T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

HEMODİYALİZ HASTALARINDA SERUM TİMOZİN BETA-4'ÜN FRAİLİTE İNDEKSİ, KAS KİTLESİ VE NÜTRİSYONEL PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Özlem Menken

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

HEMODİYALİZ HASTALARINDA SERUM TİMOZİN BETA-4'ÜN FRAİLİTE İNDEKSİ, KAS KİTLESİ VE NÜTRİSYONEL PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Özlem Menken

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Serhat Karadağ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2025

TEŞEKKÜR

Tez sürecimin her aşamasında bilgi, birikim ve engin tecrübesiyle yolumu aydınlatan; tez konumun belirlenmesinden veri analizine, araştırma planlamasından yazım aşamasına kadar her adımda kıymetli zamanını ve emeğini benimle cömertçe paylaşan, akademik rehberliğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Serhat Karadağ'a en içten şükranlarımı sunarım.

Eğitim sürecim boyunca mesleki donanım kazanmamda katkı sağlayan, teorik ve pratik bilgileriyle yolumu aydınlatan, aynı zamanda ilk asistanları olmaktan onur duyduğumuz, mesleki gelişimime ve klinik bakış açıma önemli katkılarda bulunan değerli klinik hocam Doç. Dr. Mehmet Yamak'a gönülden teşekkür ederim.

İç hastalıkları alanındaki bakış açımı geliştirmeme vesile olan kıymetli hocalarım Prof. Dr. Esra Ataoğlu, Prof. Dr. Süleyman Ahbap, Uzm. Dr. Hikmet Feyizoğlu ve Uzm. Dr. Namık Yiğit'e teşekkürlerimi sunarım. Akademik ve kişisel olarak çok şey öğrendiğim değerli hocalarımın katkıları benim için çok kıymetlidir.

İç hastalıkları eğitimi sürecimde, farklı yan dallardaki bilgi ve tecrübeleriyle klinik yaklaşımımı zenginleştiren, akademik duruşları ve öğretici yaklaşımlarıyla bana değerli katkılarda bulunan Doç. Dr. Sami Uzun'a, Doç. Dr. Egemen Cebeci'ye, Uzm. Dr. Abdülkadir Çelik'e, Doç. Dr. Nurhan Demir'e, Uzm. Dr. Bilgehan Yüzbaşıoğlu'na, Uzm. Dr. Şule Yüzbaşıoğlu'na, Uzm. Dr. Nilay Ermantaş'a, Prof. Dr. Evrim Çakır'a ve Doç. Dr. Özlem Doğan'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca her zaman ulaşılabilir olan, bilgi ve deneyimlerini benimle cömertçe paylaşan değerli Uzm. Dr. Emre Hoca, Uzm. Dr. Ece Çiftçi Öztürk, Uzm. Dr. Seher İrem Şahin'e ve Uzm. Dr. Mehmet Çetin'e teşekkür ederim.

Eğitim sürecim boyunca özveriyle görevini yerine getiren Haseki İç Hastalıkları Kliniği'nin hemşire, personel ve sekreterlerine; tez çalışmama sağladığı bütçe desteği için Başhekimliğe ve ilgili idari birimlere teşekkür ederim.

Asistanlık yıllarımız boyunca birlikte birçok anı biriktirdiğimiz, her zaman karşılıklı destek içinde olduğumuz kıymetli eşkıdemlerim Dr. Kübra Ünlü, Dr. Nilsu

Kalaycı ve Dr. Cansu Altınok'a teşekkür ederim. Bu süreçte yollarımızın kesişmesinden dolayı kendimi çok şanslı hissediyorum. Bu sayede asistanlık sürecim çok daha keyifli ve unutulmaz hale geldi.

Asistanlık süreci boyunca birlikte büyüyüp, aynı yolda yürürken sevinçleri ve zorlukları paylaştığım en büyük destekçim olan Dr. Serkan Çakır'a sabrı, anlayışı ve varlığı için ayrıca teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım. Bu yolculuk boyunca beraber inşa ettiğimiz güven duygusu, bana güç ve huzur vermiş; süreci daha anlamlı kılmıştır.

Son olarak da hayatım boyunca attığım her adımda yanımda olduklarını hissettiren, varlıklarıyla bana güç veren, sevgileri, sabırları ve sarsılmaz destekleriyle yolumu aydınlatan canım ailem; annem, babam ve kardeşlerime verdikleri emek, gösterdikleri anlayış ve sonsuz sevgileri için ne kadar teşekkür etsem azdır. Varlığıyla kalbimi ısıtan, neşesiyle evime canlılık katan sevgili kedim Sirius'a kalpten teşekkür ederim. Varlığı, bu yolculuğu daha anlamlı ve keyifli kıldı. Bu yolculukta attığım her adımda onların izleri, duaları ve sevgisi vardı. Onlara sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özlem MENKEN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR v
TABLOLAR vii
ŞEKİLLER viii
ÖZET ix
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Son dönem böbrek hastalığı 3
2.1.1. Tanım ve sınıflama 3
2.1.2. Epidemiyoloji 4
2.1.3. Etiyoloji ve risk faktörleri 4
2.1.4. Patofizyoloji 5
2.2. Hemodiyaliz 7
2.2.1. Hemodiyaliz mekanizması 8
2.2.2. Hemodiyaliz başlama zamanı 8
2.2.3. Hemodiyaliz teknikleri ve farklı hemodiyaliz yöntemleri 9
2.2.4. Hemodiyaliz komplikasyonları 9
2.2.5. Hemodiyaliz hastalarında kırılganlık 13
2.2.6. Hemodiyaliz hastalarında kas kitlesinde azalma ve sarkopeni 15
2.2.7. Hemodiyaliz hastalarında beslenme 15
2.3. Timozin β4 16
2.3.1. Yapısal özellikler 17

2.3.2. Fonksiyonları 17
2.3.3. Tβ4'ün kalp üzerindeki etkileri 17
2.3.4. Tβ4'ün deri üzerindeki etkileri 18
2.3.5. Tβ4'ün karaciğer üzerindeki etkileri 18
2.3.6. Tβ4'ün böbrek üzerindeki etkileri 18
3.GEREÇ VE YÖNTEM 20
3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ 20
3.2. KATILIMCI SEÇİMİ 20
3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri 20
3.3. ÇALIŞMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ 21
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ 25
4. BULGULAR 26
5. TARTIŞMA 37
6. SONUÇ 39
7. KAYNAKLAR 40
8. ÖZGEÇMİŞ 50
9. EKLER 51

KISALTMALAR

BIA: Bioelectrical Impedance Analysis (Biyoelektriksel İmpedans Analizi)

BPH: Benign Prostat Hiperplazisi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CONUT: Controlling Nutritional Status Score (Beslenme Durumunun Kontrol Edilmesi Skoru)

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

CRP: C Reaktif Protein

DEXA: Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri

DM: Diyabetes Mellitus

EPC: Endotelyal Progenitör Hücre

ESS: Ekstrasellüler sıvı

FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü

GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı

HD: Hemodiyaliz

HT: Hipertansiyon

ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule 1 (Hücrelerarası Adhezyon Molekülü-1)

IL-6: İnterlökin-6

İSS: İntrasellüler sıvı

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı

KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Böbrek Hastalıkları Sonuçları Kalite Girişimi)

KFPB: Kısa Fiziksel Performans Bataryası

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

Kt/V: Dialysis Adequacy (Diyaliz Yeterliliği)

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme

Ort: Ortalama

PEW: Protein-Energy Wasting (Protein-Enerji Kaybı)

PTH: Parathormon

RRT: Renal Replasman Tedavileri

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SDBH: Son Dönem Böbrek Hastalığı

Tβ4: Human Thymosin Beta 4 (Timozin Beta-4)

TGF-β: Transforme edici büyüme faktör-beta

TNF-α: Tümör Nekrozis Faktör-α

TVS: Total vücut suyu

URR: Urea Reduction Ratio (Üre İndirgeme Oranı)

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLOLAR

Sayfa No

Tablo 1: HD hastalarında hospitalizasyon nedenleri..... 12

Tablo 2: Frailite (Kırılganlık) İndeksi..... 23

Tablo 3: CONUT Skoru..... 24

Tablo 4: Katılımcıların Demografik Özellikleri (n=78)..... 27

Tablo 5: Hastaların KBH Etiyolojileri ve Eşlik Eden Hastalıkları..... 28

Tablo 6: Çalışma Katılımcılarının Vücut Kompozisyon veriler..... 29

Tablo 7: Tüm Katılımcıların Biyokimyasal Değerleri..... 30

Tablo 8: Katılımcıların CONUT Skoru ve Frailite İndeksi Verileri..... 32

Tablo 9: Timozin Beta 4 Düzeyinin Non-Frail (< 3) Grubu ve Frail (≥3) Grubunda Karşılaştırılması..... 32

Tablo 10: Timozin Beta 4 Düzeyinin CONUT Skoru < 2 ve CONUT Skoru ≥ 2..... 32

Tablo 11: Timozin Beta 4 Düzeyinin Katılımcıların Demografik, Biyoimpedans ve Biyokimyasal Verileri Arasındaki Tek Değişkenli Korelasyon Analizleri..... 34

Tablo 12: Timozin Beta 4 Düzeyi ile İlgili Çok Değişkenli Analiz..... 36

ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil 1: 2024 KDIGO rehberine göre KBH sınıflandırması 3

Şekil 2: Hemodiyaliz ile ilişkili komplikasyonlar ve önemi 9

Şekil 3: Hemodiyaliz hastalarında kırılganlıkla ilişkili risk faktörleri 13

Şekil 4: Tβ4'ün rejenerasyon özelliği..... 19

ÖZET

Amaç: Hemodiyaliz hastalarında malnütrisyon ve kırılganlık sık görülen durumlardan olup morbidite ve mortallite ile ilişkilidir. Timozin β4 (Tβ4), hasarlı dokuların onarımı, inflamasyonun baskılanması ve hücresel yenilenme gibi birçok fizyolojik süreçte görev alan çok işlevli bir peptittir. Bu çalışmada, hemodiyaliz (HD) tedavisi almakta olan hastalarda serum Tβ4 düzeylerinin frailite (kırılganlık), kas kütlesi ve nutrisyonel durum ile ilişkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Tek merkezli kesitsel bu çalışmaya, 78 erişkin HD hastası dâhil edilmiştir. Kırılganlık değerlendirmesi frailite (kırılganlık) indeksiyle, vücut kompozisyonu Biyoelektriksel İmpedans Analizi (BIA) ile, beslenme durumu CONUT skoru ile belirlenmiş; serum Tβ4 düzeyleri ise ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. İstatistiksel analizler SPSS 28.0 for Windows programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Katılımcıların yaş ortalaması 56.6 ±16.5 yıl olup, %42.3'ü kadın, %57.7'si erkektir. Tβ4 düzeyleri ile kırılganlık indeksi (r=-0.284, p=0.012) ve yaş (r=-0.314, p=0.005) arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca Tβ4 düzeyleri, diyaliz süresi (r=0.284, p=0.012) ve Kt/V (r=0.228, p=0.047) ile pozitif korelasyon göstermiştir. Kas kütlesi, CRP, CONUT skoru ve diğer biyokimyasal parametrelerle Tβ4 düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çok değişkenli analizde ise yalnızca yaş (p=0.003) ve kırılganlık indeksi (p=0.042), Tβ4 düzeylerini bağımsız olarak etkileyen anlamlı değişkenler olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda, Tβ4 düzeyleri ile yaş ve kırılganlık arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Elde edilen bulgular, Tβ4'ün özellikle yaşlı ve kırılgan bireylerde biyobelirteç ya da potansiyel terapötik hedef olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Bu ilişkiyi daha iyi anlamak ve klinik uygulamaya taşıyabilmek için, daha geniş örneklemli ve prospektif çalışmalarla bu ilişki detaylandırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Timozin beta 4, Hemodiyaliz, Kırılganlık, Yaşlanma, Kas kütlesi, Biyobelirteç

ABSTRACT

Aim: Malnutrition and frailty are common conditions in hemodialysis (HD) patients and are associated with increased morbidity and mortality. Thymosin β4 (Tβ4) is a multifunctional peptide involved in various physiological processes such as tissue repair, suppression of inflammation, and cellular regeneration. This study aimed to evaluate the relationship between serum Tβ4 levels and frailty, muscle mass, and nutritional status in patients undergoing HD treatment.

Materials and Methods: This single-center cross-sectional study included 78 adult HD patients. Frailty was assessed using the Frailty Index; body composition was evaluated by Bioelectrical Impedance Analysis (BIA); nutritional status was determined using the CONUT score; and serum Tβ4 levels were measured using the ELISA method. Statistical analyses were performed using SPSS 28.0 for Windows.

Results: The mean age of participants was 56.6 ±16.5 years; 42.3% were female and 57.7% were male. A significant negative correlation was found between Tβ4 levels and both frailty index ($r = -0.284$, $p = 0.012$) and age ($r = -0.314$, $p = 0.005$). In addition, Tβ4 levels showed a positive correlation with dialysis duration ($r = 0.284$, $p = 0.012$) and Kt/V ($r = 0.228$, $p = 0.047$). No significant associations were observed between Tβ4 levels and muscle mass, CRP, CONUT score, or other biochemical parameters. In multivariate analysis, only age ($p = 0.003$) and frailty index ($p = 0.042$) were identified as independent predictors of Tβ4 levels.

Conclusion: In our study, we found a significant relationship between Tβ4 levels and both age and frailty. These findings suggest that Tβ4 may serve as a biomarker or a potential therapeutic target, particularly in elderly and frail individuals. To better understand this relationship and translate it into clinical practice, further prospective studies with larger sample sizes are needed.

