Atherosclerosis: known and unknown. *Pathol Int*. 2022 ve 13202, 72(3):151-160. <https://doi.org/10.1111/pin>.
90. Henry CA, Lyon RA, Ling H. Clinical efficacy and safety of evolocumab for low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Vasc Health Risk Manag*. 2016 ve 2147/VHRM.S82387, 12:163-169. <https://doi.org/10.1111/ehj.13459>.
91. Santoso A, Yulianto Y, Simarmata H, Putra AN, Listiyaningsih E. Effect of PCSK9 E670G and R46L polymorphisms on major adverse cardio-cerebrovascular events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary interv.
92. Ragusa R, Basta G, Neglia D, De Caterina R, Del Turco S, Caselli C. PCSK9 and atherosclerosis: looking beyond LDL regulation. *Eur J Clin Invest*. 2021 ve 10.1111/eci.13459, 51(4):e13459. <https://doi.org/10.1111/ehj.13459>.
93. Wang Y, Fang D, Yang Q, et al. Interactions between PCSK9 and NLRP3 inflammasome signaling in atherosclerosis. *Front Immunol*. 2023 ve fimmu.2023.1126823, 14:1126823. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1126823>.
94. Pavlaku P, Liberopoulos E, Dounousi E, Elisaf M. PCSK9 in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2017 Jun ve 28084558., 49(6):1015-1024. doi: 10.1007/s11255-017-1505-2. Epub 2017 Jan 13. PMID:.
95. Kwakernaak AJ, Lambert G, Slagman MCJ, Waanders F, Laverman GD, Petrides F et al (2013) Proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 is elevated in proteinuric subjects: relationship with lipoprotein response to antiproteinuric treatment. *Atherosclerosis*.

96. Jin K, Park BS, Kim YW, Vaziri ND (2014) Plasma PCSK9 in nephrotic syndrome and in peritoneal dialysis: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis* 63(4):584–589. doi:10.1053/j.ajkd.2013.10.042.
97. Konarzewski M, Szolkiewicz M, Sucajtyś-Szulc E, Blaszak J, Lizakowski S, Swierczyński J et al (2014) Elevated circulating PCSK-9 concentration in renal failure patients is corrected by renal replacement therapy. *Am J Nephrol* 40(2):1.
98. Abujrad H, Mayne J, Ruzicka M, Cousins M, Raymond a, Cheesman J et al (2014) Chronic kidney disease on hemodialysis is associated with decreased serum PCSK9 levels. *Atherosclerosis* 233(1):123–129. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.030.
99. Rogacev KS, Heine GH, Silbernagel G, Kleber ME, Seiler S, Emrich I et al (2016) PCSK9 plasma concentrations are independent of GFR and do not predict cardiovascular events in patients with decreased GFR. *PLoS ONE* 11(1):e0146920. doi:10.1371/journal.pone.
100. Elewa U, Fernández-Fernández B, Mahillo-Fernández I, Martin-Cleary C, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, Ortiz A (2016) PCSK9 in diabetic kidney disease. *Eur J Clin Invest* 46(9):779–786. doi:10.1111/eci.12661.
101. Ross R. Ateroskleroz bir inflamatuvar hastalık olarak. *N. Engl. J. Med.* ve 10.1056/NEJM199901143400207., 340 :115–126. doi:.
102. Aday AW, Ridker PM Kalan Enflamatuvar Riski Hedefleme: Aterosklerotik Hastalık İçin Değişen Bir Paradigma. *Ön. Kardiyovasküler. Med.* 2019 ve 10.3389/fcvm.2019.00016., 6:16
103. Barale C., Melchionda E., Morotti A., Russo I. PCSK9 Biyolojisi ve Aterotrombozdaki Rolü. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 ve 10.3390/ijms22115880., 22 :5880.
104. Gencer B., Montecucco F., Nanchen D., Carbone F., Klingenberg R., Vuilleumier N., et al. Prognostic value of PCSK9 levels in patients with acute coronary syndromes. *Eur. Heart J.* 2016 ve 10.1093/, 37 :546–553.
105. Li S., Zhang Y., Xu R.-X., Guo Y.-L., Zhu C.-G., Wu N.-Q., Qing P., et al. Association of circulating PCSK9 concentration with cardiovascular metabolic markers and outcomes in stable coronary artery disease patients with or without diabetes: a prospective, observational cohort study *Ann. Med.* 2015 ve 10.3109/07853890., 47 :386–393.

