

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GERİATRİ BİLİM DALI

SARKOPENİK YAŞLI HASTALARDA ULTRASONOGRAFİK
OLARAK KAS MİMARİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Mehmet Emin KUYUMCU

YANDAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2014

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GERİATRİ BİLİM DALI**

**SARKOPENİK YAŞLI HASTALARDA ULTRASONOGRAFİK
OLARAK KAS MİMARİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet Emin KUYUMCU

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Meltem HALİL

ANKARA

2014

TEŞEKKÜR

Başta tez danışmanım Sayın *Doç. Dr. Meltem HALİL* olmak üzere *Doç. Dr. Yusuf YEŞİL*, *Uzm. Dr. Özgür KARA*, *Uzm. Dr. Güneş ARIK*, *Doç. Dr. Burcu Balam YAVUZ*, *Prof. Dr. Mustafa CANKURTARAN* ve *Prof. Dr. Servet ARIOĞUL* çalışma süresince gerekli bilimsel zemini hazırlamış, araştırmanın tüm aşamalarında her türlü desteği koşulsuz sağlamışlardır. Hepsine teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmanın yapımında büyük emeği olan, gerekli ekipmanın temininde yardımlarını ve tecrübesini esirgemeyen *Prof. Dr. Levet ÖZÇAKAR*'a teşekkür ederim. Ayrıca Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Bölümünden *Dr. Gökhan ÇAĞLAYAN*, *Dr. Bledjan CUNİ* ve *Dr. Serdar GÜVEN*'e teşekkür ederim.

Son olarak beni bu tezi yazabilecek günlere getiren aileme ve desteklerini esirgemeyen eşime teşekkür ederim.

ÖZET

Dr. Mehmet Emin KUYUMCU. Sarkopenik Yaşlı Hastalarda Ultrasonografik Olarak Kas Mimarisinin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, Yandal Uzmanlık Tezi olarak hazırlanmıştır. Ankara, 2014. Sarkopeni ilerleyici ve yaygın olarak kas gücü ve kuvvetinin kaybı ile karakterize olan fiziksel bağımlılık, düşmeler, kötü yaşam kalitesi ve mortalite gibi olumsuz sonuçlara neden olabilen bir geriatrik sendromdur. Sarkopeni prevalansı 60-70 yaşları arasında %5-13 iken, 80 yaş ve üzerinde %11-50'lere çıkmaktadır. Güncel sarkopeni tanısında hem kas kitlesi hem kas gücü değerlendirilmektedir. Bununla beraber, sarkopenik yaşlılarda kas ultrasonu (USG) ile kas mikromimarisi değerlendirilmesi daha önce çalışılmamıştır. Bu çalışmanın amacı sarkopenik yaşlı hastalarda USG ile kas mikromimarisinin değerlendirilmesi ve sarkopeni tanısında kas USG'nin güvenilirliğinin değerlendirilmesidir. Bu kesitsel çalışmada geriatri polikliniğine ayaktan başvuran 41 erkek, 59 kadın olmak üzere 100 yaşlı hasta alındı. Hastaların antropometrik ölçümleri alındı, kapsamlı geriatric değerlendirme testleri, biyoelektrik-empedans analiz yöntemi (BIA), el sıkma kuvvet ölçümü ve kas ultrasonu uygulandı. Sarkopeni tanısında yağsız kitle indeksi (FFMI) ve el sıkma kuvvet ölçümü kullanıldı. Çalışmaya alınan hastaların ortalama±SD yaşları 73.08 ± 6.18 idi. Sarkopeni prevalansı %16 (erkeklerde %19,5, kadınlarda %13,6) saptandı. Sarkopenik hastaların istatistiksel açıdan anlamlı olarak yaşları daha fazla, kilo, VKİ, el sıkma kuvvetleri, bilateral üst-orta kol (MAC) ve baldır çevreleri (CC) daha düşüktü. Sarkopenik hastalarda anlamlı olarak osteoporoz daha sık ve Tinetti denge testi puanları daha düşük iken diğer ko-morbiditeler ve kapsamlı geriatric değerlendirme testleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Bilateral gastroknemius kası (MG) kalınlıkları (T) ve fasikül uzunlukları (FL) sarkopenik hastalarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptandı. FFMI, iskelet kas kitle indeksi (SMI), el sıkma kuvveti, bilateral MG T ve FL ile ve bilateral dermis T ile anlamlı ve pozitif yönde korele, el sıkma kuvveti ise bilateral MG T ve FL ile pozitif yönde, subkutan doku T ile negatif yönde korele saptandı. ROC eğrisi analizine göre sarkopeniyi öngörmeye optimal *cut-off* değerler; sağ CC için: 35,3 cm, sol CC:33 cm, bilateral MAC:26,5 cm, sağ MG T: 1,69 cm, sol MG T: 1,71 cm, sağ MG FL: 3,62 cm, sol MG FL: 3,47 cm olarak saptandı. USG sarkopenik yaşlı hastalarda kas mikromimarisinde oluşan değişiklikleri değerlendirmek için uygun bir yöntemdir ve sarkopeni tanısında kullanılabilir.