Keywords: Thymosin beta 4, Hemodialysis, Frailty, Aging, Muscle mass, Biomarker

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbreklerin filtrasyon yeteneklerinin %15'in altına düşmesi ile karakterize olan son dönem böbrek hastalığı (SDBH) hipertansiyon, malnutrisyon, kemik-mineral hastalığı, nöropati ve yaşam kalitesinin azalması gibi çok sayıda komplikasyonla ilişkilidir. Tedavide sıvı ve diyet kısıtlamalarının yanı sıra hemodiyaliz (HD) gibi renal replasman tedavileri (RRT) yaşamı sürdürmede kritik öneme sahiptir (1). HD, fazla sıvı ve metabolik atıkların uzaklaştırılmasını sağlayarak elektrolit dengesini korur. HD başlama kararı yalnızca GFR düzeyine değil, üremi belirtileri, metabolik asidoz ve hiperkalemi gibi klinik bulgulara da dayanır (2). Ancak HD tedavisi, hipotansiyon, kas krampları ve diyalizer reaksiyonları gibi komplikasyonlar yaratabilir ve SDBH hastalarının sağ kalımı genel popülasyona göre daha düşüktür (3,4).

Kırılganlık, endojen ve ekzojen stres faktörlerine karşı savunmasızlıkla karakterize bir klinik durumdur ve genellikle yaşlı bireylerde görülür. Kas gücü, denge ve yürüme işlevlerinde azalma ile düşme, kırık ve mortalite riskini artırır. SDBH olmayan yaşlılarda kırılganlık oranı %10 civarındayken, HD hastalarında %60'ın üzerindedir (5).

HD hastalarında kırılganlık, üremi ve tedaviye bağlı farklı mekanizmalarla gelişen, çok faktörlü bir süreçtir. SDBH'nın standart tedavileri, kırılgan bireylerde daha az etkili olabilir veya durumu kötüleştirebilir. Diyetle yetersiz alım, sarkopeni gelişimine ve kırılganlığa yol açabilirken; beslenme düzenlemeleri fayda sağlayabilir. Üremi, inflamasyon, eşlik eden hastalıklar, ilaçlar ve bilişsel bozukluklar da kırılganlığı tetikleyebilir. Tıpkı genel popülasyonda olduğu gibi, SDBH hastalarında da kırılganlık düşme, hastane yatışı ve ölüm riskini artırır. Bu nedenle tedavi rehberlerinde kırılganlığın tanınması önerilmektedir (6–9).

Kırılganlık tanısında kilo kaybı, yorgunluk, güçsüzlük, yavaş yürüme ve azalmış fiziksel aktivite gibi ipuçları yol gösterici olsa da, benzer semptomlara neden olan birçok durum nedeniyle özel tanı araçları geliştirilmiştir. Kısa Performans Bataryası, Groningen Kırılganlık İndeksi, Klinik Kırılganlık Ölçeği ve Kırılganlık İndeksi gibi yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak bu araçların yürüyüş hızı veya kas kitlesi ölçümü gerektirmesi, hasta uyumuna ihtiyaç duyması ve zaman

alıcı olması gibi sınırlılıkları vardır. Bu nedenle SDBH hastaları için ideal kırılganlık belirteçleri hâlâ araştırılmaktadır (5).

Timozin β4 (Tβ4), anjiyogenez, hücre proliferasyonu, apoptozis ve inflamasyon gibi birçok fizyolojik ve patolojik süreçte rol oynayan çok işlevli bir peptittir. Hasarlı dokuların rejenerasyonu, anti-inflamatuvar etkisi, hücre ölümünü azaltması, skar dokusunu küçültmesi ve hücre farklılaşmasını desteklemesi başlıca fonksiyonlarıdır. Yara iyileşmesi, karaciğer fibrozisi ve çeşitli göz hastalıklarında etkinliği kanıtlanmıştır (10). Preklinik çalışmalarda Tβ4 eksikliğinin anjiyotensin II kaynaklı hipertansiyonda renal hasarı artırdığı gösterilmiştir (11). Glomerüler hastalıklarda podositleri koruyarak filtrasyonu desteklediği bildirilmektedir (12). Ayrıca, diyalizat sıvısında Tβ4 tespit edilmiş; böbrek fibrozisi ve sistemik inflamasyonla ilişkili olduğu belirtilmiştir (13). Periton diyalizi hastalarında ise yüksek Tβ4 seviyeleri daha iyi nutrisyon ve düşük inflamasyonla bağlantılı bulunmuştur (14). Ancak kırılganlıkla ilişkisi henüz incelenmemiştir.

Tβ4'ün inflamasyon ve nutrisyon üzerindeki etkilerini bildiren sonuçlar dikkate alınarak, çalışmamızda HD tedavisi altındaki hastalarda Tβ4 seviyelerinin ölçülerek, kırılganlık, kas kitlesi ve beslenme durumuyla ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SON DÖNEM BÖBREK HASTALIĞI

2.1.1. Tanım ve sınıflama

Kronik böbrek hastalığı (KBH) üç aydan uzun süreli böbrek fonksiyonlarının kaybı (GFR<60 ml/dk/1.73m^2) veya böbrek hasarı belirteçlerinin varlığı (albumin/kreatinin oranı>30mg/g veya ultrasonografik anormallikler) şeklinde tanımlanmaktadır. Başlıca hipertansiyon ve diyabet nedeniyle gelişen KBH asemptomatik doğası ve albuminüri testlerinin yaygınlaşmaması nedeniyle çoğu zaman fark edilmemektedir (15). KDIGO 2024 rehberlerinde KBH; GFR ve albumin kategorilerine göre sınıflandırılmıştır (16):

KDIGO: GFR ve albuminüri kategorilerine göre KBH prognozu

GFR kategorileri (ml /dk/1,73m2)				Persistan albuminüri kategorileri		
				A1	A2	A3
				Normal-hafif artmış	Orta derecede artmış	Ciddi artmış
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
	G1	Normal veya yüksek	≥90			
	G2	Hafif azalmış	60–89			
	G3a	Hafif-orta derecede azalmış	45–59			
	G3b	Orta-ağır derecede azalmış	30–44			
	G4	Ağır derecede azalmış	15–29			
	G5	Böbrek yetmezliği	<15			

Yeşil; düşük risk (diğer böbrek hastalığı göstergeleri yoksa KBH yoktur, Sarı; orta dereceli risk, Turuncu; yüksek risk, Kırmızı; çok yüksek risk

Şekil 1: 2024 KDIGO rehberine göre KBH sınıflandırması

Son dönem böbrek hastalığı (SDBH) GFR'nin 15 ml/dk/1,73m^2'nin altına düşmesidir. Bu hastalar RRT olmadan büyük risk altındadır. Hastaların yaşam kalitesini etkilemesinin yanında yaşam süresini de kısaltmaktadır (17).

2.1.2. Epidemiyoloji

Türk Nefroloji Derneği'nin CREDIT çalışmasında, 23 ilde taranan 10.748 kişide KBH prevalansı %15,7 bulunmuş; Türkiye'de yaklaşık 9 milyon KBH hastası olduğu, SDBH sıklığının ise %0,2 olduğu belirlenmiştir (18). Gelişmiş ülkelerde KBH sıklığı %15'e ulaşmakta, kadınlarda, 65 yaş üstü bireylerde ve bazı etnik gruplarda (siyahiler, hispanikler) daha yaygın görülmektedir. En sık nedenler hipertansiyon, diyabet, glomerüler ve kistik böbrek hastalıklarıdır. Hastaların %90'ından fazlası hastalığının farkında değildir; ileri evre hastalarda bile üçte biri tanı almamaktadır (19).

Türkiye'de Ulusal Böbrek Kayıt Sistemi ile tüm SDBH hastaları takip edilmektedir. 2005'te SDBH sayısı 491/1.000.000 iken, 2016'da yaklaşık iki kat artarak 933/1.000.000'a çıkmıştır. Aynı yıl, RRT altındaki hasta sayısı 75.000 olarak bildirilmiş ve sağlık harcamalarının yaklaşık %5'i bu hastalara ayrılmıştır (20).

Dünya genelinde diyaliz hastalarının yaklaşık %90'ı hemodiyaliz (HD) tedavisi almaktadır. Düşük ve orta gelirli ülkelerde HD'ye erişim sınırlı olsa da artış eğilimindedir. Diyabet ve hipertansiyonun artması ve sosyoekonomik gelişim bu eğilime katkıda bulunmaktadır. HD'nin yaşam süresini uzatması, ekonomik yükün de artmasına neden olmaktadır (21).

2.1.3. Etiyoloji ve risk faktörleri

Kronik böbrek hastalığı (KBH), böbrek fonksiyonlarının aşamalı kaybı ile karakterizedir ve çeşitli risk faktörleri altında hızla ilerleyebilir. Kalıtsal özellikler, yaş, cinsiyet, etnik köken, coğrafi lokalizasyon ve sosyoekonomik statü gibi değiştirilemeyen faktörler, hastalığın seyrinde önemli rol oynamaktadır. Düşük sosyoekonomik düzeyde sağlık hizmetine erişimin kısıtlı olması KBH ve son dönem böbrek hastalığı (SDBH) riskini artırırken, Afrikalı Amerikalılar ve İspanyollarda SDBH riski, beyazlara kıyasla daha yüksektir; bu durum APOL1 genine bağlanmaktadır (22–24).

Hipertansiyon, kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon gibi kardiyovasküler hastalıklar modifiye edilebilir risk faktörlerindendir. Hipertansiyon böbrek damarlarına zarar vererek, kalp yetmezliği ve atriyal fibrilasyon ise böbrek kan akımını azaltarak KBH progresyonunu hızlandırmaktadır. Bu faktörlerin kontrolü SDBH riskini azaltmaktadır (25,26).

Sigara, sağlıksız beslenme, fiziksel inaktivite ve bazı farmakolojik ajanlar diğer modifiye edilebilir risk faktörleridir. Sigara ve yüksek sodyumlu diyetler, hipertansiyon ve renal fonksiyon bozulmasına yol açabilir (27,28). Ayrıca, akut böbrek hasarı ve renal fibrozis, KBH'nin ilerlemesine ve SDBH riskinin artmasına neden olmaktadır (26).

2.1.4. Patofizyoloji

Çoğu kronik böbrek hastalığının ortak patolojik bulgusu renal fibrozistir. Renal fibrozis; kronik ve sürekli devam eden bir hasardan sonra böbrek dokusunun başarısız iyileşmesini ifade etmektedir. Genellikle glomerulosklerozis, tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis ile karakterizedir. Glomerüloskleroz, endotel hücre hasarı, podosit yıkımı ve mezangial hücrelerin kontrolsüz proliferasyonu ile ortaya çıkar. Bu süreçte hipertansiyon, sigara kullanımı ve lipid metabolizması bozuklukları gibi faktörler önemli rol oynar. Endotel aktivasyonu, inflamatuar yanıtın başlamasına neden olur; makrofajlar ve köpük hücreler aktive olurken, çeşitli büyüme faktörleri (dönüştürücü büyüme faktörü beta 1, trombosit kaynaklı büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, tümör nekrozis faktörü ve interferon gama) mezangial hücrelerin olgunlaşmamış formlarına dönüşümünü uyararak ekstraselüler matriks birikimini artırır. Tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis, böbrek fonksiyon kaybıyla doğrudan ilişkilidir. Tübüler epitel hücreleri, anormal filtrelenen proteinler ve inflamatuar uyaranlar aracılığıyla reaktif oksijen türevleri ve kemokin üretimine yönlendirilir. Bu süreç, interstisyel dokuda inflamatuar hücre göçünü ve miyofibroblast aktivasyonunu teşvik eder. Fibrozis ilerledikçe, tübüler hücreler rejeneratif kapasitelerini kaybederek apoptoza uğrar ve işlevsel bütünlük bozulur. Böbrekler yüksek metabolik aktiviteye ve oksijen ihtiyacına sahip organlardır. Hastalığın erken evrelerinde, interstisyel kılcal damar geçirgenliğinin artması, plazma proteinlerinin dokuya sızmasına ve inflamatuar sürecin başlamasına neden olur. Kılcal damar yoğunluğunun azalmasıyla birlikte gelişen doku hipoksisi, matriks proteinlerinin yıkımında görev alan hücrelerin işlevini bozar. Sonuç olarak kollajen ve diğer yapısal proteinlerin birikimi artar. Bu fibrotik değişikliklerin yaygınlığı, böbrek işlevlerinin azalması ve hastalığın ilerleyişi ile doğrudan ilişkilidir (29).

İnflamasyon

Böbrek fonksiyonlarının bozulmasının önemli bir nedeni inflamasyondur. KBH enfeksiyon, üremi veya doku iskemisi nedeniyle proinflamatuvar bir çevre oluşturmaktadır. İmmün sistemde izlenen fonksiyonel bozukluğa düşük şiddetli inflamasyon eşlik etmektedir. Hipertansiyon, diyabet, iskemi veya toksik ajanlarla ortaya çıkan tüm KBH hastalarında inflamatuvar seviye artış göstermektedir. KBH, tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuar sitokin düzeylerinde belirgin bir artışla karakterizedir ve bu artış GFR'deki düşüşle ters orantılıdır. IL-6 seviyeleri aynı zamanda KBH hastalarında prognozla yakından ilişkilidir (30,31).

Böbrek hücreleri ile bağışıklık hücrelerinin etkileşimi, Toll-like ve Nod benzeri reseptörlerin aktivasyonu yoluyla inflamasyonu ve hücre ölümünü kontrol eden inflamazomların KBH patogenezinde önemli rol oynamasına neden olur (32).

Oksidatif stres

Oksidatif stres çeşitli inflamatuvar yolakların aktivasyonu aracılığıyla immün fonksiyonları etkileyerek KBH patogenezine katkıda bulunmaktadır. Hipertansiyon, KBH progresyonu, metabolik sendrom ve insülin direnci kronik inflamasyonun neden olduğu pro-oksidatif stres ile yakından ilişkilidir. Oksidatif stres anti-oksidan mekanizmaların bozulması veya aşılması sonucunda reaktif oksijen ürünlerinin artmasıyla karakterizedir. Reaktif oksijen ürünleri redoks reaksiyonlarına karşı böbreği savunmasız bırakarak böbreğin fizyolojik fonksiyonlarını etkilemektedir (33).

