T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI EVRELERİNE GÖRE SERUM TİMOZİN BETA 4 DÜZEYLERİ: PİLOT ÇALIŞMA

Dr. Esra Nesibe DEMİR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

KRONİK BÖBREK HASTALIĞI EVRELERİNE GÖRE SERUM TİMOZİN BETA 4 DÜZEYLERİ: PİLOT ÇALIŞMA

Dr. Esra Nesibe DEMİR

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Serhat KARADAĞ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlarken büyük emeği olan bilgisi ve tecrübesinden yararlandığım tezimi sayesinde tamamladığım tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Serhat Karadağ'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hissettiğim, bilgi ve tecrübesini bizlere aktaran, her asistanıyla yakından ilgilenen, yalnızca hekimliğini değil duruşunu örnek aldığım, bizlere her zaman baba şefkatiyle yaklaşan değerli hocam Uzm. Dr. Namık Yiğit'e,

İç Hastalıkları eğitimim süresince bana kattıkları için Sayın Prof. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu'na, Uzm. Dr. Hikmet Feyizoğlu'na, Prof. Dr. Süleyman Ahbap'a, Doç. Dr. Mehmet Yamak'a, Doç. Dr. Fatih Türker'e,

Sabır ve saygıyla mesleki bilgi ve tecrübelerini branş eğitimimizde bizlerle paylaşan birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı saydığım Doç. Dr. Sami Uzun'a, Doç. Dr. Egemen Cebeci'ye, Uzm. Dr. Şule Yüzbaşıoğlu'na, Uzm. Dr. Nilay Ermantaş'a, Uzm. Dr. Bilgehan Yüzbaşıoğlu'na, Doç. Dr. Nurhan Demir'e, Uzm. Dr. Abdulkadir Çelik'e, Uzm. Dr. Mehmet Burak Aktuğlu'ya; tez numunelerimin toplama süreçlerindeki yardımları için Tıbbı Biyokimya ekibinden Ass. Dr. Gamze Ekin'e,

Asistanlığım boyunca bana hastaneyi ikinci evim gibi hissetiren, birlikte geçirdiğimiz zamanları özlemle hatırlayacağım özellikle 2 dahiliye asistan ekibi ve tüm haseki dahiliye asistan arkadaşlarıma,

Bugüne kadar eğitim hayatımda emek ve katkısı olan tüm öğretmenlerime,

Her zaman yanımda olan bana verdikleri tüm emek ve destekleri için canım annem, babam ve kardeşimlerim Hatice, Ömer ve Reyyan'a,

Birlikte kurduğumuz yuva için eşim Hasan'a, gelişiyle hayatımıza neşe ve anlam katan, annelik duygusunu tattıran sevgili kızım Zeynep Alya'ya,

Teşekkür ederim…

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **i**

İÇİNDEKİLER……..……**ii**

KISALTMALAR ..... **iv**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **vi**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **vi**

ÖZET ..... **vii**

ABSTRACT ..... **ix**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2.GENEL BİLGİLER **3**

2.1.KRONİK BÖBREK HASTALIĞI **3**

2.1.1.Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyoloji ve Etiyolojisi **3**

2.1.2.Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri **5**

2.1.3.Kronik Böbrek Hastalığında Tedavi Yaklaşımları **6**

2.2.TİMOZİN BETA 4 ..... **8**

2.2.1.Timozinlerin Keşfi, Tarihsel Gelişimi ve Yapısal Özellikleri **8**

2.2.2.Timozin Beta 4'ün Biyokimyasal Yapısı ve Fonksiyonları **9**

2.2.3.Timosin Beta 4'ün Terapötik Etkileri ve Klinik Çalışmalar **10**

2.3.TİMOSİN BETA 4 VE BÖBREK İLİŞKİSİ **13**

3.GEREÇ VE YÖNTEM **16**

3.1.ARAŞTIRMANIN TÜRÜ 16

3.2.KATILIMCI SEÇİMİ 16

3.2.2.Dışlama Kriterleri 16

3.3.ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ..... 17

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ..... 17

4.BULGULAR 18

5.TARTIŞMA 28

6. SONUÇ..... 32

7.KAYNAKLAR 33

8.ÖZGEÇMİŞ..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

9.EKLER..... Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

KISALTMALAR

ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

ACE-İ: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

Ac-SDKP: N-asetil-seril-aspartil-lizil-prolin

AKO: Albümin/Kreatinin Oranı

ARB: Anjiyotensin Reseptör Blokerleri

AV Fistül: Arteriyovenöz Fistül

CKD: Chronic Kidney Disease (Kronik Böbrek Hastalığı)

CREDIT: Chronic Renal Disease In Turkey (Türkiye'de Kronik Böbrek Hastalığı)

CRP: C-Reactive Protein (C-reaktif protein)

DKB: Diyastolik Kan Basıncı

DM: Diabetes Mellitus

eGFR: Estimating Glomerular Filtrasyon Rate (Tahmin Edilen Glomerüler Filtrasyon Hızı)

eNOS: Endotel Nitric Oxide Synthase

GBD: Global Burden of Disease (Küresel Hastalık Yükü)

GFR: Glomerular Filtration Rate (Glomerüler Filtrasyon Hızı)

HD: Hemodialysis (Hemodiyaliz)

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes (Böbrek Hastalıkları Küresel Sonuçlarının İyileştirilmesi Vakfı)

KDOQI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (Böbrek Hastalıkları Sonuçları Kalite Girişimi)

Kt/V: Dialysis Adequacy (Diyaliz Yeterliliği)

Max: maximum

Min: minimum

NF-κB: Nuclear Factor Kappa B (Nükleer Faktör Kappa B)

NSAİD: Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug (Nonsteroid Anti-inflamatuar İlaç)

Ort: Ortalama

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü 1

PD: Peritoneal Dialysis (Periton Diyalizi)

PI3K/Akt/eNOS: Fosfatidilinositol-3-Kinaz/Akt Kinaz/Endotel Nitric Oxide Synthase

RAAS: Renin-Angiyotensin-Aldosteron Sistemi

ROS: Reactive Oxygen Species (Reaktif Oksijen Türleri)

RRT: Renal Replacement Therapy (Böbrek Replasman Tedavisi)

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

SKB: Sistolik Kan Basıncı

SGLT-2: Sodyum-Glukoz Ko-Transporter 2 İnhibitörleri

Smad: Sma and Mad related proteins (Transkripsiyon faktörleri ailesi)

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

ss: Standart Sapma

tGFH: Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı

TGF-β: Transforming Growth Factor Beta

TND: Türk Nefroloji Derneği

TNF-α: Tumor Necrosis Factor Alfa

TSAT: Serum Transferrin Satürasyonu

Tβ4: Timozin Beta-4

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VKI: Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa No:

Tablo 1: KDIGO'ya göre Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri 3
Tablo 2: KDIGO'ya göre KBH'de GFR Kategorileri ve Açıklamaları 5
Tablo 3: KDIGO'ya göre Albüminüri Sınıflandırması ve Açıklaması 5
Tablo 4: Katılımcıların Demografik Özellikleri (n=150) 18
Tablo 5: Hastaların KBH Etiyolojileri ve Eşlik Eden Hastalıkları*(n=120)* 19
Tablo 6: Hastaların Kullandığı İlaçlar 19
Tablo 7: Tüm Katılımcıların Laboratuvar Değerleri 20
Tablo 8: Sağlıklı Kontrol Grubu ve Vaka Gruplarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması 21
Tablo 9: Sağlıklı Kontrol Grubu ve Vaka Gruplarının Labaratuar Parametrelerinin Karşılaştırılması 22
Tablo 10: Tüm Katılımcı Gruplarında Timozin Beta 4 Düzeyinin Karşılaştırılması 24
Tablo 11: Timozin Beta 4 Düzeyinin KBH Grubunda (Diyalize Girmeyen) ve Sağlıklı kontrol grubunda Karşılaştırılması 25
Tablo 12: Timozin Beta 4 Düzeyinin Diyaliz Grubu ve KBH Grubunda (Diyaliz Almayan) Karşılaştırılması 25
Tablo 13: Timozin Beta 4 Düzeyinin Katılımcıların Demografik ve Labaratuar Verileri Arasındaki Tek Değişkenli Korelasyon Analizleri 25
Tablo 14: KBH'lı hastalarda (n=120) Timozin Beta 4 Düzeyi ile İlgili Çok Değişkenli Analiz 27

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No:

Şekil 1. Timosin Beta 4'ün Sinyal Yolakları (53) 10
Şekil 2. Timozin Beta 4 Düzeyinin Tüm Katılımcı Gruplarda Karşılaştırılması 24

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, farklı evrelerdeki kronik böbrek hastaları, hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarında timozin beta 4 (Tβ4) düzeylerini karşılaştırarak, Tβ4' ün kronik böbrek hastalığının evresi, glomerüler filtrasyon hızı (GFH), hastaların demografik verileri ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisini aydınlatmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, kesitsel ve tek merkezli bir çalışmadır. Araştırma SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniğinde takip edilen takip edilen kronik böbrek hastalığı tanılı hastaların ve sağlıklı gönüllü kişilerin verilerine dayanmaktadır. Hastaların demografik bilgileri, klinik özellikleri, laboratuvar verileri, kullandığı ilaçlar, ek hastalıkları kaydedildi ve serum timozin beta4 düzeyleri ölçüldü. İstatistiksel analiz için SPSS 28.0 for Windows programı kullanılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza her grupta 30 kişi olmak üzere hemodiyaliz hastaları, Evre 3a KBH, Evre 3b KBH ve Evre 4 KBH hastaları ve sağlıklı kontrol grubu alındı. Çalışmada katılımcıların yaş dağılımı ortalama olarak 58.2 olarak belirlenmiştir. Katılımcılarda kadın oranı %57.3, erkek oranı %42.7 olarak bulundu. Çalışmamızda sağlıklı kontrol ve vaka grupları arasında timozin beta4 değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Timozin beta 4 düzeyi diyaliz grubunda diyalize girmeyen kbh grubuna göre anlamlı olarak($p<0.001$) daha yüksek saptanmıştır. Diyaliz grubunda timozin beta 4 değeri kontrol, Evre 3a, Evre 3b, Evre 4 KBH gruplarından anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubu, Evre 3a, Evre 3b, Evre 4 KBH grupları arasında timozin Beta 4 değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Sperman tek değişkenli analiziyle yapılan korelasyon analizinde timozin beta 4 düzeyi ile yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında anlamlı fark($p>0.05$) saptanmamıştır. Timozin beta 4 düzeyi ile yapılan tek değişkenli kolerasyon analizinde sistolik kan basıncı (SKB)($r=-0.026$), Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ($r=-0.273$, $p=0.03$) ve HDL ($r=-0.200$, $p=0.028$) değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Timozin beta 4 düzeyi ile ferritin ($r=0.300$, $p=0.001$), transferrin satürasyonu (TSAT) ($r=0.307$, $p=0.001$), potasyum ($r=0.246$, $p=0.007$) ve fosfor

(r=0.336, p<0.001) düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Yaş ve cinsiyete ek olarak tek değişkenli analizlerde timozin beta-4 düzeyleri ile ilişkisi olan sistolik kan basıncı, kreatinin, GFR, potasyum, fosfor, HDL, transferrin saturasyonu ve ferritin ile oluşturulan modelde tüm katılımcılarda timozin beta 4 düzeyini belirleyen anlamlı değişken olarak GFR(p<0.05), ferritin(p<0.05) ve kreatinin(p<0.001) düzeyleri saptandı.

Sonuç: Bulgularımız, Tβ4 seviyelerinin diyaliz hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve KBH hastalarında GFR, ferritin ve kreatinin ile anlamlı ilişkisi olduğunu göstermektedir. Tβ4'ün inflamasyon ve oksidatif stresin ön planda olduğu KBH'de olası terapötik bir hedef olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Tβ4'ün klinik kullanım potansiyelini ve böbrek hastalıklarındaki biyolojik rolünü daha iyi anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Timozin beta 4, Kronik Böbrek Hastalığı, Diyaliz, inflamasyon, fibrozis

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to compare thymosin beta 4 (Tβ4) levels in patients with different stages of chronic kidney disease, hemodialysis patients and healthy control groups and to elucidate the relationship of Tβ4 with the stage of chronic kidney disease, glomerular filtration rate (GFR), demographic data of patients and biochemical parameters.

Materials and Methods: This is a cross-sectional and single-center study. The study was based on the data of patients with chronic kidney disease and healthy volunteers who were followed up in the Nephrology Clinic of SBU Haseki Training and Research Hospital. Demographic data, clinical characteristics, laboratory data, medications, comorbidities were recorded and serum thymosin beta4 levels were measured. SPSS 28.0 for Windows software was used for statistical analysis.