Anahtar sözcükler: Sarkopeni, kas mikromimarisi, ultrason, BIA, yaşlı

ABSTRACT

KUYUMCU M.E. Ultrasonographic evaluation of muscle architecture in elderly patients with sarcopenia. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Geriatric Medicine, Ankara 2014. Sarcopenia is a geriatric syndrome characterised by progressive and generalised loss of skeletal muscle mass and strength with a risk of adverse outcomes such as physical disability, falls, poor quality of life and death. The prevalence of sarcopenia in 60- to 70-year-olds is in the range of 5–13%, for the population aged 80 years or older is 11–50%. The current diagnosis of sarcopenia depends on the measurement of muscle mass and strength. However, assessment of muscle architecture with ultrasound (USG) has not been studied in sarcopenic elderly before. The aim of this study was to assess the muscle architecture in sarcopenic elderly patients with USG and to assess the reliability of muscle USG for the diagnosis of sarcopenia. In this cross-sectional study, 100 elderly patients (41 men and 59 women) admitted to the outpatient clinic of the Geriatric Medicine were enrolled. Comprehensive geriatrics assessment tests, anthropometric measurements, bioelectrical impedance analysis (BIA), handgrip strength and muscle ultrasound were performed. Fat-free mass index (FFMI) and handgrip strength tests were used for diagnosis of sarcopenia. Mean $\pm$ SD age of study population was 73.08 ± 6.18 year. The prevalence of sarcopenia was 16% (19.5% in male, 13.6% in female). The median age was significantly higher, body weight, BMI, handgrip, bilateral mid-arm (MAC) and calf circumferences (CC) were significantly lower in patients with sarcopenia. The prevalence of osteoporosis was significantly higher and Tinetti balance test score was significantly lower in sarcopenic patients. There were no significant differences regarding other co-morbidities and geriatric assessment tests. Thickness (T) and fascicle length (FL) of bilateral muscle gastrocnemius (MG) were significantly lower in patients with sarcopenia. FFMI was significantly and positively correlated with skeletal muscle mass index (SMI), handgrip, T and FL of bilateral MG and bilateral dermis T. Handgrip strength was significantly and positively correlated with T and FL of bilateral MG and significantly and negatively correlated with subcutan tissue T. ROC curve analysis suggested optimal cut-off points for sarcopenia; right CC:35.3 cm, left CC:33 cm, bilateral MAC:26.5 cm, right MG T: 1.69 cm, left MG T: 1.71 cm, right MG FL: 3.62 cm, left MG FL: 3.47 cm. USG imaging was found to be a reliable measurement tool to assess the changes of muscle architecture in sarcopenic patients and can be used for the diagnosis of sarcopenia.

Key words: Sarcopenia, muscle architecture, ultrasound, BIA, elderly

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Geriatrik Sendrom Olarak Sarkopeni.....	3
2.2. Sarkopeni Tanım	3
2.3. Sarkopeni Sıklığı.....	4
2.4. Sarkopeni Kategorileri Ve Evreleri.....	5
2.5. Sarkopeni Tanısı.....	7
2.5.1. Değerlendirme Teknikleri	7
2.6. Sarkopeni Mekanizmaları	17
2.6.1. Nöromuskuler Yaşlanma.....	17
2.6.2. Yaşla İlişkili Olarak Hormon Düzeylerinde Ve Duyarlılıklarında Değişimler	19
2.6.3. İnflamasyon.....	22
2.6.4. Oksidatif Stres.....	23
2.6.5. İskelet Kasının Beslenmeye Verdiği Bozulmuş Anabolik Cevap.....	24
2.6.6. İskelet Kasındaki Anabolik Rezistansa Karşılık Protein Alımı Ve Diyet	
Proteinlerinin Kalitesi	25
2.6.7. Günlük Protein Beslenme Paterni	27
2.6.8. Yaşlılarda Fiziksel Egzersize Anabolik Yanıt	27
2.6.9. İmmobilite ve Yatak İstirahatı	28
2.6.10. Sarkopenik Obezite	28
2.6.11. Kaşeksi	29
2.7. Sarkopeninin Sonuçları	30
2.7.1. Sarkopeni Ve Fonksiyonel Durum.....	30
2.7.2. Sarkopeni ve Düşmeler	31