Endotel disfonksiyonu

Böbreklerin inflamasyonuna endotel disfonksiyonu, glomerüler ve tübüler epitel hücrelerinin aktivasyonu eşlik etmektedir, bunun sonucunda inflamasyon molekülleri salınır ve bağışıklık hücrelerini hasarlı olan böbreklere daha fazla çeker. KBH'da endotel disfonksiyonunun yakın zamanda tanımlanan bir diğer mekanizması ise genellikle diabetes mellitus ve obezite gibi metabolik bozuklukların bir arada bulunmasıyla ortaya çıkan lipid metabolizması profilindeki değişiklikten kaynaklanmaktadır. Hastalığın erken evrelerinde izlenen ve giderek şiddetlenen

dislipidemi lipoprotein, lipolitik enzimler ve lipoprotein reseptörlerinde kalitatif ve kantitatif değişimlere yol açarak KBH patogenezine katkıda bulunmaktadır (34).

Üremik toksinler

Renal fonksiyonların bozulmasıyla birlikte böbreklerden atılması gereken üremik toksinler birikmeye başlamaktadır. Hastalığın son aşamasında bu fenomen üremik sendrom olarak isimlendirilmektedir ve sarkopeni, kemik-mineral bozukluğu, anemi ve insülin direnciyle ilişkilidir. Üremik toksinler TNF-α ve IL-6 seviyesini arttırarak inflamatuvar bir ortam oluşturur. Üremik toksinlerle birlikte oksidatif stresin artması KBH progresyonunu hızlandırmaktadır (35).

Adipoz doku

Adipoz doku insülin sensitivitesi ve enerji rezervlerine bağlı olarak sürekli bir dinamik döngü içerisindedir. Enerji sarfiyatı ve inflamasyon arasındaki dengenin kurulmasında önemli rol oynamaktadır. Adipoz doku tarafından üretilen adipokinler iştah regülasyonu, inflamasyon ve glukoz metabolizmasında görevlidir ve bu adipokin seviyeleri KBH hastalarında belirgin şekilde değişmiştir. Obeziteyle KBH arasındaki ilişkide adipokinlerde izlenen değişim sorumlu tutulmaktadır (36).

Bağırsak-böbrek aksı

Bağırsak mikrobiyotası normal fizyolojide metabolik ve immün fonksiyonları desteklerken, kronik böbrek hastalığında dengesinin bozulması patogenezde rol oynar. Renal fonksiyon kaybı, bağırsak içeriğini değiştirerek zararlı bakterilerin artışına ve üremik toksinlerin oluşumuna neden olur. Bu durum, yararlı bakteri türlerinde azalma ile karakterizedir. Mikrobiyotada meydana gelen bu değişim proteolitik metabolizmanın artışına ve üremik toksinlerin açığa çıkmasına neden olmaktadır (37).

2.2. HEMODIYALIZ

Kandan atıkların ve ekstra suyun uzaklaştırılması diyaliz olarak isimlendirilmektedir. Böbrek yetmezliği olgularında renal fonksiyonların yerini almaktadır. Diyaliz kaybedilen böbreklerin işlevlerini tam olarak yerine

getirememektedir, ancak bir dereceye kadar difüzyon ve ultrafiltrasyon yoluyla böbrek faaliyetlerini yönetmektedir. Sıklıkla SDBH hastalarında (GFR 15 ml/dk/1,73m2 altına düştüğünde) uygulanmaktadır. Diyaliz başlıca üç yöntemle uygulanmaktadır: Hemodiyaliz (HD), periton diyalizi ve sürekli RRT (38).

2.2.1. Hemodiyaliz mekanizması

Hemodiyalizde atıklar ve fazla su, diyalizör adı verilen ve yarı geçirgen bir membran içeren harici bir filtre kullanılarak uzaklaştırılır. Atıkların ayrılması, kan akışının bir yönde ve diyalizör sıvısının ters yönde olduğu ters akımlı bir akış gradyanı oluşturularak yapılır. Diyalizde yer alan temel prensip, çözünen partiküllerin yarı geçirgen bir membran boyunca hareketi veya difüzyonudur (4).

2.2.2. Hemodiyaliz başlama zamanı

HD kararında sadece GFR değil, aynı zamanda hastanın semptomları, bulguları, yaşam kalitesi, tercihleri ve laboratuvar anormallikleri dikkate alınmaktadır. 2024 KDIGO (Böbrek Hastalıkları Global Sonuçları Geliştirme) rehberlerinde aşağıdaki bulgulardan bir veya daha fazlası varlığında HD başlanması önerilmektedir (16):

- Böbrek yetmezliğine işaret eden semptom ve bulgular (üremiye işaret eden nörolojik bulgular, perikardit, anoreksiya, dirençli asid-baz veya elektrolit anormalliği, dirençli kaşıntı, serozit vb.)
- Kontrol edilemeyen volüm durumu ve hipotansiyon
- Diyetle kontrol edilemeyen, progresif olarak kötüleşen nutrisyonel durum veya kognitif bozukluk

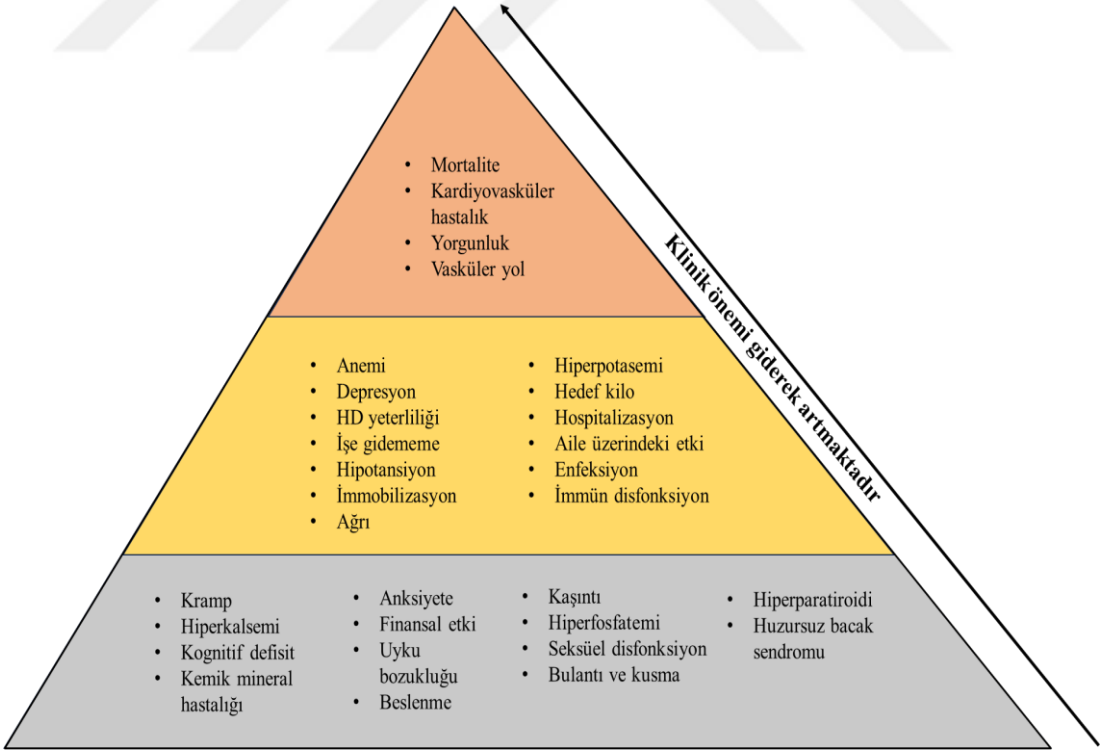
Bu bulgular sıklıkla GFR seviyesi 5-10 ml/dk/1,73 m2'nin altında ortaya çıktığı, ancak istisnai durumların olduğu belirtilmiştir. GFR seviyesi 15-20 ml/dl/1,73 m2 altına düştüğünde veya 2 yıllık böbrek nakli riski %40'tan fazla olan yetişkinlerde önleyici böbrek naklinin ve/veya diyaliz için vasküler yolun planlanması gerektiği ifade edilmiştir (16).

2.2.3. Hemodiyaliz teknikleri ve farklı hemodiyaliz yöntemleri

Konvansiyonel HD en sık kullanılan yöntem olmakla birlikte, yoğun HD protokollerinin de yeterlilik sağladığı bildirilmiş ancak rutin kullanım için daha fazla kanıt gerektiği vurgulanmıştır (39,40).

2.2.4. Hemodiyaliz komplikasyonları

HD teknolojisinde önemli gelişmeler yaşanmasına rağmen, HD böbreklerin görevini tam olarak yerine getirememekte ve çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır. HD tedavisi altındaki hastaların yaklaşık üçte ikisi kardiyovasküler hastalıklardan etkilenmektedir ve mortalitenin başlıca nedenini oluşturmaktadır. HD tedavisi altındaki hastaların mortalitesi belirli kanser tiplerinin üzerindedir. Aynı zamanda HD belirgin akut ve kronik semptomlara neden olarak hastaların yaşam kalitesini azaltmaktadır. Hastaların yaşam kalitesinin arttırılması ve HD ile ilişkili sağlık harcamalarının minimum seviyede tutulması için hastaların yakın takibi önemlidir. Şekil 2'de HD ile ilişkili komplikasyonlar özetlenmiştir (41).



Şekil 2: Hemodiyaliz ile ilişkili komplikasyonlar ve önemi

Mortalite

Hemodiyaliz hastalarında, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş kontrollere göre mortalite oranları yüksektir. Periton diyalizi ile hemodiyaliz arasında genel mortalite açısından fark bildirilmemekle birlikte, erken dönemde periton diyalizinin avantajlı olabileceği öne sürülmektedir. Tedavinin ilk 90 gününde mortalite en yüksek düzeydedir. Yüksek gelirli ülkelerde hemodiyalize bağlı mortalite azalırken, düşük gelirli ülkelerdeki veriler yetersizdir. Ülkelere göre bir yıllık sağ kalım oranları Japonya'da %93, Avrupa'da %84, İran'da %65, Peru'da ise %38'dir (41).

Kardiyovasküler hastalıklar

Hemodiyaliz hastalarının %60–70'inde kardiyovasküler komplikasyonlar görülmekte ve mortalitenin büyük kısmından sorumlu tutulmaktadır. En sık ölüm nedeni ani kardiyak ölümdür; bu durum, semptom başlangıcından sonraki bir saat içinde gerçekleşen kardiyak kaynaklı ölümler olarak tanımlanır. Hemodiyaliz hastalarında periton diyalizine kıyasla daha sık izlenir ve genellikle intradiyalitik hipotansiyon ile elektrolit dengesizliklerine bağlı aritmilerle ilişkilidir. Seanslar arası sürenin uzaması riski artırmaktadır (42,43).

Vasküler giriş kaynaklı komplikasyonlar

HD tedavisi altındaki hastaların yaklaşık üçte biri vasküler giriş kaynaklı komplikasyonlar nedeniyle hospitalize edilmektedir. Santral venöz kateterler arteriyovenöz fistüllere kıyasla daha yüksek komplikasyon riskine sahiptir. Diyaliz kateterlerinde enfeksiyon, tromboz, obstrüksiyon, maliyet ve hospitalizasyon oranları olgun fistüllerden ve arteriyovenöz greftlerden daha yüksektir (44).

Enfeksiyon

Hemodiyaliz hastaları enfeksiyonlara karşı genel popülasyona göre daha yatkındır. En sık görülen enfeksiyonlar vasküler giriş kaynaklı olup, etkenler arasında Staphylococcus aureus, koagülaz-negatif stafilokoklar ve enterokoklar yer almaktadır (45). Ayrıca hepatit B, hepatit C ve HIV gibi kan yoluyla bulaşan virüs enfeksiyonlarına yatkınlık artmıştır (46). Solunum yolu enfeksiyonları da sık

görülmekte olup, pnömoni insidansı yaklaşık 21 epizot/100 hasta-yıl olarak bildirilmektedir; bu olguların çoğu hospitalizasyon gerektirmekte ve mortalite oranı %10'a yaklaşmaktadır (47). Enfeksiyon riskini azaltmak için arteriyovenöz fistül açılmasının geciktirilmemesi, özel konnektör ve uygun profilaksi kullanımı, giriş yerlerinin dezenfeksiyonu ve gerekli aşıların yapılması önerilmektedir (41).