Results: Hemodialysis patients, stage 3a CKD, stage 3b CKD, stage 3b CKD and stage 4 CKD patients and healthy control group were included in our study with 30 participants in each group. The mean age distribution of the participants was 58.2 years. The proportion of female and male participants was 57.3% and 42.7%, respectively. In our study, thymosin beta4 levels did not differ significantly ($p>0.05$) between healthy control and case groups. Thymosin beta 4 level was significantly ($p<0.001$) higher in the dialysis group than in the non-dialysis group. Thymosin beta 4 level was significantly ($p<0.05$) higher in the dialysis group than in the control, stage 3a, stage 3b and stage 4 CKD groups. Thymosin Beta 4 value did not differ significantly ($p>0.05$) between the control group, Stage 3a, Stage 3b, Stage 4 CKD groups. No significant difference ($p>0.05$) was found between thymosin beta 4 level and age, height, weight and body mass index (BMI) in the correlation analysis performed with sperm univariate analysis. In the univariate correlation analysis performed with thymosin beta 4 level, a significant negative correlation was found between systolic blood pressure (SBP) ($r=-0.026$), glomerular filtration rate (GFR) ($r=-0.273$, $p=0.03$) and HDL ($r=-0.200$, $p=0.028$) values. A significant positive correlation was found between thymosin beta 4 level and ferritin ($r=0.300$, $p=0.001$), transferrin saturation (TSAT) ($r=0.307$, $p=0.001$), potassium ($r=0.246$, $p=0.007$) and phosphorus ($r=0.336$, $p<0.001$) levels. In addition to age and gender, GFR ($p<0.05$), ferritin ($p<0.05$) and creatinine ($p<0.01$) levels were found to be significant

determinants of thymosin beta-4 levels in all participants in the model created with systolic blood pressure, creatinine, GFR, potassium, phosphorus, HDL, transferrin saturation and ferritin in univariate analysis.

Conclusion: Our findings show that Tβ4 levels are significantly higher in dialysis patients and are significantly associated with GFR, ferritin and creatinine in CKD patients. This suggests that Tβ4 may be considered as a possible therapeutic target in CKD, where inflammation and oxidative stress are at the forefront. Further studies are needed to better understand the potential clinical utility of Tβ4 and its biological role in kidney diseases.

Keywords: Thymosin beta 4, Chronic Kidney Disease, Dialysis, inflammation, fibrosis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

GİRİŞ

Kronik Böbrek Hastalığı (KBH), böbrek fonksiyonlarının ilerleyici kaybı ile karakterize edilen, metabolik bozukluklar ve inflamasyonla yakından ilişkili bir hastalıktır (1). KBH'nin ileri evrelerinde böbrek fonksiyonlarındaki bozulma, artan enflamasyon, oksidatif stres ve hücresel hasarla birlikte seyrederek hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkiler (2). Bu durum yüksek mortalite ve morbidite riskleriyle ilişkili olup, hastalığın patofizyolojisinde inflamasyonun kritik bir rol oynadığı bilinmektedir (3,4).

Son yıllarda, böbrek hasarının modülasyonunda etkili olabileceği düşünülen Timozin Beta-4 (Tβ4) peptidi, böbreklerdeki hücresel onarım süreçlerinde potansiyel bir biyomarker olarak dikkat çekmektedir (5). Tβ4, TMSB4X geni tarafından kodlanan ve G-aktini sekestre eden endojen bir peptittir (6,7). Kalp, böbrek, karaciğer, akciğer ve göz gibi farklı organlardaki hayvan hasar modellerinde güçlü anti-inflamatuar etkiler göstermektedir (8–12).

Böbreklerde ise Tβ4, glomerüler filtrasyon bariyerini oluşturan ve aktin iskeleti ile korunan podositler ile inflamasyon süreçlerinde rol oynayan makrofajlar tarafından eksprese edilir (6,13). Podositler, glomerüler filtrasyon bariyerinin bütünlüğünü sağlarken, Tβ4 podositlerin aktin iskeletini koruyarak podosit kaybını engeller ve glomerüler filtrasyonun devamını destekler (7,14). Ayrıca, Tβ4'ün inflamatuar süreçleri inhibe edici etkisi, böbrek hastalıklarında fibrozisin azalmasına ve hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılmasına katkı sağlayabilir.

Tβ4' ün diğer organlardaki anti-inflamatuar etkileri de incelenmiş olup, hayvanlarda özellikle kalp, karaciğer, akciğer ve göz hastalıklarında iyileşme süreçlerini hızlandırdığı gösterilmiştir (8,9,11,15,16). Bu nedenle, Tβ4 sadece böbreklerde değil, farklı organlarda da onarım ve rejenerasyon mekanizmalarında potansiyel bir molekül olarak değerlendirilmektedir.

Böbrek hastalıkları ile ilişkili çalışmalarda, Tβ4'ün hipertansiyon, diyabetik nefropati ve kronik böbrek hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (17,18). Tβ4

eksikliği olan fare modellerinde, Anjiotensin-II infüyonuna bağlı olarak artan albüminüri ve azalan nefrin ekspresyonu, Tβ4' ün böbrek hasarına karşı koruyucu rol oynadığını ortaya koymaktadır (18). Eksojen Tβ4 uygulamalarının diyabetik nefropati fare modellerinde albüminüriyi azalttığı ve periton diyalizi hastalarında Tβ4 düzeylerinin inflamasyon parametreleriyle negatif, nütrisyonel parametrelerle ise pozitif ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (17,19). Bu bulgular, Tβ4'ün böbrek hastalıklarının erken dönem tespitinde ve tedavisinde potansiyel bir biyomarker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmanın amacı, farklı evrelerdeki kronik böbrek hastaları, diyaliz hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarında Tβ4 düzeylerini karşılaştırarak, Tβ4' ün glomerüler filtrasyon hızı (GFH), hastaların demografik verileri ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisini incelemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KRONİK BÖBREK HASTALIĞI

Kronik böbrek hastalığı (KBH), üç ay veya daha uzun süre boyunca böbrek fonksiyonlarında veya morfolojisinde meydana gelen bozulmalarla karakterize edilen bir hastalıktır (20). KDIGO 2024 Kılavuzu'na göre KBH, glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 mL/dak/1.73 m²'nin altına düşmesi veya böbrek hasarını gösteren bulguların en az 3 ay süreyle devam etmesi olarak tanımlanır (21,22). Tablo 1'de KDIGO'ya göre KBH kriterleri gösterilmiştir (21).

Tablo 1: KDIGO'ya göre Kronik Böbrek Hastalığı Kriterleri

Herhangi birinin en az 3 ay süreyle mevcut olması	
Böbrek Hasarını Gösteren Bulgular (en az biri)	Albuminüri (AKO ≥ 30 mg/g [≥ 3 mg/mmol]) İdrar sedimenti anormallikleri Persistan hematüri Tubüler bozukluklara bağlı elektrolit ve diğer anormallikler Histoloji ile tespit edilmiş anormallikler Görüntüleme ile tespit edilmiş yapısal anormallikler Böbrek nakli öyküsü
Azalmış GFR	GFR <60 ml/dak/1.73 m² (GFR kategorileri G3a–G5)

2.1.1.Kronik Böbrek Hastalığının Epidemiyoloji ve Etiyolojisi

KBH, küresel ölçekte artan prevalansı ile büyük bir halk sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

- Küresel Veriler: 2017 yılı verilerine göre, yaklaşık 843,6 milyon kişi KBH tanısı almıştır. Bu artış, diyabet, hipertansiyon gibi sistemik hastalıkların yaygınlaşmasıyla ilişkilidir (20).
- ABD Verileri: Amerika Birleşik Devletleri'nde Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri KBH Sürveyans Sistemi verilerine göre 1988-1994 döneminde

KBH prevalansı %11,8 iken, 2015-2016 döneminde bu oran %14,2'ye yükselmiştir. Erken evre KBH'nin asemptomatik seyri nedeniyle tanı almamış vakalar, gerçek prevalansın daha yüksek olabileceğini göstermektedir (23).

- Türkiye Verileri: Türk Nefroloji Derneği tarafından yürütülen KBH Prevalans Çalışması (CREDIT; Chronic Renal Disease in Turkey) çalışmasına göre ülkemizde KBH prevalansı %15,7 olarak belirlenmiş ve yaklaşık 9 milyon kişinin KBH ile yaşadığı tahmin edilmektedir (24). Ek olarak, Türkiye Nefroloji Derneği verilerine göre her yıl yaklaşık 4.000 yeni hasta diyaliz tedavisine başlamaktadır (25).
- Ölüm Oranları: Küresel Hastalık Yükü (GBD- the Global Burden of Disease) raporlarına göre, 1990-2017 döneminde KBH'ye bağlı ölümler %41,5 artmış olup, 2040 yılına kadar KBH'nin en yaygın beşinci ölüm nedeni olabileceği öngörülmektedir (20).

KBH'nin etiyolojisi, genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin etkisiyle multifaktöryel bir yapıya sahiptir ve dünya genelinde değişiklik göstermektedir. KBH'ye ve ilerleyerek son evre böbrek hastalığına yol açan en yaygın primer hastalıklar şunlardır (26):

- 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 neoplazmı (%2,1)

Bu nedenlerin yanı sıra, obezite, sigara kullanımı, ileri yaş, bazı ilaçlar (NSAID'ler gibi) ve tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonları da KBH gelişiminde rol oynayan önemli risk faktörleridir.

2.1.2.Kronik Böbrek Hastalığının Evreleri

KBH evrelemesi, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) mililitre/dakika/1.73 m² ve idrar albümin/kreatinin oranı (ACR)mg /gün temel alınarak yapılmaktadır. KDIGO 2024 kılavuzuna göre, KBH'nin sınıflandırılması neden, GFR kategorisi (G1-G5) albüminüri kategorisi (A1-A3) gibi özellikler temel alınarak yapılır (21). Tablo 2'de KBH'nin GFR'ye göre sınıflandırılması, Tablo 3'de ise albüminüriye göre sınıflandırılması verilmiştir.

Tablo 2: KDIGO'ya göre KBH'de GFR Kategorileri ve Açıklamaları

G1	Normal veya yüksek	>90
G2	Hafifçe azalmış	60-89
G3a	Hafiften orta dereceye azalmış	45-59
G3b	Orta dereceden şiddetliye azalmış	30-44
G4	Şiddetli derecede azalmış	15-29
G5	Böbrek yetmezliği	<15

Tablo 3: KDIGO'ya göre Albüminüri Sınıflandırması ve Açıklaması

A1	<30 mg/g ,<3 mg/mmol	Normal veya hafif artmış albüminüri
A2	30-300 mg/g ,>30-300 mg/mmol	Orta derecede artmış albüminüri
A3	>300 mg/g >30 mg/mmol	Şiddetli artmış albüminüri

Kronik böbrek yetmezliği, aşamalı ilerleyen bir hastalık olup erken tanı ve uygun tedavi yaklaşımları ile ilerleyişi yavaşlatılabilir. GFR ve albüminüri düzeyine göre yapılan evreleme, hasta yönetiminde önemli bir rehberdir (21).

2.1.3.Kronik Böbrek Hastalığında Tedavi Yaklaşımları

KBH'de tedavide temel amaç, hastalığın ilerlemesini yavaşlatmak, komplikasyonları önlemek ve hasta yaşam kalitesini artırmaktır. KBH tedavi süreci, hastalığın evresine, nedenine ve bireysel risk faktörlerine bağlı olarak farklı yaklaşımlar içermektedir. KBH progresyonunun önlenmesi ve komplikasyonların kontrol altına alınması için temel risk faktörlerinin etkin bir şekilde yönetilmesi gerekmektedir.

2.1.3.1. Risk Faktörlerinin ve Altta Yatan Hastalıkların Yönetimi

KBH progresyonunun önlenmesinde kan basıncı kontrolü kritik bir rol oynamaktadır. KDIGO 2024 kılavuzunda, KBH'li hastalarda tolere edebiliyorsa kan basıncının <120/80 mmHg seviyesinde tutulması önerilmektedir (21). Antihipertansif tedavide öncelikli olarak renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini (RAAS) inhibe eden anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) tercih edilmektedir. Bu ajanlar hem intraglomerüler basıncı düşürerek hem de proteinüriyi azaltarak nefroprotektif etki göstermektedir.

Diyabetli bireylerde sıkı glisemik kontrol albüminürinin başlangıcını geciktirmede ve albüminüriden belirgin proteinüriye ilerlemeyi önlemede etkili olmuştur (27). DM tedavisinde kullanılan SGLT-2 inhibitörleri ise hem glisemik kontrolü sağlamada hem de böbrek fonksiyonlarının korunmasında faydalı bulunmuştur. GLP-1 reseptör agonistleri vücut ağırlığında, kan basıncında ve dislipidemide azalmaya neden olur ve bu da albüminüriyi azaltan etkilerine katkıda bulunabilir (28,29).

KBH gelişiminde otoimmun mekanizmaların yer aldığı glomerülonefrit, vaskülit gibi hastalıklarda ise immünsupresif tedavi (steroidler, siklofosfamid, rituksimab vb.) hastalığın aktivitesini baskılamak ve remisyon sağlamak amacıyla kullanılan başlıca ajanlardır (30). Bu tedaviler bireyselleştirilmiş şekilde düzenlenmeli ve immünsupresyonun getirdiği enfeksiyon riski gibi yan etkiler dikkatle izlenmelidir.

Protein alımının kısıtlanması, tuz tüketiminin sınırlandırılması, obezite, sigara kullanımı, hiperlipidemi gibi diğer risk faktörlerinin de kontrol altına alınması KBH progresyonunu yavaşlatmada önemlidir (31,32).

