

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLAR ANA BİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA KAN ÖRNEKLERİNDE DKK-3 PROTEİN
DÜZEYLERİ İLE NABİZ DALGA HIZI, SANTRAL KAN BASINCI VE DİĞER
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Esmâ Aybüke BİLEN

UZMANLIK TEZİ

Konya – 2024

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLAR ANA BİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA KAN ÖRNEKLERİNDE DKK-3 PROTEİN
DÜZEYLERİ İLE NABİZ DALGA HIZI, SANTRAL KAN BASINCI VE DİĞER
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Esmâ Aybûke BİLEN

UZMANLIK TEZİ

**Danışman
Prof. Dr. Kültigin TÜRKMEN**

Konya – 2024

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları eğitimim ve tez sürecimde bilgi ve tecrübesiyle yanımda olan, mesleki açıdan birikimlerinden yararlanma imkânı bulduğum, tez danışmanım değerli Prof. Dr. Kültigin Türkmen'e

Tez sürecinde bilgi ve tecrübesiyle destek olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi İsmail Baloğlu'na ve Uzm. Dr. Fethi Yönet'e

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Ve desteğini her daim yanımda hissettiğim aileme en samimi duygularla teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Esmâ Aybüke Bilen

Ağustos, 2024

ÖZET

Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi
İç Hastalıklar Ana Bilim Dalı
Tıpta Uzmanlık Tezi

KRONİK BÖBREK HASTALIĞINDA KAN ÖRNEKLERİNDE DKK-3 PROTEİN DÜZEYLERİ İLE NABIZ DALGA HIZI, SANTRAL KAN BASINCI VE DİĞER KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Esmâ Aybüke BİLEN

Konya-2024

Amaç: Hücre farklılaşması, çoğalması ve apoptozdaki rolü ile yeni keşfedilen bir glikoprotein olan DKK-3'ün serum düzeylerinin nabız dalgası analizi ile diğer kardiyovasküler risk faktörleri ve kan-idrar parametreleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod: Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi nefroloji polikliniklerinde takipte olan kronik böbrek hastalarında çalışmaya dahil edilenlerde rutin kontroller sırasında bakılan biyokimyasal tetkiklerin yanında DKK3 ölçümü için kan örnekleri pıhtı aktivatör içeren jelli tüplere alındı. Alınan kan örnekleri Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka cihazda 4 °C, 1.000 g hızda ve 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Dickkopf-3 analizleri çalışılincaya kadar serum örnekleri -80 °C' de New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, ABD) buzdolabında saklandı.

Çalışmaya katılanların serum örneklerindeki Dickkopf-3 analizleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında yapıldı. Serum Dickkopf-3 düzeyinin ölçümü için insan Dickkopf-3 ELISA (E2065Hu, Bioassay Technology Laboratory Inc., Şanghay, Çin) kiti kullanıldı. Dickkopf-3 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikrolate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikrolate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre Dickkopf-3 sonuçları "ng/mL"

olarak hesaplandı.

Nefroloji Polikliniğimizde rutin olarak kullandığımız Mobil Graph New Generation S/N C299843 cihazıyla nabız dalga hızı ve santral kan basıncı ölçümleri yapıldı. Nabız dalga analizi ölçümü ile SKB, DKB, OAB, NB, merkezi sistolik ve diyastolik kan basıncı, Aix ve NDH değerleri ölçülüp kaydedildi. Bu hastalarla aynı cinsiyet ve yaş grubundan ek hastalığı ilaç kullanımı olmayan sağlıklı kontrol grubundan da benzer örnekler alınarak çalışıldı. Elde edilen veriler “Statistical Package for the Social Sciences”(SPSS Inc, Chicago, USA) 22.0 paket programı ile değerlendirilip tanımlayıcı frekans, merkezi dağılım ve yaygınlık ölçütleri ve karşılaştırmalar için ki kare, korelasyon analizleri yapıldı.

Bulgular: KBH grubunun DKK-3 düzeyleri ortancası (30,97 (20,92-50,35) ng/mL), kontrol grubunun DKK-3 düzeyleri ortancasından (80,37 (40,45-90,36) ng/mL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,001$). Yapılan çok değişkenli analizde HDL değerindeki bir birimlik artışın DKK-3 düzeyini 0,030 kat artırdığı, HbA1C değerindeki bir birimlik artışın DKK-3 düzeyini 0,361 kat azalttığı, PWV değerindeki bir birimlik artışın DKK-3 değerini 0,279 kat azalttığı belirlendi. Çok değişkenli analize dâhil edilen diğer değişkenlerin DKK-3 düzeyi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı belirlendi. Yapılan tek değişkenli analizlerde yaştaki bir birimlik artışın PWV düzeyini 0,096 kat artırdığı, GFR'deki bir birimlik artışın PWV düzeyini 0,032 kat azalttığı, DKK-3 düzeyindeki bir birimlik azalışın PWV düzeyini 0,359 kat artırdığı, OAB'deki bir birimlik artışın PWV düzeyini 0,046 kat artırdığı ve nabız basıncındaki bir birimlik artışın PWV düzeyini 0,049 kat artırdığı belirlendi. Tek değişkenli analize dâhil edilen diğer değişkenlerin PWV düzeyi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı belirlendi.

Yapılan tek değişkenli analizlerde erkeklerde proteinüri düzeyinin 795,859 birim daha fazla olduğu, GFR'deki bir birimlik artışın proteinüri düzeyini 25,595 kat azalttığı, OAB'deki bir birimlik artışın proteinüri düzeyini 26,581 kat artırdığı belirlendi. Tek değişkenli analize dâhil edilen diğer değişkenlerin proteinüri düzeyi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı belirlendi.

Sonuç: Serum DKK-3 düzeyi KBH olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Tüm grup değerlendirmesinde serum DKK3 düzeyi ile PWV ve proteinüri arasında negatif yönde korelasyon görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: serum DKK3, kronik böbrek hastalığı, nabız dalga hızı, proteinüri



ABSTRACT

Necmettin Erbakan University, Faculty of Medicine
Department of Internal Medicine
Medical Specialization Thesis

THE RELATIONSHIP BETWEEN DKK-3 PROTEIN LEVELS AND PULSE WAVE RATE, CENTRAL BLOOD PRESSURE AND OTHER CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN BLOOD SAMPLES IN CHRONIC KIDNEY DISEASE.

Dr. Esmâ Aybüke BİLEN

Konya-2024

Aim: We aimed to investigate the relationship between pulse wave analysis of serum levels of DKK3, a glycoprotein recently discovered for its role in cell differentiation, proliferation and apoptosis, and other cardiovascular risk factors and blood-urine parameters.

Materials and Methods: Blood samples were collected in gel tubes containing clot activator for DKK3 measurement in addition to biochemical tests performed during routine controls in patients with chronic kidney disease who were followed up in Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine nephrology outpatient clinics. Blood samples were centrifuged at 4 °C, 1,000 g for 10 minutes in a Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Germany) and serum samples were separated. Serum samples were stored in a New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, USA) refrigerator at -80 °C until Dickkopf-3 analyses were performed. Dickkopf-3 analyses in serum samples of the study participants were performed in the Research Laboratory of the Department of Medical Biochemistry, Faculty of Medicine. Human Dickkopf-3 ELISA (E2065Hu, Bioassay Technology Laboratory Inc., Shanghai, China) kit was used for the measurement of serum Dickkopf-3 levels. Dickkopf-3 levels were measured by double antibody sandwich ELISA method according to the manufacturer's instructions. Biotek ELX 50 microplate washer (BioTek Instruments, Vermont, USA) was used for washing the ELISA kits. In spectrophotometric measurements, Dickkopf-3 results were calculated as "ng/mL" according to absorbance-concentration calibration graphs using Bio-rad Microplate absorbance reader xMark (Bio-rad Laboratories, California, USA) system. Pulse wave velocity and central blood pressure measurements were performed with Mobil Graph New Generation S/N C299843 device which is routinely used in our Nephrology Outpatient

Clinic. With pulse wave analysis measurement, SDB, DBP, OAB, NB, central systolic and diastolic blood pressure, CPP, Aix and NDH values were measured and recorded. Similar samples were taken from a healthy control group of the same gender and age group with no comorbidities and drug use. The data obtained were evaluated with the "Statistical Package for the Social Sciences" (SPSS Inc, Chicago, USA) 22.0 package programme and descriptive frequency, central dispersion and prevalence measures and chi-square and correlation analyses were performed for comparisons.

Results: The median DKK-3 level of the CKD group (30.97 (20.92-50.35) ng/mL) was statistically significantly lower than the median DKK-3 level of the control group (80.37 (40.45-90.36) ng/mL) ($p < 0.001$). In the multivariate analysis, it was determined that a one-unit increase in HDL value increased DKK-3 level by 0.030 fold, a one-unit increase in HbA1C value decreased DKK-3 level by 0.361 fold, and a one-unit increase in PWV value decreased DKK-3 level by 0.279 fold. Other variables included in the multivariate analysis had no significant effect on the level of LCD-3. In the univariate analyses, it was determined that a one-unit increase in age increased PWV level by 0.096 fold, a one-unit increase in GFR decreased PWV level by 0.032 fold, a one-unit decrease in DKK-3 level increased PWV level by 0.359 fold, a one-unit increase in OAB increased PWV level by 0.046 fold and a one-unit increase in pulse pressure increased PWV level by 0.049 fold. Other variables included in the univariate analysis had no significant effect on PWV level.

In univariate analyses, it was determined that the proteinuria level was 795,859 units higher in men, one unit increase in GFR decreased the proteinuria level 25,595 times, and one unit increase in OAB increased the proteinuria level 26,581 times. Other variables included in the univariate analysis had no significant effect on proteinuria level.

Conclusion: Serum DKK-3 level was found to be significantly lower in patients with CKD compared to the control group. In the whole group evaluation, a negative correlation was observed between serum DKK3 level and PWV and proteinuria.

Key Words: serum DKK3, chronic kidney disease, pulse wave velocity, proteinuria

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ	xi
GRAFİKLER LİSTESİ	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.KRONİK BÖBREK HASTALIĞI	2
2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evrelendirme.....	2
2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi.....	3
2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi	4
2.2. DKK-3	4
2.3.Arteriyel Sertlik	5
2.3.1. Arteriyel Sertlik ve Kardiyovasküler Sistem.....	5
2.3.2. Nabız Dalga Hızı	6
3. GEREÇ VE YÖNTEM	8
3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirme	8
3.2. Laboratuvar Analizleri	8
3.2.1. Serum Parametrelerinin Ölçüm	8
3.2.1.1. Serum Dickkopf-3 Düzeyinin Ölçümü	8
3.2.1.2. Serum Testlerinin Ölçümü	9
3.2.1.3. Hemogram Testlerinin Ölçümü.....	9
3.3. İstatistiksel Analiz.....	9
4. BULGULAR	11
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	35
7. KAYNAKÇA	36

KISALTMALAR LİSTESİ

KBH	: Kronik böbrek hastalığı
eGFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
DKK3	: Dickkopf ile ilişkili protein 3
NDH	: Nabız dalga hızı
DM	: Diyabetes mellitus
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
PWV	: Pulse wave velocity
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
DKK3	: Dickkopf ile ilişkili protein 3
NDH	: Nabız dalga hızı

TABLolar LİSTESİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1. Kronik böbrek hastalığında GFR kategorisi	2
Tablo 2. Kronik böbrek hastalığında albuminüri kategorisi.....	2
Tablo 3. Kronik böbrek hasarı kriterleri.....	3
Tablo 4. Katılımcıların yaşları, kan parametreleri ve kan basıncı parametrelerinin kontrol grubu ve KBH grubunda karşılaştırılması	13
Tablo 5. Katılımcıların yaşları, kan parametreleri ve kan basıncı parametrelerinin kontrol grubu ve Evre 3 KBH grubunda karşılaştırılması.....	16
Tablo 6. Katılımcıların yaşları, kan parametreleri ve kan basıncı parametrelerinin kontrol grubu ve Evre 4 KBH grubunda karşılaştırılması.....	19
Tablo 7. Katılımcıların yaşları, kan parametreleri ve kan basıncı parametrelerinin Evre 3 KBH ve Evre 4 KBH grubunda karşılaştırılması.....	21
Tablo 8. Böbrek fonksiyon testleri ve kan basıncı parametreleri ile DKK-3 değerleri arasındaki ilişkiler	24
Tablo 9. DKK-3 düzeyini etkileyen faktörlerle oluşturulan tek değişkenli doğrusal regresyon modeli.....	25
Tablo 10. DKK-3 düzeyini etkileyen faktörlerle oluşturulan çok değişkenli doğrusal regresyon modeli.....	26
Tablo 11. PWV düzeyini etkileyen faktörlerle oluşturulan tek değişkenli doğrusal regresyon modeli.....	27
Tablo 12. PWV düzeyini etkileyen faktörlerle oluşturulan çok değişkenli doğrusal regresyon modeli.....	27
Tablo 13. Proteinüri düzeyini etkileyen faktörlerle oluşturulan tek değişkenli doğrusal regresyon modeli.....	28
Tablo 14. Proteinüri düzeyini etkileyen faktörlerle oluşturulan çok değişkenli doğrusal regresyon modeli.....	29

GRAFİKLER LİSTESİ

Tablo No

Sayfa No

Grafik 1. DKK-3 düzeyleriyle PWV düzeyleri arasındaki ilişki.....	23
Grafik 2. DKK-3 düzeyleriyle proteinüri düzeyleri arasındaki ilişki.....	23



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek hasarının varlığı ya da nedenden bağımsız olarak hesaplanan glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) 3 ay veya daha uzun süre 60 mL/dk/1,73 m²'dan daha az olması olarak tanımlanır. Böbrek fonksiyonlarının ilerleyici kaybı ve nihayetinde renal replasman tedavisi ile sonuçlanan bir durumdur (1).