Hospitalizasyon

HD tedavisi altındaki SDBH kardiyovasküler olaylar, enfeksiyon, vasküler ve diğer nedenlerden ötürü daha sık hospitalize edilmektedir. Taburcu edilen hastalarda ilk 30 günlük mortalite oranları ve tekrar hospitalizasyon sıklığı yüksek seyretmektedir. Tablo 1de HD hastalarında hospitalizasyonla ilişkili nedenler özetlenmiştir (41):

Tablo 1: HD hastalarında hospitalizasyon nedenleri

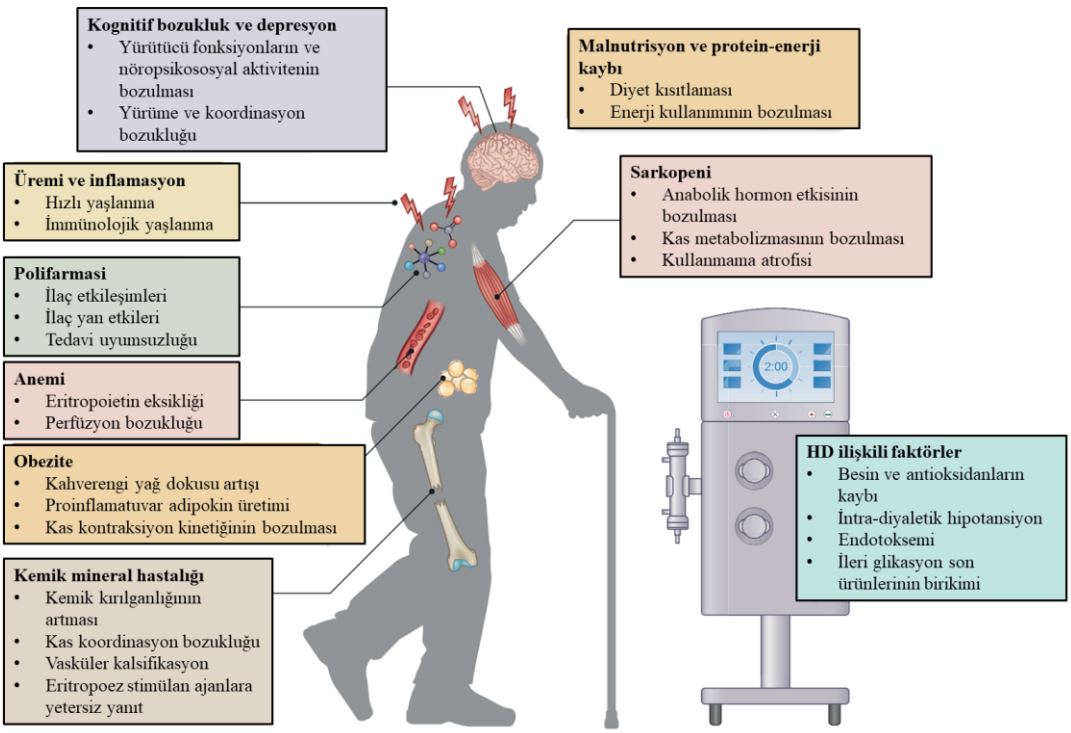
Beslenme ve inflamasyon	**Komorbiditeler**
Düşük vücut kitle indeksi Hipofosfatemi Hiponatremi Hipoalbuminemi Anemi Kötü beslenme veya malnutrsiyon İştah azalması Hiperkalemi	Yüksek komorbidite yükü Tip 2 diyabet Kardiyovasküler hastalıklar Periferik vasküler hastalık Serebrovasküler hastalık Kanser Kronik obstrüktif akciğer hastalığı Hepatit C Kırılganlık Sigara
Demografik faktörler	**Psikososyal faktörler**
Düşük sağlık okuryazarlığı Etnik azınlık İleri yaş	Depresyon Anksiyete Düşük sosyal destek Düşük öz yeterlilik
HD merkezleri ile ilişkili faktörler	**Diğerleri**
Vasküler yol için santral venöz kateter Hasta/personel oranının yüksek olması Tedaviye uyumsuzluk	İnter-diyaletik kilo alımının fazla olması Hospitalizasyon öyküsü Bakım merkezinde yaşamak

Kognitif bozukluk

Beyin dokusu da böbrekler gibi sürekli yüksek perfüzyona ihtiyaç duyar; bu nedenle hemodiyaliz hastalarında dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerde bozulma sık görülür. Kognitif bozukluk prevalansı %50'ye ulaşmakta olup, diyabetes mellitus, hipertansiyon, inme, sigara ve uyku bozuklukları gibi faktörlerle ilişkilidir. Bu nedenle hastaların taranması önerilmekte; tedavi seçenekleri arasında eritropoietin, egzersiz, diyaliz sıklığının ayarlanması, soğuk diyalizat kullanımı ve kognitif stimülasyon yer almaktadır (48).

2.2.5. Hemodiyaliz hastalarında kırılganlık

Fiziksel sağlıkta azalmayla karakterize olan kırılganlık hastaları olumsuz sonuçlara yatkın kılmaktadır. HD tedavisi altındaki hastaların %30-80'ini etkilemektedir. KBH'ın erken evrelerinde ise sıklığı %15'in altındadır. Kırılganlık tanısı için çok sayıda yöntem geliştirilmiştir, ancak tanı yönteminden bağımsız olarak kırılganlık düşme, kırık, hospitalizasyon, kardiyovasküler olaylar ve mortalite riskini arttırmaktadır. Yaş, sarkopeni, obezite, inflamasyon, oksidatif stres gibi risk faktörleri genel popülasyonda kırılganlıkla ilişkilendirilmiştir. Ancak KBH hastalarında üremi, kemik mineral hastalığı ve KBH progresyonu ve HD tedavisi spesifik risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Şekil 3'te HD hastalarında kırılganlıkla ilişkili risk faktörleri özetlenmiştir (49).



Şekil 3: Hemodiyaliz hastalarında kırılganlıkla ilişkili risk faktörleri

Kırılganlık, HD, üremik ve metabolik nedenlerle kas protein yıkımının artması, kas protein sentezinin azalması, kemik kırılganlığı ve protein enerji kaybının artışı ile oluşur. KBH ilişkili kemik hastalığı kırılganlıkta önemli rol oynar; fosfat birikimi osteoblast ve osteoklastlara zarar vererek miyositlerde kalsiyum birikimine yol açar ve kas oluşumunu engeller. Miyojenezis azalınca yürüme, denge ve düşme riski artar

(50). HD ile kırılganlık arasındaki ilişki tam olarak açıklanamamıştır. HD'nin erken dönemlerinde fiziksel fonksiyon kaybı görülür; intradiyalitik hipotansiyon gibi komplikasyonlar sinir sistemi hasarına neden olabilir. Ayrıca uzun süreli HD, aminoasit ve protein kaybı nedeniyle malnutrisyona yol açar; yanlış diyalizat kullanımı bu süreci hızlandırabilir. Periton diyalizinde de günlük 5-15 g protein kaybı yaşanır (51). Kırılganlık, yaşa bağlı moleküler hasar ve hücresel yaşlanma nedeniyle yaşlılarda daha sık görülürken, üremi ve metabolik asidozun neden olduğu immünolojik yaşlanma onarıcı mekanizmaların bozulmasına, otofajinin azalmasına ve inflamasyonun artmasına yol açmaktadır (52).

Kırılganlık tanısı için yaşlılarda kapsamlı geriatrik değerlendirme önerilmekle birlikte klinikte kullanımı zordur (53). Bu nedenle Fried fenotip, KFPB Testi, FRAIL ve diğer ölçekler geliştirilmiştir (54). FRAIL ölçeği yorgunluk, direnç, kilo kaybı ve hastalık varlığı gibi beş bileşeni değerlendirir ve kolay uygulanabilirliği ile yaygın kullanılır (55). Fried fenotipi kırılganlık tanısında yaygın olsa da zaman alıcıdır; modifiye hali olan KFPB ise daha basit ve alt ekstremite fonksiyonlarına odaklansa da el kavrama gücünü göz önünde bulundurmamaktadır (56).

HD hastalarında kırılganlığın tedavisi yoktur; multidisipliner yaklaşım önemlidir. Değiştirilebilir faktörler araştırılarak fiziksel, psikososyal ve çevresel destek sağlanmalıdır. Protein açısından zengin ve kişiye özel diyet planları önerilir. Uluslararası Renal Nutrisyon ve Metabolizma Derneği, HD hastalarında 1,2 g/kg protein ve 30-35 kcal/kg enerji alımını tavsiye eder; protein enerji kaybı olanlarda oral takviye ve egzersiz faydalıdır (57).

Kırılganlıkla birlikte görülen mobilite kısıtlılıkları sosyal katılımı azaltır. Düzenli egzersiz kardiyovasküler fonksiyonu korur, kas gücünü artırır, inflamasyonu azaltır ve kemik kaybını yavaşlatır (58). Egzersizle birlikte kognitif rehabilitasyon fonksiyonelliği korumada etkilidir (59).

Polifarmasi kırılganlığı artırdığı için ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır (60). Komorbiditeleri çok olan yaşlıların bakımı zorlaşır; sosyal destek eksikliği interdiyalitik kilo alımı, hiperkalemi ve HD seanslarının erken bitirilme riskini yükseltir (61).

2.2.6. Hemodiyaliz hastalarında kas kitlesinde azalma ve sarkopeni

Sarkopeni, başlangıçta yaşa bağlı iskelet kası kaybı olarak tanımlanırken, günümüzde kas kitlesine ek olarak kas gücü ve performansındaki progresif azalma ile karakterize kas-iskelet sistemi hastalığı olarak kabul edilmektedir. Kronik böbrek hastalığı, yaşlanmayı hızlandırarak fiziksel fonksiyonlarda azalmaya ve sarkopeni riskinde artışa yol açar; bu risk özellikle hemodiyaliz hastalarında daha yüksektir (62). KBH evresi ilerledikçe sarkopeni prevalansı %4-42 arasında değişmektedir (63). İskelet kasının homeostazisi, hipertrofi ve rejenerasyon arasındaki dengeye dayanır; yaşlanma bu dengeyi bozarak kas proteinlerinin anabolizması ile katabolizması arasındaki dengesizliğe neden olur. Özellikle tip II kas liflerinde miyofibril sayısı ve çapında azalma, yağ infiltrasyonu ve uyaran hücre sayısında düşüş gözlenir. Bu süreçte mitokondriyal bozulma ve kas-adipoz doku ilişkileri kas kaybında rol oynar (64,65).
Kas kitlesi ölçümünde DEXA, biyoelektriksel impedans analizi (BIA), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) yöntemleri kullanılır. BIA pratik olmakla birlikte cihaz ve popülasyona bağlı farklılıklar nedeniyle standartlaşmamıştır. BT ve MR daha çok araştırma amaçlıdır. Apendiküler kas kitlesi ölçümü cinsiyete göre eşik değerlerle değerlendirilir (66-69).

Sarkopeni ayırıcı tanısında malnutrisyon, kaşeksi ve kırılganlık dikkate alınmalı; kas kitlesi azalırken kas gücünün korunması malnutrisyonu, ağır kas kaybı ve inflamasyon ise kaşeksiyi işaret eder (71,72).

Sarkopeni tedavisinde fiziksel aktivite temel yer tutar. Direnç egzersizleri kas kütlesi, güç ve dengeyi iyileştirirken, bu tedaviye eklenen yüksek protein, uzun zincirli poliansatüre yağ asitleri, antioksidanlar ve vitamin D içeren beslenme müdahaleleri tedavi etkinliğini artırır. Malnutrisyon durumunda protein takviyeleri önerilir (73-77).

2.2.7. Hemodiyaliz hastalarında beslenme

Hemodiyaliz (HD) hastalarında beslenme tedavi sürecinin kritik bir parçasıdır. Kronik böbrek hastalığı (KBH), özellikle ileri evrelerinde metabolik ve nutrisyonel bozukluklara yol açmakta ve bu durum protein enerji kaybı (PEW) olarak adlandırılmaktadır. Nutrisyonel bozukluklar HD hastalarının %20-60'ını etkiler ve PEW, hastanede kalış süresi ile mortaliteyi artırmaktadır. Bu nedenle HD hastalarında nutrisyonel durumun düzenli değerlendirilmesi önemlidir (78).

Nutrisyonel değerlendirme serum albumin, vücut ağırlığı ve Subjektif Global Değerlendirme ile 1-3 aylık periyotlarda yapılmalıdır. PEW tanısında en sık serum albumin takibi kullanılır; sürekli 0.3 mg/dl'den fazla azalma nutrisyonel müdahale gerektirir (79).

PEW gelişiminde protein yıkımının artışı ve sentezinin azalması temel mekanizmadır. KBH'de inflamasyonun rolü büyüktür; üremik toksinler, oksidatif stres, insülin direnci, komorbiditeler ve HD'ye bağlı komplikasyonlar inflamasyonu artırır. Proinflamatuvar sitokinler (özellikle IL-6) kas katabolizmasını tetiklerken, IL-1 ve TNF-α anoreksiyi artırarak iştahı azaltır (78).

PEW risk faktörleri şunlardır:

- Diyalizle ilgili: biyo-uyumsuz malzemeler, yetersiz HD dozu, intradiyalitik nutrient kaybı, artan enerji tüketimi
- Yetersiz beslenme
- Diğer faktörler: komorbiditeler, inflamasyon, insülin direnci, metabolik/hormonal bozukluklar, sık hospitalizasyon

PEW riskli hastalar için kompleks bir tedavi gereklidir. Günlük protein alımı 1,2-1,4 g/kg, kalori alımı ise 30-35 kcal/kg olmalıdır. Ayrıca yeterli HD dozu sağlanmalı, metabolik asidoz ve enfeksiyonlar tedavi edilmeli, komorbiditeler kontrol altına alınmalıdır. Nutrisyonel takviyeler mümkünse oral yoldan uygulanmalı, HD sırasında verilen takviyeler kısa ve uzun vadede fayda sağlamaktadır. Oral/enteral beslenme, enerji ve protein alımını artırmakta, serum albumin seviyelerini yükseltmektedir (80).

2.3. TIMOZIN B4

Beta-timozinler, memelilerden ekinodermlere kadar birçok türde bulunan, yapısal olarak benzer ve evrimsel olarak korunmuş aminoasit dizilerinden oluşan bir protein ailesidir. Bu ailenin insanlarda bulunan üyeleri arasında timozin β4 (Tβ4), timozin β10 ve timozin β15 yer almaktadır. Her biri 43-44 aminoasit kalıntısından oluşsa da, bu üç asidik polipeptit farklı gen ürünlerinden sentezlendiği için biyokimyasal yapı ve işlev açısından farklılık göstermektedir (81,82).

2.3.1. Yapısal özellikler

Tβ4, ilk kez 1981'de Low ve Goldstein tarafından timüsten izole edilmiştir. 4964,5 Da molekül ağırlığına sahip, asidik bir tritetrakonpeptiddir. Farklı dokulardan da izole edilmesi, Tβ4'ün beta-timozin ailesinin başlıca üyesi olduğunu ve hücre iskeleti dinamiklerinde önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Ribozomal biyosentezi, tipik bir sinyal peptidi içermemekle birlikte, tüm beta-timozinlerde bulunan asetillenmiş metiyonil kalıntı ile başlar. 41–45 aminoasitlik zincirinin %20'si pozitif, %25'i negatif yüklü olup, bu dağılım izoelektrik noktaları ve dolayısıyla suda çözünürlüğünü belirlemektedir (10).