2.1.3.2. Semptomatik ve Destekleyici Tedaviler

KBH'nin ilerleyen evrelerinde elektrolit dengesi ve asit-baz bozukluklarının yönetimi büyük önem taşımaktadır. Hiperkalemi kontrol altına alınmalı, metabolik asidoz varsa sodyum bikarbonat ile tedavi edilmelidir (33,34).

Anemi yönetiminde, eritropoietin stimüle edici ajanlar ve intravenöz ya da oral demir takviyeleri kullanılarak hemodinamik stabilite korunmalı ve kardiyovasküler komplikasyon riski azaltılmalıdır (35,36).

Buna ek olarak, kronik böbrek hastalığı-mineral kemik bozukluğu tedavisinde fosfat bağlayıcılar, aktif D vitamini ve kalsiyum takviyeleri kullanılmaktadır (37). Diyette sodyum alımının günde 2 gramın altında tutulması ve protein kısıtlaması, hiperfosfatemi ve üremik semptomları kontrol altına almak açısından önerilmektedir (38).

2.1.4. Son Dönem Böbrek Hastalığı ve Renal Replasman Tedavileri

Son Dönem Böbrek hastalığı (SDBH), GFR'nin <15 mL/dak/1.73 m² seviyesine düşmesi ile karakterize edilen, böbrek fonksiyonlarının geri dönüşümsüz kaybına işaret eden klinik bir durumdur. Bu aşamada hastaların yaşamlarını sürdürebilmeleri için renal replasman tedavisi (RRT) gerekebilir. RRT; hemodiyaliz, periton diyalizi ve böbrek nakli olmak üzere üç temel tedavi modalitesini içermektedir. Türk Nefroloji Derneği'nin 2023 yılında yayınladığı 2022 yılı sonu itibariyle yapılan değerlendirmeleri içeren raporuna göre Türkiye'de SDBH tanılı hastaların %69.77'si merkez hemodiyalizi, %1.45'i ev hemodiyalizi, %4.1'i periton diyalizi tedavisi görmekte ve %24.68'i ise böbrek nakli olmuştur (25).

Renal replasman tedavisi (RRT) endikasyonları, yaşamı tehdit eden veya medikal tedaviye dirençli ciddi metabolik ve klinik bozuklukları içermektedir. Bunlar arasında üremik perikardit veya plörit, üremik ensefalopati, medikal tedaviyle kontrol altına alınamayan akciğer ödemi ve sıvı yüklenmesi, dirençli hipertansiyon, üremiye bağlı kanama diyatezi, persistan iştahsızlık, bulantı ve kusma, akut psikoz, malnutrisyon, medikal tedaviye refrakter hiperkalemi ve bikarbonat tedavisine yanıtsız ciddi metabolik asidoz yer almaktadır (39,40).

a. Hemodiyaliz: Ekstrakorporeal bir teknik olup, hastanın kanı diyaliz

makinesi aracılığıyla bir yarı geçirgen membran kullanılarak toksinlerden ve fazla sıvıdan arındırılmaktadır. Genellikle haftada üç kez, dört saat süren seanslar halinde uygulanmaktadır. Uzun vadeli başarılı HD erişimi cerrahi arteriyovenöz (AV) fistül veya greft oluşturulabilmesine bağlıdır (41). Vasküler erişim sağlanamayan hastalarda santral venöz kateterler kullanılmakla birlikte, bu yöntem enfeksiyon riski, tromboz ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından dezavantaj taşımaktadır (42).

b. Periton Diyalizi: Periton diyalizi (PD), periton zarının doğal bir filtre olarak kullanıldığı, diyaliz solüsyonu aracılığıyla toksinlerin ve fazla sıvının vücuttan uzaklaştırıldığı bir tedavi yöntemidir. Periton boşluğuna yerleştirilen bir kateter aracılığıyla diyalizat infüze edilmekte ve belirli süre bekletildikten sonra geri alınmaktadır (43). Evde uygulanabilmesi, hastalara daha fazla esneklik ve bağımsızlık sunması PD'nin önemli avantajları arasında yer almaktadır.

c. Böbrek Transplantasyonu: SDBH için en etkili ve uzun vadeli tedavi seçeneğidir. KBH'li hastalar genellikle eGFR 20 mL/dak/1,73 m²'nin altına düştüğünde böbrek nakli için değerlendirilmesi ve nakil merkezine sevki planlanmalıdır. Başarılı bir nakil, hastaların yaşam süresini ve kalitesini hemodiyaliz veya periton diyalizine oranla belirgin şekilde artırmaktadır.

2.2.TİMOZİN BETA 4

2.2.1.Timozinlerin Keşfi, Tarihsel Gelişimi ve Yapısal Özellikleri

Timozinler, ilk olarak sığır timusundan izole edilen ve çeşitli biyolojik işlevlere sahip bir polipeptid ailesidir. 1965 yılında A. White ve arkadaşları, timus bezinin bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini araştırmış ve sığır timusundan elde ettikleri, timik hormonları içerdiği düşünülen "Fraksiyon 5" adlı özütün, bağışıklık yanıtını iyileştirdiğini gözlemlemişlerdir (44). Bu fraksiyonun 1000 ila 15.000 Da arasında değişen molekül ağırlıklarına sahip 40'tan fazla küçük peptit içerdiği bulunmuş ve bunlara "timozinler" adı verilmiş ve elektrik alanındaki davranışlarına göre α, β ve γ timozinleri olarak sınıflandırılmıştır (45). Ancak, Fraksiyon 5'te birlikte bulunan bu peptitlerin, yapısal ve genetik olarak birbirleriyle ilişkili olmadıkları daha sonraki çalışmalarla ortaya konulmuştur. Adını timustan almasına rağmen daha sonra

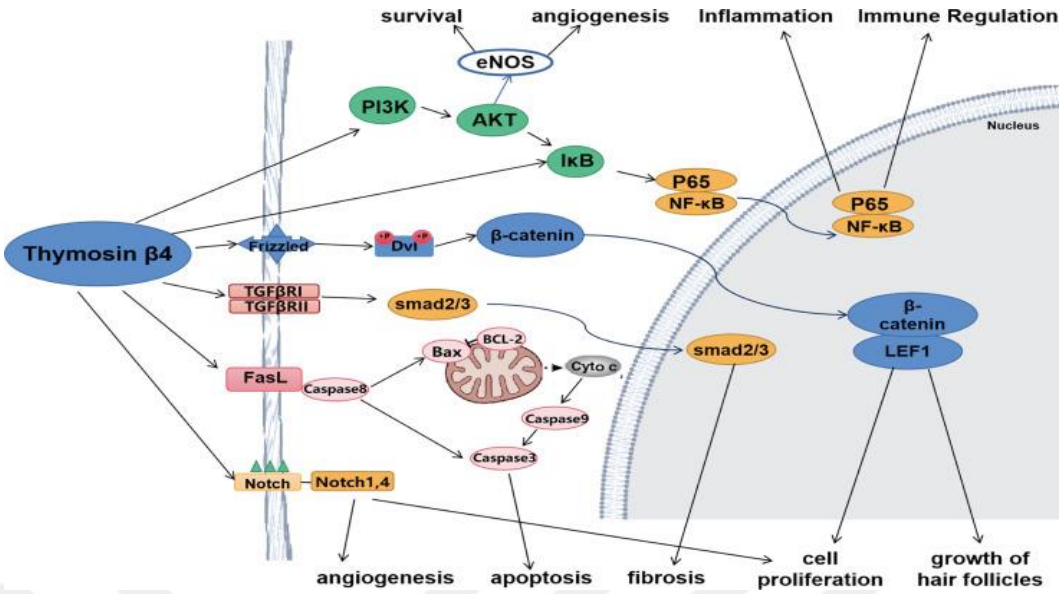
yapılan çalışmalarda bunların gerçek anlamda timik hormonlar olmadığı, birçok farklı dokuya yaygın olarak bulunduğu keşfedilmiştir (46,47).

Timozin ailesinin ilk tanımlanan üyelerinden biri timozin α1 olup, bağışıklık sistemi üzerindeki düzenleyici etkileri nedeniyle dikkat çekmiş, güncel çalışmalarla hepatit B ve C'nin tedavisi ve kemoterapi adjuvanı olarak onay almıştır (48). Timozin α1'in ardından, timozin beta 4(Tβ4), Fraksiyon 5'ten tamamen dizilenen ve sentezlenen biyolojik olarak aktif peptitlerin ikincisi olarak tanımlanmıştır (49). Bu durum, Tβ4'ün fonksiyonel ve yapısal özelliklerinin daha detaylı araştırılmasına zemin hazırlamıştır.

2.2.2.Timozin Beta 4'ün Biyokimyasal Yapısı ve Fonksiyonları

Timozin beta 4(Tβ4) X kromozomu üzerindeki *TMSB4X* geni tarafından kodlanan 43 aminoasitten oluşan 4921 g/mol'lük bir moleküler ağırlığa sahiptir (49). Başlangıçta timik bir hormon olarak algılansa da çok çeşitli memeli hücre tiplerinde yüksek konsantrasyonda bulunduğu keşfedilmesiyle bu durum değişti. Tβ4, aktin dinamiklerini düzenleyen önemli bir protein olup, özellikle G-aktin ile 1:1 oranında kompleks oluşturarak aktin polimerizasyon sürecini kontrol eden bir aktin-sekestre edici protein olarak işlev görmektedir (50). Tβ4, sitozolde yüksek konsantrasyonda bulunur ve G-aktine bağlanarak F-aktine dönüşümünü dolaylı olarak düzenler. F-aktine doğrudan bağlanamaması nedeniyle, birçok hücre tipinde temel G-aktin-sekestre edici protein olarak görev yapar (51). F-aktin ve G-aktin arasındaki dengeyi düzenleyerek, hücre iskeleti organizasyonunu ve aktin polimerizasyon süreçlerini yönlendirmektedir (52). Bu özelliği sayesinde Tβ4, hücre morfolojisi ve hareketliliğini etkileyerek doku onarımı ve rejenerasyon süreçlerinde önemli bir düzenleyici olarak rol alarak diğer timozinlerden ayrılmaktadır.

Tβ4'ün ekstraselüler matrikste de yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu ve bu durumun, doku onarımındaki rolünü aktin ile doğrudan ilişkili mekanizmalardan farklı olarak hücre membranındaki reseptörlerle etkileşime girerek sinyal iletimine katkıda bulunarak sağladığını yapılan hayvan çalışmalarında ortaya konmuştur (53).



Şekil 1. Timosin Beta 4'ün Sinyal Yolakları (53)

Tβ4, NF-κB ve Toll benzeri reseptör yollarını düzenleyerek inflamatuar hasarı iyileştirir (54). Doku onarımı sırasında Tβ4, PI3K/Akt/eNOS ve Notch yollarını düzenler (55). Tβ4, FasL aracılı kaspaz8-3 üzerinden için apoptoz yolunu düzenler (56). Ek olarak, Tβ4 fibrozu hafifletmek için TGF-β yolunu ve saç folikülü oluşumunu desteklemek için Wnt yolunu düzenler (57).

Tβ4, aktin dinamiklerini düzenleyerek hücre morfolojisi ve hareketliliğini şekillendirirken, aynı zamanda çeşitli sinyal yolakları üzerinde de önemli etkiler göstermektedir. Özellikle doku hasarı, anjiyogenez, inflamasyon, apoptoz ve fibrozisin inhibisyonu gibi süreçleri modüle ederek rejeneratif mekanizmalarda kritik bir rol oynamaktadır. Bu düzenleyici etkileri, Tβ4'ün terapötik potansiyeline dikkat çekmiş, preklinik ve klinik çalışmalarda geniş bir yelpazede incelenmiştir. Özellikle yara iyileşmesi, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün hastalıklar ve oftalmolojik hastalıklar gibi alanlarda umut verici sonuçlar elde edilmiştir.

2.2.3.Timosin Beta 4'ün Terapötik Etkileri ve Klinik Çalışmalar

2.2.3.1. Hücre Yenilenmesi ve Doku Onarımı

Tβ4'ün doku rejenerasyonu üzerindeki etkileri, hücre hareketliliği, proliferasyonu ve farklılaşmasını teşvik eden mekanizmalar üzerinden gerçekleşmektedir. Yapılan çalışmalar, Tβ4'ün epitel ve mezenkimal kök hücreleri

üzerindeki proliferatif etkisini ortaya koymuş, özellikle yara iyileşme sürecinde fibroblast aktivitesini artırarak kollajen sentezini düzenlediğini göstermiştir (58). Ayrıca, iskemik koşullarda Tβ4 tedavisinin hücre nekrozunu azaltarak doku kaybını önlediği bildirilmiştir (59).

Klinik çalışmalar, Tβ4'ün cilt yaralarının iyileşmesini hızlandırma potansiyelini ortaya koymuş, diyabetik ülserler, yanıklar ve kornea hasarlarında etkili olduğu gösterilmiştir. Epidermolizis bülloza, bası yaraları ve venöz staz ülserlerinde topikal Tβ4 kullanımına yönelik faz 2 klinik çalışmalar tamamlanmıştır (60,61). Treadwel ve arkadaşları kronik kutanöz (evre III/IV) bası yaraları ve venöz staz ülserleri olan 143 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada Tβ4'ün doku iyileşmesini yaklaşık bir ay kısalttığını ortaya koydu (61). Tavşanlar üzerinde yapılan bir başka çalışmada, kornea yanıklarının rekombinant Tβ4 ile tedavisinin, yenidoğan doku yeniden şekillenmesini ve kornea yanığı onarımını etkili bir şekilde teşvik ettiği ortaya konmuştur (62).