2.7.3. Sarkopeni Ve Mortalite	32
2.8. Sarkopeni Tedavisi.....	33
2.8.1. Egzersiz Ve Fiziksel Aktivite.....	34
2.8.2. Nütrisyonel Destek Tedavisi	35
2.8.3. Hormonal tedaviler.....	40
2.8.4. Kardiyovasküler İlaçlar	48
2.8.5. Anti-İnflamtuvar Ajanlar	52
2.8.6. Metabolik Ajanlar	54
2.8.7. Diğer Ajanlar.....	56
2.9. Kas Ultrasonografisi.....	57
3. HASTALAR VE YÖNTEM	61
3.1. Sarkopeni Tanısı.....	61
3.1.1. Kas Gücü Değerlendirmesi	61
3.1.2. Kas Kitlesinin Değerlendirilmesi.....	62
3.2. Araştırmanın etik yönü.....	63
3.3. İstatistiksel Analiz.....	63
4. BULGULAR.....	65
5. TARTIŞMA	80
6. SONUÇLAR	90
7. KAYNAKLAR	92
8. EKLER.....	117
Ek-1.Katz Günlük Temel Yaşam Aktiviteleri Skalası	117
Ek-2. Lawton-Brody Enstrumental Günlük Aktivite Skalası	118
Ek-3. Mini Nütrisyonel Değerlendirme – Kısa Form	119
Ek-4. MİNİ- MENTAL TEST	120
Ek-5. Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası-Kısa Formu.....	121
Ek-6. Tinetti Denge Değerlendirmesi Testi	122

KISALTMALAR

WHO	Dünya Sağlık Örgütü
BIA	Biyoelektrik empedans Analizi
FFMI	Yağsız Vücut Kitle İndeksi
VKİ	Vücut-Kitle İndeksi
MAC	Üst Orta Kol Çevresi
CC	Baldır Çevresi
MG	Gastroknemius Kası
T	Kalınlık
FL	Fasikül Uzunluğu
SMI	İskelet Kas Kitle İndeksi
KFPB	Kısa Fiziksel Performans Bataryası
GH	Growth Hormon
IGF-1	İnsülin-Like Growth Faktör-1
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	Bilgisayarlı Tomografi
DEXA	Dual-X-Ray Absorbsiyometri
ESPEN	Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Birliği
EWGSOP	Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu
ISCCWG	Uluslararası Sarkopeni Çalışma Grubu
DHEA	Dehidroepiandosteron
FM	Yağ Kitlesi
FFM	Yağsız Vücut Kitlesi
LBM	Yağsız-kuru Vücut Kitlesi

TBW	Total Vücut Sıvısı
ECW	Hücre Dışı Sıvı
ICW	Hücre İçi Sıvı
ASM	Apendiküler İskelet Kas Kitlesi
SD	Standart Deviasyon
ALM	Apendiküler Yağsız Kitle
GHRH	Growth Hormon Salgılatıcı Hormon
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
IL	İnterlökin
EAA	Esansiyel Aminoasit
TGF	Transforming Growth Faktör
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
PPAR	Peroksizom-Proliferatör-Aktive Eden Reseptör
PUFA	Poliansature Yağ Asitleri
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
GYA	Günlük Temel Yaşam Aktiviteleri
EGYA	Enstrümental Günlük Yaşam Aktivite Skalası
MNA-SF	Mini-Nütrisyonel Değerlendirme- Kısa Formu
MMT	Mini-Mental Test
GDS	Geriatrik Depresyon Skalası
PPV	Pozitif Prediktif Değer
NPV	Negatif Prediktif Değer