Diyabet ve hipertansiyon, KBH'nin başlıca nedenleridir ve bunu glomerülonefrit takip eder. Altta yatan nedenden bağımsız olarak, KBH patogenezi glomerüler, tubulointerstisyel ve vasküler kompartmanların ilerleyici bozukluğu ile karakterizedir. Bu yapıların patojenlere kronik olarak maruz kalması, glomerüloskleroz, interstisyel fibroz, tübüler atrofi ve vasküler skleroz gelişimine yol açar. Son yıllarda böbrek araştırmalarında önemli bir odak noktası, erken prognostik belirteçlerin ve hedefe yönelik terapötik tedavilerin geliştirilmesine olanak sağlayacak olan KBH ilerlemesini yöneten patofizyolojik mekanizmaların daha derinden anlaşılması olmuştur. Bu toplu çaba, birkaç yeni aracının ve böbrek hastalığının umut verici hedeflerinin keşfedilmesine yol açmıştır.

Dickkopf ile ilişkili protein 3 (DKK-3) bir glikoproteindir ve hücre farklılaşması, çoğalması ve apoptozdaki rolü son zamanlarda keşfedilmiştir. Önceki çalışmalarda, hücre içi β -katenin'in kalıcı birikiminin Wnt/ β -katenin sinyal yolunu aktive ettiği gösterilmiştir (2). Bu aşırı aktivasyonun bir sonucu olarak böbrek fibrozisi, podosit hasarı ve proteinüri böbrek hastalıklarının gelişiminde rol oynamaktadır (3,4).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda böbrek fibrozisinde rol oynayabilecek olan DKK-3 ile Wnt/ β -katenin sinyal yolu arasındaki ilişkiye dair bir hipotez ortaya atılmıştır (5,6).

Bununla birlikte, DKK3'ün Wnt sinyalini modüle etme yeteneği tartışmalıdır ve doku içeriğine bağlıdır (5).

Artmış idrar DKK3 düzeylerinin, her ikisi de KBH'li hastalarda yaygın olarak görülen endotel disfonksiyonu ve aort sertliği ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Nabız dalga hızının (NDH) ölçülmesi, aort sertliğini belirlemenin güvenilir bir yolu olarak kabul edilmektedir (7). Bununla birlikte, böbrek hastalıklarına ilişkin serum DKK-3 düzeyleri ile aort sertliği arasındaki ilişki yetersizdir.

Bu nedenle, bu çalışmada KBH'de serum DKK-3 ve nabız dalgası analizi ile diğer parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Kronik Böbrek Hastalığı Tanımı ve Evrelendirme

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek hasarının varlığı ya da nedenden bağımsız olarak hesaplanan glomeruler filtrasyon hızının (eGFR) 3 ay veya daha uzun süre 60 mL/dk/1,73 m²'den daha az olması olarak tanımlanır. Böbrek fonksiyonlarının ilerleyici kaybı ve nihayetinde renal replasman tedavisi ile sonuçlanan bir durumdur (1).

Böbrek hasarı görüntüleme çalışmaları veya böbrek biyopsisi ile kanıtlanan patolojik anormallikleri, idrar sedimentindeki anormallikleri, renal transplantasyon öyküsü veya artmış idrar albümin atılım oranlarını ifade eder. Kronik böbrek hasarı kriterleri Tablo 3'te gösterilmiştir (8).

2012 yılı KDIGO kılavuzuna göre KBH, GFR kategorisine (Tablo 1) ve albuminüri kategorisine (Tablo 1) göre sınıflandırılır (9)

Tablo 1. Kronik böbrek hastalığında GFR kategorisi

GFH Kategorisi	GFH (ml/dk/1,73 m ²)	Terimler
G1	>90	Normal ya da yüksek
G2	60-89	Hafif azalmış
G3a	45-59	Hafif-orta düzeyde azalmış
G3b	30-44	Orta-şiddetli düzeyde azalmış
G4	15-29	Şiddetli düzeyde azalmış
G5	<15	Böbrek yetmezliği

Tablo 2. Kronik böbrek hastalığında albuminüri kategorisi

Albümin kategorisi	AER (mg/gün)	Tanım
A1	<30	Normal-hafif derecede artmış
A2	30-300	Orta düzeyde artmış
A3	>300	Şiddetli artmış

Tablo 3. Kronik böbrek hasarı kriterleri

En az biri 3 aydan uzun süredir var olmalı	
Böbrek hasarı belirteçleri	Albumin atılımı (AAH \geq 30 mg/24 saat; AKO \geq 30 mg/gram)
	Üriner sediment anormallikleri
	Tübüler bozukluğa bağlı tübüler ve diğer anormallikler
	Histolojik olarak tespit edilmiş anormallikler
	Görüntüleme ile saptanmış yapısal anormallikler
	Renal Transplantasyon öyküsü
GFH AZALMASI	GFH<60 ml/dk/m ²

2.1.2. Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyolojisi ve Etiyolojisi

2012 yılında Türk Nefroloji Derneği tarafından yapılan “A Population-Based Survey of Chronic Renal Disease in Turkey” (CREDIT) çalışmasında Türkiye’de 18 yaş üzeri popülasyonda KBH prevalansı %15,7 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada prevalans erkeklerde %12,8; kadınlarda %18,4 olarak saptanmıştır. Ayrıca KBH prevalansının yaşla birlikte arttığı ve bölgesel farklılık gösterdiği görülmüştür. Bu çalışmada KBH oluşumunda risk faktörü olan komorbiditeler de değerlendirilmiş; dislipidemi %76,3, aktif sigara kullanımı %35,2, hipertansiyon %32,7, abdominal obezite %32,1, metabolik sendrom %31, diyabetes mellitus (DM) %12,2 olarak saptanmıştır (10).

KBH’ye neden olan sebepler arasında ilk sırada tip 2 DM (%30-50) yer almaktadır. İkinci sırada hipertansiyon (%27,2), üçüncü sırada primer glomerulonefritler (%8,2) ve sonrasında sırayla tip 1 DM (%3,9), kronik tubulointerstisyel nefritler (%3,6), herediter ya da kistik hastalıklar (%3,1), sekonder glomerulonefritler ya da vaskülitler (%2,1), plazma hücre diskrazileri ya da neoplazmları (%2,1) ve SDBY hastalarının %1’inden azını oluşturan orak hücreli nefropati yer almaktadır (11).

2.1.3. Kronik Böbrek Hastalığı ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi

KBH olmayan popülasyonla KBH tanısı olan popülasyon karşılaştırıldığında, KBH'ı olan hastalarda, KBH ile ilişkili çeşitli risk faktörleri sebebiyle KVH meydana gelme riski daha yüksek bulunmuştur (12).

KBH ile ilişkili olan bu risk faktörleri yaş, erkek cinsiyet, diyabet, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi gibi faktörlerin yanında anemi, hiperhomosisteinemi, mineral kemik hastalığı-hiperparatiroidizm, oksidatif stres, hipoalbuminemi gibi diğer risk faktörleri de olabilir (13–15).

2.2. DKK-3

Dickkopf (DKK) ailesi proteinleri, Wnt yolunun düzenlenmesinde rol alırlar. Wnt yolu hücre farklılaşması, çoğalması ve apoptoz gibi hücreyel süreçlerde öneme sahip bir yoldur. Aynı zamanda bu yolun kronik aktivasyonu sonucunda ve kalıcı aktivasyon gelişmesi durumunda renal, pulmoner ve karaciğer fibrozisinin gelişmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (5).

Sistein açısından zengin N terminal sinyal peptidi içeren glikoprotein yapısında moleküllerdir. DKK gen ailesi DKK-1, DKK-3, DKK-2, DKK-4 ve DKK like 1 (DKK11 veya Soggy1) olmak üzere 5 üyeden oluşmaktadır. DKK-1, DKK-2 ve DKK-4'ün arasındaki benzerlik %46-50'tir ancak DKK-3 bu proteinlerden farklı olarak daha kısa olan farklı bir bağlanma bölgesine sahiptir ve diğer DKK proteinlerine göre benzerliği daha düşüktür (16).

DKK-3 ekspresyonuyla ilgili yapılan çalışmalarda yetişkin beyin, akciğer, over, uterus, iskelet kası ve kalp DKK-3 mRNA'sı bulunmuştur. İnsan dokularında yapılan diğer çalışmada ise plasenta, pankreas, adrenal, trakea, omurilik, tiroid, mide, beyin ve kalpte DKK-3 bulunduğu gösterilmiştir (16).

DKK-3 diğer DKK proteinlerinden daha ağır olması ile de ayrılır. DKK proteinlerinin görevleri henüz net olarak belli değildir ancak şimdiye kadar yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen sonuçlara göre hücre tipine bağlı olarak agonistik ve antagonistik etkilere sahip olabileceği gösterilmiştir (17).

Yapılan çalışmalarda bazı yayınlar DKK-3'ün Wnt yolunu güçlendirdiğini savunurken bazı yayınlar ise bu yolun sinyalini inhibe ettiğini savunmaktadır (18,19).

Renal túbüllerde fibrozisi arttırması üzerine yapılmış olan çalışmaların yanı sıra kalp üzerine yapılan çalışmalarda DKK-3'ün kardiyak hipertrofi ve fibrozisi hafiflettiği saptanmıştır. Aynı zamanda DKK-3 aşırı ekspresyonunun, TGF- β 1 ile aktifleşen insan keloid fibroblastlarında kollajen sentezini baskıladığı gösterilmiştir (20,21).

2.3.Arteriyel Sertlik

Damar kompliyansının azalması olarak tanımlanabilir. Arterler tunika adventisya, tunika medya ve tunika intima olmak üzere 3 katmandan oluşur. Bu katmanlar damar duvar sertliğine katkıda bulunur. Tunika adventisya dış elastik lamina, kollajen matriks ve fibroblasttan; media tabakası düz kas hücreleri ve elastik liflerden; intima tabakası bazal membran ile tek sıra endotel hücrelerinden oluşur (22).

Arteriyel sertlik iki komponentten oluşur. Yapısal komponentini elastinin parçalanması, kollajen miktarında artması, arteriyel kalsifikasyon, elastin ve kollojenin glikasyonu ve ileri glikasyon son ürünleri ile kollajenin çapraz bağlanması oluşturmaktadır. Diğer komponenti ise dinamik komponenttir. Bu komponent ise düz kas hücrelerinin tonusunu ve endotel disfonksiyonu içerir. Endotel disfonksiyonunun gelişiminde ise nitrik oksit sentezindeki azalmanın yanı sıra nitrik oksit ile konstrüktif hormonlar arasındaki bozulmuş denge, nitrik oksit sentaz inhibitör ekspresyonundaki artma da sebep olur. Hormonlar ve artmış glikasyon son ürünleri kaynaklı reaktif oksijen ürünlerinin oluşur, bunun sonucunda ise nitrik oksit biyoyararlanımı azalır. Anjiotensin II, endotelin ve oksidan stresler hücre gerilmesi ve kalsiyum sinyalindeki değişiklikler sonucunda vasküler düz kas hücresi tonusu değişebilir (23,24).

2.3.1. Arteriyel Sertlik ve Kardiyovasküler Sistem

Arter sertliğinin iki klinik belirtisi yüksek nabız basıncı ve izole sistemik hipertansiyondur. Sistolik nabız dalgası sol ventrikül ejeksiyonu sonucu tüm arteriyel sistemde ileri yönde yayılım gösterir. Damarlardaki elastisite sayesinde büyük damarlarda oluşan basınç sonucu genişleme meydana gelir. Aortadan yayılan bu basınç dalgası bütün periferik yüksek dirençli arter dallarından ve arteriollerden yansır. Geç sistol ve erken diyastolde aorta yansır ve ikinci dalgaları oluşturur, basınç artışına sebep olur. Basınç artışına augmentasyon basıncı denir. Koroner perfüzyonun desteklenmesi ve merkezi basıncı belirli seviyede tutması açısından bu yansıma önemlidir. Yaş ilerlemesi ile gelişen arter sertliği artışı fizyolojiktir ancak kronik böbrek hastalığı, diyabetes mellitus ve ateroskleroz gibi hastalıkların sonucu olarak da karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalıklara sahip olan

kişilerde arteriyel sertliğin belirteçleri olan izole sistolik hipertansiyon ve artmış nabız basıncı görülme sıklığı artmıştır (25).

Arteriyel sertlikteki artış miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve serebrovasküler olay ile ilişkili bulunmuştur. Ek olarak kardiyovasküler hastalıkta artmış risk göstergesidir (26–28).

Nabız dalgasının hızı arteriyel sertliğin artması ile artar ve sonuç olarak nabız dalgası periferde daha hızlı ulaşır ve dalga daha erken yansır. Süreç içerisinde dalgaların kalbe ulaşması diyastolden sistole doğru kayar ve bu dalgalar ileri yönlü dalgalar ile birleşir (29–31).

Diyastolik dalgaların azalması diyastolik basıncın azalmasına sebep olur ancak sistolik basınç artmıştır. Sonuç olarak geç sistolde artmış aort kökü basıncı ve diyastolde azalmış aort kökü basıncı bulunur. Bu durumda ortalama arteriyel basınç ve nabız basıncı artmış olarak ölçülür(31,32).

2.3.2. Nabız Dalga Hızı

Nabız dalgası sol ventrikülden kanın pompalanması sonucunda aort damarına ulaşan kanın aort damarını genişletmesi sonucu arteriyel sistem boyunca yayılım göstermesi sonucunda oluşur. Arter duvarının elastikiyeti ve kanın yoğunluğu nabız basıncının yayılım hızını belirler. Bu yayılım hızı arteriyel sertliğin bir göstergesidir ve nabız dalga hızı olarak tanımlanır. Nabız dalga hızı büyük arterler ve aort damarı arasındaki uzaklığın basınç dalgasının bu iki nokta arasındaki geçiş sürecine bölünmesi ile elde edilir (33,34).