2.2.3.2. Anjiyogenez ve Kardiyovasküler Sistem Üzerindeki Etkileri

Anjiyogenez, yeni kan damarlarının oluşumunu içeren bir mekanizma olup, doku rejenerasyonu ve iskemi sonrası iyileşme süreçlerinde kritik rol oynar. Tβ4, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu artırarak anjiyogenezi teşvik etmekte ve endotel hücre proliferasyonu ile göçünü destekleyerek miyokardiyal iyileşme süreçlerine katkıda bulunmaktadır (59).

Tβ4'ün kardiyoprotektif etkileri, özellikle prolil oligopeptidaz ve meprin-α ile yıkımı sonucu açığa çıkan N-asetil-seril-aspartil-lizil-prolin (Ac-SDKP) aracılığıyla gerçekleşmektedir (63,64). Ac-SDKP'nin hayvan modellerinde kardiyovasküler sistemde endotel hücre proliferasyonunu ve göçünü teşvik ettiği, ayrıca miyokardiyal kan akışını artırarak iskemi sonrası kardiyak fonksiyonları iyileştirdiği gözlemlenmiştir (59,65). Ac-SDKP, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) tarafından hidrolize edilir. ACE inhibitörleri ile tedavi sonrası Ac-SDKP konsantrasyonlarının önemli ölçüde arttığı ve bu artışın ACE inhibitörlerinin kardiyoprotektif etkilerine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (65).

2.2.3.3. Anti-inflamatuar Etki ve İmmun Sistem ile Etkileşimi

Tβ4, NF-κB sinyal yolunu inhibe ederek proinflamatuar sitokinlerin (TNF-α, IL-1β ve IL-6) ekspresyonunu baskılar ve inflamasyonun kontrol altına alınmasına yardımcı olur. Hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, Tβ4 tedavisinin inflamatuar hastalık süreçlerinde TNF-α ve IL-1β düzeylerini düşürdüğü ve bunun sonucunda inflamasyona bağlı hasarı azalttığı gösterilmiştir (54,66).

Tβ4'ün immün yanıtları düzenleyici rolü, özellikle otoimmün hastalıklar ve inflamatuar bozukluklar açısından büyük bir klinik öneme sahiptir. Crohn hastalığına benzeyen bir fare kolit modelinde, rekombinant Tβ4 ile tedavi edilen farelerde kolon hasarının belirgin şekilde azaldığı gözlemlenmiştir (67). Ayrıca, yenidoğan farelerde fetal alkol spektrum bozukluğu modelinde yapılan araştırmalar, Tβ4 tedavisinin etanol kaynaklı inflamatuar faktörlerdeki (TNF-α ve IL-1β) artışı etkili bir şekilde engelleyerek nöroinflamasyonu baskıladığını ortaya koymuştur (68). Bunun yanı sıra, Tβ4'ün kemik iliği kök hücreleri üzerindeki etkileri sayesinde hematopoietik sistemin düzenlenmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (69).

2.2.3.4. Antifibrotik Etkiler ve Organ Fibrozisinin Baskılanması

Fibrozis, kronik inflamasyon ve doku hasarına bağlı olarak gelişen ve aşırı ekstraselüler matriks birikimiyle karakterize edilen bir patolojik süreçtir. Yapılan çalışmalarda, Tβ4'ün TGF-β/Smad sinyal yolunu düzenleyerek fibroblast aktivasyonunu baskıladığı, miyofibroblast dönüşümünü engellediği ve kollajen birikimini azalttığı, dolayısıyla doku ve organ fibrozisini önlediği gösterilmiştir (70).

Çalışmalar, Tβ4'ün insan hepatik stellat hücrelerinin kültüründe aktivasyonunu inhibe ederek kollajen ve fibröz doku birikimini azalttığını, böylece karaciğerde fibrozisi engellediğini göstermiştir (71). Fare modellerinde yapılan çalışmalarda, bleomisinin indüklediği akciğer fibrozisinde ekzojen inhaler Tβ4 uygulamasının alveoler yapıdaki hasarın şiddetini hafiflettiği görülmüştür (9,72). Böbrekte ise, Tβ4 ve metaboliti Ac-SDKP'nin, böbrek interstisyel fibroz modelinde TGF-β ve PAI-1 sinyal yollarını inhibe ederek glomerüler hastalıktaki fibrozu engelleyebileceği gösterilmiştir (73,74).

2.3.TİMOSİN BETA 4 VE BÖBREK İLİŞKİSİ

Böbrekte Tβ4 ekspresyonu yapan iki temel hücre tipi vardır: podositler ve makrofajlar. Glomerüler filtrasyon bariyerinin önemli bir bileşeni olan podositler, aktin hücre iskeleti tarafından desteklenir ve yapısal bütünlüklerini korumaları, böbrek fonksiyonları için kritik bir öneme sahiptir (75). Glomerüler hastalıklar, podosit hasarı, ayak çıkıntısının silinmesi ve glomerüler bazal membrandan ayrılma ile sonuçlanır ve bu da kusurlu filtrasyona ve albüminüriye yol açar (76). Tβ4, podositlerin aktin hücre iskeletini stabilize ederek, podosit kaybını önler ve böylece glomerüler filtrasyon bariyerinin korunmasına yardımcı olur (7).

Makrofajlar ise inflamatuar yanıt mekanizmalarında önemli bir rol oynayan hücrelerdir ve kronik böbrek hastalıklarında inflamasyonu tetikleyebilirler (77). Glomerüler ve perikapiller alanda makrofaj birikimi, fibrozise yol açan ve hastalığın ilerlemesini hızlandıran inflamatuar bir yanıtın parçasıdır (78). Tβ4, TNF-α/NF-κB aktivasyonunu inhibe ederek makrofaj birikimini engelleyebilir ve böbrek korteksindeki inflamasyonu kontrol altına alarak kronik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatabilir (79). Ayrıca, TGF-β ve PAI-1 sinyal yolaklarını inhibe ederek böbrek fibrozisini azaltabilir (73,74,80).

Timozin Beta 4'ün böbrek hastalıkları üzerindeki terapötik potansiyeli, son yıllarda yapılan deneysel çalışmalarda giderek daha fazla ilgi görmektedir. Akut ve kronik böbrek hastalıklarında inflamasyonun düzenlenmesi, fibrozisin baskılanması ve hücresel rejenerasyonun desteklenmesi gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla koruyucu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir.

Akut böbrek hasarı (ABH) ve iskemi modellerinde yapılan çalışmalarda Tβ4 enjekte edilen fare grubunda oksidatif stres ve inflamasyon parametrelerinde iyileşme gözlenmiş; ayrıca iskemi-reperfüzyonun neden olduğu histolojik hasarı hafiflettiği ve serum üre-kreatinin seviyelerini düşürerek böbrek fonksiyonlarını koruduğu bildirilmiştir (81).

Diyabetik nefropati çalışmalarında, tip 2 diyabetin fare modelinde farelere üç ay boyunca intraperitoneal olarak tuzlu su veya 100 ng/10 g/gün Tβ4 enjekte edilmiş; ekzojen Tβ4 enjeksiyonunun, tuzlu suya kıyasla albüminüriyi %33 oranında azalttığı

görülmüştür (17,82). Bu bulgular ekzojen Tβ4 uygulamasının, albüminüriyi azalttığı ve glomerüler fonksiyonların korunmasına yardımcı olduğu göstermiştir.

Endojen Tβ4'ün rolünü incelemek için Tmsb4x'in global delesyonu olan fareler kullanılarak çalışmalar yapılmıştır. Tmsb4x global delesyonu olan fareler ve kontrol grubundaki farelerde glomerüler morfoloji, podosit yapısı ve nefrin protein seviyeleri benzer bulunmuştur. Ayrıca, Tmsb4x delesyon farelerinde idrar albümini, plazma üre ve kreatinin seviyeleri normal bulunmuştur. Bu bulgular Tmsb4x eksikliğinin sağlıklı glomerüllerin işlevini ve morfolojisini etkilemediğini göstermektedir (83).

Endojen Tβ4'ün glomerüler hasardaki patofizyolojik rolü fare modellerinde yapılan ileri deneylerle belirlenmiştir. Nefrotoksik nefritin deneysel bir modelinde, Tmsb4x geninden yoksun farelerde podositlerin morfolojisinde değişiklikler, artan periglomerüler makrofaj birikimi ve glomerülosklerozeşliğinde glomerüler hastalık daha da şiddetlenmiştir (83).

Hipertansif nefropati fare modelinde, Tmsb4x geninden yoksun farelerde Ang-II infüyonu sonrası benzer sistolik basınç artışına rağmen, albüminürinin arttığı ve nefrin ekspresyonunun azaldığı görülmüştür (18). Bu bulgular, endojen Tβ4'ün glomerüler hastalığın ilerlemesini yavaşlatan koruyucu bir role sahip olduğuna düşündürmektedir.

Tek taraflı üreteral obstrüksiyon fare modeliyle yapılan çalışmalarda Tβ4 ve metaboliti Ac-SDKP'nin antifibrotik etkileri incelenmiştir. Ekzojen Ac-SDKP uygulamasının, kolajen ve fibronektin birikimini azaltarak fibrozisi baskılarken, Tβ4 ve prolil oligopeptidaz inhibitörü kombinasyonu vahşi tip farelerde fibrozisi belirgin artırmıştır. Tβ4'ün tek başına uygulanması, geç evre fibroziste antifibrotik etki göstererek onarıcı etkiler sağlamıştır. Ancak, PAI-1 nakavt farelerde, Tβ4'ün profibrotik ve antifibrotik etkilerinin ortadan kalktığı tespit edilmiştir. Bu bulgular, Ac-SDKP'nin renal fibrozun hem erken hem geç safhasında antifibrotik etki gösterdiğini, Tβ4'ün ise tek başına geç evre fibrozda antifibrotik etkiler sağlarken, prolil oligopeptidaz inhibitörü ile kombinasyonunda pür profibrotik etki gösterdiğini ve tüm bu etkilerinin PAI-1 varlığına bağlı olarak değişebileceğini ortaya koymaktadır. (84).

Periton diyalizi hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada Tβ4 düzeyi, proinflamatuar mediatörler olan IL-6, CRP ve ferritin seviyeleriyle negatif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Tβ4 düzeyi, BMI, serum albumin ve prealbumin seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu bulgular, Tβ4'ün inflamasyonu baskılayan ve metabolik dengeyi destekleyen bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (19).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Tek merkezli, kesitsel çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi'nden (SBÜ) tez onamı alındı. Çalışmamıza SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan "7-2024" karar numarasıyla etik kurulu onayı alındıktan sonra başlandı.

3.2.KATILIMCI SEÇİMİ

Katılımcılar 18-80 yaş arağında seçilmiş olup, birinci grubuna en az 3 ay hemodiyalize girmekte olan son dönem böbrek yetmezliği tanılı 30 hasta, ikinci gruba kronik böbrek hastalığı olan grup; Evre 3a(15 ml/dk/1.73 m^2 ≤ GFH<30 ml/dk/1.73 m^2 olan 30 hasta, Evre 3b (30ml/dk/1.73 ≤ GFH< 45ml/dk/1.73 m^2) olan 30 hasta, Evre 4 (45 ml/dk/1.73≤ GFH < 60 ml/dk/1.73m^2) olan 30 hasta totalde 90 hasta , üçüncü gruba ise sağlıklı kronik böbrek hastalığı tanısı olmayan 30 kişi dahil edilmiştir. Toplamda 120 hasta 30 sağlıklı erişkin dahil edilmiştir.