106. 1. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 ve 351(13):1296–305.
107. 1. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016 ve 1289–1297, 316.
108. Ahmed MH, Khalil AA. Ezetimibe as a potential treatment for dyslipidemia associated with chronic renal failure and renal transplant. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2010 ve 21:1021–1029.
109. 5. Chen SC, Hung CC, Kuo MC, et al. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease *PLoS One.* 2013 ve 8:e55643.
110. Nozue T. Lipid Lowering Therapy and Circulating PCSK9 Concentration. *J Atheroscler Thromb.* 2017 Sep, 28804094, 24(9):895-907. doi: 10.5551/jat.RV17012. Epub 2017 Aug 14. PMID: ve PMC5587514., PMID:.
111. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res.* 2009 Apr, 19020338, 50 Suppl(Suppl):S172-7. doi: 10.1194/jlr.R800091-JLR200. Epub 2008 Nov 19. PMID: ve PMC2674748.
112. Seidah NG, Prat A. The Multifaceted Biology of PCSK9. *Endocr Rev.* 2022 May 12 ve 43(3):558-582.
113. Tibolla G, Norata GD, Artali R, Meneghetti F, Catapano AL. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): from structure-function relation to therapeutic inhibition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011 ve 21:835-43.
114. Dubuc G, Chamberland A, Wassef H, Davignon J, Seidah NG, Bernier L et al. Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb V.*
115. Lakoski SG, Lagace TA, Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jul, 19351729, 94(7):2537-43. doi: 10.1210/jc.2009-0141. Epub 2009 Apr 7. PMID: ve PMC2708952.
116. Awan Z, Seidah NG, MacFadyen JG, Benjannet S, Chasman DI, Ridker PM, Genest J. Rosuvastatin, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 concentrations, and LDL cholesterol response: the JUPITER trial. *Clin Chem.* 2012 Jan ve 10.1373/c, 58(1):183-9.

117. Cameron J, Bogsrud MP, Tveten K, Strøm TB, Holven K, Berge KE, Leren TP. Insights Into PCSK9, Low-Density Lipoprotein Receptor, and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Metabolism: Of Mice and Man *Transl Res*, 2012 ve 125-130, 160.
118. Kosenko T, Golder M, Leblond G, Weng W, Lagace TA. Low density lipoprotein binds to proprotein convertase subtilisin/kexin type-9 (PCSK9) in human plasma and inhibits PCSK9-mediated low density lipoprotein receptor degradation. *J Biol Chem*. 2013 Mar 2.
119. Persson L, Cao G, Ståhle L, Sjöberg BG, Troutt JS, Konrad RJ at all. Circulating Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Has a Diurnal Rhythm Synchronous With Cholesterol Synthesis and Is Reduced by Fasting in Humans *Arterioscler Thromb Vasc*.
120. Didem Şen1, Giray Kabakcı2,, Chronic Renal Disease and Cardiovascular System. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2007 ve 499-507, 35(8).
121. Zengin, Halit. "Ateroskleroz patogenezi." *Journal of experimental and clinical medicine* 29.3s (2012): 101-106.
122. Turkmen K, Oflaz H, Uslu B, Cimen AO, Elitok A, Kasikcioglu E, et al. Coronaryflow velocity reserve and carotid intima media thickness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: from impaired tubules to impaired carotid and coronar.
123. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH PCSK9: LDL katabolizmasını koordine eden bir konvertaz. *J. Lipid Res*. 2009 ve 10.1194/jlr.R800091-JLR200., 50:S172–S177.
124. Aydogan Baykara R, Yilmaz PD, Göktepe MH, Kadiyoran C, Ogul M, Kucuk A. et al. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 is associated with atherosclerosis in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Hypertens*. 2022 Jul 4 ve 44(5):480.
125. Coggi D, Frigerio B, Bonomi A, Ruscica M, Ferri N, Sansaro D at all. On Behalf Of The Improve Study Group. Relationship between Circulating PCSK9 and Markers of Subclinical Atherosclerosis-The IMPROVE Study. *Biomedicines*. 2021 Jul 19 ve 10., 9(7):841.
126. Chan DC, Pang J, McQuillan BM, Hung J, Beilby JP, Barrett PH, Watts GF. Plasma Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 as a Predictor of Carotid Atherosclerosis in Asymptomatic Adults. *Heart Lung Circ*. 2016 May ve 10.1016/j.hlc.20, 25(5):520-5.
127. Vlachopoulos C, Koutagiar I, Terentes-Printzios D, Skoumas I, Rigatou A, et al. Relationship of PCSK9 levels with indices of vascular function and subclinical atherosclerosis in patients with familial dyslipidemias. *Hellenic J Cardiol*. 2019 Mar-Apr ve 60.