2.3.2. Fonksiyonları

Tβ4'ün ilk dört aminoasidi anti-inflamatuvar ve anti-fibrotik etkilere sahipken, 1–15. aminoasitleri apoptozu inhibe ederek hücresel hasarı azaltır. 17–23. aminoasitler ise anjiyogenez ve kıl folikülü büyümesini destekler (82). Tβ4, endotelyal progenitör hücrelerin (EPC) canlılığını artırarak kapiller benzeri yapılar, hücre çoğalması ve göçünü teşvik eder (83). Ayrıca VEGF ekspresyonunu artırarak anjiyogenezi destekler (84). Tβ4'ün hücre proliferasyonu ve hücre döngüsü üzerinde de etkisi vardır; intestinal epitelyal hücrelerde baskılanması proliferasyonu azaltmakta ve G0/G1 fazındaki hücre sayısını düşürmektedir (85). Tβ4 türevi olan N-asetil-eritritosil-lizil prolin, hipokampusta nöron rejenerasyonunu artırmaktadır (86) ve mezenkimal kök hücre proliferasyonunu da desteklemektedir (87). Hayvan modellerinde Tβ4 tedavisi, TGF-β aracılığıyla tübüler epitelyal apoptozu yavaşlatmakta, nükleus pulposus apoptozunu ve hücresel yaşlanmayı azaltarak proliferasyonu teşvik etmektedir (88).

2.3.3. Tβ4'ün kalp üzerindeki etkileri

Tβ4, kronik miyokardiyal iskemide infarkt alanını azaltarak kontraktiliteyi artırır. Akut fazda anti-apoptotik ve anti-inflamatuvar etkileriyle miyokardiyumu korurken, kronik fazda vasküler ve kardiyak progenitör hücre büyümesini uyarır (89). Sağlıklı bireylerde yapılan Faz I çalışmasında Tβ4'ün intravenöz uygulanmasının güvenli ve iyi tolere edildiği, ciddi yan etki saptanmadığı bildirilmiştir (90). Faz II çalışmasında ise enfarkt sonrası skar dokusunu azalttığı, böylece kardiyak koruma ve

onarım sağladığı gösterilmiştir (10). Kalp transplantasyonu sonrası Tβ4'ün akut rejeksiyon oranlarını düşürdüğü, kapiller yoğunluğu artırdığı ve sağ kalımı iyileştirdiği preklinik çalışmalarda raporlanmıştır (91).

2.3.4. Tβ4'ün deri üzerindeki etkileri

Yara iyileşmesi; anjiyogenez, hücre proliferasyonu, farklılaşma, göç, epitel rekonstrüksiyonu ve yara kapanmasını içeren sitokinler aracılığıyla gerçekleşir. Cerrahi teknikler ilerlese de iskemik nekroz halen yaygındır (92). Tβ4, hücre göçü ve anjiyogenezi uyarır; ICAM-1, metalloproteinazlar, laminin, VEGF ve FGF gibi sitokinleri düzenler, apoptozu engeller, inflamasyonu azaltır ve oksidatif hasarı önler (93). Hayvan çalışmalarında Tβ4 tedavisi, deri flaplarındaki nekrotik alanları azaltıp sağ kalımı artırmıştır (94). Ayrıca Tβ4, yanık iyileşmesini hızlandırıp anjiyogenezi destekler ve bu süreç ısı şok proteini 70'in uzun süreli ekspresyonuyla ilişkilidir (95).

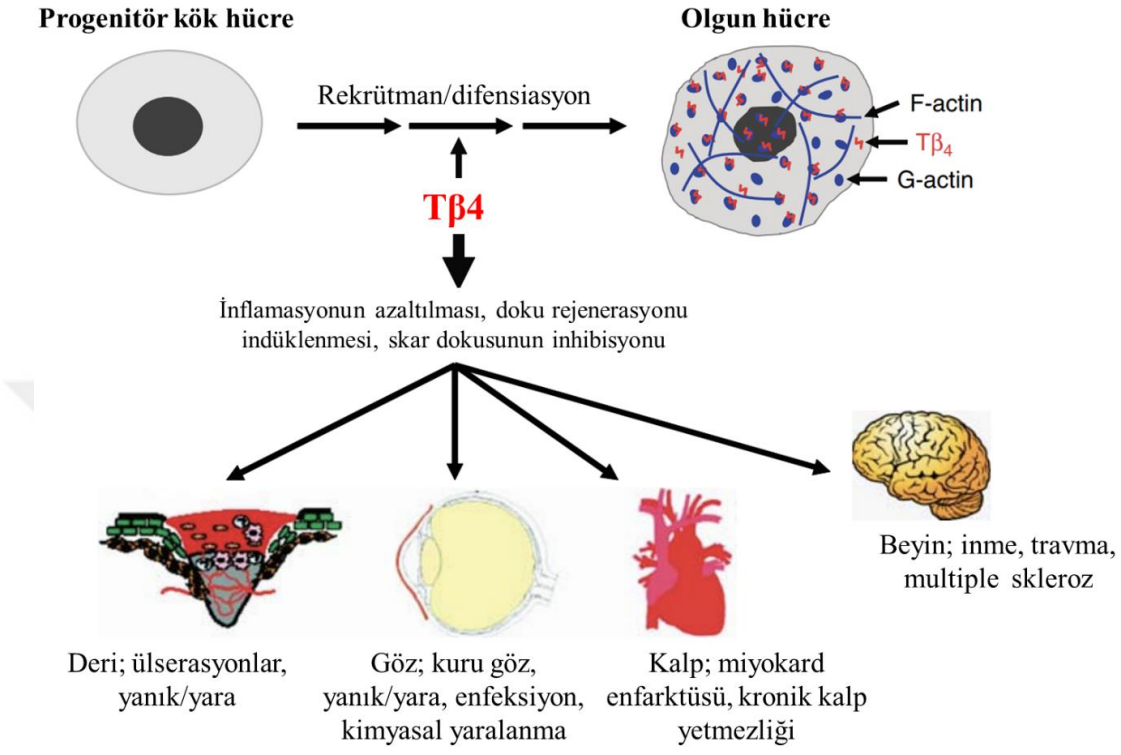
2.3.5. Tβ4'ün karaciğer üzerindeki etkileri

Tβ4 heparine bağlanmaz ve dokularda serbest dolaşabilir. Karbon-tetraklorid ile oluşturulan karaciğer hasarında Tβ4, zamanla oksidatif stres, inflamasyon ve hepatoselüler apoptozu azaltır. Ayrıca etanol ve lipopolisakkarid kaynaklı oksidatif stresi hafifletir, antioksidan seviyelerini artırır ve glutatyon ile manganez bağımlı süperoksid dismutaz düzeylerini düşürür (82). Karaciğer hasarı sonrası gelişen fibroziste, Tβ4'ün anti-fibrotik etkileri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (96,97).

2.3.6. Tβ4'ün böbrek üzerindeki etkileri

Podositlerden endojen Tβ4 ekspresyonu yapılmaktadır. Fare modellerinde glomerüler hastalık ve anjiyotensin II ile oluşturulan böbrek hasarında Tβ4 eksikliği semptomları şiddetlendirirken, eksojen Tβ4 uygulanması glomerülonefrit, diyabetik ve hipertansif nefropati gibi hastalıklarda terapötik etkiler göstermiştir (98). Tβ4, glomerülosklerozda artar ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 ekspresyonu için gereklidir (99). Ayrıca TGF-β yolunu baskılayarak renal fibrozis ve tübüler apoptozu hafifletmektedir (100). Tβ4 baskılanan farelerde glomerüler hasar, anormal podosit

göçü ve makrofaj birikimi ile artmıştır. Anjiyotensin II modelinde de benzer koruyucu etkiler gözlenmiştir (98). Şekil 4'te Tβ4'ün fonksiyonları özetlenmiştir (10).



Şekil 4: Tβ4'ün rejenerasyon özelliği

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ

Tek merkezli, kesitsel çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ)'nden tez onamı alındı. Çalışmamıza SBÜ Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 31/10/2024 tarihinde "98-2024" karar numarasıyla etik kurulu onayı alındıktan sonra başlandı.

3.2. KATILIMCI SEÇİMİ

Araştırmamıza SBÜ Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Diyaliz Ünitesi'nde en az 3 aydır kronik intermittan hemodiyaliz tedavisi almakta olan tüm hastalar (87 hasta) dahil edildi. Dışlama kriterlerine göre 9 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Toplam 78 hasta çalışmamıza dahil edilmiştir.

3.2.1. Araştırmaya Dahil Etme Kriterleri

>18 yaş

En az 3 ay hemodiyaliz tedavisi alan

3.2.2. Dışlama Kriterleri

Çalışmaya gönüllü olarak katılmak istemeyen

İmmobil olanlar (Günlük işlerini desteksiz yapamayanlar)

Aktif ileri evre multisistemik hastalığı olanlar (Malignite, sepsis, otoimmunite)

Son bir ay içinde akut koroner sendrom ve/veya serebrovasküler olay geçirenler

Gebe ve emziren

Kronik debilizan kas-iskelet sistemi ile ilgili hastalığı olanlar

Kemik, kas ve lipid metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullananlar (kortikosteroid, immünosupresif, tamoksifen gibi)

3.3. ÇALIŞMANIN UYGULANMASI VE VERİ TOPLAMA GEREÇLERİ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde takip ve tedavi edilen, en az 3 aydır kronik intermittan hemodiyaliz tedavisi alan tüm hastaların (78 hasta) dosyaları incelenerek veriler elde edildi.

Hastaların isim, soyisim, cinsiyet, yaş, boy ve haftada kaç kez hemodiyaliz aldıkları (2/7 ya da 3/7), ek hastalıklar (diyabete mellitus, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, nörolojik hastalıklar, ürolojik hastalıklar ve diğer hastalıklar) , primer böbrek hastalığı, ilk hemodiyalizden itibaren hemodiyaliz süresi not edildi. Boy, santimetre cinsinden kaydedilmiş olup, hemodiyaliz süresi diyaliz tedavisinin başlangıcından itibaren ay olarak hesaplandı.

Aynı diyaliz seansının; seans öncesi hastalardan biyokimyasal analizler amacıyla birer adet separatör jel içeren biyokimya tüpüne venöz kan örneği alındı. Alınan örnekler, SBÜ Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda, Mindray marka BS-800M model Chemistry Analyzer cihazı ile çalışıldı. Elde edilen sonuçlar, Hastane Bilgi Yönetim Sistemi üzerinden kayıt altına alındı ve değerlendirildi. Uygulanan biyokimyasal testler kapsamında; seans öncesinde glukoz, üre, ürik asit, kreatinin, AST, ALT, total protein, albümin, sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor düzeyleri, PTH, C reaktif protein, hemoglobin, lökosit, trombosit, lenfosit düzeyleri, transferrin satürasyonu, ferritin, folat, b12 vitamin düzeyleri, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit seans sonrasında ise üre, kreatinin ve potasyum düzeyleri ölçüldü. Bu tetkiklerden Kt/V hesaplanıp kaydedildi. Diyaliz tedavisinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla Daugirdas formülüne göre Kt/V hesaplanmıştır. $Kt/V_{üre}$ = -ln((Diyaliz sonrası kan üre azotu / Diyaliz öncesi kan üre azotu)- 0,008 x Diyaliz süresi) + (4 – 3,5 × (Diyaliz sonrası kan üre azotu / Diyaliz öncesi kan üre azotu)) × (Ultrafiltrasyon miktarı / Diyaliz sonrası kuru ağırlık) formülü ile hesaplanmıştır. Diyaliz süresi tüm hastalarımızda 4 saat olarak kaydedilmiştir.

Tβ4 düzeyinin analiz edilebilmesi için aynı diyaliz seansı sonunda bir biyokimya tüpüne venöz kan örneği alındı. Alınan örnekler, SBÜ Sultangazi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan iki çeşit cihaz olan ROTINA 420 Hettich Zentrifugen veya Cence L530 santrifüj cihazlarından biri

(cihazların müsaitlik durumuna göre ikisinden biri kullanıldı) kullanılarak 15-20dk 2000-3000 devir/dakika (rpm) santrifüj ederek üst kısmında kalan serum örneklerini eppendorf tüplere alarak -20 derecede, çalışılacağı güne kadar dondurularak saklandı.