3.2.1.Araştırmaya Dâhil Etme Kriterleri

1. 18 yaş üzeri, 80 yaş altı olma
2. KBH grubuna dahil edilecek hastalar için tGFH'nın 15≤ GFH <60 ml/dk/1.73m^2 aralığında olması
3. Hemodiyalize giren hasta grubu için en az 3 aydır hemodiyaliz tedavisi görmüş olması
4. Sağlıklı erişkin grubu için bilinen böbrek hastalığı tanısı olmaması, tGFH>60 ml/dk/1.73m^2

3.2.2.Dışlama Kriterleri

1. Malignensi tanısı olanlar
2. Gebelik, emzirme
3. Madde bağımlılığı
4. Akut inflamatuvar, enfeksiyöz ve otoimmun hastalıklığı olanlar
5. Son bir ay içinde akut koroner sendrom ve/veya serebrovasküler olay geçirenler
6. İleri karaciğer hastalığı saptananlar

7. İleri evre kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı olan hastalar

3.3.ARAŞTIRMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Bölümü'nde takip ve tedavi edilen 30 hemodiyaliz hastası, kronik böbrek hastalığı ile takip edilen diyalize girmeyen 90 hasta ve 30 sağlıklı gönüllünün dosyaları incelenerek veriler elde edildi. Hastaların isim, soyisim, cinsiyet ve doğum tarihleri kaydedildi. Yaş olarak numunelerin alınma anı yaşı kabul edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy, VKI, kan basıncı ölçümleri rutin kontrollerde bakılmış olan laboratuvar tetkikleri kayıt altına alındı. Laboratuvar tetkikleri olarak rutin kontrol sırasında bakılan ve hastane sistemindeki kayıtlarda ve hasta dosyalarında bulunan kan üre, kreatinin, Kt/V, ürik asit, albümin, ALT, AST, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserid, C reaktif protein, hemoglobin, lökosit, trombosit, transferin satürasyonu, d vitamini düzeyleri, PTH, fosfor ve ALP değerlendirmeye alındı. Bir sarı renk kan tüpüne örnek alınarak uygun koşullarda santrifüj edilerek saklandı, serum timozin beta 4 düzeyleri tespit edilmek üzere dondurulduu. Tüm hastalarda ek olarak, böbrek yetmezliği etiyolojisi, rezidüel renal fonksiyon (RRF) varlığı (RRF var demek için tGFH>2 ml/dk/1.73 m^2 veya idrar çıkışı>200ml olma şartı arandı), ek hastalıkları (diyabetes mellitus, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı vb.) ile kullandığı ilaçlar kayıt altına alındı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov Testi ve Shapiro-Wilk Testi ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde Bağımsız Örneklem T Testi kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare Testi kullanıldı. Korelasyon analizinde değişkenlerden dağılımı normal olanlar için Pearson ve dağılımı normal olmayanlar için ise Spearman Korelasyon Analizi kullanıldı. Çok değişkenli analizler için lineer regresyon analiz kullanıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışma Popülasyonu

Çalışmamız için çalışmaya katılmayı kabul eden 30 hemodiyaliz hastası, E3a KBH (15 ≤ GFH<30 ml/dk/1.73 m^2) 30 hasta, E3b KBH (30≤ GFH<45ml/dk/1.73m^2) 30 hasta, E4 KBH (45≤GFH<60 ml/dk/1.73m^2) olan 30 hasta, kontrol grubu olarak sağlıklı 30 kişi; toplamda 120 hasta 30 sağlıklı erişkin dahil edilmiştir. Çalışmada incelenen hastaların yaş dağılımı ortalama olarak 58.2±13.8 olarak belirlenmiştir.

Tablo 4 araştırmada yer alan katılımcıların demografik özelliklerini göstermektedir.

Tablo 4: Katılımcıların Demografik Özellikleri (n=150)

Yaş (yıl) (Ort±SS, minimum-maksimum)		58.2 ± 13.8 (21-79)
Cinsiyet [n (%)]	Kadın	86 (57.3)
	Erkek	64 (42.7)
Boy (m) (Ort±SS, minimum-maksimum)		1.62±0.1 (1.40-1.88)
Kadın		1.57±0.1 (1.40-1.70)
Erkek		1.70±0.1 (1.50-1.88)
Ağırlık (kg) (Ort±SS, minimum-maksimum)		76.8±14.2 (38-110)
Kadın		75.5±12.9 (45-110)
Erkek		78.6±15.6 (38-105)
Vücut kitle indexi (kg/m²) (Ort±SS, minimum-maksimum)		29.4±5.2 (16.8-42.2)
Kadın		30.9±5.1 (18-42)
Erkek		27.4±4.8 (17-39)
Sigara (n, %)	İçiyor	40 (26.7)
	İçmiyor	96(64)
	Bilinmiyor	14 (9.3)

Ort: Ortalama ss:Standart Sapma IQR: Interquartile Range

En sık KBH sebebi diyabetes mellitus ve en sık eşlik eden hastalık ise hipertansiyon olarak belirlendi. Tablo 5'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 5: Hastaların KBH Etiyolojileri ve Eşlik Eden Hastalıkları*(n=120)*

Primer böbrek hastalığı (n, %)	Diyabetik böbrek hastalığı	39 (25.2)
	Primer glomerülonefrit	3 (1.9)
	Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı	5 (3.2)
	Hipertansiyon*	20 (12.9)
	Amiloidozis	2 (1.4)
	Ürolojik problemler	19 (12)
	Tubulointersitisyel nefrit	9(4.7)
	Diğer	23 (25.7)
Eşlik eden hastalıklar (n, %)	Kardiyovasküler hastalık	38 (31.6)
	Diyabetes mellitus	68 (56,6)
	Hipertansiyon	94 (77,8)

*Hipertansiyonun primer değil, kronik böbrek yetmezliğine bağlı oluşan sekonder hipertansiyon olduğuna dair kuvvetli şüpheler vardır.

Hastalarımızın sistolik kan basıncı ölçümleri minimum ve maksimumu 90-202 mmHg arası, ortalaması 133.7 ± 22.3; diyastolik kan basıncı ölçümlerinin minimum ve maksimumu 40-106 mmHg arasıydı ve ortalaması 77.1 ± 10.9 saptandı.

Hastaların kullandığı ilaçların dağılımı Tablo 6 da ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 6: Hastaların Kullandığı İlaçlar

Kullanılan İlaçlar	**N**	**%**
Diüretik	65	54.16
Ras Bloker	59	49.16
Beta Bloker	60	50
Kalsiyum Kanal Blokeri	50	41.66
İnsulin	30	25
Oral Antidiyabetik	46	38.33
Anti Hiperlipidemik	38	31.66
Sodyum bikarbonat	13	10.83

Potasyum bağlayıcı	3	2.5
Ca Asetat	17	14.16
Sevelamer	7	5.8
CaCo3	2	1.6
Kalsitiriol	24	20
Epo	20	16.6

Tablo 7 de ise tüm katılımcıların laboratuvar değerleri ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 7: Tüm Katılımcıların Laboratuvar Değerleri

Hemoglobin (gr/dl) (ort±ss, min-max)	12.1 ± 1.9	7.5-17.2
WBC (10^3uL) (ort±ss, min-max)	7.4±2.2	1.7-15.5
Lenfosit (10^3uL) (median-IQR)	1.94	1.47-2.51
Nötrofil (10^3uL) (median-IQR)	4.3	3.4-5.60
PLT (10^3uL) (ort±ss, min-max)	238.9±73.7	25-545
TDBK (µg/dL) (median-IQR)	304.5	253-347
Demir (µg/dL) (median-IQR)	62	45-86
Ferritin (ug/L) (median IQR)	54	18-186.5
Albümin (g/L) (ort±ss, min-max)	43.3±3.2	33-51
Total Protein(g/L) (ort±ss, min-max)	71.4±5.1	59-89
CRP (mg/L) (median-IQR)	5.0	2.35-9.9
Sedimentasyon (median-IQR)	26.0	13-42
Üre (mg/dL) (median-IQR)	63.0	40.75-97
Kreatinin (mg/dL) (median-IQR)	1.58	1.1-3.5
GFR (ml/dk/1.73m2) (median-IQR)	39.0	16-54
AST (U/L) (median-IQR)	12.0	9-16
ALT(U/L) (median-IQR)	17.0	13-23.25
ALP (U/L) (median-IQR)	83.0	66-100.5
Total Kolesterol (mg/dL) (ort±ss, min-max)	178.5±43.4	70-288
HDL (mg/dL) (ort±ss, min-max)	40.4±11.2	15-80
LDL (mg/dL) (ort±ss, min-max)	103.1±34.6	31-180

Trigliserid (mg/dL) (median-IQR)	146.0	96-213
Glukoz (median-IQR)	110.0	92-139
HbA1c (ort±ss, min-max)	6.5±1.8	4.6-15.5
PTH (ng/L) (median-IQR)	114	55-244
Sodyum (ort±ss, min-max)	139.0±2.4	131.0-147
Potasyum (ort±ss, min-max)	4.8±1.0	3.0-13.7
Kalsiyum (ort±ss, min-max)	9.4±0.8	4.8-11.1
Fosfor (mg/dL) (ort±ss, min-max)	4.1±1.3	2.1-9.6
Protein /Kreatin (mg/gün) (median-IQR)	201.0	73-800
Albümin/Kreatin (mg/gün) (median-IQR)	10.0	8-106.5
B12 (median-IQR)	339.5	269.5-521.5
Folat (median-IQR)	10.0	7-13.2
25-Hidroksi vitamin D (ug/L) (median-IQR)	14.8	8-22
Timozin Beta 4 (ng/mL) (median-IQR)	1079	850-1775

Ort: Ortalama Ss: Standart Sapma IQR: Interquartile Range Min: Minimum Max: Maximum TDBK: Total Demir Bağlama Kapasitesi

Katılımcıların Vaka Grubu ve Sağlıklı Grup Olarak Karşılaştırılması

Vaka grubunda hastaların yaşı kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol ve vaka grupları arasında cinsiyet dağılımı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol ve vaka grupları arasında boy, kilo anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol ve vaka grupları arasında VKİ değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Kontrol ve vaka grupları arasında sigara kullanım oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. Tablo 8'de demografik karşılaştırılması ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 8: Sağlıklı Kontrol Grubu ve Vaka Gruplarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu (n:30)	Vaka Grubu (n:120)	P	
Yaş (Ort±ss, min-max)		50.9±12.2	60.0±13.6(21-79)	***0.001***	m
Cinsiyet (n,%)	Erkek	13, (43.3%)	51, (42.5%)	0.934	X^2
	Kadın	17, 56.7%	69, (57.5%)		

Boy (m) (Ort±ss, min-max)		1.64±0.11	1.61±0.09 (1.4-1.88)	0.128	[m]
Kilo (kg) (Ort±ss, min-max)		75.8±13.6	77.1±14.4 (37.8-110)	0.527	[m]
VKİ (kg/m2) (Ort±ss, min-max)		28.4±4.7	29.7±5.3 (16.7-42.1)	0.268	[m]
Sigara Kullanımı (n,%)	(-)	23, (79.3%)	73, (68.2%)	0.245	[X²]
	(+)	6, (20.7%)	34, (31.8%)		

*VKI: Vücut kitle indexi, TSAT: transferrin satürasyonu, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diastolik kan basıncı / [m] Mann-whitney u test / [X²] Ki-kare test

Tablo 9'da sağlıklı kontrol grubu ve vaka gruplarının labaratuar parametrelerinin karşılaştırılması görülmektedir.

Vaka grubunda sistolik kan basıncı, üre, kreatin, glukoz, potasyum değeri ALP, ferritin, ESH, nötrofil, HbA1c, fosfor, parathormon değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti.

Vaka grubunda GFR, kalsiyum, albümin, AST, ALT, demir, TDBK, HB dedüzeyleri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü.

Kontrol ve vaka grupları arasında diyastolik kan basıncı, CRP, WBC, sodyum, platelet, trigliserit, vitamin D düzeyleri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 9)

Sağlıklı kontrol ve vaka grupları arasında **timozin beta4 değeri** anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 9).

Tablo 9: Sağlıklı Kontrol Grubu ve Vaka Gruplarının Labaratuar Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n:30)	Vaka Grubu (n:120)	P
Üre (mg/dl) (median-IQR)	31(26-35.5)	73 (52-104)	***<0.0001***
Kreatinin (mg/dl) (median-IQR)	0.83(0.76-0.98)	2 (1.4-4.2)	***<0.0001***
GFR (ml/dk/1.73 m2) (median-IQR)	90(76-101)	30.5 (15-45)	***<0.0001***
Glukoz (g/l)(median-IQR)	97(88-102)	117 96-149)	***<0.0001***
SKB (mmHg) (Ort±ss,min-max)	123.6 ±17.1 (90-170)	136±22.8(90-202)	***0.002***
DKB (mmHg) (Ort±ss)	77.0±8.3 (100-60)	77±11.5(69-106)	0.887