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Sarkopeni Kategorileri	6
Tablo 2.2. Sarkopeni Risk Faktörleri	6
Tablo 2.3. Sarkopeni tanısında kullanılan enstrümental testlerin avantaj ve dezavantajları	9
Tablo 2.4. Kas kütlesi, gücü ve fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan testler	12
Tablo 2.5. Sarkopeni tanımlama ve değerlendirmede kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması	16
Tablo 2.6. Malafarina ve ark.'nın yaptığı diyet ve egzersizin sonuçlarını değerlendirdikleri metaanaliz.	38
Tablo 2.7. Sarkopenide Farmakolojik Tedavi Seçenekleri	59
Tablo. 3.1. CHS kriterleri: Her iki cinstе vücut kitle indeksine göre tanımlanan el sıkma kuvveti sınır değerleri	62
Tablo 4.1. Sarkopenik olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	66
Tablo 4.2. Sarkopenik olan ve olmayan hastaların ko-morbiditeleri oranlarının karşılaştırılması	67
Tablo 4.3. Sarkopenik olan ve olmayan hastaların ilaç kullanım sayısı ve kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri sonuçlarının karşılaştırılması	67
Tablo 4.4. Sarkopenik olan ve olmayan hastaların kas ultrasonografisi ile ölçülen parametrelerin karşılaştırılması	68
Tablo 4.5. Sarkopenik olan ve olmayan hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	71
Tablo 4.6. Sarkopenik olan ve olmayan hastaların BIA parametrelerinin karşılaştırılması	72
Tablo 4.7. Kas ultrason parametreleri ile FFMI ve El sıkma kuvvet ölçümü korelasyon analizleri	75
Tablo 4.8. Sarkopeniyi öngören optimal bilateral baldır ve üst-orta kol çevreleri için <i>cut-off</i> değerler	75
Tablo 4.9. Sarkopeniyi öngören optimal bilateral gastroknemius kas kalınlıkları ve fasikül uzunlukları için <i>cut-off</i> değerler	77

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Yaşlı bireyler için EWGSOP'nin önerdiği sarkopeni algoritması .	13
Şekil 3.1. Kas ultrasonu ile kas mikromimarisinin değerlendirilmesi (A) Dermis, subkutan doku ve gastroknemius kas kalınlığı ölçümü, (B) Fasikül uzunluğu ve pennat açısı ölçümü	64
Şekil 4.1. Çalışmaya alınan hastaların yaş grubu ve cinsiyete göre dağılımı	65
Şekil 4.2. Sarkopenik olan ve olmayan hastaların bilateral gastroknemius kas kalınlıklarının karşılaştırılması	69
Şekil 4.3. Sarkopenik olan ve olmayan hastaların bilateral gastroknemius kası fasikül uzunluklarının karşılaştırılması	70
Şekil 4.4. FFMI ve SMI korelasyon grafiği	73
Şekil 4.5. FFMI ve handgrip korelasyon grafiği	74
Şekil 4.6. Sarkopeniyi öngören optimal bilateral baldır çevreleri için <i>cut-off</i> değerler	76
Şekil 4.7. Sarkopeniyi öngören optimal bilateral üst-orta kol çevreleri için <i>cut-off</i> değerler	76
Şekil 4.8. Sarkopeniyi öngören optimal bilateral gastroknemius kas kalınlıkları için <i>cut-off</i> değerler	78
Şekil 4.9. Sarkopeniyi öngören optimal bilateral gastroknemius fasikül uzunlukları için <i>cut-off</i> değerler	79

1. GİRİŞ VE AMAÇ

65 yaş ve üstü olarak tanımlanan geriatric nüfus her yıl yaklaşık % 5 artmaktadır. Geriatric sendromlar ve yaşlı nüfusun sahip olduğu kronik hastalıklar için yapılan harcamalar hem ülkemizde hem dünyada sağlık alanında yapılan harcamaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır.