Hastaların kırılganlık şiddeti yine aynı seansın sonunda kırılganlık indeksi kullanılarak değerlendirildi. 5 maddeden oluşan FRAIL ölçeği bireylerin verdikleri cevaba göre 0 veya 1 puan almaktadır ve toplamda 0 puan non-frail, 1-2 puan pre-frail ve >2 üzerine puan alan bireyler ise kırılgan (frail) olarak değerlendirilmektedir. Bu testin özetle uygulanışı: Birinci soru ile katılımcının yorgunluk durumu değerlendirilir ve "Son 4 haftanın ne kadarında kendinizi yorgun hissettiniz?" sorusu sorulur; 1=Her zaman, 2=Çoğu zaman, 3=Bazı zamanlarda, 4=Çok az zaman ve 5=Hiçbir zaman olarak cevap vermesi sağlanır ve hastanın cevabı 1 veya 2 ise 1 puan verilir diğerlerinin hepsine 0 puan verilir. İkinci soru ile katılımcının direncini ölçmek amaçlanmıştır ve "Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan, 10 basamak merdiveni dinlenmeden çıkmakta zorluk çeker misiniz?" sorusu sorulur. Katılımcının cevabı evet ise 1 puan verilir, hayır ise 0 puan verilir. Üçüncü soru ile katılımcının mobilitesi değerlendirilir ve "Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan, birkaç yüz metreyi yürümekte zorluk çeker misiniz?" sorusu sorulur. Katılımcının cevabı evet ise 1 puan verilir, hayır ise 0 puan verilir. Dördüncü soru ile katılımcının sağlık durumu sorgulanır. "Bir doktor size hiç şu hastalıklarınızın olduğunu söyledi mi? (Hipertansiyon, diyabet, kanser (küçük cilt kanseri dışında), kronik akciğer hastalığı, kalp krizi, konjestif kalp yetmezliği, anjina, astım, artrit, inme, böbrek hastalığı)" sorusu sorulur. Katılımcıda 0-4 hastalık var ise 0 puan ve 5-11 hastalık var ise 1 puan verilir. Beşinci soru ile katılımcının son bir yıl içindeki kilo kaybı sorgulanır ve ağırlık değişikliği yüzdesi hesaplanır. Ağırlık değişikliği yüzdesi >5 ise (%5 kilo kaybını temsil eder) 1 puan verilir. Toplamda 0 puan alan katılımcılar normal, 1-2 puan alan katılımcılar pre-frail, 3-5 puan alan katılımcılar ise frail olarak değerlendirilmiştir (55). Kırılganlık indeksi tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: Frailite (Kırılganlık) İndeksi

FRAILİTE Kırılganlık İndeksi	Puan
Son 4 haftanın ne kadarlık kısmında yorgun hissettiniz?(Fried için; son 1 hafta işlerin çoğunu güçlükle yapma)	Evet 1, Hayır 0
10 basamak merdiveni dinlenmeden, tek başınıza ve yarımsız yürümekte herhangi bir zorluk çekiyor musunuz?	Evet 1, Hayır 0
Yaklaşık 200m'yi tek başınıza, yardımsız ve güçlük çekmeden yürümekte bir zorluk çekiyor musunuz?	Evet 1, Hayır 0
Şu 11 hastalıktan 5'ten fazla bulunması; HT, DM, KOAH, MI, KKY, Anjina, Astım, Artrit, İnme, Böbrek Hastalığı, Kanser(küçük deri kanserleri dışında)	Evet 1, Hayır 0
Son 1 yıl içinde vücut ağırlığınızın %5'ini kaybettiniz mi?	Evet 1, Hayır 0
0 normal. 1-2 pre-frail 3-5 frail	Toplam: /5

Hastaların nütrisyon durumunun değerlendirilmesi için yine aynı seansta alınan biyokimyasal parametreler kullanılarak CONUT skoru ile değerlendirildi (101). Hastanın serum albümin konsantrasyonu, total lenfosit sayısı ve total kolesterol seviyesi kullanılarak hesaplanmaktadır. CONUT skoru tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: CONUT Skoru

PARAMETRELER	Malnütrisyonun Derecesi			
	NORMAL	**HAFİF**	**ORTA**	**ŞİDDETLİ**
Serum Albumin (g/dl)	3.5-4.5	3.0-3.49	2.5-2.99	<2.5
Albumin Skoru	0	2	4	6
Total Lenfosit (10^9/L)	>1.6	1.2-1.59	0.8-1.19	<0.8
Lenfosit Skoru	0	1	2	3
Total Kolesterol (mg/dl)	>180	140-180	100-139	<100
Kolesterol Skoru	0	1	2	3
CONUT Skoru	0-1	2-4	5-8	9-12

CONUT Skoru = Albumin Skoru + Lenfosit Skoru + Kolesterol Skoru CONUT: Controlling Nutrıtıonal Assessment

Hastaların vücut ağırlığı değerlendirilmesi için yine aynı seansta biyoelektriksel impedans ölçümü yapan tartı (Tanita InnerScan Dual) ile değerlendirildi. Hastaların kas kitlesi, kemik kitle ağırlığı, yağ oranı, total vücut su oranı değeri kaydedildi. Vücut kitle İndeksleri (VKİ) = vücut ağırlığı (kg) / boy $(m)^2$ formülü ile hesaplandı.

Tüm hastaların verileri toplandıktan sonra, timozin beta-4 düzeyleri, -20°C'de saklanan plazma örneklerinin oda sıcaklığında çözdürülmesinin ardından, Human Thymosin Beta 4 ELISA kiti (BT-LAB, Çin) kullanılarak ölçülmüştür. Kit, Türkiye distribütörü olan Opakgen Biyoteknoloji A.Ş. aracılığıyla temin edilmiştir. Ölçümler, üretici firmanın yönergelerine uygun şekilde, kantitatif sandviç ELISA yöntemiyle gerçekleştirilmiştir. Mikrotitre plakaları önceden TMSB4X antikoru ile kaplanmıştır. Örneklere, biyotin ile işaretlenmiş TMSB4X antikoru eklenir ve ardından

Streptavidin-HRP ilave edilerek kompleks oluşumu sağlanır. Yıkama adımından sonra substrat eklenir, mavi renk oluşur ve durdurma çözeltisi ile bu renk sarıya dönüşür. Sonuçlar, 450 nm dalga boyunda absorbans ölçülerek değerlendirilir. Elde edilen sonuçlar, standart eğri kullanılarak ng/ml cinsinden hesaplanmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ YÖNTEMLERİ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde Mann-Whitney U 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 78 birey katılmıştır. Katılımcıların yaş ortalaması 56.6 ±16.5 yıl olup yaş aralığı 19 ila 87 yıl arasında değişmektedir. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, katılımcıların 33'ü (%42.3) kadın, 45'i (%57.7) erkektir. Boy ortalaması kadınlarda 154.7 ±8.8 cm (124–170 cm), erkeklerde 167.8 ±6.8 cm (150–182 cm) olarak ölçülmüştür. Ağırlık ortalaması kadınlarda 68.6 ±18 kg (36.4–109.1 kg), erkeklerde ise 70.8 ±15.8 kg (44.8–107.9 kg) olarak belirlenmiştir. Vücut kitle indeksi (VKİ) kadınlarda ortalama 28.3 ±5.8 kg/m² (17.0–40.3 kg/m²), erkeklerde 25.4 ±5.2 kg/m² (16.5–36.5 kg/m²) olarak hesaplanmıştır. 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=78)

Yaş (yıl) (Ort±SS, minimum-maksimum)		56.6 ±16.5 (19-87)
Cinsiyet [n (%)]	Kadın	33 (42.3)
	Erkek	45 (57.7)
Boy (cm) (**Ort±SS, minimum-maksimum)** Kadın Erkek		161.4±9.8 (124-182) 154.7±8.8 (124 -170) 167.8±6.8 (150-182)
Ağırlık (kg) (**Ort±SS, minimum-maksimum)** Kadın Erkek		69.8±16.7 (36.4-109.1) 68.6±18 (36.4-109.1) 70.8±15.8 (44.8-107.9)
Vücut kitle indexi (kg/m²) (**Ort±SS, minimum-maksimum)** Kadın Erkek		29.4±5.2 (16.8-42.2) 28.3±5.8 (17-40.3) 25.4±5.2 (16.5-36.5)

Katılımcıların primer böbrek hastalıkları incelendiğinde en sık nedenin diyabetik böbrek hastalığı olduğu görülmektedir (n=29, %37.2). Bunu sırasıyla hipertansiyon (n=18, %23.1), primer glomerülonefrit (n=3, %3.8) ve otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı (n=1, %1.3) izlemektedir. Eşlik eden hastalıklar değerlendirildiğinde en sık bildirilen tanının hipertansiyon olduğu belirlenmiştir (n=59, %75.6). Katılımcıların %39.7'sinde (n=31) diabetes mellitus, %29.5'inde (n=23) kardiyovasküler hastalık, %10.3'ünde (n=8) ürolojik hastalıklar, %3.8'inde (n=3) nörolojik hastalıklar mevcuttur. Katılımcıların hemodiyaliz süresi ortanca

(median) 50 ay olarak hesaplanmış olup, interkuartil aralığı (IQR) 22.75–77.25 ay olarak belirlenmiştir. Tablo 5'te ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 5: Hastaların KBH Etiyolojileri ve Eşlik Eden Hastalıkları

Primer böbrek hastalığı (n, %)	Diyabetik böbrek hastalığı	29 (37.2)
	Primer glomerülonefrit	3 (3.8)
	Otozomal dominant polikistik böbrek hastalığı	1 (1.3)
	Hipertansiyon**	18 (23.1)
	Amiloidozis	2 (2.6)
	Ürolojik problemler	2 (2.6)
	Tubulointersitisyel nefrit	1 (1.3)
	Diğer	22 (28.2)
Eşlik eden hastalıklar (n, %)	Kardiyovasküler hastalık	23 (29.5)
	Diyabetes mellitus	31 (39.7)
	Hipertansiyon	59 (75.6)
	Nörolojik hastalıklar	3 (3.8)

	Ürolojik hastalıklar	8 (10.3)
	Diğer	30(38,4)
Hemodiyaliz süresi (ay) (median, IQR)		50 (22.75-77.25)

*IQR:Inter Quantile Range

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

Çalışma kapsamında katılımcıların vücut kompozisyonları biyoelektrik impedans analiz (BIA) yöntemi ile değerlendirilmiştir. Buna göre, yağ oranı ortalama %30.1 ±11.8 olarak ölçülmüş olup değerler %5.9 ile %51.4 arasında değişmektedir. Su oranı ortalama %54.8 ±9.9 olup minimum %36.7 ve maksimum %81.9 arasında bulunmuştur. Kas kitlesi ortalama 45.0 ±8.3 kg olarak belirlenmiş ve 27.5 ile 65.7 kg arasında değişim göstermiştir. Katılımcıların kas oranı %66.3 ±11.3 olup, bu oran %44.6 ile %89.3 arasında değişmektedir. Kemik kitlesi ortalaması 2.4 ±0.4 kg olup en düşük 1.6 kg ve en yüksek 3.4 kg olarak tespit edilmiştir. Yağ kitlesi ise ortalama 22.3 ±12.1 kg olup, 3.2 ile 54.9 kg arasında değerler elde edilmiştir. Tablo 6 'da katılımcıların vücut kompozisyonlarını göstermektedir.

Tablo 6: Çalışma Katılımcılarının Vücut Kompozisyon veriler

Yağ oranı (%) (ort-ss,min-max)	30.1±11.8	5.9-51.4
Su oranı (%) (ort-ss,min-max)	54.8±9.9	36.7-81.9
Kas kitlesi (kg) (ort-ss, min-max)	45.0±8.3	27.5-65.7
Kas oranı (%) (ort-ss, min-max)	66.3±11.3	44.6-89.3
Kemik kitle (kg) (ort-ss,min-max)	2.4±0.4	1.6-3.4
Yağ Kitlesi (kg) (ort-ss,min-max)	22.3±12.1	3.2-54.9

Tablo 7 ’de ise tüm katılımcıların biyokimyasal değerleri ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 7: Tüm Katılımcıların Biyokimyasal Değerleri

Hemoglobin (gr/dl) (Ort±SS, min-max)	11.3±1.8	7.4-16.3
WBC (10^3ul) (median-IQR)	6.5	4.8-7.9
Lenfosit (10^3ul) (median-IQR)	1.35	0.94-1.67
Nötrofil (10^3ul) (median-IQR)	4.6	3.1-5.6
Trombosit (10^3ul) (median-IQR)	171	136-216
Üre (mg/dl) (Ort±SS, min-max)	128.2±35.7	51.0-219.0
Kreatinin (mg/dl) (Ort±SS, min-max)	7.2±1.9	3.2-12.0
Ürik asit (mg/dl) (Ort±SS, min-max)	6.4±1.4	2.7-12.3
Glukoz (mg/dl) (median-IQR)	117	102-161
AST(U/L) (median-IQR)	10	8.0-14
ALT(U/L) (median-IQR)	11	9.0-16
Total Protein (g/L) (Ort±SS, min-max)	70.5±6.5	50.7-86.8
Albumin(g/L) (Ort±SS, min-max)	39.8±3.4	29.0-46.0
Sodyum (mmol/L) (Ort±SS, min-max)	138.7±3.3	131.0-158.0
Potasyum (mmol/L) (Ort±SS, min-max)	5.1±0.7	3.8-6.7
Kalsiyum (mg/dl) (Ort±SS, min-max)	8.9±0.7	6.1-10.4
Fosfor (mg/dl) (Ort±SS, min-max)	4.9±1.7	2.2-11.5
CRP (mg/dl) (median-IQR)	9.7	5-25

Total Kolesterol (mg/dl) (Ort±SS, min-max)	158.4±37.9	61.0-248.0
Trigliserit (mg/dl) (median-IQR)	130	83-175
LDL (mg/dl) (Ort±SS, min-max)	91.6±28.9	26.3-169.6
HDL (mg/dl) (Ort±SS, min-max)	38.4±11.4	21.5-69.0
Ferritin (ug/L) (median-IQR)	645	478-938
Transferrin Saturasyonu(%) (median-IQR)	29	20-41
Vitamin B12 (ng/L) (median-IQR)	664	455-1088
Folat (ug/L) (median-IQR)	10.5	6.4-17.3
Parathormon (ng/L) (median-IQR)	508	303-809
KT/V (Ort±SS, min-max)	1.6±0.3	1.0-2.4
Timozin Beta 4 (ng/ml) (median-IQR)	2220	1240-4155

*IQR:Inter Quantile Range, AST:Aspartat Aminotransferaz, ALT:Alanin Aminotransferaz, CRP:C-Reaktif Protein

Katılımcıların beslenme durumunu değerlendirmek amacıyla kullanılan CONUT skorlamasına göre bireylerin %28.2'si (n=22) normal düzeyde beslenme durumuna sahipken, %71.8'inde (n=56) hafif-orta-şiddetli düzeyde malnütrisyon saptanmıştır. Kırılganlık değerlendirmesinde ise katılımcıların %51.3'ü (n=40) normal ve pre-frail düzeyde değerlendirilmiş, %48.7'si (n=38) frail olarak sınıflandırılmıştır. Tablo 8 'de katılımcıların CONUT skoru ve Frailite indeksi verileri gösterilmiştir.