Nabız dalga hızının ölçümü noninvaziv ve tekrarlanabilir bir yöntemdir. Ölçümünde aplanasyon tonometrisi, ekokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ve osilometrik yöntem kullanılabilir. Ekokardiyografik ve magnetik rezonans görüntüleme nabız dalga hızını doğrudan damar çapındaki değişim ve alınan mesafeyi ortaya koyarak görmemizi sağlar fakat pahalıdır. Tonometride ise karotis ve femoral arter üzerinde bulunan tonometrik alıcılar ile nabız dalgaları arasındaki gecikme ölçülür. Bu ölçüm elektrokardiyogram üzerinde R dalgası ile senkronize edilir. Bu ölçümdeki olumsuz özellik ise gerçek mesafenin tahmini olması, vücut şekli farklılıkları sebebi ile ölçümün değişebilmesidir (35).

Osilometrik yöntem ise pletismografiye dayanır. Bir arterdeki pulsatil basınç değişikliklerinin kaydeder. Mesafe ya da yayılma süresini ölçmez. Manşon basıncının sistolik kan basıncını 40 mmHg aştığı ve brakial arterdeki akımın durduğu anda ölçüm alınır. Manşon ile kaydedilen brakial arterdeki basınç dalgalanmaları değerlendirilir. İlk dalganın başlangıcı ve ikinci dalganın başlangıcı arasındaki zaman farkı kullanılır. Jugulumdan simfisize kadar olan mesafe ile bu ölçümde tespit edilmiş olan süre kullanılarak nabız dalga hızı elde edilir ve m/s cinsinden raporlanır (35,36).

Nabız dalga hızı ölçümlerinde augmentasyon indeksi de hesaplanır. Augmentasyon basıncı ejeksiyon sonucu ilk sistolik basınç dalgası ile diyastolde santral aortaya geri yansıyan basınç dalgası amplitüdüleri arasındaki farka verilen isimdir. Bu ölçülen basınç nabız basıncına bölünür ve ardından 100 ile çarpılması sonucunda augmentasyon indeksi elde edilir. Arterioller ve küçük arterlerin periferik direncini belirlemede ve aynı zamanda arteriyel esnekliği değerlendirmede kullandığımız bir indekstir. Augmentasyon indeksinin yüksek olması yansıyan geç sistolik basınç dalgasının amplitüdünün erken sistol dalgasından büyük olduğu periferik direncin artmış olduğu durumları bize gösterecektir (36,37).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Değerlendirme

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nefroloji Polikliniklerine başvuran 44 Evre 3 kronik böbrek hastası, 36 Evre 4 kronik böbrek hastası ve 20 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Yapılan bu çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alınmıştır. Çalışmamızda dışlama kriterleri şunlardır:

- 1) İnflamatuar kronik hastalığı bulunan
- 2) Malignitesi olan
- 3) Sigara içen
- 4) 18 yaş altı hastalar

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi nefroloji polikliniklerinde takipte olan kronik böbrek hastalarında çalışmaya dahil edilenlerde rutin kontroller sırasında bakılan biyokimyasal tetkiklerin yanında DKK-3 ölçümü için kan örnekleri pıhtı aktivatör içeren jelli tüplere alındı. Alınan kan örnekleri Hettich Rotina 46R (Hettich Zentrifugen, Tuttlingen, Almanya) marka cihazda 4 °C, 1.000 g hızda ve 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Dickkopf-3 analizleri çalışılncaya kadar serum örnekleri -80 °C' de New Brunswick U570 (New Brunswick Scientific, New Jersey, ABD) buzdolabında saklandı.

3.2. Laboratuvar Analizleri

Çalışmaya katılanların serum örneklerindeki Dickkopf-3 analizleri Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında yapıldı.

3.2.1. Serum Parametrelerinin Ölçüm

3.2.1.1. Serum Dickkopf-3 Düzeyinin Ölçümü

Serum Dickkopf-3 düzeyinin ölçümü için insan Dickkopf-3 ELISA (E2065Hu, Bioassay Technology Laboratory Inc., Şanghay, Çin) kiti kullanıldı. Dickkopf-3 düzeyleri üretici talimatlarına uygun olarak çift antikor sandviç ELISA yöntemi ile ölçüldü. ELISA kitlerinin yıkama sürecinde Biotek ELX 50 mikropate yıkayıcı (BioTek Instruments, Vermont, ABD) kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümlerde Bio-rad Mikropate absorbans okuyucu xMark (Bio-rad Laboratories, Kaliforniya, ABD) sistemi kullanılarak absorbans-

konsantrasyon kalibrasyon grafiklerine göre Dickkopf-3 sonuçları “ng/mL” olarak hesaplandı.

3.2.1.2. Serum Testlerinin Ölçümü

Serum örneklerinde üre, kreatinin, ürik asit, sodyum, potasyum, fosfor, kalsiyum, bikarbonat, crp, kolesterol, hba1c, HDL, LDL, trigliserit düzeyleri spektrofotometri yöntemiyle Roche Cobas c702 otoanalizöründe (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) ve Roche (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) firmasının kit, kalibratör ve kontrolleri kullanılarak ölçüldü.

Serum örneklerinde ferritin, parathormon, TSH düzeyleri spektrofotometri yöntemiyle Roche Cobas e801 otoanalizöründe (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) ve Roche (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) firmasının kit, kalibratör ve kontrolleri kullanılarak ölçüldü.

3.2.1.3. Hemogram Testlerinin Ölçümü

Tam kan sayımı örneklerinde WBC, nötrofil, lenfosit, hemoglobin, platelet analizleri impedans, optik ve immunfloresan yöntemleriyle Sysmex XN-1000 hematoloji otoanalizöründe (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) ve Sysmex (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) firmasının kit, kalibratör ve kontrolleri kullanılarak ölçüldü.

Nefroloji Polikliniğimizde rutin olarak kullandığımız Mobil Graph New Generation S/N C299843 cihazıyla nabız dalga hızı ve santral kan basıncı ölçümleri yapıldı. Nabız dalga analizi ölçümü ile SKB, DKB, OAB, NB, merkezi sistolik ve diyastolik kan basıncı, CPP, Aix ve NDH değerleri ölçülüp kaydedildi. Bu hastalarla aynı cinsiyet ve yaş grubundan ek hastalığı ilaç kullanımı olmayan sağlıklı kontrol grubundan da benzer örnekler alınarak çalışıldı. Elde edilen veriler “Statistical Package for the Social Sciences”(SPSS Inc, Chicago, USA) 22.0 paket programı ile değerlendirilip tanımlayıcı frekans, merkezi dağılım ve yaygınlık ölçütleri ve karşılaştırmalar için ki kare, korelasyon analizleri yapıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 27.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterilirken, sayısal veriler ortalama \pm ss ve ortanca (Q1 (1. Çeyreklik)-Q3 (3. Çeyreklik)) kullanılarak verildi.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov testi) ile incelendi. Normal dağılıma uyduğu tespit edilen sayısal değişkenler için iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında bağımsız gruplar t testi, normal dağılıma uymadığı tespit edilen sayısal değişkenler için iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

İki sayısal değişken arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon düzeyleri: $r = 0,05-0,30$ ise düşük derecede korelasyon, $r = 0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r = 0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r = 0,60-0,70$ ise iyi derecede korelasyon, $r = 0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r = 0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi.

Değişkenlerin DKK-3, PWV ve proteinüri düzeyi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için tek değişkenli ve çok değişkenli doğrusal regresyon modeli oluşturuldu. R kare bağımlı değişkendeki değişimin yüzde kaçının bizim kurduğumuz modeldeki değişkenler tarafından açıklandığını belirten değer olarak belirtildi. B olarak belirtilen katsayı bağımsız değişkenlerdeki bir birimlik artışın PWV ve proteinüri üzerindeki ne kadar birimlik bir değişime sebep olduğunu gösterir. Ancak bağımsız değişkenlerin her biri farklı birimlerle ifade edilir, bu kıyaslama için katsayılar standardize edildi. Standardize edilmiş hali beta olarak verildi. Bu da bize bir standart sapmalılık değişim için PWV ve proteinüri üzerindeki ne kadarlık standart sapmalılık değişime karşılık geldiğini verdi. Bu değer ile bağımsız değişkenler arasında kıyaslama yapıldı. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya; 44 (%44,0) Evre 3, 36 (%36,0) Evre 4 kronik böbrek hastası ile 20 (%20) kontrol grubu olmak üzere toplam 100 kişi dâhil edildi. Çalışmaya dahil edilenlerin 56'sı (%56,0) kadın, 44'ü (%44) erkekti. Katılımcıların yaşları, kan parametreleri ve kan basıncı parametrelerinin kontrol grubu ve KBH grubunda karşılaştırılması Tablo 41'de sunuldu. KBH grubunun yaş ortalaması (61,63±14,57 yıl), kontrol grubunun yaş ortalamasından (48,40±13,08 yıl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001). KBH grubunun üre değerleri ortancası (64,00 (47,00-80,00) mg/dL), kontrol grubunun üre değerleri ortancasından (25,50 (22,50-31,25) mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001). KBH grubunun kreatinin değerleri ortancası (1,70 (1,34-2,30) mg/dL), kontrol grubunun kreatinin değerleri ortancasından (0,74 (0,70-0,86) mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001). KBH grubunun GFR değerleri ortancası (37,50 (27,00-50,75) mL/dk), kontrol grubunun GFR değerleri ortancasından (98,50 (91,25-101,00) mL/dk) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p<0,001). KBH grubunun ürik asit değerleri ortalaması (6,71±1,50 mg/dL), kontrol grubunun ürik asit değerleri ortalamasından (5,30±1,11 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001). KBH grubunun potasyum değerleri ortalaması (4,69±0,47 mg/dL), kontrol grubunun potasyum değerleri ortalamasından (4,43±0,47 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,028). KBH grubunun PTH değerleri ortancası (60,00 (41,00-88,00) ng/L), kontrol grubunun PTH değerleri ortancasından (32,00 (24,25-39,00) ng/L) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001). Kontrol grubunun HDL değerleri ortancası (53,00 (44,25-95,50) mg/dL), KBH grubunun HDL değerleri ortancasından (44,00 (37,00-53,75) mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,023). KBH grubunun HbA1C değerleri ortancası (6,05 (5,52-7,55)), kontrol grubunun HbA1C değerleri ortancasından (5,60 (5,25-5,80)) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,001). KBH grubunun WBC değerleri ortancası (7,85 (6,42-9,27) 10³/uL), kontrol grubunun WBC değerleri ortancasından (6,93 (5,02-7,95) 10³/uL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,035). KBH grubunun NEU değerleri ortancası (4,35 (3,60-5,80) 10³/uL), kontrol grubunun NEU değerleri ortancasından (3,45 (2,62-4,10) 10³/uL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,001). KBH grubunun HGB değerleri ortalaması (13,18±2,19 g/dL), kontrol grubunun HGB değerleri ortalamasından (14,33±1,73 g/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p=0,032). KBH grubunun ferritin değerleri ortancası (65,00 (37,00-121,75) ug/L), kontrol grubunun ferritin değerleri ortancasından (42,00

(24,50-85,00) ug/L) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,025$). KBH grubunun proteinüri değerleri ortancası (321,00 (138,00-1000,00) mg/gün), kontrol grubunun proteinüri değerleri ortancasından (321,00 (138,00-1000,00) mg/gün) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$). KBH grubunun CRP değerleri ortancası (3,58 (1,51-8,00) mg/L), kontrol grubunun CRP değerleri ortancasından (1,38 (0,81-3,96) mg/L) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,019$). KBH grubunun DKK-3 düzeyleri ortancası (30,97 (20,92-50,35) ng/mL), kontrol grubunun DKK-3 düzeyleri ortancasından (80,37 (40,45-90,36) ng/mL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,001$). KBH grubunun sistolik kan basıncı değerleri ortancası (139,00 (127,00-155,50) mmHg), kontrol grubunun sistolik kan basıncı değerleri ortancasından (110,50 (103,50-119,00) mmHg) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$). KBH grubunun diastolik kan basıncı değerleri ortancası (87,00 (80,00-96,00)) mmHg, kontrol grubunun diastolik kan basıncı değerleri ortancasından (55,50 (39,25-72,75) mmHg) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$). KBH grubunun PWV değerleri ortalaması ($9,22\pm 2,12$ m/s), kontrol grubunun PWV değerleri ortalamasından ($6,84\pm 1,17$ m/s) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$). KBH grubunun OAB değerleri ortalaması ($112,51\pm 18,93$ mmHg), kontrol grubunun OAB değerleri ortalamasından ($83,25\pm 18,73$ mmHg) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$). Karşılaştırılan diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 4. Katılımcıların yaşları, kan parametreleri ve kan basıncı parametrelerinin kontrol grubu ve KBH grubunda karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=20)	KBH Grubu (n=80)	P
Yaş (yıl)	48,40±13,08	61,63±14,57	<0,001¹
GFR (mL/dk)	98,50 (91,25-101,00)	37,50 (27,00-50,75)	<0,001²
PTH (ng/L)	32,00 (24,25-39,00)	60,00 (41,00-88,00)	<0,001²
Üre (mg/dL)	25,50 (22,50-31,25)	64,00 (47,00-80,00)	<0,001²
Kreatinin (mg/dL)	0,74 (0,70-0,86)	1,70 (1,34-2,30)	<0,001²
LDL (mg/dL)	117,20±41,68	108,90±40,20	0,414 ¹
HDL (mg/dL)	53,00 (44,25-95,50)	44,00 (37,00-53,75)	0,023²
Trigliserit (mg/dL)	136,50 (95,50-219,75)	130,50 (97,25-197,00)	0,826 ²
Kolesterol (mg/dL)	199,90±50,77	183,88±53,75	0,231 ¹
HbA1C	5,60 (5,25-5,80)	6,05 (5,52-7,55)	0,001²
WBC (10³/uL)	6,93 (5,02-7,95)	7,85 (6,42-9,27)	0,035²
Nötrofil (10³/uL)	3,45 (2,62-4,10)	4,35 (3,60-5,80)	0,001²
Lenfosit (10³/uL)	2,44 (1,97-2,80)	2,00 (1,50-2,80)	0,075 ²
Hemoglobin (gr/dL)	14,33±1,73	13,18±2,19	0,032¹
Platelet (10³/uL)	280,35±69,13	262,73±75,94	0,348 ¹
Ürik Asit (mg/dL)	5,30±1,11	6,71±1,50	<0,001¹
Sodyum (mg/dL)	140,00 (138,25-141,00)	139,00 (137,00-140,00)	0,284 ²
Potasyum (mg/dL)	4,43±0,47	4,69±0,47	0,028¹
Fosfor (mg/dL)©	3,43±0,49	3,52±0,71	0,614 ¹
Kalsiyum (mg/dL)	9,50 (9,20-9,70)	9,50 (9,12-9,90)	0,666 ²
TSH (mU/L)	1,77 (1,32-2,62)	1,70 (0,90-2,50)	0,545 ²
Ferritin (ug/L)	42,00 (24,50-85,00)	65,00 (37,00-121,75)	0,025²
Protieinüri (mg/gün)	86,00 (55,00-101,50)	321,00 (138,00-1000,00)	<0,001²
CRP (mg/L)	1,38 (0,81-3,96)	3,58 (1,51-8,00)	0,019²