128. Shapiro MD, Fazio S. PCSK9 and Atherosclerosis - Lipids and Beyond. *J Atheroscler Thromb*. 2017 May 1, 28302950, 24(5):462-472. doi: 10.5551/jat.RV17003. Epub 2017 Mar 9. PMID: ve PMC5429160.
129. Giunzioni I, Tavori H, Covarrubias R, Major AS, Ding L, Zhang Y et al. Local effects of human PCSK9 on the atherosclerotic lesion. *J Pathol*. 2016 Jan ve E, 238(1):52-62. doi: 10.1002/path.4630.
130. Yeşil DJ, Hopman MT , Padilla J , Gülen M.H. , Thijssen Koca. İnsanlarda egzersize vasküler adaptasyon: Hemodinamik uyarıcıların rolü. *Fizik Rev* 2017 ve 97:495–528.
131. Halcox JP, Donald AE, Ellins E, Witte DR, Shipley MJ, Brunner EJ et al. Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness. *Circulation*. 2009 Feb 24 ve Ep, 119(7):1005-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.765701.
132. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992 Nov 7 ve 10.1, 340(8828):1111-5.
133. Schremmer J, Busch L, Baasen S, Heinen Y, Sansone R, Heiss C, et al. Chronic PCSK9 inhibitor therapy leads to sustained improvements in endothelial function, arterial stiffness, and microvascular function. *Microvasc Res*. 2023 Jul;148:104513.doi: 10.1016/j.mvr.2023.104513. Epub 2023 Mar 3. PMID: 36870561.
134. Kerzner R, Gage BF, Freedland KE, Rich MW (2003) Predictors of mortality in younger and older patients with heart failure and preserved or reduced left ventricular ejection fraction. *Am Heart J* 146: 286–290
135. Gao Y, Chen S, Fu J, Wang C, Tang Y, Luo Y et al. Factors associated with risk analysis for asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2024 Dec;46(1):2353334. doi: 10.1080/0886022X.2024.2353334. Epub 2024 May 24. PMID: 38785296; PMCID: PMC11133225.
136. Nagueh SF. Left Ventricular Diastolic Function: Understanding Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis With Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020 Jan;13(1 Pt 2):228-244. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.10.038. Epub 2019 Apr 12. PMID: 30982669.

137. Kang E, Lee SW, Ryu H, Kang M, Kim S, Park SK, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Progression of Chronic Kidney Disease: Analysis of KNOW-CKD Data. *J Am Heart Assoc.* 2022 Jul 5;11(13):e025554. doi: 10.1161/JAHA.122.025554
138. Bolaji O, Oriaifo O, Adabale O, Dilibe A, Kuruvada K, Ouedraogo F, et al. A meta analysis of left ventricular dysfunction in ankylosing spondylitis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2024 Jul;26(7):772-788. doi:10.1111/jch.14827. Epub 2024 May 6. PMID: 38708932; PMCID: PMC11232451.



EKLER

8. Ek 1: Tez Etik Kurul Onam Formu







HALK

8.2. Ek 2: Bilimsel Çalışma İzin Formu