Tablo 8: Katılımcıların CONUT Skoru ve Frailite İndeksi Verileri

CONUT Skoru (n, %)	Normal (<2) Hafif-Orta-Şiddetli (≥ 2)	22 - % 28.2 56 - % 71.8
Frailite İndeksi (n, %)	Normal- Pre Frail (< 3) Frail (≥ 3)	40 - % 51.3 38 - %48.7

Tablo 9 ve Tablo 10'da timozin beta 4 düzeyleri, frail bireyler ile non-frail bireyler ve malnütrisyon riski taşıyan bireylerle düşük risk grubundaki bireyler arasında karşılaştırılmıştır.

Tablo 9: Timozin Beta 4 Düzeyinin Non-Frail (< 3) Grubu ve Frail (≥3) Grubunda Karşılaştırılması

	Non-frail (< 3) (n=40)	Frail (≥3) (n:38)	p
Timozin Beta 4 (Medyan-IQR)	2441 (1400-5930)	1856 (1129-3192)	0.091

Tablo 10: Timozin Beta 4 Düzeyinin CONUT Skoru < 2 ve CONUT Skoru ≥ 2 Gruplarının Karşılaştırılması

	CONUT < 2 (n=22)	CONUT ≥ 2 (n:56)	p
Timozin Beta 4 (Medyan-IQR)	1689 (1050-4525)	2331 (1323-4024)	0.534

Tβ4 düzeyi ile demografik, biyokimyasal ve vücut kompozisyon parametreleri arasındaki korelasyon analizinde bazı değişkenler ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler tespit edilmiştir. Tβ4 düzeyi ile yaş arasında negatif yönlü ve anlamlı bir ilişki

bulunmuştur (r = –0.314, p = 0.005). Benzer şekilde frailite indeksi ile Tβ4 düzeyi arasında da negatif ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (r = –0.284, p = 0.012). Tβ4 düzeyi ile diyaliz süresi arasında pozitif yönde ve anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (r = 0.284, p = 0.012). Ayrıca Tβ4 düzeyi ile diyaliz etkinliğini gösteren Kt/V değeri arasında da pozitif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür (r = 0.228, p = 0.047).

Diğer laboratuvar, biyokimyasal ve antropometrik parametreler ile Timozin Beta 4 düzeyi arasında yapılan korelasyon analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (p > 0.05).

Tablo 11’ de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 11: Timozin Beta 4 Düzeyinin Katılımcıların Demografik, Biyoimpedans ve Biyokimyasal Verileri Arasındaki Tek Değişkenli Korelasyon Analizleri					
TİMOZİN BETA 4 DÜZEYİ					
Yaş (yıl)	r p	**-0.314** **0.005**	**AST (U/L)**	r p	-0.017 0.882
VKİ (kg/m2)	r p	-0.064 0.575	**ALT (U/L)**	R p	-0151 0.186
Kas kitlesi (kg)	r p	-0.181 0.113	**Hemoglobin (gr/dl)**	r p	0.199 0.081
Kas oranı (%)	r p	-0.135 0.238	**WBC (10^3ul)**	r p	0.019 0.869
Yağ kitlesi (kg)	r p	0.077 0.505	**Trombosit (10^3ul)**	R p	<0.001 0.999
Yağ oranı (%)	r p	0.133 0.246	**Nötrofil (10^3ul)**	R p	0.042 0.715
Sıvı kitlesi (kg)	r p	-0.150 0.190	**Lenfosit (10^3ul)**	r p	-0.016 0.890
Sıvı oranı (%)	r p	-0.122 0.312	**Total Kolesterol (mg/dl)**	r p	-0.041 0.723
Kemik kitlesi (kg)	r p	-0.174 0.312	**Trigliserit (mg/dl)**	r p	0.105 0.358

Glukoz (mg/dl)	r p	-0.151 0.187	**HDL (mg/dl)**	r p	-0.067 0.557
Ürik asit (mg/dl)	r p	0.150 0.189	**LDL (mg/dl)**	r p	-0.053 0.646
Üre (mg/dL)	r p	-0.081 0.479	**Ferritin (µg/L)**	r p	0.089 0.439
Kreatinin (mg/dl)	r p	0.100 0.381	**TSAT (%)**	r p	0.204 0.074
Sodyum (mmol/L)	r p	0.105 0.362	**Vitamin B12 (ng/L)**	r p	0.062 0.591
Potasyum (mmol/L)	r p	-0.011 0.923	**Folat (ug/L)**	r p	-0.053 0.645
Albümin (g/L)	r p	-0.132 0.249	**Diyaliz süresi (ay)**	r p	**0.284** **0.012**
Kalsiyum (mg/dl)	r p	0.095 0.410	**Kt/v**	r p	**0.228** **0.047**
Fosfor (mg/dl)	r p	0.002 0.983	**Frailite İndeksi**	r p	**-0.284** **0.012**
PTH (ng/L)		0.186 0.103	**CONUT Skoru**	r p	0.056 0.628
CRP (mg/dl)	r p	0.021 0.858			

*AST:Aspartat Aminotransferaz, ALT:Alanin Aminotransferaz, CRP:C-Reaktif Protein

Tek değişkenli analizlerde Tβ4 düzeyleri ile ilişkisi olan yaş, hemodiyaliz süresi, frailite indeksi ve Kt/V ile oluşturulan modelde tüm katılımcılarda timozin beta 4 düzeyini belirleyen anlamlı değişken olarak yaş (p=0.003) ve frailite indeksi (p=0.042) saptandı.

Tablo 12: Timozin Beta 4 Düzeyi ile İlgili Çok Değişkenli Analiz

	B	Beta	P
Yaş (Yıl)	-50.841	-0.329	**0.003**
Frailite indeksi	-519.627	-0.222	**0.042**

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda serum timozin beta 4 (Tβ4) düzeylerinin hemodiyaliz hastalarında kırılganlık, kas kitlesi ve beslenme parametreleri ile ilişkisi araştırılmıştır. Tβ4 anjiyogenez, proliferasyon, apoptozis ve inflamasyonu gibi vücuttaki çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde önemli bir rol oynayan çok işlevli ve yaygın olarak bulunan bir peptittir. Başlıca fonksiyonları arasında hasarlı dokuların rejenerasyonu, anti-inflamatuvar etki, hücre ölümünün azalması, skar dokusunun küçülmesi ve hücre farklılaşmasının desteklenmesi yer almaktadır (10).

Yaptığımız çalışmada Tβ4 düzeyleri ile kas kitlesi ve kas oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak Tβ4 düzeyleri frailite indeksi ile hem tek değişkenli analizlerde hem de çok değişkenli analizlerde ilişkili çıktı. Tβ4 düzeyi yüksekliği daha düşük kırılganlık ile ilişkiliydi. Tβ4 düzeyleri ile hasta yaşı arasında tek değişkenli analizlerde negatif bir ilişki vardı. Bu ilişki çok değişkenli analizlerde de devam ediyordu. Literatürde kırılganlık ile Tβ4 arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Bu açıdan çalışmamız hem insanlar da hem de diyaliz hastalarında ilk çalışma gibi görünmektedir. Bulduğumuz bu sonuç deneysel hayvan çalışmalarında Tβ4'ün doku tamiri, hücresel yenilenme ve anti-inflamatuvar etkileriyle uyumludur. Tokura ve arkadaşları ise Tβ4'ün kas hasarı sonrası myoblastları kemotaktik olarak çekerek kas rejenerasyonuna katkı sağladığını bildirmiştir (102). Gonzalez-Franquesa ve arkadaşları tarafından yürütülen bir başka çalışmada, Tβ4'ün egzersizle indüklenen bir büyüme faktörü olduğu vurgulanmıştır (103). Tβ4'ün her ne kadar kas kitlesi ve kas oranı ile ilişki saptayamasak da bu durum Tβ4'ün kas fonksiyonu üzerindeki etkilerinin olmadığını göstermez. TB4'ün yaşlanma ile ilişkili fonksiyonel gerileme üzerinde potansiyel koruyucu etkileri olabilir.

Tβ4 düzeyleri ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki bulunmuştur (p=0.005). Delcourt ve arkadaşlarının atlar üzerine yapılan çalışmasında da, benzer şekilde Tβ4 düzeylerinin yaşla birlikte azaldığı gösterilmiştir (104). Bu azalma, rejeneratif kapasitenin düşmesi ve hücresel dinamiğin bozulması gibi yaşa bağlı fizyolojik süreçlerle ilişkilidir.

Çalışmamızda Tβ4 düzeyleri ile CONUT skoru ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak Tian ve arkadaşları (2023)

tarafından yapılan çalışmada, periton diyalizi hastalarında düşük serum Tβ4 düzeylerinin, malnütrisyon-inflamasyon-ateroskleroz (MIA) sendromu ile anlamlı düzeyde ilişkili olduğu gösterilmiştir (14). Bu farklılıkların, kullanılan diyaliz yöntemi (hemodiyaliz vs. periton diyalizi) ve çalışma popülasyonlarındaki farklılıklar gibi metodolojik ve fizyopatolojik etkenlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Tβ4 düzeyleri çok değişkenli analizlerde anlamlı bir ilişki göstermemekle birlikte, tek değişkenli analizlerde diyaliz süresi ve Kt/V ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Diyaliz süresi ile olan bu ilişki, uzun süreli doku hasarının Tβ4 yanıtını artırabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, Kt/V ile gözlenen pozitif korelasyon, daha iyi diyaliz yeterliliğinin metabolik stresin azalmasına ve Tβ4 üretiminin korunmasına katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın kısıtlıkları arasında kesitsel ve sınırlı hasta sayısı ile yapılmış hasta sayısı yer almaktadır. Ancak hemodiyaliz hastalarında yapılmış ilk çalışma olması ve yaş ve kırılganlık ile ilişki saptanması bundan sonraki çalışmalar için yön gösterici olabilir. Tβ4 diyaliz hastalarında kırılganlık için bir belirteç ve tedavi hedefi olarak değerlendirilebilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, Tβ4 düzeyleri ile yaş ve kırılganlık arasında anlamlı bir ilişki saptadık. Elde edilen bulgular, Tβ4'ün özellikle yaşlı ve kırılgan bireylerde biyobelirteç ya da potansiyel terapötik hedef olarak değerlendirilebileceğini düşündürmektedir. Bu ilişkiyi daha iyi anlamak ve klinik uygulamaya taşıyabilmek için, daha geniş örneklemli ve prospektif çalışmalarla bu ilişki detaylandırılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Imamah NF, Lin HR. Palliative Care in Patients with End-Stage Renal Disease: A Meta Synthesis. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(20):10651.

2. Flythe JE, Watnick S. Dialysis for Chronic Kidney Failure: A Review. JAMA. 2024;332(18):1559-73.

3. Heidary Rouchi A, Mansournia MA, Aghighi M, Mahdavi-Mazdeh M. Survival probabilities of end stage renal disease patients on renal replacement therapy in Iran. Nephrology. 2018;23(4):331-7.

4. Vadakedath S, Kandi V. Dialysis: A Review of the Mechanisms Underlying Complications in the Management of Chronic Renal Failure. Cureus. 2017;9(8):1603.

5. Nagaraju SP, Shenoy SV, Gupta A. Frailty in end stage renal disease: Current perspectives. Nefrologia. 2022;42(5):531-9.

6. Wilson N, Mullaney W. Frailty and nutrition. Br J Community Nurs. 2024;29(3):118-23.

7. Kennard A, Glasgow N, Rainsford S, Talaulikar G. Frailty in chronic kidney disease: challenges in nephrology practice. A review of current literature. Intern Med J. 2023;53(4):465-72.

8. Zhang F, Wang H, Bai Y, Zhang Y, Huang L, Zhang H. Prevalence of physical frailty and impact on survival in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2023;24(1):258.

9. Farrington K, Covic A, Nistor I, et al. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR<45 mL/min/1.73 m2): . a summary document from the European Renal Best Practice Group. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(1):9-16.

10. Goldstein AL, Hannappel E, Sosne G, Kleinman HK. Thymosin β4: a multi-functional regenerative peptide. Basic properties and clinical applications. Expert Opin Biol Ther. 2012;12(1):37-51.

11. Kumar N, Liao TD, Romero CA, et al. Thymosin β4 Deficiency Exacerbates Renal and Cardiac Injury in Angiotensin-II-Induced Hypertension. Hypertension. 2018;71(6):1133-42.

12. Mason WJ, Vasilopoulou E. The Pathophysiological Role of Thymosin β4 in the Kidney Glomerulus. Int J Mol Sci. 2023;24(9):7684.

13. He T, Jankowski V, Jankowski V, et al. Peptides in plasma, urine, and dialysate: toward unravelling renal peptide handling. Proteomics Clin Appl. 2021;15(1):2000029.

14. Tian J, Zhang R, Zhu N, et al. Association of serum thymosin β4 with malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome in peritoneal dialysis patients: a cross-sectional study. Ren Fail. 2023;45(1):2202761.

15. Navaneethan SD, Bansal N, Cavanaugh KL, et al. KDOQI US Commentary on the KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. Am J Kidney Dis. 2025;85(2):135-76.

16. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney International. 2024; 105 (4): 117-314.

17. Gupta R, Woo K, Yi JA. Epidemiology of end-stage kidney disease. Semin Vasc Surg. 2021;34(1):71-8.

18. Süleymanlar G, Utaş C, Arinsoy T, et al. A population-based survey of Chronic REnal Disease In Turkey--the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(6):1862-71.

19. Centers for Disease Control and Prevention. Chronic Kidney Disease in the United States, 2023. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2023. https://www.cdc.gov/kidney-disease/php/data-research/index.html.

20. Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. Türkiye'de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry 2016. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara, 2017.

21. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. Nat Rev Nephrol. 2020;16(10):573-85.

22. Johnson RJ, Wesseling C, Newman LS. Chronic Kidney Disease of Unknown Cause in Agricultural Communities. N Engl J Med. 2019;380(19):1843-52.