pH	7,37 (7,35-7,38)	7,35 (7,32-7,39)	0,274 ²
HCO₃ (mmol/L)	23,00 (22,00-25,00)	25,00 (22,00-27,00)	0,303 ²
DKK-3 (ng/mL)	80,37 (40,45-90,36)	30,97 (20,92-50,35)	<0,001 ²
Sistolik kan basıncı (mmHg)	110,50 (103,50-119,00)	139,00 (127,00-155,50)	<0,001 ²
Diastolik kan basıncı (mmHg)	55,50 (39,25-72,75)	87,00 (80,00-96,00)	<0,001 ²
PWV (m/s)	6,84±1,17	9,22±2,12	<0,001 ¹
Augmentasyon İndeksi	26,80±10,28	25,60±11,29	0,667 ¹
OAB (mmHg)	83,25±18,73	112,51±18,93	<0,001 ¹
Nabız Basıncı (mmHg)	45,00 (38,00-61,00)	49,50 (41,25-70,50)	0,237 ²
NB Amplifikasyon	1,40 (1,32-1,40)	1,40 (1,30-1,52)	0,612 ²

¹: Bağımsız gruplar t testi yapıldı. Ortalama±SS verildi

²: Mann-Whitney U testi yapıldı. Ortanca (Q1-Q3) verildi.

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, PTH: Parathormon, WBC: White blood cell, TSH: Troid stimulan hormon, HCO₃: Serum bikarbonat, DKK-3: Serum dickkoph-3 proteini, PWV: Pulce wave velocity, OAB: Ortalama arteriyel basınç, NB Amplifikasyon: Nabız basıncı amplifikasyon, CRP: C-reaktif protein

Katılımcıların yaşları, kan parametreleri ve kan basıncı parametrelerinin kontrol grubu ve Evre 3 KBH grubunda karşılaştırılması Tablo 4.2'de sunuldu. Evre 3 KBH grubunun yaş ortalaması (61,32±14,09 yıl), kontrol grubunun yaş ortalamasından (48,40±13,08 yıl) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,001). Kontrol grubunun GFR değerleri ortancası (98,50 (91,25-101,00) mL/dk), Evre 3 KBH grubunun GFR değerleri ortancasından (48,00 (40,25-55,00) mL/dk) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001). Evre 3 KBH grubunun ürik asit değerleri ortalaması (6,65±1,55 mg/dL), kontrol grubunun ürik asit değerleri ortalamasından (3,45 (2,62-4,10) mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001). Evre 3 KBH grubunun potasyum değerleri ortalaması (4,66±0,41 mg/dL), kontrol grubunun potasyum değerleri ortalamasından (4,43±0,47 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,049). Kontrol grubunun üre değerleri ortancası (25,50 (22,50-31,25) mg/dL), Evre 3 KBH grubunun üre değerleri ortancasından (52,50 (41,50-63,50) mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p<0,001). Kontrol grubunun kreatinin değerleri ortancası (0,74 (0,70-0,86) mg/dL), Evre 3 KBH grubunun kreatinin değerleri ortancasından (1,39 (1,23-1,51) mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p<0,001). Kontrol grubunun PTH değerleri ortancası (32,00 (24,25-39,00) ng/L), Evre 3 KBH grubunun PTH değerleri ortancasından (48,50 (31,25-66,75) ng/L) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p=0,002). Kontrol grubunun HDL değerleri ortancası (53,00 (44,25-95,50) mg/dL), Evre 3 KBH grubunun HDL değerleri ortancasından (44,00 (38,00-53,00) mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,044). Evre 3 KBH grubunun HbA1C değerleri ortancası (6,10 (5,52-

7,37)), kontrol grubunun HbA1C değerleri ortancasından (5,60 (5,25-5,80)) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,003$). Evre 3 KBH grubunun NEU değerleri ortancası (4,16 (3,51-5,50) $10^3/uL$), kontrol grubunun NEU değerleri ortancasından (3,45 (2,62-4,10) $10^3/uL$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,007$). Evre 3 KBH grubunun proteinüri değerleri ortancası (189,00 (114,00-330,00) mg/gün), kontrol grubunun proteinüri değerleri ortancasından (86,00 (55,00-101,50) mg/gün) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$). Evre 3 KBH grubunun CRP değerleri ortancası (3,44 (1,40-9,00) mg/L), kontrol grubunun CRP değerleri ortancasından (1,38 (0,81-3,96) mg/L) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,032$). Evre 3 KBH grubunun HCO₃ değerleri ortancası (26,00 (24,00-28,00) mmol/L), kontrol grubunun HCO₃ değerleri ortancasından (23,00 (22,00-25,00) mmol/L) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0,002$). Evre 3 KBH grubunun DKK-3 düzeyleri ortancası (30,78 (20,84-50,49) ng/mL), kontrol grubunun DKK-3 düzeyleri ortancasından (80,37 (40,45-90,36) ng/mL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü ($p<0,001$). Evre 3 KBH grubunun sistolik kan basıncı değerleri ortancası (135,00 (124,00-150,75) mmHg), kontrol grubunun sistolik kan basıncı değerleri ortancasından (110,50 (103,50-119,00) mmHg) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$). Evre 3 KBH grubunun diastolik kan basıncı değerleri ortancası (84,50 (78,75-90,75) mmHg), kontrol grubunun diastolik kan basıncı değerleri ortancasından (55,50 (39,25-72,75) mmHg) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$). Evre 3 KBH grubunun PWV değerleri ortalaması ($9,15\pm 1,92$ m/s), kontrol grubunun PWV değerleri ortalamasından ($6,84\pm 1,17$ m/s) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$). Evre 3 KBH grubunun OAB değerleri ortalaması ($108,38\pm 15,72$ mmHg), kontrol grubunun OAB değerleri ortalamasından ($83,25\pm 18,73$ mmHg) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,001$). Karşılaştırılan diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 5. Katılımcıların yaşları, kan parametreleri ve kan basıncı parametrelerinin kontrol grubu ve Evre 3 KBH grubunda karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=20)	Evre 3 KBH Grubu (n=44)	P
Yaş (yıl)	48,40±13,08	61,32±14,09	0,001¹
GFR (mL/dk)	98,50 (91,25-101,00)	48,00 (40,25-55,00)	<0,001²
PTH (ng/L)	32,00 (24,25-39,00)	48,50 (31,25-66,75)	0,002²
Üre (mg/dL)	25,50 (22,50-31,25)	52,50 (41,50-63,50)	<0,001²
Kreatinin (mg/dL)	0,74 (0,70-0,86)	1,39 (1,23-1,51)	<0,001²
LDL (mg/dL)	117,20±41,68	109,20±41,47	0,478 ¹
HDL (mg/dL)	53,00 (44,25-95,50)	44,00 (38,00-53,00)	0,044²
Trigliserit (mg/dL)	136,50 (95,50-219,75)	130,00 (103,50-222,00)	0,597 ²
Kolesterol (mg/dL)	199,90±50,77	181,81±50,14	0,188 ¹
HbA1C	5,60 (5,25-5,80)	6,10 (5,52-7,37)	0,003²
WBC (10³/uL)	6,93 (5,02-7,95)	7,75 (6,32-8,85)	0,085 ²
Nötrofil (10³/uL)	3,45 (2,62-4,10)	4,16 (3,51-5,50)	0,007²
Lenfosit (10³/uL)	2,44 (1,97-2,80)	2,17 (1,50-3,00)	0,350 ²
Hemoglobin (gr/dL)	14,33±1,73	13,79±1,58	0,230 ¹
Platelet (10³/uL)	280,35±69,13	269,36±69,29	0,558 ¹
Ürik Asit (mg/dL)	5,30±1,11	6,65±1,55	<0,001¹
Sodyum (mg/dL)	140,00 (138,25-141,00)	139,00 (137,25-140,00)	0,241 ²
Potasyum (mg/dL)	4,43±0,47	4,66±0,41	0,049¹
Fosfor (mg/dL)	3,43±0,49	3,40±0,61	0,831 ¹
Kalsiyum (mg/dL)	9,50 (9,20-9,70)	9,50 (9,24-10,00)	0,152 ²
TSH (mU/L)	1,77 (1,32-2,62)	1,68 (1,16-2,37)	0,552 ²
Ferritin (ug/L)	42,00 (24,50-85,00)	61,50 (32,00-100,50)	0,152 ²
Protieinüri (mg/gün)	86,00 (55,00-101,50)	189,00 (114,00-330,00)	<0,001²
CRP (mg/L)	1,38 (0,81-3,96)	3,44 (1,40-9,00)	0,032²
pH	7,37 (7,35-7,38)	7,36 (7,32-7,39)	0,480 ²
HCO₃ (mmol/L)	23,00 (22,00-25,00)	26,00 (24,00-28,00)	0,002²
DKK-3 (ng/mL)	80,37 (40,45-90,36)	30,78 (20,84-50,49)	<0,001²
Sistolik kan basıncı (mmHg)	110,50 (103,50-119,00)	135,00 (124,00-150,75)	<0,001²

Diastolik kan basıncı (mmHg)	55,50 (39,25-72,75)	84,50 (78,75-90,75)	<0,001 ²
PWV (m/s)	6,84±1,17	9,15±1,92	<0,001 ¹
Augmentasyon İndeksi	26,80±10,28	26,18±11,52	0,838 ¹
OAB (mmHg)	83,25±18,73	108,38±15,72	<0,001 ¹
Nabız Basıncı (mmHg)	45,00 (38,00-61,00)	49,00 (40,00-58,75)	0,685 ²
NB Amplifikasyon	1,40 (1,32-1,40)	1,40 (1,30-1,60)	0,787 ²

¹: Bağımsız gruplar t testi yapıldı. Ortalama±SS verildi

²: Mann-Whitney U testi yapıldı. Ortanca (Q1-Q3) verildi.

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, PTH: Parathormon, WBC: White blood cell, TSH: Troid stimulan hormon, HCO3: Serum bikarbonat, DKK-3: Serum dickkoph-3 proteini, PWV: Pulce wave velocity, OAB: Ortalama arteriyel basınç, NB Amplifikasyon: Nabız basıncı amplifikasyon

Katılımcıların yaşları, kan parametreleri ve kan basıncı parametrelerinin kontrol grubu ve Evre 4 KBH grubunda karşılaştırılması Tablo 4.3'de sunuldu. Evre 4 KBH grubunun yaş ortalaması (62,00±15,32), kontrol grubunun yaş ortalamasından (48,40±13,08) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,002). Kontrol grubunun GFR değerleri ortancası (98,50 (91,25-101,00) mL/dk), Evre 4 KBH grubunun GFR değerleri ortancasından (26,00 (19,00-29,00) mL/dk) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001). Kontrol grubunun üre değerleri ortancası (25,50 (22,50-31,25) mg/dL), Evre 4 KBH grubunun üre değerleri ortancasından (75,50 (66,00-105,25) mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p<0,001). Kontrol grubunun kreatinin değerleri ortancası (0,74 (0,70-0,86) mg/dL), Evre 4 KBH grubunun kreatinin değerleri ortancasından (2,35 (2,00-2,77) mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p<0,001). Evre 4 KBH grubunun ürik asit değerleri ortalaması (6,79±1,44 mg/dL), kontrol grubunun ürik asit değerleri ortalamasından (5,30±1,11 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001). Evre 4 KBH grubunun potasyum değerleri ortalaması (4,73±0,54 mg/dL), kontrol grubunun potasyum değerleri ortalamasından (4,43±0,47 mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,042). Kontrol grubunun PTH değerleri ortancası (32,00 (24,25-39,00) ng/L), Evre 4 KBH grubunun PTH değerleri ortancasından (87,00 (59,00-126,00) ng/L) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p<0,001). Kontrol grubunun HDL değerleri ortancası (53,00 (44,25-95,50) mg/dL), Evre 4 KBH grubunun HDL değerleri