Sodyum (mmol/l) (Ort±ss)	139.2 ±2.0 (138-141)	139 ± 2.5(131-144)	0.712
Potasyum (mmol/l)(Ort±ss)	4.75 ± 1.73 (4.2-4.6)	4.87 ± 0.80(3-7.5)	***0.002***
Kalsiyum (mg/dl) (Ort±ss)	9.7±0.4 (9.4-9.9)	9.3 ± 0.8(4.8-11.1)	***0.015***
Fosfor (mg/dl) (Ort±ss,)	3.4±0.4(3-3.7)	4.2± 1.4(2.1-9.6)	***<0.001***
PTH (ng/l) (median-IQR)	47.0 (33-63)	147 (71-275)	***<0.000***
Albümin(g/L) (Ort±ss)	45.0± 2.3(41-50)	42.9 ± 3.2(33-51)	***<0.001***
Total Protein (g/L) (Ort±ss)	70.9±4.1 (64-81)	71.5± 5.4(59-89)	0.613
AST (UI/L) (median-IQR)	16 (10-18)	11 (9-14)	***0.018***
ALT (UI/L) (median-IQR)	20 (15.7-32.7)	16 (12-21)	***0.008***
ALP (UI/L) (median-IQR)	71 (55-86)	85 (68-105)	***0.004***
Demir (µg/dL) (median-IQR)	88 (64.5-117.2)	58 (42-81)	***<0.0001***
TDBK (µg/dL) (median-IQR)	338.5 (287-351)	293 (237-348)	***0.027***
Ferritin (median-IQR)	49 (16.2-68.5)	65 (20-288)	***0.039***
CRP (mg/L) (median-IQR)	4.8 (2.2-7)	5 (5-11)	0.300
ESH (mm/sa)(median-IQR)	12 (7-19.5)	29 (17-47)	***<0.0001***
HB (gr/dl) (Ort±ss, min-max)	13.6± 1.5 (12.3-14.5)	11.8 ±1.8(7.5-17)	***<0.000***
WBC (10^3uL) (Ort±ss)	7.0± 2.0 (5.3-8.4)	7.5±2.2(1.6-15.5)	0.311
SKB (mmHg) (Ort±ss)	123.6 ±17.1 (90-170)	136±22.8(90-202)	***<0.002***
DKB (mmHg) (Ort±ss)	77.0±8.3 (100-60)	77±11.5(69-106)	0.887
PLT (10^3uL) (Ort±ss)	252.9±61.4(143-388)	235.4±76.3(25-545)	0.125
HbA1c (Ort±ss)	5.7±0.4 (4.9-6.9)	6.7±1.9 (4.6-15.5)	***0.023***
Total Kolesterol (mg/dl) (Ort±ss)	203.1±41.0(171-229)	172.3±41.9 (70-280)	***0.001***
HDL (mg/dl) (Ort±ss)	45.9±9.2 (32-64)	39.0±11.2 (15-80)	***0.001***
LDL (mg/dl) (Ort±ss)	126.5±30.4(72-180)	97.3±33.1(31-174)	***<0.0001***
Trigliserit (mg/dl) (median-IQR)	117.5 (72-187)	150.0 (104-221)	0.068
D Vitamini (ug/l) (median-IQR)	19.5 (9.8-26.2)	13.0 (7.4-20.3)	0.079
Timosin Beta 4 (ng/dl) (median-IQR)	1023.5 (971-1579)	1128.5 (828-1817)	0.998

*VKI: Vücut kitle indexi, TSAT: transferrin satürasyonu, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diastolik kan basıncı

Timozin Beta 4 Düzeyinin Tüm Katılımcı Gruplarında Karşılaştırılması

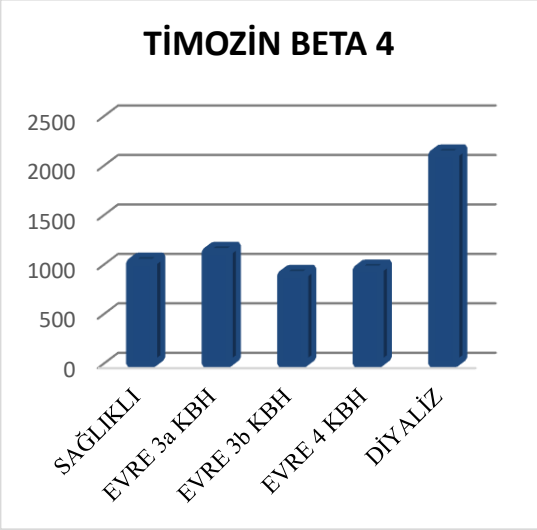
Tablo 10'da tüm katılımcı gruplar arasında timozin beta 4 düzeyi karşılaştırılmasının ayrıntılı grafiği mevcuttur. Buna göre;

Diyaliz grubunda timozin beta 4 değeri kontrol, Evre 3a, Evre 3b, Evre 4 KBH gruplarından anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol grubu, Evre 3a, 3b ve Evre 4 KBH grupları arasında timozin Beta 4 değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 10).

Tablo 10: Tüm Katılımcı Gruplarında Timozin Beta 4 Düzeyinin Karşılaştırılması

	Kontrol Grubu (n:30)	Evre 3a KBH Grubu (n:30)	Evre 3b KBH Grubu (n:30)	Evre 4 KBH Grubu (n:30)	Diyaliz Grubu (n:30)	P
Timozin Beta 4 (Medyan-IQR)	1023.5[5] (917-1579)	1132.0[5] (781-1555)	931[5] (775-1182)	954.5[5] (715-1179)	2117.5[5] (1214-5702)	***<0.001***

Kruskal-wallis (Mann-whitney u test) [5] Diyaliz Grubu ile fark $p<0.05$



Şekil 2. Timozin Beta 4 Düzeyinin Tüm Katılımcı Gruplarda Karşılaştırılması

Timozin beta 4 düzeyi diyalize girmeyen kbh grubu ile sağlıklı kontrol grubunda anlamlı ($p>0.05$) olarak farklılık göstermemiştir. Tablo 11' da ayrıntılı

olarak gösterilmiştir.

Tablo 11: Timozin Beta 4 Düzeyinin KBH Grubunda (Diyalize Girmeyen) ve Sağlıklı kontrol grubunda Karşılaştırılması

	KBH Grubu (diyaliz almayan) (n:90)	Kontrol grubu (n:30)	p
Timozin Beta 4 (Medyan-IQR)	995.0 (752-1258)	1023.5 (917-1579)	0.136

Timozin beta 4 düzeyi diyaliz grubunda, diyalize girmeyen kbh grubuna göre anlamlı olarak($p<0.001$) daha yüksek saptanmıştır. Tablo 12'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 12: Timozin Beta 4 Düzeyinin Diyaliz Grubu ve KBH Grubunda (Diyaliz Almayan) Karşılaştırılması

	KBH Grubu (diyaliz almayan) (n:90)	Diyaliz Grubu (n:30)	p
Timozin Beta 4 (Medyan-IQR)	995.0 (752-1258)	2117.5 (1214-5702)	***<0.001***

Timozin Beta 4 Düzeyinin Katılımcıların Demografik ve Labaratuar Veriler Arasındaki İlişkisi

Tablo 13, Timozin beta 4 skoru ile çeşitli demografik ve klinik ölçümler arasındaki Spearman korelasyon katsayılarını detaylı olarak göstermektedir.

Timozin beta 4 düzeyi ile yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında anlamlı fark($p>0.05$) saptanmamıştır.

Timozin beta 4 düzeyi ile yapılan tek değişkenli kolerasyon analizinde sistolik kan basıncı (SKB)($r=-0.026$), Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ($r=-0.273$, $p=0.03$) ve HDL ($r=-0.200$, $p=0.028$) değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.

Timozin beta 4 düzeyi ile ferritin ($r=0.300$, $p=0.001$), transferrin satürasyonu (TSAT) ($r=0.307$, $p=0.001$), potasyum ($r=0.246$, $p=0.007$) ve fosfor ($r=0.336$, $p<0.001$) düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (Tablo 13).

Tablo 13: Timozin Beta 4 Düzeyinin Katılımcıların Demografik ve Labaratuar Verileri Arasındaki Tek Değişkenli Korelasyon Analizleri

TİMOZİN BETA 4 DÜZEYİ					
Yaş (yıl)	r p	-0.157 0.087	**DKB (mmHg)**	r p	0.018 0.846
VKİ (kg/m2)	r p	-0.026 0.791	**Albümin (g/L)**	r p	0.056 0.542
SKB (mmHg)	r p	-0.231 **0.014**	**CRP (mg/L)**	r p	0.143 0.125
Hemoglobin (gr/dL)	r p	0.138 0.133	**Nötrofil (10^3uL)**	r p	-0.026 0.780
WBC (10^3uL)	r p	-0.058 0.530	**Üre (mg/dL)**	r p	0.085 0.359
Lenfosit (10^3uL)	r p	-0.136 0.139	**Kreatinin (mg/dL)**	r p	0.234 **0.004**
PLT (10^3uL)	r p	-0.072 0.432	**GFR (gr/dl/1.73 m2)**	r p	-0.273 **0.003**
PTH (ng/L)	r p	0.165 0.076	**Potasyum (mmol/L)**	r p	0.246 **0.007**
Fosfor (mg/dL)	r p	0.336 **<0.001**	**Kalsiyum (mg/dL)**	r p	0.021 0.816
Sodyum (mmol/L)	r p	0.026 0.778	**ALT (IU/L)**	r p	-0.162 0.076
Glukoz (g/L)	r p	0.142 0.121	**Ferritin (µg/L)**	r p	0.300 **0.001**
AST (IU/l)	r p	-0.097 0.291	**Total Kolesterol (mg/dl)**	r p	-0.038 0.678
TSAT (%)	r p	0.307 **0.001**	**LDL (mg/dL)**	r p	-0.085 -0.358
Trigliserid (mg/dL)	r p	-0.152 0.098	**HDL (mg/dL)**	r p	-0.200 **0.028**

*VKI: Vücut kitle indexi, TSAT: transferrin satürasyonu, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diastolik kan basıncı

Yaş ve cinsiyete ek olarak tek değişkenli analizlerde timozin beta 4 düzeyleri ile ilişkisi olan sistolik kan basıncı, kreatinin, GFR, potasyum, fosfor, HDL, transferrin saturasyonu ve ferritin ile oluşturulan modelde tüm katılımcılarda timozin beta 4 düzeyini belirleyen anlamlı değişken olarak GFR(p=0.015), ferritin (p=0.003) ve kreatinin(p<0.001) düzeyleri saptandı (Tablo 14).

Tablo 14: KBH'lı hastalarda (n=120) Timozin Beta 4 Düzeyi ile İlgili Çok Değişkenli Analiz

	B	Beta	P
GFR	168.672	0.521	**0.015**
Ferritin	-6.309	-0.346	**0.003**
Kreatinin	2793.576	2	**<0.001**

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, kronik böbrek hastalığı (KBH) olan bireylerde timozin beta 4 (Tβ4) seviyelerinin hastalığın farklı evreleri arasındaki ilişki, sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak incelenmiştir. Tβ4'ün demografik özellikler ve rutin yapılan laboratuvar parametreleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmamızda, KBH hastalarında en sık görülen primer hastalığın diyabetik nefropati olduğu belirlenmiştir. Bu bulgu, diyabetes mellitusun küresel ölçekte KBH'nin en yaygın nedenlerinden biri olduğu literatürle uyumludur (21). Hipertansiyonun en sık eşlik eden komorbidite olarak saptanması da literatürle paralellik göstermektedir (85) .

Çalışmamızda kontrol grubu ve vaka grubu arasında cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) ve sigara kullanımı açısından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ancak yaşla istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur.

Literatüre baktığımızda bizim çalışma dizaynına benzer bir çalışmaya rastlamadık.

Araştırmamızın bulguları Tβ4 düzeyleri açısından değerlendirildiğinde, diyaliz grubundaki hastaların Tβ4 seviyeleri, kontrol grubu ile Evre 3a, Evre 3b ve Evre 4 KBH gruplarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Daha önce yapılan çalışmalar, Tβ4'ün inflamasyonun düzenlenmesinde, doku rejenerasyonunda ve fibrozis mekanizmalarında önemli bir rol oynadığını göstermiştir (7,53). Ancak, sağlıklı kontrol grubu ile erken evre KBH hastaları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Fakat diyaliz hastalarında tüm gruplara göre timozin beta 4 düzeyi daha yüksek saptandı. Bu sonuçlar özellikle diyaliz gereksinimi doğduğunda bu değişimlerin daha belirgin hale geldiğini göstermektedir.

Xu BJ ve arkadaşlarının farelerde yaptığı deneysel çalışmada sağ böbreğin tek taraflı nefrektomisini ve sol renal arterin dallarının bağlanmasını 5/6 renal ablasyon, glomerüloskleroz ve interstisyel fibroz ile sonuçlanmıştır. Tβ4 seviyeleri, normal glomerüllere kıyasla sklerotik glomerüllerde üç kat yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışma dokuda değil kan Tβ4 düzeylerini değerlendirmiş olsa da diyalize giren ileri böbrek yetmezliği hastalarında hem prediyaliz KBH hastalarına göre hemde normal sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek Tβ4 düzeyleri saptamamız bu çalışma ile kısmen uyumlu olduğunu düşündük (86).

Diyaliz hastalarında Tβ4 seviyelerindeki artışın, inflamatuar süreçler ve fibrozis mekanizmalarıyla ilişkili olabileceği değerlendirilmektedir. Diyaliz sürecinin inflamatuar yük üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, Tβ4 seviyelerindeki bu artış, inflamasyonun düzenlenmesine yönelik kompansatuar bir yanıt olarak yorumlanabilir (54,79,87).

Araştırmamızda sağlıklı grup ile KBH grubu arasında Tβ4 düzeylerinde anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Bu sonuç literatürdeki Vasilopoulou ve arkadaşlarının yaptığı endojen Tβ4'ün fare çalışmasıyla uyumludur. Tβ4 sentezinde görevli olan Tmsb4x geninin global delesyonu olan fareler kullanılarak yapılan çalışmada, Tmsb4x'in eksikliği olan farelerde glomerüler morfoloji, podosit yapısı ve nefrin seviyelerinin etkilemediği, idrar albüminin, plazma üre ve kreatinin seviyeleri normal olduğu görülmüştür. Bu bulgular, sağlıklı böbreklerde endojen Tβ4'ün belirgin bir etkisinin olmadığını düşündürmektedir (83). Benzer şekilde, çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu, prediyaliz evrede KBH hastaları arasında anlamlı bir fark saptanmaması ancak bu her iki hasta popülasyonuna göre diyaliz hastalarında Tβ4'ün daha yüksek olması böbrek fonksiyonları ileri derecede bozulduğunda etkisinin belirgin hale gelebileceğini düşündürmektedir. Diyaliz hastalarında Tβ4 seviyelerinde gözlenen değişiklikler, böbrek dokusunun onarım süreçleri ve inflamatuar yanıt ile ilişkili olabilir (80).