23. Ilori TO, Liu J, Rodan AR, et al. Apolipoprotein L1 Genotypes and the Association of Urinary Potassium Excretion with CKD Progression. Clin J Am Soc Nephrol. 2022;17(10):1477-86.

24. Ricardo AC, Yang W, Sha D, et al. Sex-Related Disparities in CKD Progression. J Am Soc Nephrol. 2019;30(1):137-46.

25. Park CH, Jhee JH, Chun KH, et al. Nocturnal systolic blood pressure dipping and progression of chronic kidney disease. Hypertens Res. 2024;47(1):215-24.

26. Maringhini S, Zoccali C. Chronic Kidney Disease Progression-A Challenge. Biomedicines. 2024;12(10):2203.

27. Hu JR, Coresh J. The public health dimension of chronic kidney disease: what we have learnt over the past decade. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(2):113-20.

28. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2017;377(18):1765-76.

29. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. Lancet. 2017;389(10075):1238-52.

30. Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, et al. Inflammation and Progression of CKD: The CRIC Study. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(9):1546-56.

31. Mihai S, Codrici E, Popescu ID, et al. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. J Immunol Res. 2018;2018:2180373.

32. Komada T, Muruve DA. The role of inflammasomes in kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2019;15(8):501-20.

33. Daenen K, Andries A, Mekahli D, Van Schepdael A, Jouret F, Bammens B. Oxidative stress in chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2019;34(6):975-91.

34. Palmer SC, Maggo JK, Campbell KL, et al. Dietary interventions for adults with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;4(4):011998.

35. Lim YJ, Sidor NA, Tonial NC, Che A, Urquhart BL. Uremic Toxins in the Progression of Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Targets. Toxins. 2021;13(2):142.

36. Wang M, Wang Z, Chen Y, Dong Y. Kidney Damage Caused by Obesity and Its Feasible Treatment Drugs. Int J Mol Sci. 2022;23(2):747.

37. Altamura S, Pietropaoli D, Lombardi F, Del Pinto R, Ferri C. An Overview of Chronic Kidney Disease Pathophysiology: The Impact of Gut Dysbiosis and Oral Disease. Biomedicines. 2023;11(11):3033.

38. Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(7):2082-6.

39. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. Am J Kidney Dis. 2015;66(5):884-930.

40. Murea M, Sirich TL. The Hemodialysis Prescription: Past, Present, and Future. Kidney360. 2023;4(7):990-3.

41. Bello AK, Okpechi IG, Osman MA, et al. Epidemiology of haemodialysis outcomes. Nat Rev Nephrol. 2022;18(6):378-95.

42. Genovesi S, et al. Sudden cardiac death in dialysis patients: different causes and management strategies. Nephrol. Dial. Transpl. 2021;36:396–405.

43. Krishnasamy R, Badve SV, Hawley CM, et al. Daily variation in death in patients treated by long-term dialysis: comparison of in-center hemodialysis to peritoneal and home hemodialysis. Am J Kidney Dis. 2013;61(1):96-103.

44. Masud A, Costanzo EJ, Zuckerman R, Asif A. The Complications of Vascular Access in Hemodialysis. Semin Thromb Hemost. 2018;44(1):57-9.

45. Nguyen DB, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Dialysis Event Surveillance Report for 2014. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2017;12:1139–46.

46. Goodkin DA, et al. Mortality, hospitalization, and quality of life among patients with hepatitis C infection on hemodialysis. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2017;12:287–97.

47. Sibbel S, Sato R, Hunt A, Turenne W, Brunelli SM. The clinical and economic burden of pneumonia in patients enrolled in Medicare receiving dialysis: a retrospective, observational cohort study. BMC Nephrol. 2016;17:199.

48. Kanbay M, Mizrak B, Copur S, Basile C. Cognitive impairment in patients on dialysis: can we prevent it? J Nephrol. 2024;37(7):1813-20.

49. Chan GC, Kalantar-Zadeh K, Ng JK, et al. Frailty in patients on dialysis. Kidney Int. 2024;106(1):35-49.

50. *Vogt BP, Caramori JCT. Vitamin D and skeletal muscle: a narrative review focusing on chronic kidney disease and dialysis. Hemodial Int. 2021;25:300–8.*

51. *Szeto CC, Law MC, Wong TY, et al. Peritoneal transport status correlates with morbidity but not longitudinal change of nutritional status of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: a 2-year prospective study. Am J Kidney Dis. 2001;37:329–36.*

52. *Viggiano D, Wagner CA, Martino G, et al. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. Nat Rev Nephrol. 2020;16:452–69.*

53. Brown EA, Farrington K. Geriatric assessment in advanced kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14:1091–3.

54. Deng Y, Sato N. Global frailty screening tools: Review and application of frailty screening tools from 2001 to 2023. Intractable Rare Dis Res. 2024;13(1):1-11.

55. *Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. J Nutr Health Aging. 2012 Jul;16(7):601-8.*

56. *Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. J Gerontol. 1994;49:85–94.*

57. *Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. Kidney Int. 2013;84:1096–07.*

58. *Bishop NC, Burton JO, Graham-Brown MPM, et al. Exercise and chronic kidney disease: potential mechanisms underlying the physiological benefits. Nat Rev Nephrol. 2023;19:244–256.*

59. *Bakaloudi DR, Siargkas A, Poulia KA, et al. The effect of exercise on nutritional status and body composition in hemodialysis: a systematic review. Nutrients. 2020;12:3071.*

60. *Ibrahim K, Cox NJ, Stevenson JM, et al. A systematic review of the evidence for deprescribing interventions among older people living with frailty. BMC Geriatr. 2021;21:258.*

61. *Untas A, Thumma J, Rascle N, et al. The associations of social support and other psychosocial factors with mortality and quality of life in the dialysis outcomes and practice patterns study. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6:142-52.*

62. *Ribeiro HS, Neri SGR, Oliveira JS, et al. Association between sarcopenia and clinical outcomes in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Nutr 2022;41:1131–40.*

63. *Duarte MP, Almeida LS, Neri SGR, et al. Prevalence of sarcopenia in patients with chronic kidney disease: a global systematic review and meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2024;15(2):501-12.*

64. *Picca A, Calvani R, Bossola M, et al. Update on mitochondria and muscle aging: all wrong roads lead to sarcopenia. Biol Chem 2018; 399: 421–36.*

65. *Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. Lancet. 2019;393(10191):2636-46.*

66. *Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2019;48(1):16-31.*

67. *Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. Age Ageing 2011; 40: 423–29.*

68. *Manini TM, Clark BC. Dynapenia and aging: an update. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2012; 67: 28–40.*

69. *Buckinx F, Landi F, Cesari M, et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018; 9: 269–78.*

70. *Pavasini R, Guralnik J, Brown JC, et al. Short physical performance battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2016; 14: 215.*

71. *Ter Beek L, Vanhauwaert E, Slinde F, et al. Unsatisfactory knowledge and use of terminology regarding malnutrition, starvation, cachexia and sarcopenia among dietitians. Clin Nutr. 2016; 35: 1450–56.*

72. *Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. Lancet Oncol 2011; 12: 489–95.*

73. *Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, et al. International clinical practice guidelines for sarcopenia (ICFSR): screening, diagnosis and management. J Nutr Health Aging 2018; 22: 1148–61.*

74. *Vlietstra L, Hendrickx W, Waters DL. Exercise interventions in healthy older adults with sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. Australas J Ageing 2018; 37: 169–83.*

75. *Denison HJ, Cooper C, Sayer AA, Robinson SM. Prevention and optimal management of sarcopenia: a review of combined exercise and nutrition interventions to improve muscle outcomes in older people. Clin Interv Aging 2015; 10: 859–69.*

76. *Robinson SM, Reginster JY, Rizzoli R, et al. Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia? Clin Nutr 2018; 37: 1121–32.*

77. *Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older*

adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Am Med Dir Assoc 2015; 16: 740–47 : yazarı bilinmiyor.

78. Ikizler TA. Optimal nutrition in hemodialysis patients. Adv Chronic Kidney Dis. 2013;20(2):181-9.

79. Hu J, Liu Y, Heidari AA, et al. An effective model for predicting serum albumin level in hemodialysis patients. Comput Biol Med. 2022;140:105054.

80. Stratton RJ, Bircher G, Fouque D, et al. Multinutrient oral supplements and tube feeding in maintenance dialysis: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2005;46:387–405.

81. Bock-Marquette I, Maar K, Maar S, et al. Thymosin beta-4 denotes new directions towards developing prosperous anti-aging regenerative therapies. Int Immunopharmacol. 2023;116:109741.

82. Xing Y, Ye Y, Zuo H, Li Y. Progress on the Function and Application of Thymosin β4. Front Endocrinol. 2021;12:767785.

83. Quan Z, Wang QL, Zhou P, et al. Thymosin Beta 4 Promotes the Survival and Angiogenesis of Transplanted Endothelial Progenitor Cells in the Infarcted Myocardium. Int J Mol Med. 2017; 39:1347–56.

84. Zhao Y, Zhao Y, Song J, et al. Thymosin β4 Promotes Endothelial Progenitor Cell Angiogenesis via a Vascular Endothelial Growth Factordependent Mechanism. Mol Med Rep. 2018; 18:2314–20.

85. Chao TC, Chen KJ, Tang MC, et al. Thymosin Beta-4 Knockdown in IEC-6 Normal Intestinal Epithelial Cells Induces DNA Re-Replication via Downregulating Emi1. J Cell Physiol 2014; 229:1639–46.

86. Kim DH, Moon EY, Yi JH, et al. Peptide Fragment of Thymosin β4 Increases Hippocampal Neurogenesis and Facilitates Spatial Memory. Neuroscience. 2015; 310:51–62.

87. Jeon BJ, Yang Y, Kyung Shim S, et al. Thymosin Beta-4 Promotes Mesenchymal Stem Cell Proliferation via an Interleukin-8-Dependent Mechanism. Exp Cell Res 2013; 319:2526–34.

88. Wang YY, Zhu QS, Wang YW, Yin RF. Thymosin Beta-4 Recombinant Adeno-Associated Virus Enhances Human Nucleus Pulposus Cell Proliferation and Reduces Cell Apoptosis and Senescence. Chin Med J. 2015; 128:1529–35.

89. Bao W, Ballard VL, Needle S, et al. Cardioprotection by Systemic Dosing of Thymosin Beta Four Following Ischemic Myocardial Injury. Front Pharmacol. 2013; 4:149.

90. Wang X, Liu L, Qi L, et al. A First-in-Human, Randomized, Double-Blind, Single- and Multiple-Dose, Phase I Study of Recombinant Human Thymosin β4 in Healthy Chinese Volunteers. J Cell Mol Med. 2021; 25:8222–8.

91. Postrach J, Schmidt M, Thormann M, et al. Adeno-Associated Viral Vector 2.9 Thymosin 4 Application Attenuates Rejection After Heart Transplantation: Results of a Preclinical Study in the Pig. Transplantation. 2014; 98:835–4.

92. Luo L, Reinach PS, Kao WY. Corneal Epithelial Wound Healing. Exp Biol Med. 2001; 226:653–64.

93. Treadwell T, Kleinman HK, Crockford D, et al. The Regenerative Peptide Thymosin β4 Accelerates the Rate of Dermal Healing in Preclinical Animal Models and in Patients. Ann N Y Acad Sci. 2012; 270:1306–10.

94. Lin Y, Lin B, Lin D, Huang G, Cao B. Effect of Thymosin β4 on the Survival of Random Skin Flaps in Rats. J Reconstr Microsurg. 2015; 31:464–70.

95. Kim S, Kwon J. Thymosin β4 has a Major Role in Dermal Burn Wound Healing That Involves Actin Cytoskeletal Remodelling via Heat-Shock Protein 70. J Tissue Eng Regener Med. 2017; 11:1262–73.

96. Reyes-Gordillo K, Shah R, Arellanes-Robledo J, Rojkind M, Lakshman MR. Protective effects of thymosin β4 on carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in rats. Ann N Y Acad Sci. 2012;1269:61-8.

97. Zhu Z, Zhang Y, Huang X, et al. Thymosin beta 4 alleviates non-alcoholic fatty liver by inhibiting ferroptosis via up-regulation of GPX4. Eur J Pharmacol. 2021;908:174351.

98. Vasilopoulou E, Riley PR, Long DA. Thymosin-β4: A key modifier of renal disease. Expert Opin Biol Ther. 2018;18:185-92.

99. Zuo Y, Chun B, Potthoff SA, et al. Thymosin β4 and its Degradation Product, Ac-Sdkp, are Novel Reparative Factors in Renal Fibrosis. Kidney Int. 2013; 84:1166–75.

100. Yuan J, Shen Y, Yang X, et al. Thymosin β4 Alleviates Renal Fibrosis and Tubular Cell Apoptosis Through TGF-β Pathway Inhibition in UUO Rat Models. BMC Nephrol. 2017; 18:314.

101. Takagi K, Takahashi H, Miura T, Yamagiwa K, Kawase K, Muramatsu-Maekawa Y, Koie T, Mizuno M. Prognostic Value of the Controlling Nutritional Status (CONUT) Score in Patients at Dialysis Initiation. Nutrients. 2022 May 31;14(11):2317.

102. Tokura Y, Nakayama Y, Fukada S, Nara N, Yamamoto H, Matsuda R, et al. Muscle injury-induced thymosin beta-4 acts as a chemoattractant for myoblasts. J Biochem. 2011;149(1):43-8.

103. Gonzalez-Franquesa A, Hisse Senetleri B, Borg ML, Kuefner M, Dalbram E, Nielsen TS, et al. Discovery of thymosin β4 as a human exerkine and growth factor. Am J Physiol Cell Physiol. 2021;321(5):C770-C778.

104. Delcourt V, Garcia P, Chabot B, Aber N, Pescher M, Cacault M, et al. Equine Doping Controls of Thymosin β4: A Population Study and Strategy for Misuse Detection. Drug Test Anal. 2025;17(7):1071–1077.

8. ÖZGEÇMİŞ

9. EKLER