ortancasından (43,50 (34,00-56,75) mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,044). Evre 4 KBH grubunun HbA1C değerleri ortancası (6,00 (5,52-7,70)), kontrol grubunun HbA1C değerleri ortancasından (5,60 (5,25-5,80)) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,034). Evre 4 KBH grubunun WBC değerleri ortancası (7,95 (6,50-9,50) $10^3/uL$), kontrol grubunun WBC değerleri ortancasından (6,93 (5,02-7,95) $10^3/uL$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,032). Evre 4 KBH grubunun NEU değerleri ortancası (5,00 (3,80-6,57) $10^3/uL$), kontrol grubunun NEU değerleri ortancasından (3,45 (2,62-4,10) $10^3/uL$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,001). Evre 4 KBH grubunun LENF değerleri ortancası (1,80 (1,50-2,50) $10^3/uL$), kontrol grubunun LENF değerleri ortancasından (2,44 (1,97-2,80) $10^3/uL$) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p=0,015). Evre 4 KBH grubunun HGB değerleri ortalaması (12,43±2,58 g/dL), kontrol grubunun HGB değerleri ortalamasından (14,33±1,73 g/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p=0,005). Evre 4 KBH grubunun ferritin değerleri ortancası (68,00 (42,00-163,25) ug/L), kontrol grubunun ferritin değerleri ortancasından (42,00 (24,50-85,00) ug/L) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,006). Evre 4 KBH grubunun proteinüri değerleri ortancası (809,50 (278,00-2997,50) mg/gün), kontrol grubunun proteinüri değerleri ortancasından (86,00 (55,00-101,50) mg/gün) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001). Evre 4 KBH grubunun DKK-3 düzeyleri ortancası (40,24 (20,99-50,21) ng/mL), kontrol grubunun DKK-3 düzeyleri ortancasından (80,37 (40,45-90,36) ng/mL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p<0,001). Evre 4 KBH grubunun sistolik kan basıncı değerleri ortancası (145,00 (129,00-172,00) mmHg), kontrol grubunun sistolik kan basıncı değerleri ortancasından (110,50 (103,50-119,00) mmHg) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001). Evre 4 KBH grubunun diastolik kan basıncı değerleri ortancası (93,00 (80,00-98,00) mmHg), kontrol grubunun diastolik kan basıncı değerleri ortancasından (55,50 (39,25-72,75) mmHg) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001). Evre 4 KBH grubunun PWV değerleri ortalaması (9,30±2,36 m/s), kontrol grubunun PWV değerleri ortalamasından (6,84±1,17 m/s) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001). Evre 4 KBH grubunun OAB değerleri ortalaması (117,55±21,40 mmHg), kontrol grubunun OAB değerleri ortalamasından (83,25±18,73 mmHg) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001). Karşılaştırılan diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 6. Katılımcıların yaşları, kan parametreleri ve kan basıncı parametrelerinin kontrol grubu ve Evre 4 KBH grubunda karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n=20)	Evre 4 KBH Grubu (n=36)	P
Yaş (yıl)	48,40±13,08	62,00±15,32	0,002¹
GFR (mL/dk)	98,50 (91,25-101,00)	26,00 (19,00-29,00)	<0,001²
PTH (ng/L)	32,00 (24,25-39,00)	87,00 (59,00-126,00)	<0,001²
Üre (mg/dL)	25,50 (22,50-31,25)	75,50 (66,00-105,25)	<0,001²
Kreatinin (mg/dL)	0,74 (0,70-0,86)	2,35 (2,00-2,77)	<0,001²
LDL (mg/dL)	117,20±41,68	108,52±39,18	0,441 ¹
HDL (mg/dL)	53,00 (44,25-95,50)	43,50 (34,00-56,75)	0,034²
Trigliserit (mg/dL)	136,50 (95,50-219,75)	133,50 (93,25-176,00)	0,851 ²
Kolesterol (mg/dL)	199,90±50,77	186,41±58,49	0,391 ¹
HbA1C	5,60 (5,25-5,80)	6,00 (5,52-7,70)	0,004²
WBC (10 ³ /uL)	6,93 (5,02-7,95)	7,95 (6,50-9,50)	0,032²
Nötrofil (10 ³ /uL)	3,45 (2,62-4,10)	5,00 (3,80-6,57)	0,001²
Lenfosit (10 ³ /uL)	2,44 (1,97-2,80)	1,80 (1,50-2,50)	0,015²
Hemoglobin (gr/dL)	14,33±1,73	12,43±2,58	0,005¹
Platelet (10 ³ /uL)	280,35±69,13	254,63±83,63	0,247 ¹
Ürik Asit (mg/dL)	5,30±1,11	6,79±1,44	<0,001¹
Sodyum (mg/dL)	140,00 (138,25- 141,00)	139,00 (137,00- 141,00)	0,457 ²
Potasyum (mg/dL)	4,43±0,47	4,73±0,54	0,042¹
Fosfor (mg/dL)	3,43±0,49	3,67±0,81	0,250 ¹
Kalsiyum (mg/dL)	9,50 (9,20-9,70)	9,30 (8,72-9,70)	0,406 ²
TSH (mU/L)	1,77 (1,32-2,62)	1,80 (0,80-2,50)	0,618 ²
Ferritin (ug/L)	42,00 (24,50-85,00)	68,00 (42,00-163,25)	0,006²
Protieinüri (mg/gün)	86,00 (55,00-101,50)	809,50 (278,00- 2997,50)	<0,001²
CRP (mg/L)	1,38 (0,81-3,96)	3,73 (1,61-7,32)	0,033²
pH	7,37 (7,35-7,38)	7,35 (7,32-7,39)	0,181 ²
HCO ₃ (mmol/L)	23,00 (22,00-25,00)	22,50 (19,00-25,00)	0,109 ²
DKK-3 (ng/mL)	80,37 (40,45-90,36)	40,24 (20,99-50,21)	<0,001²

Sistolik kan basıncı (mmHg)	110,50 (103,50- 119,00)	145,00 (129,00- 172,00)	<0,001²
Diastolik kan basıncı (mmHg)	55,50 (39,25-72,75)	93,00 (80,00-98,00)	<0,001²
PWV (m/s)	6,84±1,17	9,30±2,36	<0,001¹
Augmentasyon İndeksi	26,80±10,28	24,88±11,12	0,530 ¹
OAB (mmHg)	83,25±18,73	117,55±21,40	<0,001¹
Nabız Basıncı (mmHg)	45,00 (38,00-61,00)	53,00 (45,00-79,50)	0,062 ²
NB Amplifikasyon	1,40 (1,32-1,40)	1,45 (1,30-1,60)	0,196 ²

¹: Bağımsız gruplar t testi yapıldı. Ortalama±SS verildi

²: Mann-Whitney U testi yapıldı. Ortanca (Q1-Q3) verildi.

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, PTH: Parathormon, WBC: White blood cell, TSH: Troid stimulan hormon, HCO₃: Serum bikarbonat, DKK-3: Serum dickkoph-3 proteini, PWV: Pulce wave velocity, OAB: Ortalama arteriyel basınç, NB Amplifikasyon: Nabız basıncı amplifikasyon, CRP: C-reaktif protein

Katılımcıların yaşları, kan parametreleri ve kan basıncı parametrelerinin Evre 3 KBH ve Evre 4 KBH grubunda karşılaştırılması Tablo 4.4'te sunuldu. Evre 4 KBH grubunun GFR değerleri ortancası (26,00 (19,00-29,00) mL/dk), Evre 3 KBH grubunun GFR değerleri ortancasından (48,00 (40,25-55,00) mL/dk) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p<0,001). Evre 4 KBH grubunun üre değerleri ortancası (75,50 (66,00-105,25) mg/dL), Evre 3 KBH grubunun üre değerleri ortancasından (52,50 (41,50-63,50) mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001). Evre 4 KBH grubunun kreatinin değerleri ortancası (2,35 (2,00-2,77) mg/dL), Evre 3 KBH grubunun kreatinin değerleri ortancasından (1,39 (1,23-1,51) mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001). Evre 4 KBH grubunun PTH değerleri ortancası (87,00 (59,00-126,00) ng/L), Evre 3 KBH grubunun PTH değerleri ortancasından (48,50 (31,25-66,75) ng/L) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001). Evre 4 KBH grubunun HGB değerleri ortalaması (12,43±2,58 g/dL), Evre 3 KBH grubunun HGB değerleri ortalamasından (13,79±1,58 g/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p=0,008). Evre 4 KBH grubunun kalsiyum değerleri ortancası (9,30 (8,72-9,70) mg/dL), Evre 3 KBH grubunun kalsiyum değerleri ortancasından (9,50 (9,24-10,00) mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p=0,015). Evre 4 KBH grubunun proteinüri değerleri ortancası (809,50 (278,00-2997,50) mg/gün), Evre 3 KBH grubunun proteinüri değerleri ortancasından (189,00 (114,00-330,00) mg/gün) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p<0,001). Evre 4 KBH grubunun HCO₃ değerleri

ortancası (22,50 (19,00-25,00) mmol/L), Evre 3 KBH grubunun HCO₃ değerleri ortancasından (26,00 (24,00-28,00) mmol/L) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktü (p<0,001). Evre 4 KBH grubunun sistolik kan basıncı değerleri ortancası (145,00 (129,00-172,00) mmHg), Evre 3 KBH grubunun sistolik kan basıncı değerleri ortancasından (135,00 (124,00-150,75) mmHg) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,023). Evre 4 KBH grubunun diastolik kan basıncı değerleri ortancası (93,00 (80,00-98,00) mmHg), Evre 3 KBH grubunun diastolik kan basıncı değerleri ortancasından (84,50 (78,75-90,75) mmHg) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,045). Evre 4 KBH grubunun OAB değerleri ortalaması (117,55±21,40 mmHg), Evre 3 KBH grubunun OAB değerleri ortalamasından (108,38±15,72 mmHg) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,036). Evre 4 KBH grubunun nabız basıncı değerleri ortancası (53,00 (45,00-79,50) mmHg), Evre 3 KBH grubunun nabız basıncı değerleri ortalamasından (49,00 (40,00-58,75) mmHg) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti (p=0,041). Karşılaştırılan diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 7. Katılımcıların yaşları, kan parametreleri ve kan basıncı parametrelerinin Evre 3 KBH ve Evre 4 KBH grubunda karşılaştırılması

	Evre 3 KBH Grubu (n=44)	Evre 4 KBH Grubu (n=36)	p
Yaş (yıl)	61,32±14,09	62,00±15,32	0,837 ¹
GFR (mL/dk)	48,00 (40,25-55,00)	26,00 (19,00-29,00)	<0,001 ²
PTH (ng/L)	48,50 (31,25-66,75)	87,00 (59,00-126,00)	<0,001 ²
Üre (mg/dL)	52,50 (41,50-63,50)	75,50 (66,00-105,25)	<0,001 ²
Kreatinin (mg/dL)	1,39 (1,23-1,51)	2,35 (2,00-2,77)	<0,001 ²
LDL (mg/dL)	109,20±41,47	108,52±39,18	0,941 ¹
HDL (mg/dL)	44,00 (38,00-53,00)	43,50 (34,00-56,75)	0,384 ²
Trigliserit (mg/dL)	130,00 (103,50-222,00)	133,50 (93,25-176,00)	0,283 ²
Kolesterol (mg/dL)	181,81±50,14	186,41±58,49	0,706 ¹
HbA1C	6,10 (5,52-7,37)	6,00 (5,52-7,70)	0,950 ²
WBC (10³/uL)	7,75 (6,32-8,85)	7,95 (6,50-9,50)	0,591 ²
Nötrofil (10³/uL)	4,16 (3,51-5,50)	5,00 (3,80-6,57)	0,180 ²
Lenfosit (10³/uL)	2,17 (1,50-3,00)	1,80 (1,50-2,50)	0,108 ²

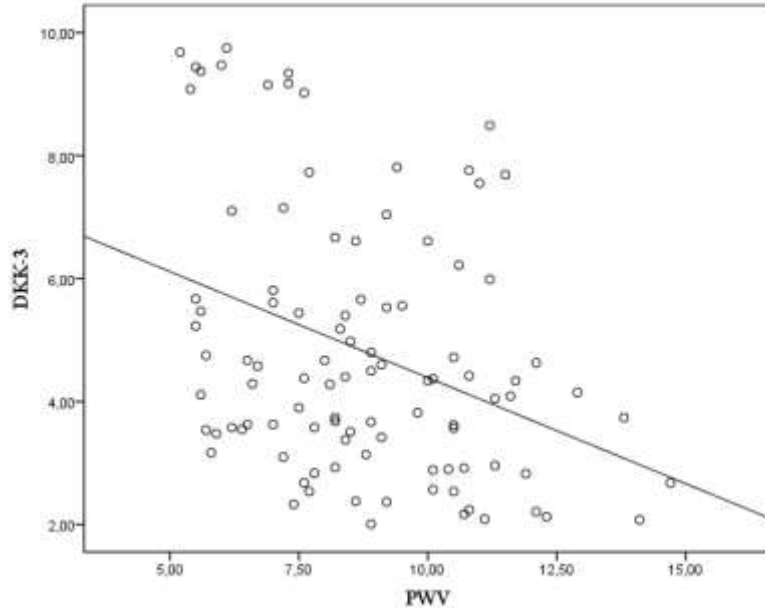
Hemoglobin (gr/dL)	13,79±1,58	12,43±2,58	0,008¹
Platelet (10³/uL)	269,36±69,29	254,63±83,63	0,392 ¹
Ürik Asit (mg/dL)	6,65±1,55	6,79±1,44	0,675 ¹
Sodyum (mg/dL)	139,00 (137,25-140,00)	139,00 (137,00-141,00)	0,781 ²
Potasyum (mg/dL)	4,66±0,41	4,73±0,54	0,530 ¹
Fosfor (mg/dL)	3,40±0,61	3,67±0,81	0,099 ¹
Kalsiyum (mg/dL)	9,50 (9,24-10,00)	9,30 (8,72-9,70)	0,015²
TSH (mU/L)	1,68 (1,16-2,37)	1,80 (0,80-2,50)	0,945 ²
Ferritin (ug/L)	61,50 (32,00-100,50)	68,00 (42,00-163,25)	0,063 ²
Protieinüri (mg/gün)	189,00 (114,00-330,00)	809,50 (278,00-2997,50)	<0,001²
CRP (mg/L)	3,44 (1,40-9,00)	3,73 (1,61-7,32)	0,927 ²
pH	7,36 (7,32-7,39)	7,35 (7,32-7,39)	0,342 ²
HCO₃ (mmol/L)	26,00 (24,00-28,00)	22,50 (19,00-25,00)	<0,001²
DKK-3 (ng/mL)	30,78 (20,84-50,49)	40,24 (20,99-50,21)	0,618 ²
Sistolik kan basıncı (mmHg)	135,00 (124,00-150,75)	145,00 (129,00-172,00)	0,023²
Diastolik kan basıncı (mmHg)	84,50 (78,75-90,75)	93,00 (80,00-98,00)	0,045²
PWV (m/s)	9,15±1,92	9,30±2,36	0,762 ¹
Augmentasyon İndeksi	26,18±11,52	24,88±11,12	0,614 ¹
OAB (mmHg)	108,38±15,72	117,55±21,40	0,036¹
Nabız Basıncı (mmHg)	49,00 (40,00-58,75)	53,00 (45,00-79,50)	0,041²
NB Amplifikasyon	1,40 (1,30-1,60)	1,45 (1,30-1,60)	0,146 ²