Araştırmamızda Tβ4 düzeyinin tek değişkenli kolerasyon analizinde yaş cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi ile anlamlı fark gözlenmemiştir. Kontrol ve vaka grubu arasında yaşla istatistiksel anlamlı fark görülmesine rağmen yaşla Tβ4 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar, demografik değişkenlerin araştırmamızın bulguları üzerinde etkili olmadığını gösteriyor ve çalışmanın homojenlik açısından sağlam temellere dayandığını düşündürmektedir.

Araştırmamızda kontrol grubumuzun yaşı daha gençti ancak hem tek değişkenli hem de çok değişkenli analizlerde Tβ4 ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Araştırmamızda Timozin beta 4 düzeyi ile yapılan tek değişkenli kolerasyon analizinde sistolik kan basıncı (SKB), Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve HDL değerleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Timozin beta 4 düzeyi ile ferritin, transferrin satürasyonu (TSAT), potasyum ve fosfor düzeyleri arasında

anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu sonuçlar, Tβ4'ün renal fonksiyonlar, metabolik parametreler ve inflamasyon süreçleriyle karmaşık bir etkileşim içinde olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda, Tβ4 düzeyleri ile ferritin arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Ferritin vücut demir depoları, inflamasyon ve oksidatif stresin bir göstergesi olup KBH'de artış göstermektedir. Yapılan güncel çalışmalarda Tβ4'ün ise demir homeostazında rol oynayan bir demir şelatlayıcı olduğu ve ferroptozis mekanizmasını modüle edebildiği, Fe^{2+} ve Fe^{3+} iyonlarını bağlayarak oksidatif stresin düzenlenmesine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca, ekzojen Tβ4 uygulamasının ferroptozisle ilişkili HO-1, BAX, HSP70 ve TRNRD-1 gibi oksidatif stres genlerinin ekspresyonunu artırarak oksidatif stresin etkilerini hafiflettiği bildirilmiştir (88). Ferritin seviyelerindeki artışla paralel olarak Tβ4'ün upregülasyonu ile KBH'deki inflamatuar ve oksidatif yanıtların savunma mekanizmasının bir parçası olabileceğini desteklemektedir.

Bununla birlikte literatürde bulabildiğimiz tek kronik böbrek insan çalışması olan Tian ve arkadaşlarının yaptığı periton diyalizi hastalarında Tβ4 düzeylerini karşılaştıran çalışmada proinflamutuar moleküller olan ferritin, CRP, IL-6 ile Tβ4 arasında negatif ilişki bildirilmiştir (19). Aynı çalışmada, Tβ4 seviyesinin VKI, serum albümin düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanırken bizim çalışmamızda anlamlı fark saptanmamıştır (19). Bu durum, periton diyalizinin farklı inflamatuar, nütrisyonel profillere neden olabileceğini ve Tβ4 regülasyonunu etkileyebileceğini ve bu konuda daha ileri araştırmalara gerek olduğunu düşündürmektedir.

Bu bulgular, Tβ4'ün KBH'de oksidatif stres, inflamasyon ve demir metabolizması arasındaki etkileşimde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Ancak, Tβ4'ün farklı hasta gruplarında nasıl regüle edildiğini ve ferritin ile olan ilişkisinin hangi mekanizmalarla şekillendiğini aydınlatmak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tβ4 düzeylerini etkileyen değişkenler üzerine yapılan çok değişkenli analizler, böbrek fonksiyonları ve hemodinamik parametrelerin belirleyici rollerini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda, tüm katılımcılar için oluşturulan modelde Tβ4 düzeyleri ile anlamlı ilişkisi bulunan GFR bize Tβ4'ün renal fonksiyonlar ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle, GFR'nin negatif korelasyon göstermesi, KBH

ilerledikçe Tβ4 seviyelerinin artabileceğini destekler niteliktedir. Bu durum, böbrek fonksiyon kaybına bağlı olarak gelişen inflamasyon ve fibrozis süreçlerinde Tβ4'ün rolü ile açıklanabilir (80).

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında kesitsel bir pilot çalışma olması ve az sayıda hasta gruplarından oluşması sayılabilir. Ancak literatürde benzer dizayna sahip çalışma olmadığı için yeni araştırmalara öncülük edebilir.

Sonuç olarak, bu çalışma, Tβ4 seviyelerinin özellikle diyaliz hastalarında belirgin şekilde arttığını ve kronik böbrek hastalığı olanlarda GFR ile negatif kolerasyon gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu durum, Tβ4'ün diyaliz hastalarında belirginleşen inflamatuar süreçler ve fibrozis mekanizmaları ile etkileşimini daha ayrıntılı incelemeyi gerektirmektedir. Gelecekte yapılacak geniş çaplı ve uzun dönemli çalışmalar, Tβ4'ün kronik böbrek hastalığındaki rolünü daha iyi anlamamıza yardımcı olacaktır.

6. SONUÇ

Bulgularımız, Tβ4 seviyelerinin diyaliz hastalarında anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve KBH hastalarında GFR, ferritin ve kreatinin ile anlamlı ilişkisi olduğunu göstermektedir. Tβ4'ün inflamasyon ve oksidatif stresin ön planda olduğu KBH'de olası terapötik bir hedef olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Tβ4'ün klinik kullanım potansiyelini ve böbrek hastalıklarındaki biyolojik rolünü daha iyi anlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. Rev Assoc Med Bras. 2020;66(suppl 1):s03–9.
2. Popolo A, Autore G, Pinto A, Marzocco S. Oxidative stress in patients with cardiovascular disease and chronic renal failure. Free Radic Res. 2013 May 25;47(5):346–56.
3. Rhee CM, Kovesdy CP. Spotlight on CKD deaths—increasing mortality worldwide. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2015 Apr;11(4):199. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4379111/
4. Mihai S, Codrici E, Popescu ID, Enciu AM, Albulescu L, Necula LG, et al. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. J Immunol Res [Internet]. 2018;2018:2180373. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6146775/
5. Vasilopoulou E, Riley PR, Long DA. Thymosin-β4: A key modifier of renal disease. Expert Opin Biol Ther [Internet]. 2018 May 31;18(sup1):185–92. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29727205/
6. Mason WJ, Vasilopoulou E. The Pathophysiological Role of Thymosin β4 in the Kidney Glomerulus. Int J Mol Sci. 2023 Apr 22;24(9):7684.
7. Mason WJ, Vasilopoulou E. The Pathophysiological Role of Thymosin β4 in the Kidney Glomerulus. Int J Mol Sci [Internet]. 2023 May 1 ;24(9):7684. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10177875/
8. Sosne G, Christopherson PL, Barrett RP, Fridman R. Thymosin-beta4 modulates corneal matrix metalloproteinase levels and polymorphonuclear cell infiltration after alkali injury. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2005 [cited 2025 Feb 1];46(7):2388–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15980226/
9. Conte E, Genovese T, Gili E, Esposito E, Iemmolo M, Fruciano M, et al. Thymosin β4 protects C57BL/6 mice from bleomycin-induced damage in the lung. Eur J Clin Invest [Internet]. 2013 Mar [cited 2025 Feb 1];43(3):309–15. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23320620/
10. Chen X, Zhang C, Peng F, Wu L, Zhuo D, Wang L, et al. Identification of glutamine as a potential therapeutic target in dry eye disease. Signal Transduct Target Ther [Internet]. 2025 Jan 22 [cited 2025 Feb 1];10(1):27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39837870/
11. Kim J, Lee C, Han J, Jeong H, Wang S, Choi YH, et al. Targeted Deletion of Thymosin Beta 4 in Hepatic Stellate Cells Ameliorates Liver Fibrosis in a Transgenic Mouse Model. Cells [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Feb 1];12(12). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37371128/
12. Yu R, Gao D, Bao J, Sun R, Cui M, Mao Y, et al. Exogenous Thymosin Beta 4 Suppresses IPF-Lung Cancer in Mice: Possibly Associated with Its Inhibitory Effect on the JAK2/STAT3 Signaling Pathway. Int J Mol Sci. 2023 Feb 1;24(4).
13. Sanders MC, Goldstein AL, Wang YL. Thymosin beta 4 (Fx peptide) is a potent regulator of actin polymerization in living cells. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1992 [cited 2025 Feb 1];89(10):4678. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC49146/
14. Miner JH. Glomerular basement membrane composition and the filtration barrier. Pediatr Nephrol [Internet]. 2011 Sep [cited 2025 Feb 1];26(9):1413. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3108006/
15. Smart N, Bollini S, Dubé KN, Vieira JM, Zhou B, Davidson S, et al. De novo cardiomyocytes from within the activated adult heart after injury. Nature. 2011 Jun 30;474(7353):640–4.
16. Sosne G, Qiu P, Ousler GW, Dunn SP, Crockford D. Thymosin β4: A potential novel

dry eye therapy. Ann N Y Acad Sci. 2012;1270(1):45–50.
17. Zhu J, Su LP, Zhou Y, Ye L, Lee KO, Ma JH. Thymosin β4 attenuates early diabetic nephropathy in a mouse model of type 2 diabetes mellitus. Am J Ther [Internet]. 2015 Mar 18 [cited 2025 Feb 1];22(2):141–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23846524/
18. Kumar N, Liao TD, Romero CA, Maheshwari M, Peterson EL, Carretero OA. Thymosin β4 Deficiency Exacerbates Renal and Cardiac Injury in Angiotensin-II–Induced Hypertension. Hypertension. 2018 Jun;71(6):1133–42.
19. Tian J, Zhang R, Zhu N, Gu L, Guo Y, Yuan W. Association of serum thymosin β4 with malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in peritoneal dialysis patients: a cross-sectional study. Ren Fail. 2023 Dec 31;45(1).
20. Bikbov B, Purcell C, Levey AS, Smith M, Abdoli A, Abebe M, et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet [Internet]. 2020 Feb 29 [cited 2025 Feb 5];395(10225):709. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7049905/
21. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, et al. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Jan 29];105(4S):S117–314. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38490803/
22. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. American Journal of Kidney Diseases [Internet]. 2014 May 1 [cited 2025 Feb 5];63(5):713–35. Available from: http://www.ajkd.org/article/S0272638614004910/fulltext
23. 13. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic kidney disease (CKD) surveillance system. Published August 30, 2021. Accessed June 4, 2024. https://nccd.cdc.gov/ckd/default.aspx .
24. Süleymanlar G, Uta C, Arinsoy T, Ate K, Altun B, Altiparmak MR, et al. A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey—the CREDIT study. Nephrology Dialysis Transplantation [Internet]. 2010 Jun [cited 2025 Feb 5];26(6):1862. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3107767/
25. Ateş K, Seyahi N, Koçyiğit İ. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon . Registry 2022 . Ankara: BAYT Bilimsel Araştırma Basım ve Yayın ; 2023. .
26. Webster AC, Nagler E V., Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. Lancet [Internet]. 2017 Mar 25 [cited 2025 Feb 5];389(10075):1238–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27887750/
27. DM N, S G, J L, P C, O C, M D, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med [Internet]. 1993 Sep 30 [cited 2025 Feb 5];329(14):977–86. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8366922/
28. Dalsgaard NB, Vilsbøll T, Knop FK. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risk factors: A narrative review of head-to-head comparisons. Diabetes Obes Metab [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Feb 6];20(3):508–19. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29024408/
29. Vitale M, Haxhi J, Cirrito T, Pugliese G. Renal protection with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Curr Opin Pharmacol [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Feb 6];54:91–101. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33027748/
30. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney Int [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2025 Feb 5];100(4):753–79. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34556300/