¹: Bağımsız gruplar t testi yapıldı. Ortalama±SS verildi

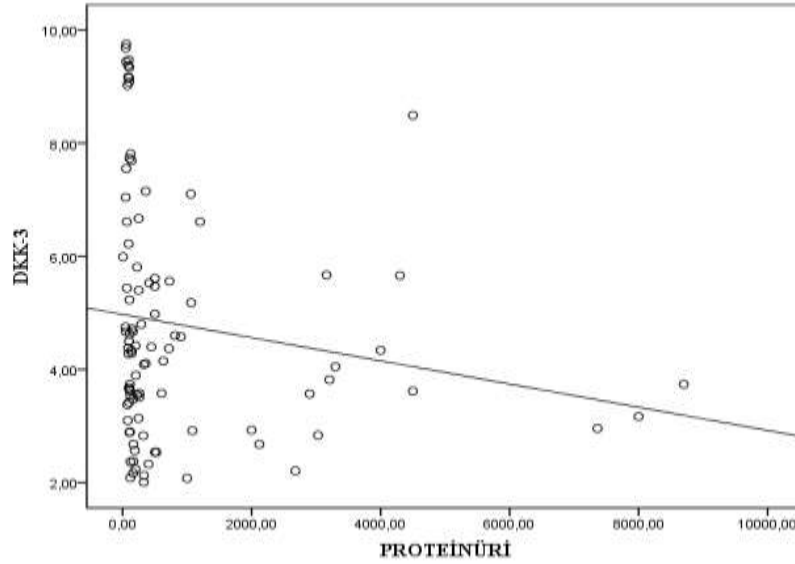
²: Mann-Whitney U testi yapıldı. Ortanca (Q1-Q3) verildi.

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, PTH: Parathormon, WBC: White blood cell, TSH: Troid stimulan hormon, HCO₃: Serum bikarbonat, DKK-3: Serum dickkoph-3 proteini, PWV: Pulce wave velocity, OAB: Ortalama arteriyel basınç, NB Amplifikasyon: Nabız basıncı amplifikasyon

Katılımcıların DKK-3 düzeyleriyle PWV düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği Grafik 1’de sunuldu. Katılımcıların DKK-3 düzeyleriyle proteinüri düzeyleri arasındaki ilişkiyi gösteren saçılım grafiği Grafik 2’de sunuldu.



Grafik 1. DKK-3 düzeyleriyle PWV düzeyleri arasındaki ilişki



Grafik 2. DKK-3 düzeyleriyle proteinüri düzeyleri arasındaki ilişki

Böbrek fonksiyon testleri ve kan basıncı parametreleri ile DKK-3 değerleri arasındaki ilişkiler Tablo 4.5’de sunuldu. DKK-3 ile GFR arasında pozitif yönde düşük-orta derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlendi ($r=0,315$, $p=0,001$). DKK-3 ile üre arasında negatif yönde düşük-orta derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlendi ($r=-0,352$, $p<0,001$). DKK-3 ile kreatinin arasında negatif yönde düşük-orta derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlendi ($r=-0,307$, $p=0,002$). DKK-3 ile sistolik kan basıncı arasında negatif yönde düşük derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlendi ($r=-0,286$, $p=0,004$). DKK-3 ile PWV arasında negatif yönde düşük-orta derecede

istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlendi ($r=-0,335$, $p=0,001$). DKK-3 ile OAB arasında negatif yönde düşük derecede istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlendi ($r=-0,266$, $p=0,007$). DKK-3 ile diastolik kan basıncı, augmentasyon indeksi, nabız basıncı ve nabız basıncı amplifikasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 8. Böbrek fonksiyon testleri ve kan basıncı parametreleri ile DKK-3 değerleri arasındaki ilişkiler

		DKK3
Sistolik kan basıncı	r	-0,286
(mmHg)	p	0,004
Diastolik kan basıncı	r	-0,180
(mmHg)	p	0,075
PWV (m/s)	r	-0,335
	p	0,001
Augmentasyon İndeksi	r	-0,087
	p	0,391
OAB (mmHg)	r	-0,266
	p	0,007
Nabız Basıncı (mmHg)	r	-0,160
	p	0,111
NB Amplifikasyon	r	-0,036
	p	0,728
GFR (mL/dk)	r	0,315
	p	0,001
Üre (mg/dL)	r	-0,352
	p	<0,001
Kreatinin (mg/dL)	r	-0,307
	p	0,002

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, PWV: Pulse wave velocity, OAB: Ortalama arteriyel basınç, NB Amplifikasyon: Nabız basıncı amplifikasyon

DKK-3 düzeyi üzerinde etkili olabilecek faktörlerle oluşturulan tek değişkenli doğrusal regresyon modeli Tablo 4.6'da sunuldu. Yapılan tek değişkenli analizlerde kreatinin değerindeki bir birimlik artışın DKK-3 düzeyini 0,608 kat azalttığı, HDL değerindeki bir birimlik artışın DKK-3 düzeyini 0,042 birim artırdığı, A1C düzeyindeki bir birim artışın DKK-3 düzeyini 0,478 kat azalttığı, sistolik kan basıncındaki bir birim artışın

DKK-3 düzeyini 0,026 kat azalttığı, diastolik kan basıncındaki bir birim artışın DKK-3 düzeyini 0,034 kat azalttığı, PWV'deki bir birimlik artışın DKK-3 düzeyini 0,345 kat azalttığı, OAB'deki bir birimlik artışın DKK-3 düzeyini 0,034 kat azalttığı belirlendi. Tek değişkenli analize dâhil edilen diğer değişkenlerin DKK-3 düzeyi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı belirlendi.

Tablo 9. DKK-3 düzeyini etkileyen faktörlerle oluşturulan tek değişkenli doğrusal regresyon modeli.

Değişkenler	B	p	%95 Güven Aralığı (B)	R ²
Kreatinin (mg/dL)	-0,608	0,007	-1,043- -0,172	0,063
LDL (mg/dL)	0,004	0,426	-0,006-0,015	-0,004
HDL (mg/dL)	0,030	0,042	0,001-0,060	0,042
Trigliserit (mg/dL)	-0,002	0,438	-0,007-0,003	-0,004
Kolesterol (mg/dL)	0,004	0,306	-0,004-0,012	0,001
HbA1C	-0,478	0,003	-0,789- -0,166	0,077
Sistolik kan basıncı (mmHg)	-0,026	0,001	-0,042- -0,011	0,094
Diastolik kan basıncı (mmHg)	-0,034	0,001	-0,054- -0,014	0,092
PWV (m/s)	-0,345	<0,001	-0,529- -0,161	0,115
Augmentasyon İndeksi	-0,010	0,602	-0,049- -0,029	-0,007
OAB (mmHg)	-0,034	<0,001	-0,052- -0,016	0,116
Nabız Basıncı (mmHg)	-0,012	0,293	-0,033-0,010	0,001
NB Amplifikasyon	-0,776	0,561	-3,412-1,861	-0,007

PWV: Pulse wave velocity, OAB: Ortalama arteriyel basınç, NB Amplifikasyon: Nabız basıncı amplifikasyon

DKK-3 düzeyi üzerinde etkili olabilecek faktörlerle oluşturulan tek değişkenli doğrusal regresyon modelinde anlamlı bulunan değişkenlerle backward yöntemiyle çok değişkenli doğrusal regresyon modeli kuruldu. En yüksek R² değerinin elde edildiği model Tablo 4.7'de sunuldu. Hastaların DKK-3 düzeylerindeki değişimin %22,2'si modeldeki değişkenlerle açıklanmaktadır. Yapılan çok değişkenli analizde HDL değerindeki bir

birimlik artışın DKK-3 düzeyini 0,030 kat artırdığı, HbA1C değerindeki bir birimlik artışın DKK-3 düzeyini 0,361 kat azalttığı, PWV değerindeki bir birimlik artışın DKK-3 değerini 0,279 kat azalttığı belirlendi. Çok değişkenli analize dâhil edilen diğer değişkenlerin DKK-3 düzeyi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı belirlendi.

Tablo 10. DKK-3 düzeyini etkileyen faktörlerle oluşturulan çok değişkenli doğrusal regresyon modeli.

Değişkenler	B	β	p	%95 Güven Aralığı (B)
HDL (mg/dL)	0,030	0,205	0,027	0,003-0,057
HbA1C	-0,361	-0,224	0,025	-0,676- -0,047
Sistol (mmHg)	0,024	0,290	0,129	-0,007- -0,055
PWV (m/s)	-0,279	-0,287	0,011	-0,492- -0,066
OAB (mmHg)	-0,039	-0,408	0,017	-0,071- -0,007

B=9,062 R=0,511 R²=0,222 Durbin-Watson=1,562 F=6,586 p<0,001

PWV: Pulse wave velocity, OAB: Ortalama arteriyel basınç, DKK-3: Serum dickkoph-3 proteini

PWV düzeyi üzerinde etkili olabilecek faktörlerle oluşturulan tek değişkenli doğrusal regresyon modeli Tablo 4.8’de sunuldu. Yapılan tek değişkenli analizlerde yaştaki bir birimlik artışın PWV düzeyini 0,096 kat artırdığı, GFR’deki bir birimlik artışın PWV düzeyini 0,032 kat azalttığı, DKK-3 düzeyindeki bir birimlik azalışın PWV düzeyini 0,359 kat artırdığı, OAB’deki bir birimlik artışın PWV düzeyini 0,046 kat artırdığı ve nabız basıncındaki bir birimlik artışın PWV düzeyini 0,049 kat arttırdığı belirlendi. Tek değişkenli analize dâhil edilen diğer değişkenlerin PWV düzeyi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı belirlendi.

Tablo 11. PWV düzeyini etkileyen faktörlerle oluşturulan tek değişkenli doğrusal regresyon modeli.

Değişkenler	B	p	%95 Güven Aralığı (B)	R ²
Yaş (yıl)	0,096	<0,001	0,075-0,118	0,444
Cinsiyet	0,814	0,064	-0,048-1,677	0,025
GFR (mL/dk)	-0,032	<0,001	-0,046- -0,018	0,158
LDL (mg/dL)	-0,001	0,882	-0,012-0,010	-0,010
CRP (mg/L)	0,005	0,776	-0,027-0,037	-0,009
Proteinüri (mg)	0,000	0,239	0,000-0,000	0,004
DKK-3 (ng/mL)	-0,359	<0,001	-0,551- -0,168	0,115
OAB (mmHg)	0,046	<0,001	0,028-0,063	0,209

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, PWV: Pulce wave velocity, OAB: Ortalama arteriyel basınç, NB Amplifikasyon: Nabız basıncı amplifikasyon, DKK-3: Serum dickkoph-3 proteini, CRP: C reaktif protein

PWV düzeyi üzerinde etkili olabilecek faktörlerle oluşturulan tek değişkenli doğrusal regresyon modelinde anlamlı bulunan değişkenlerle backward yöntemiyle çok değişkenli doğrusal regresyon modeli kuruldu. En yüksek R² değerinin elde edildiği model Tablo 4.9'da sunuldu. Hastaların PWV düzeylerindeki değişimin %56,2'si modeldeki değişkenlerle açıklanmaktadır. Yapılan çok değişkenli analizde yaştaki bir birimlik artışın PWV düzeyini 0,087 kat artırdığı, OAB düzeyindeki bir birimlik artışın PWV düzeyini 0,032 kat artırdığı belirlendi. Cinsiyetin PWV düzeyi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı belirlendi.

Tablo 12. PWV düzeyini etkileyen faktörlerle oluşturulan çok değişkenli doğrusal regresyon modeli

Değişkenler	B	β	p	%95 Güven Aralığı (B)
Yaş (yıl)	0,087	0,603	<0,001	0,067-0,106
Cinsiyet	0,454	0,104	0,130	-0,137-1,045
OAB (mmHg)	0,032	0,324	<0,001	0,018-0,045

B=0,601 R=0,758 R²=0,562 Durbin-Watson=1,876 F=43,308 p<0,001

PWV: Pulce wave velocity, OAB: Ortalama arteriyel basınç

Proteinüri düzeyi üzerinde etkili olabilecek faktörlerle oluşturulan tek değişkenli doğrusal regresyon modeli Tablo 4.10'da sunuldu. Yapılan tek değişkenli analizlerde

erkeklerde proteinüri düzeyinin 795,859 birim daha fazla olduğu, GFR'deki bir birimlik artışın proteinüri düzeyini 25,595 kat azalttığı, OAB'deki bir birimlik artışın proteinüri düzeyini 26,581 kat artırdığı belirlendi. Tek değişkenli analize dâhil edilen diğer değişkenlerin proteinüri düzeyi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı belirlendi.

Tablo 13. Proteinüri düzeyini etkileyen faktörlerle oluşturulan tek değişkenli doğrusal regresyon modeli.