31. Moorhead JF, El-Nahas M, Chan MK, Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease. Lancet [Internet]. 1982 Dec 11 [cited 2025 Feb 6];2(8311):1309–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6128601/
32. Hallan SI, Orth SR. Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure. Kidney Int [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2025 Feb 5];80(5):516–23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21677635/
33. De Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate Supplementation Slows Progression of CKD and Improves Nutritional Status. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2009 [cited 2025 Feb 6];20(9):2075. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2736774/
34. Watanabe R. Hyperkalemia in chronic kidney disease. Rev Assoc Med Bras (1992) [Internet]. 2020 [cited 2025 Feb 6];66Suppl 1(Suppl 1):31–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31939533/
35. Dylewska M, Wieliczko M. Przyczyny i leczenie niedokrwistości w przewlekłej chorobie nerek [Anemia in chronic kidney disease--reasons and treatment]. Wiad Lek. 2014;67(3):410-2. Polish. PMID: 25782200.
36. Fishbane S, Spinowitz B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. Am J Kidney Dis [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2025 Feb 6];71(3):423–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336855/
37. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. Kidney Int [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2025 Feb 23];92(1):26–36. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28646995/
38. Watanabe S. Low-protein diet for the prevention of renal failure. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci [Internet]. 2017 [cited 2025 Feb 6];93(1):1–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28077806/
39. Stone WJ, Hakim RM. Therapeutic options in the management of end-stage renal disease. In: Jacobson HR, Striker GE, Klahr S. The Principles and Practice of Nephrology. Mosby -Year Book, Inc. St.LouisMissouri, 1995, pp: 652-654.
40. Lazarus JM, Denker BM, Owen WF. Hemodialysis. In:Brenner BM(ed.) The Kidney. WB Saunders Co. , Philadelphia-Pennsylvania, 1996, pp:2426-2427.
41. Lok CE, Moist L. KDOQI 2019 Vascular Access Guidelines: What Is New? Adv Chronic Kidney Dis. 2020 May 1;27(3):171–6.
42. Shah S, Chan MR, Lee T. Perspectives in Individualizing Solutions for Dialysis Access. Adv Chronic Kidney Dis [Internet]. 2020 May 1 [cited 2025 Feb 6];27(3):183–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891301/
43. Renal Crônica. In: Guias de Medicina Ambulatorial e Hospitalar da UNIFESP-EPM. Nefrologia, 3th edition, edited by Ajzen H, Schor N, Manole, Barueri, SP 2011:449-59. .
44. Hannappel E, Huff T. The thymosins. Prothymosin alpha, parathymosin, and beta-thymosins: structure and function. Vitam Horm [Internet]. 2003 [cited 2025 Feb 7];66:257–96. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12852257/
45. Goldstein AL. History of the discovery of the thymosins. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2007 [cited 2025 Feb 7];1112:1–13. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17600284/
46. Hannappel E. β-thymosins. Ann N Y Acad Sci. 2007;1112:21–37.
47. Garaci E. Thymosin alpha1: a historical overview. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2007 [cited 2025 Feb 7];1112:14–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17567941/
48. Goldstein AL, Goldstein AL. From lab to bedside: emerging clinical applications of thymosin alpha 1. Expert Opin Biol Ther [Internet]. 2009 May [cited 2025 Feb

8];9(5):593–608. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19392576/
49. Low TLK, Hu SK, Goldstein AL. Complete amino acid sequence of bovine thymosin beta 4: a thymic hormone that induces terminal deoxynucleotidyl transferase activity in thymocyte populations. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1981 [cited 2025 Feb 1];78(2):1162. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC319967/
50. Safer D, Elzinga M, Nachmias VT (March 1991). "Thymosin beta 4 and Fx, an actin-sequestering peptide, are indistinguishable". J. Biol. Chem. 266 (7): 4029–32. doi:10.1016/S0021-9258(20)64278-8. PMID 1999398.
51. Lodish, Harvey F. (2000). "Chapter 18. Cell Motility and Shape I: Microfilaments. 18.2. The Dynamics of Actin Assembly". Molecular cell biology. San Francisco: W.H. Freeman. ISBN 978-0-7167-3706-3.
52. Fan Y, Gong Y, Ghosh PK, Graham LM, Fox PL. Spatial Coordination of Actin Polymerization and ILK–Akt2 Activity during Endothelial Cell Migration. Dev Cell [Internet]. 2009 May 19 [cited 2025 Feb 8];16(5):661. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2692108/
53. Xing Y, Ye Y, Zuo H, Li Y. Progress on the Function and Application of Thymosin β4. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 2021 Dec 21;12:767785. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8724243/
54. Shah R, Reyes-Ordillo K, Cheng Y, Varatharajalu R, Ibrahim J, Lakshman MR. Thymosin β4 Prevents Oxidative Stress, Inflammation, and Fibrosis in Ethanol- and LPS-Induced Liver Injury in Mice. Oxid Med Cell Longev [Internet]. 2018 [cited 2025 Feb 8];2018:9630175. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6079392/
55. Trenkwalder T, Deindl E, Bongiovanni D, Lee S, Schunkert H, Kupatt C, et al. Thymosin-β4-mediated therapeutic neovascularization: role of the PI3K/AKT pathway. Expert Opin Biol Ther [Internet]. 2015 Feb 4 [cited 2025 Feb 8];15 Suppl 1:175–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25652683/
56. Sosne G, Siddiqi A, Kurpakus-Wheater M. Thymosin-beta4 inhibits corneal epithelial cell apoptosis after ethanol exposure in vitro. Invest Ophthalmol Vis Sci [Internet]. 2004 Apr [cited 2025 Feb 8];45(4):1095–100. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15037574/
57. Lin G, Chen Y, Slack JMW. Imparting regenerative capacity to limbs by progenitor cell transplantation. Dev Cell [Internet]. 2012 Jan 14 [cited 2025 Feb 8];24(1):41. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3549047/
58. Li Y. Recombinant Thymosin Beta 4 Accelerates Skin Wound Healing by Regulating Vascular Endothelial Growth Factor and Basic Fibroblast Growth Factor Expression. J Cli Rehab Tissue Eng Res (2008) 12:9857–986.
59. Hao Q, He L, Zhou J, Yuan Y, Ma X, Pang Z, et al. A dimeric thymosin beta 4 with novel bio-activity protects post-ischemic cardiac function by accelerating vascular endothelial cell proliferation. Int J Cardiol [Internet]. 2018 Jun 15 [cited 2025 Feb 9];261:146–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29550018/
60. Fine JD. Epidermolysis Bullosa. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2025 Feb 9];1112(1):396–406. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1196/annals.1415.017
61. Treadwell T, Kleinman HK, Crockford D, Hardy MA, Guarnera GT, Goldstein AL. The regenerative peptide thymosin β4 accelerates the rate of dermal healing in preclinical animal models and in patients. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 2012 [cited 2025 Feb 9];1270(1):37–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23050815/
62. Long AH. Expression of MMP-2 and TIMP-2 Regulated by Recombinant Thymosine β4 After Corneal Alkali Burn in Rabbits. Rec Adv Ophthalmol (2010) 30:723–6.
63. Shen XZ, Bernstein KE. The peptide network regulated by angiotensin converting

enzyme (ACE) in hematopoiesis. Cell Cycle. 2011 May 1;10(9):1363–9.
64. Kumar N, Nakagawa P, Janic B, Romero CA, Worou ME, Monu SR, et al. The anti-inflammatory peptide Ac-SDKP is released from thymosin-β4 by renal meprin-α and prolyl oligopeptidase. Am J Physiol Renal Physiol [Internet]. 2016 May 15 [cited 2025 Feb 7];310(10):F1026. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4889319/
65. Wang D, Carretero OA, Yang XY, Rhaleb NE, Liu YH, Liao TD, et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline stimulates angiogenesis in vitro and in vivo. Am J Physiol Heart Circ Physiol [Internet]. 2004 Nov [cited 2025 Feb 8];287(5):H2099. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6824423/
66. Sosne G, Qiu P, Christopherson PL, Wheater MK. Thymosin beta 4 Suppression of Corneal NFκB: A Potential Anti-Inflammatory Pathway. Exp Eye Res [Internet]. 2007 Apr [cited 2025 Feb 9];84(4):663. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2211446/
67. Zheng XY, Lv YF, Li S, Li Q, Zhang QN, Zhang XT, et al. Recombinant adeno-associated virus carrying thymosin β4 suppresses experimental colitis in mice. World J Gastroenterol [Internet]. 2017 Jan 14 [cited 2025 Feb 9];23(2):242. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5236504/
68. Zhang J, Wu J, Zeng W, Yao K, Zu H, Zhao Y. Function of Thymosin Beta-4 in Ethanol-Induced Microglial Activation. Cell Physiol Biochem [Internet]. 2016 May 17 [cited 2025 Feb 9];38(6):2230–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189760/
69. BOGDEN AE, CARDE P, DE PAILLETTE ED, MOREAU J -P, TUBIANA M, FRINDEL E. Amelioration of chemotherapy-induced toxicity by cotreatment with AcSDKP, a tetrapeptide inhibitor of hematopoietic stem cell proliferation. Ann N Y Acad Sci [Internet]. 1991 [cited 2025 Feb 8];628(1):126–39. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1648882/
70. Xu F, Liu C, Zhou D, Zhang L. TGF-β/SMAD Pathway and Its Regulation in Hepatic Fibrosis. Journal of Histochemistry and Cytochemistry [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2025 Feb 10];64(3):157. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4810800/
71. Chen C, Li X, Wang L. Thymosinβ4 alleviates cholestatic liver fibrosis in mice through downregulating PDGF/PDGFR and TGFβ/Smad pathways. Dig Liver Dis [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2025 Feb 10];52(3):324–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542221/
72. Yu R, Li S, Chen L, Hu E, Chai D, Liu Z, et al. Inhaled exogenous thymosin beta 4 suppresses bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice via TGF-β1 signalling pathway. J Pharm Pharmacol [Internet]. 2024 Nov 23 [cited 2025 Feb 10]; Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39579076/
73. Zuo Y, Chun B, Potthoff SA, Kazi N, Brolin TJ, Orhan D, et al. Thymosin β4 and its degradation product, Ac-SDKP, are novel reparative factors in renal fibrosis. Kidney Int [Internet]. 2013 [cited 2025 Feb 10];84(6):1166–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23739235/
74. Yuan J, Shen Y, Yang X, Xie Y, Lin X, Zeng W, et al. Thymosin β4 alleviates renal fibrosis and tubular cell apoptosis through TGF-β pathway inhibition in UUO rat models. BMC Nephrol [Internet]. 2017 Oct 18 [cited 2025 Feb 10];18(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29047363/
75. Sanders MC, Goldstein AL, Wang YL. Thymosin beta 4 (Fx peptide) is a potent regulator of actin polymerization in living cells. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 1992 [cited 2025 Feb 10];89(10):4678. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC49146/
76. Suleiman HY, Roth R, Jain S, Heuser JE, Shaw AS, Miner JH. Injury-induced actin cytoskeleton reorganization in podocytes revealed by super-resolution microscopy.

JCI Insight [Internet]. 2017 Aug 17 [cited 2025 Feb 10];2(16):e94137. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5621879/
77. Kurts C, Panzer U, Anders HJ, Rees AJ. The immune system and kidney disease: basic concepts and clinical implications. Nat Rev Immunol [Internet]. 2013 Oct [cited 2025 Feb 10];13(10):738–53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24037418/
78. Lee SB, Kalluri R. Mechanistic connection between inflammation and fibrosis. Kidney Int Suppl [Internet]. 2010 Dec [cited 2025 Feb 10];78(119):S22. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4067095/
79. Qiu P, Wheater MK, Qiu Y, Sosne G. Thymosin β4 inhibits TNF-α-induced NF-κB activation, IL-8 expression, and the sensitizing effects by its partners PINCH-1 and ILK. The FASEB Journal [Internet]. 2011 Jun [cited 2025 Feb 10];25(6):1815. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3101037/
80. Ma LJ, Fogo AB. PAI-1 and kidney fibrosis. Front Biosci (Landmark Ed) [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2025 Feb 20];14(6):2028. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4848749/
81. Aksu U, Yaman OM, Guner I, Guntas G, Sonmez F, Tanriverdi G, et al. The Protective Effects of Thymosin-β-4 in a Rat Model of Ischemic Acute Kidney Injury. J Invest Surg [Internet]. 2021 [cited 2025 Feb 12];34(6):601–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31702404/
82. O'Brien SP, Smith M, Ling H, Phillips L, Weber W, Lydon J, et al. Glomerulopathy in the KK.Cg-Ay/J Mouse Reflects the Pathology of Diabetic Nephropathy. J Diabetes Res [Internet]. 2013 [cited 2025 Feb 13];2013:498925. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3655591/
83. Vasilopoulou E, Kolatsi-Joannou M, Lindenmeyer MT, White KE, Robson MG, Cohen CD, et al. Loss of endogenous thymosin β4 accelerates glomerular disease. Kidney Int. 2016 Nov;90(5):1056–70.
84. Yuan J, Shen Y, Yang X, Xie Y, Lin X, Zeng W, et al. Thymosin β4 alleviates renal fibrosis and tubular cell apoptosis through TGF-β pathway inhibition in UUO rat models. BMC Nephrol [Internet]. 2017 Oct 18 [cited 2025 Feb 13];18(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29047363/
85. Whaley-Connell AT, Sowers JR, Stevens LA, McFarlane SI, Shlipak MG, Norris KC, et al. CKD in the United States: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. American Journal of Kidney Diseases. 2008 Apr 1;51(4):S13–20.
86. Xu BJ, Shyr Y, Liang X, Ma LJ, Donnert EM, Roberts JD, et al. Proteomic patterns and prediction of glomerulosclerosis and its mechanisms. J Am Soc Nephrol [Internet]. 2005 [cited 2025 Mar 10];16(10):2967–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16079267/
87. Kalantar-Zadeh K, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-Inflammation Complex Syndrome in Dialysis Patients: Causes and Consequences. American Journal of Kidney Diseases [Internet]. 2003 [cited 2025 Mar 10];42(5):864–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14582032/
88. Lachowicz JI, Pichiri G, Piludu M, Fais S, Orrù G, Congiu T, et al. Thymosin β4 Is an Endogenous Iron Chelator and Molecular Switcher of Ferroptosis. Int J Mol Sci [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Mar 10];23(1):551. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8745404/