Değişkenler	B	p	%95 Güven Aralığı (B)	R ²
Yaş (yıl)	1,271	0,909	-20,699-23,241	-0,010
Cinsiyet (Kadın)	795,859	0,017	145,716-1446,003	0,048
GFR (mL/dk)	-25,595	<0,001	-36,403- -14,787	0,177
LDL (mg/dL)	1,889	0,651	-6,382-10,159	-0,008
CRP (mg/L)	2,442	0,843	-21,918-26,802	-0,010
PWV (mg)	90,627	0,239	-61,333-242,587	0,004
DKK-3 (ng/mL)	-124,356	0,115	-279,341-30,629	0,015
OAB (mmHg)	26,581	<0,001	12,557-40,606	0,118

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, PWV: Pulse wave velocity, OAB: Ortalama arteriyel basınç, DKK-3: Serum dickkoph-3 proteini, CRP: C reaktif protein

Proteinüri düzeyi üzerinde etkili olabilecek faktörlerle oluşturulan tek değişkenli doğrusal regresyon modelinde anlamlı bulunan değişkenlerle backward yöntemiyle çok değişkenli doğrusal regresyon modeli kuruldu. En yüksek R² değerinin elde edildiği model Tablo 4.11'da sunuldu. Hastaların proteinüri düzeylerindeki değişimin %22,9'u modeldeki değişkenlerle açıklanmaktadır. Yapılan çok değişkenli analizde erkeklerde proteinüri düzeyinin 723,770 birim daha fazla olduğu, GFR'deki bir birimlik artışın proteinüri düzeyini 24,519 kat azalttığı belirlendi. Çok değişkenli analize dâhil edilen diğer değişkenlerin proteinüri düzeyi üzerinde anlamlı etkisi olmadığı belirlenmiştir.

Tablo 14. Proteinüri düzeyini etkileyen faktörlerle oluşturulan çok değişkenli doğrusal regresyon modeli.

Değişkenler	B	β	p	%95 Güven Aralığı (B)
Cinsiyet	723,770	0,218	0,019	119,726-1327,815
GFR (mL/dk)	-24,519	-0,413	<0,001	-37,901- -11,138
DKK-3 (ng/mL)	86,913	0,112	0,282	-72,504-246,330
OAB (mmHg)	10,172	0,137	0,209	-5,793-26,137

B=260,972 R=0,511 R²=0,229 Durbin-Watson=1,919 F=8,290 p<0,001

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, OAB: Ortalama arteriyel basınç, DKK-3: Serum dickkoph-3 proteini

5. TARTIŞMA

Yakın zamanda yayınlanan veriler, idrar DKK-3'ün eGFR ve albüminüriden bağımsız olarak devam eden tübüler hasarın hassas bir göstergesi olduğunu göstermektedir. Bu proteinin WNT/ β -katenin yolağı aktivasyonu yoluyla sürekli artışı profibrotik ve proinflamatuvar fenotipe dönüşümü destekler. Bu da epitelden mezenkimal yapıya geçişi tetikler, böbrek yapısında geri dönüşü olmayan değişikliklere yol açar ve KBH'nin gelişmesi ve ilerlemesiyle sonuçlanır (38,39).

Biz de çalışmamızda fibrotik ve inflamatuvar özellikleri ile bilinen bu molekülün KBH'de serum değerlerini ve nabız dalgası analizi ile diğer kardiyovasküler risk faktörlerini gösteren parametreler arasındaki ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda KBH grubunun serum DKK-3 düzeyleri ortancası, kontrol grubunun serum DKK-3 düzeyleri ortancasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Aynı zamanda serum DKK-3 ile kreatinin arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmiştir. Proteinüri düzeyi ile serum DKK-3 düzeyi arasında ise negatif korelasyon görülmüştür. DKK3 ve albüminin dolaşımdaki glikolize formunun moleküler kütlelerinin benzer olduğu (yani 60-70 kDa'ya karşı 67 kDa)(39) göz önüne alındığında, bu proteinlerin idrarla atılımının benzer olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda KBH'de serum DKK-3 düzeyinin düşük bulunması KBH'de renal protein atılımına benzer şekilde üriner DKK-3 atılımının arttığını ve serum DKK-3 konsantrasyonunun düşük bulunmasının üzerinde bu atılımın etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Benzer sonuçlara varan Macioszczyk ve arkadaşlarının yaptığı kronik böbrek hastalığının farklı evrelerinde Dickkopf-3 serum ve idrar düzeylerinin paternleri isimli çalışmada (40) ise serum DKK-3 değerlerinin dağılımı sadece sağlıklı bireylerde normal bulunmuştur. Diğer gruplarda normal bulunmamıştır. En yüksek medyan serum DKK-3 konsantrasyonu normal böbrek fonksiyonları bulunan kontrol grubundaki bireylerde bulunmuştur. Normal böbrek fonksiyonuna sahip proteinürik bir grupta ise en düşük bulunmuş ve kontrol grubundakinden %57 daha düşük görülmüştür (40). Yine bu çalışmada üriner Dkk3/kreatinin konsantrasyonları söz konusu olduğunda, en yüksek medyan üriner Dkk3/kreatinin değeri yerleşik KBH'de bulunmuştur (40). Bu çalışma bizim çalışmamızı KBH ve serum DKK-3 arasındaki negatif korelasyon yönünden ve proteinürik grupta serum DKK-3 düzeylerinin en düşük bulunması ve bunun üriner atılım ile ilişkisini düşündürmesi yönünden destekler niteliktedir. Sonuç olarak çalışmamız yukarıda belirtilen hipotezle ve daha önce diğer araştırma grupları tarafından yayınlanan sonuçlarla uyumludur.

Bir diğerk çalışmada Piek ve arkadaşları plazma DKK-3 düzeylerinin genel popülasyonda KBH ve KVH ile ilişkisini değerlendiren bir kohort çalışması yapmıştır. 8420 denekten alınan plazma örneklerinde plazma DKK-3 düzeyleri belirlenmiştir. Bu çalışmada plazma DKK-3 ile yaygın ve yeni başlangıçlı KBH arasındaki ilişki analiz edilmiştir. Lojistik regresyon analizi, bizim çalışmamızdan farklı olarak plazma DKK-3 düzeylerinin yaygın KBH ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir. Yaşa göre ayarlama yapıldıktan sonra bu ilişki artık anlamlı bulunmamıştır. Aynı çalışmada yeni başlangıçlı KVH ortanca 12,5 yıllık takip süresince, takip durumu bilinen 7828 denekten 669'unda (%8,5) gelişmiştir. Plazma DKK-3'ün tek değişkenli olarak hem yaygın hem de yeni başlayan KVH ve KBH ile önemli ölçüde ilişkili olmasına rağmen, yaygın klinik değişkenler için düzeltilme yapıldıktan sonra bu ilişkinin öneminin kalmadığı görülmüştür. Bu çalışmaya göre sonuç olarak, bu genel nüfus kohortunun tamamında, DKK-3 plazma düzeyleri yeni başlangıçlı KVH ve KBH'ı bağımsız olarak öngörmemektedir (41). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak plazma DKK-3 düzeylerinin yaygın KBH ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir. Yaşa göre ayarlama yapıldıktan sonra bu ilişki artık anlamlı bulunmamıştır. DKK-3 birçok dokuda etkili olan bir proteindir, serum düzeylerinin bu çalışmada anlamlı bulunmaması organ özgülüğü olmaması ile açıklanabilir.

Schunk ve arkadaşları üriner Dkk3/kreatinin değerinin KBH hastalarında albüminüri ile korele olduğunu ancak genel popülasyondaki bireylerde korele olmadığını bildirmiştir (39). Çeşitli etiyolojilere sahip 575 KBH hastasını içeren bir çalışma olan CARE FOR HOME (CKD2-4 Hastalarında Kardiyovasküler ve Renal Sonuç) çalışmasında, daha yüksek albüminüri (>300 mg/g kreatinin), idrar albümin atılımı <30 mg/g olan deneklere kıyasla daha yüksek idrar DKK3 seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, yüksek dereceli albüminürisi olan deneklerin %48,6'sında idrar DKK-3 seviyeleri düşük (yani <1000 pg/mg kreatinin) ve hatta bazı hastalarda tespit sınırının altında kalmıştır(38).

Diğer bazı çalışmalarda da KBH kohortlarında üriner DKK-3 ile proteinüri arasında korelasyon olmadığını göstermiştir (5,42).

Literatürdeki çalışmalar ve bizim çalışmamız değerlendirildiğinde çalışmamızı destekler nitelikte çalışmaların yanında farklı sonuçlar bulan çalışmalar da mevcuttur. Ancak serum DKK-3 düzeyi üzerine sınırlı sayıda çalışma vardır. DKK-3 proteininin glomerüler

filtrasyonunu ve túbüler kullanımını etkileyen faktörleri belirlemek; serum ve üriner DKK-3 düzeyinin KBH ve KVH ile ilişkisini anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Birçok çalışma WNT/ β -katenin yolunun deneysel modellerde kardiyak gelişim (43)vasküler kalsifikasyon(44) ve ateroskleroz (45) ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Arteriyel sertlik, damar duvarında meydana gelen fibrozis ve yoğun kalsifikasyonların gelişmesi ile kendini gösterir. Nabız dalga hızının ölçülmesi, aort sertliğini belirlemenin güvenilir bir yolu olarak kabul edilmektedir. Biz de çalışmamızda hücre farklılaşması, çoğalması ve apoptozdaki rolü ile yeni keşfedilen bir glikoprotein olan DKK-3'ün serum düzeylerinin nabız dalgası analizi ile arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Bulduğumuz negatif yönde anlamlı ilişki kardiyovasküler risk faktörlerini öngörmeye serum DKK-3 düzeyinin etkili olabileceğini düşündürmektedir ve literatürde destekler nitelikte çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda da KBH'ta PWV değeri ile DKK-3 ilişkisi değerlendirilmiş ve kardiyovasküler riskleri öngörmedeki etkisi değerlendirilmiştir. KBH grubunun PWV değerleri ortalaması, kontrol grubunun PWV değerleri ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Serum DKK-3 düzeyi üzerinde etkili olabilecek faktörlerle çok değişkenli doğrusal regresyon modeli kurulduğunda PWV değerindeki bir birimlik artışın DKK-3 değerini 0,279 kat azalttığı belirlenmiştir.

Aşağıdaki iki örnek çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde KBH ve PWV arasında pozitif korelasyon mevcuttur.

Townsend ve arkadaşlarının yaptığı 2018 yılındaki nabız dalga hızının kronik böbrek hastalığının ilerlemesi ve mortalite ile ilişkisi isimli çalışmasında en yüksek nabız dalga hızı dilimine sahip hastalar SDBY, SDBY veya eGFR'de %50 düşüş veya ölüm açısından daha yüksek risk altında bulunmuştur. PWV'nin ölüm ve KBH ilerlemesinin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu gözlemlenmiştir. Ayrıca, ölüm ve KBH ilerlemesi açısından yüksek risk taşıyan bu popülasyonda aortun sertliğini azaltma çabalarının faydalı olabileceğini düşünülmüştür (46).

Zanoli ve arkadaşlarının nabız dalga hızı ülseratif kolit ve kronik böbrek hastalığı arasında farklılık gösterir isimli çalışmasında ise PWV oranı KBH hastalarında kontrol ve ÜK hastalarına göre daha yüksek bulunmuştur (47).

Bir diğer çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde kardiyovasküler riskler ve serum DKK-3 düzeyi arasında anlamlı ilişki görülmüştür. Bu çalışmada asemptomatik Çin

kohortunda serum Dickkopf-3 düzeyi ile önemli koroner stenozun ters ilişkili olduğunu gösteren Wang ve arkadaşlarının çalışmasında mevcut popülasyondaki serum DKK-3 seviyesi ölçülmüştür. Serum DKK-3 düzeyi düşük olanlarda BMI, HOMA-IR ve hs-CRP gibi metabolik faktörlerin profili daha kötüdür ve önemli koroner darlık oranları daha yüksektir. Bulgular, asemptomatik kişilerde vazooklüzif kardiyovasküler hastalıkların anlaşılması, hastalığın tedavisi ve önlenmesi için potansiyel hedefler konusunda yeni bir bakış açısı sağlayabileceği sonucuna varılmıştır (48).

DKK-3 proaterosklerotik özellikleriyle de bilindiğinden (49), kardiyovasküler riskler üzerindeki önemini doğrulamak ve aydınlatmak için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ek olarak KBH hastalarında DKK-3 düzeyinin değerlendirilmesine yönelik literatürde idrar çalışmaları daha çok sayıda mevcuttur. Schunk ve arkadaşlarının yaptığı idrar DKK-3 düzeyi üzerine yapılan bir derlemede, yakın zamanda tanımlanan glikoprotein Dickkopf-3 (DKK3) stres kaynaklı, renal tübüler epitel hücre türevli, profibrotik bir molekül olduğu ve deneysel KBH modellerinde DKK-3'ün Wnt/beta-katenin sinyal yolunun modülasyonu yoluyla renal tubulointerstisyel fibrozisi teşvik ettiği ve klinik çalışmalarda, artmış idrar DKK-3 seviyelerinin, böbrek hastalığının nedeni, başlangıçtaki böbrek fonksiyonu ve albüminüriden bağımsız olarak, kısa vadeli KBH ilerlemesi için yüksek risk altındaki hastaları tanımladığı gösterilmiştir. Ayrıca, artmış idrar DKK-3 seviyeleri, akut böbrek hasarı için yüksek risk ve kalp cerrahisi sonrası böbrek fonksiyon kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular, DKK-3'ün böbrek hasarında ve böbrek hastalığının kısa vadeli ilerlemesinde böbrek tübüler hücre hasarının bir aracısı olduğunu ve potansiyel terapötik etkileri olduğunu vurguladığı belirtilmiştir (39).

Yapılan bir diğer çalışmada Zewinger ve arkadaşları, KBH hastalarında idrar DKK-3 ile kısa süreli eGFR kaybı arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. KBH etiyojisinden bağımsız olarak, idrar DKK-3, 12 ay içinde KBH olan ve daha sonra eGFR'de düşüş görülen hastaları, daha sonra böbrek fonksiyonu stabil olan hastalardan güvenilir bir şekilde ayırmıştır. Çalışma esas olarak diyabetik ve hipertansif böbrek hasarı olan hastalardan oluşmaktadır. Yaygın olarak görülen bu hastalarda, idrar DKK-3 seviyeleri ile 12 ay içinde eGFR kaybı arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir. 4000 pg/mg kreatinin üzerindeki DKK-3 seviyeleri, yaşa bağlı böbrek fonksiyonu kaybı oranını kesinlikle aşan ortalama yıllık %7,6 eGFR kaybı ile ilişkili bulunmuştur. (38)

Sonuç olarak idrar DKK-3 ölçümü, renal tübüler fibrozis ve dahil olmak üzere risk altındaki renal tübüler dokunun bir belirteci olabilir(5,38,39,50). Özetle daha önce yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde plazma DKK-3 düzeyi ile yapılan bazı çalışmalarda KBH ile sonuçlar bağımsız olarak ilişkili bulunmamıştır. Bu durum muhtemelen DKK-3'ün çeşitli organ ve dokularda üretilmesi ve dolaşımdaki DKK-3 seviyelerinin muhtemelen tüm bu dokulardaki üretimin bir yansıması olması, diğer yandan idrar DKK-3'ün kaçınılmaz olarak ağırlıklı olarak tübüler epitelden kaynaklanması ve dolayısıyla çok daha fazla böbreğe özgü olmasıyla açıklanmaktadır. (5,50)

Ancak bazı çalışmalarda plazma DKK-3 düzeyi ile KBH arasında bizim çalışmamızla benzer şekilde negatif korelasyon olduğu görülmektedir. Aynı zamanda nabız dalga hızı ile serum DKK-3 düzeyi arasındaki negatif korelasyon, DKK3'ün ilerleyen dönemlerde KBH'ta kardiyovasküler risk durumunu belirlemede ön gördürücü olabileceğini desteklemektedir. Plazma DKK3 düzeyi ile KBH arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve bu ilişkinin kardiyovasküler riskler üzerine ön gördürücülüğünün belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bir hastalık biyobelirtecinin organ doku özgüllüğünün önemli bir faktör olduğu önerisi doğrultusunda bu durum idrar DKK-3'ün gelecekteki böbrek fonksiyon kaybı için neden yüksek oranda öngörücü olduğunu(51,52)ve aynı şekilde plazma DKK3 için durumun neden böyle olmadığını açıklayabilir ancak literatürde plazma DKK3 için yeterli klinik çalışma mevcut değildir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sonuç olarak çalışmamız düşük serum DKK-3 protein düzeylerinin KBH hastalarında kardiyovasküler riskleri göstermede etkili olabileceği yönündeki çalışmalarını destekler niteliktedir. Plazma DKK-3 düzeylerinin kronik böbrek hastalığı ve kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ile ilişkisini belirlemek için bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Şu ana kadar yapılmış olan çalışmalar değerlendirildiğinde idrar DKK-3 düzeylerinin plazma DKK-3 düzeylerine göre renal hasarı belirlemede daha etkin olduğu görülmüştür. DKK-3 proteini yetişkin beyin, akciğer, over, uterus, iskelet kası ve kalp gibi birçok dokuda tespit edildiği için ileriki çalışmalarda plazma DKK-3 düzeyine nazaran değerlendirilen organa yönelik daha spesifik örneklerde çalışılma yapılması uygun olabilir ancak plazma düzeyleri ile yapılan çalışmalarda da hasta ve sağlıklı bireyler arasında birçok hastalıkla ilişkili anlamlı sonuçlar bulunmuştur. Plazma DKK-3 değerinin hastalıklardaki öneminin değerlendirilebilmesi için daha kapsamlı ve çok sayıda çalışma yapılması plazma DKK-3'ün klinik önemi açısından yol gösterici olacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Official Journal Of the internatiOnal SOciety Of nephrOIology KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease [Internet]. Available from: www.publicationethics.org
2. Ke B, Fan C, Yang L, Fang X. Matrix metalloproteinases-7 and kidney fibrosis. Vol. 8, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2017.
3. Miao J, Liu J, Niu J, Zhang Y, Shen W, Luo C, et al. Wnt/ β -catenin/RAS signaling mediates age-related renal fibrosis and is associated with mitochondrial dysfunction. *Aging Cell*. 2019 Oct 1;18(5).
4. Schunk SJ, Floege J, Fliser D, Speer T. WNT- β -catenin signalling — a versatile player in kidney injury and repair. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Mar 28;17(3):172–84.
5. Federico G, Meister M, Mathow D, Heine GH, Moldenhauer G, Popovic Z V., et al. Tubular Dickkopf-3 promotes the development of renal atrophy and fibrosis. *JCI Insight*. 2016 Jan 21;1(1).
6. Lipphardt M, Dihazi H, Jeon NL, Dadafarin S, Ratliff BB, Rowe DW, et al. Dickkopf-3 in aberrant endothelial secretome triggers renal fibroblast activation and endothelial–mesenchymal transition. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2019 Jan 1;34(1):49–62.
7. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of Arterial Distensibility by Automatic Pulse Wave Velocity Measurement. *Hypertension*. 1995 Sep;26(3):485–90.
8. Chapter 1: Definition and classification of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013 Jan;3(1):19–62.
9. Stevens Paul E. LA. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):1–150.
10. Suleymanlar G, Utas C, Arinsoy T, Ates K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic RENal Disease In Turkey--the CREDIT study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011 Jun 1;26(6):1862–71.
11. Webster AC, Nagler E V, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *The Lancet*. 2017 Mar;389(10075):1238–52.
12. Burmeister JE, Mosmann CB, Costa VB, Saraiva RT, Grandi RR, Bastos JP, et al. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Hemodialysis Patients - The CORDIAL Study. *Arq Bras Cardiol*. 2014;
13. Kamińska J, Stopiński M, Mucha K, Pac M, Gołębiowski M, Niewczas MA, et al. Circulating Osteoprotegerin in Chronic Kidney Disease and All-Cause Mortality. *Int J Gen Med*. 2021 Jun;Volume 14:2413–20.

14. Kanbay M, Afsar B, Siritopol D, Unal HU, Karaman M, Saglam M, et al. Endostatin in chronic kidney disease: Associations with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events and survival. *Eur J Intern Med.* 2016 Sep;33:81–7.
15. Ahmed MH, Khalil AA. Ezetimibe as a potential treatment for dyslipidemia associated with chronic renal failure and renal transplant. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2010 Nov;21(6):1021–9.
16. Inoue J, Fujita H, Bando T, Kondo Y, Kumon H, Ohuchi H. Expression analysis of Dickkopf-related protein 3 (Dkk3) suggests its pleiotropic roles for a secretory glycoprotein in adult mouse. *J Mol Histol.* 2017 Feb 19;48(1):29–39.
17. Kafka A, Bukovac A, Brglez E, Jarmek AM, Poljak K, Brlek P, et al. Methylation Patterns of DKK1, DKK3 and GSK3 β Are Accompanied with Different Expression Levels in Human Astrocytoma. *Cancers (Basel).* 2021 May 21;13(11):2530.
18. Zhu Y, Demidov ON, Goh AM, Virshup DM, Lane DP, Bulavin D V. Phosphatase WIP1 regulates adult neurogenesis and WNT signaling during aging. *Journal of Clinical Investigation.* 2014 Jul 1;124(7):3263–73.
19. Veeck J, Bektas N, Hartmann A, Kristiansen G, Heindrichs U, Knüchel R, et al. Wnt signalling in human breast cancer: expression of the putative Wnt inhibitor Dickkopf-3 (DKK3) is frequently suppressed by promoter hypermethylation in mammary tumours. *Breast Cancer Research.* 2008 Oct 30;10(5):R82.
20. Li Y, Liu H, Liang Y, Peng P, Ma X, Zhang X. DKK3 regulates cell proliferation, apoptosis and collagen synthesis in keloid fibroblasts via TGF- β 1/Smad signaling pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2017 Jul;91:174–80.
21. Zhang Y, Liu Y, Zhu XH, Zhang XD, Jiang DS, Bian ZY, et al. Dickkopf-3 attenuates pressure overload-induced cardiac remodelling. *Cardiovasc Res.* 2014 Apr 1;102(1):35–45.
22. DuPont JJ, Kenney RM, Patel AR, Jaffe IZ. Sex differences in mechanisms of arterial stiffness. *Br J Pharmacol.* 2019 Nov 11;176(21):4208–25.
23. Janić M, Lunder M, Šabovič M. Arterial Stiffness and Cardiovascular Therapy. *Biomed Res Int.* 2014;2014:1–11.
24. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005 May;25(5):932–43.
25. Dart AM, Kingwell BA. Pulse pressure—a review of mechanisms and clinical relevance. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Mar;37(4):975–84.
26. Covic A, Gusbeth-Tatomir P, Goldsmith DJA. Arterial Stiffness in Renal Patients: An Update. *American Journal of Kidney Diseases.* 2005 Jun;45(6):965–77.

27. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of Aortic Stiffness on Survival in End-Stage Renal Disease. *Circulation*. 1999 May 11;99(18):2434–9.
28. Chae CU. Increased Pulse Pressure and Risk of Heart Failure in the Elderly. *JAMA*. 1999 Feb 17;281(7):634.
29. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Bernini G, Magagna A, et al. Age-Related Reduction of NO Availability and Oxidative Stress in Humans. *Hypertension*. 2001 Aug;38(2):274–9.
30. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2001 May;37(5):1236–41.
31. Vlachopoulos C, O’Rourke M, Nichols WW. *McDonald’s Blood Flow in Arteries*. CRC Press; 2011.
32. O’Rourke MF, Kelly RP. Wave reflection in the systemic circulation and its implications in ventricular function. *J Hypertens*. 1993 Apr;11(4):327–37.
33. O’Rourke MF, Mancia G. Arterial stiffness. *J Hypertens*. 1999 Jan;17(1):1–4.
34. Kim HL, Kim SH. Pulse Wave Velocity in Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2019 Apr 9;6.
35. Cavalcante JL, Lima JAC, Redheuil A, Al-Mallah MH. Aortic Stiffness. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Apr;57(14):1511–22.
36. Baulmann J, Schillings U, Rickert S, Uen S, Düsing R, Illyes M, et al. A new oscillometric method for assessment of arterial stiffness: comparison with tonometric and piezo-electronic methods. *J Hypertens*. 2008 Mar;26(3):523–8.
37. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ, et al. Aortic Pressure Augmentation Predicts Adverse Cardiovascular Events in Patients With Established Coronary Artery Disease. *Hypertension*. 2005 May;45(5):980–5.
38. Zewinger S, Rauen T, Rudnicki M, Federico G, Wagner M, Triem S, et al. Dickkopf-3 (DKK3) in Urine Identifies Patients with Short-Term Risk of eGFR Loss. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2018 Nov;29(11):2722–33.
39. Schunk SJ, Speer T, Petrakis I, Fliser D. Dickkopf 3—a novel biomarker of the ‘kidney injury continuum.’ *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2021 Apr 26;36(5):761–7.
40. Działalek-Macioszczyk P, Winiarska A, Pawłowska A, Wojtacha P, Stompór T. Patterns of Dickkopf-3 Serum and Urine Levels at Different Stages of Chronic Kidney Disease. *J Clin Med*. 2023 Jul 15;12(14):4705.

41. Piek A, Smit L, Suthahar N, Bakker SJL, de Boer RA, Silljé HHW. The emerging plasma biomarker Dickkopf-3 (DKK3) and its association with renal and cardiovascular disease in the general population. *Sci Rep*. 2021 Apr 21;11(1):8642.
42. Gröne EF, Federico G, Nelson PJ, Arnold B, Gröne HJ. The hormetic functions of Wnt pathways in tubular injury. *Pflugers Arch*. 2017 Aug 6;469(7–8):899–906.
43. van de Schans VAM, Smits JFM, Blankesteyn WM. The Wnt/frizzled pathway in cardiovascular development and disease: Friend or foe? *Eur J Pharmacol*. 2008 May;585(2–3):338–45.
44. SHAO J, ALY Z AL, LAI C, CHENG S, CAI J, HUANG E, et al. Vascular *Bmp–Msx2–Wnt* Signaling and Oxidative Stress in Arterial Calcification. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Nov 28;1117(1):40–50.
45. Tsaousi A, Mill C, George SJ. The Wnt pathways in vascular disease. *Curr Opin Lipidol*. 2011 Oct;22(5):350–7.
46. Townsend RR, Anderson AH, Chirinos JA, Feldman HI, Grunwald JE, Nessel L, et al. Association of Pulse Wave Velocity With Chronic Kidney Disease Progression and Mortality. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):1101–7.
47. Zanolli L, Lentini P, Boutouyrie P, Fatuzzo P, Granata A, Corrao S, et al. Pulse wave velocity differs between ulcerative colitis and chronic kidney disease. *Eur J Intern Med*. 2018 Jan;47:36–42.
48. Wang L, Liu S, Niu J, Zhao Z, Xu M, Lu J, et al. Serum Dickkopf-3 Level Is Inversely Associated with Significant Coronary Stenosis in an Asymptomatic Chinese Cohort. *Int Heart J*. 2020 Nov 28;61(6):1107–13.
49. Cheng W, Yang Y, Zhang X, Guo J, Gong J, Gong F, et al. Dickkopf-3 Ablation Attenuates the Development of Atherosclerosis in ApoE-Deficient Mice. *J Am Heart Assoc*. 2017 Feb 2;6(2).
50. Schunk SJ, Zarbock A, Meersch M, Küllmar M, Kellum JA, Schmit D, et al. Association between urinary dickkopf-3, acute kidney injury, and subsequent loss of kidney function in patients undergoing cardiac surgery: an observational cohort study. *The Lancet*. 2019 Aug;394(10197):488–96.
51. Piek A, Suthahar N, Voors AA, de Boer RA, Silljé HHW. A combined bioinformatics, experimental and clinical approach to identify novel cardiac-specific heart failure biomarkers: is Dickkopf-3 (DKK3) a possible candidate? *Eur J Heart Fail*. 2020 Nov 22;22(11):2065–74.
52. Krupnik VE, Sharp JD, Jiang C, Robison K, Chickering TW, Amaravadi L, et al. Functional and structural diversity of the human Dickkopf gene family. *Gene*. 1999 Oct;238(2):301–13.