Sarkopeni' terimi ilk kez Irwin Rosenberg tarafından yaşlılıkla ilişkili kas kitle kaybını tarif etmek amacıyla kullanılmıştır (1). Günümüzde sarkopeni; iskelet kas kitlesi ve gücünün genel ve ilerleyici kaybı ve buna bağlı fiziksel disabilite, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz sonuçlara neden olma riskiyle karakterize bir sendrom olarak tanımlanmaktadır (1, 2). Sarkopeni sıklığı yaşın ilerlemesiyle artmaktadır. Yapılan çalışmalarda sarkopeni prevalansının 60-70 yaş arasında %5-13 iken 80 yaş ve üzerinde %11-50 arasında değiştiği veya 60 yaş ve üzeri grupta %8-40 arasında olduğu belirtilmiştir (3, 4). ABD'de şu an için 3,6 milyon sarkopenili birey olduğu tahmin edilmektedir (5). Yaşlı nüfusun artmasıyla bu oran zamanla daha da artacaktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün tahminlerine göre 2000 yılında 600 milyon olan 60 yaş ve üzeri nüfusun, 2025 yılında 1,2 milyara ulaşacağı ve yine günümüzde sarkopeniden etkilenen nüfusun 50 milyon olduğu tahmin edilirken önümüzdeki 40 yıl içinde bu sayının 200 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (1, 6, 7). ABD'de 2000 yılında sağlık sisteminin sarkopeni ve sarkopeni ilişkili hastalıklara harcadığı paranın yaklaşık 18 milyar dolar olduğu ve total sağlık harcamalarının %1,5'ini teşkil ettiği düşünülmektedir (8, 9). Bu yüzden beklenen yaşam süresi hızla artan ülkemiz içinde sarkopeni önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sarkopeni gelişimine birçok faktör katkıda bulunur. Bunlar arasında yaşlanma sürecinin kendisi, optimal diyetle yetersizlikler, immobilité/ sedanter yaşam, kronik hastalıklar ve çok sayıda ilaç kullanımı sayılabilir (1). Bazı bireylerde, sarkopeni için net bir şekilde tek bir neden tanımlanabilirken bazen belirgin bir neden izole edilemeyebilir. Bu nedenle sarkopeniyi primer veya sekonder olarak ikiye ayırmak klinik pratikte yararlı olabilir (10). Primer sarkopeni diğer nedenler olmaksızın sadece yaşlanmaya bağlı olarak gelişir (1).

Sarkopeni kırılabilirlik, mobilitéde bozulma, dizabilite, güç kaybı, düşme, solunum fonksiyonlarında bozulma, immün deprivasyon, yaşam kalitesinde azalma

ve ölüm riskinde artışla ilişkilidir (1, 11). Aslında prevelansı az olmayan ve bu önemli sonuçlara sebep olan sarkopeninin farkında olunması, erken dönemde saptanması ve tedavisinin planlanması çok büyük önem arz etmektedir.

Sarkopeni tanısı için kas miktarı ve fonksiyonelliğine bakılmalıdır. Burada ölçülmesi gerekli parametreler kas kitlesi, kas gücü ve fiziksel performanstır (1). Bu parametreleri tespit etmek için kullanılan yöntemler çalışmalarda farklılık göstermektedir. Kas kitlesinin tespitinde yaygın olarak görüntüleme yöntemleri Manyetik rezonans (MRI), Bilgisayarlı Tomografi (BT), Dual-X-Ray Absorbsiyometri (DEXA)], Biyoelektrik-Empedans Analizi (BIA), kas gücünün değerlendirilmesinde daha sık olarak el sıkma kuvvet ölçümü (handgrip), performansın değerlendirilmesinde ise genel yürüme hızı veya 6-dakikalık yürüme testi, kısa fiziksel performans bataryası (KFPB) ve merdiven tırmanma gücü testleri kullanılabilmektedir (1). Genelde hem kas kitlesi düşük hemde kas gücü zayıf olan hastalar sarkopenik olarak değerlendirilmektedir.

Sarkopeni tanısında güncel literatürde hem kas kitlesi hem kas gücü değerlendirilmektedir. Bununla beraber, sarkopenik yaşlılarda kas ultrasonu ile kas mikromimarisi değerlendirilmesi daha önce çalışılmamıştır. Bu çalışmanın amacı sarkopenik yaşlı hastalarda ultrason ile kas mikromimarisindeki değişikliklerin değerlendirilmesi ve sarkopeni tanısında kas ultrasonunun yerinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesidir. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı polikliniğine ayaktan başvuran yaşlı hastalar alınmıştır. Hastalar kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri ile değerlendirilmiş, antropometrik ölçümleri alınmış, BIA ile vücut kompozisyonları belirlenmiş ve kas kitleleri tespit edilmiş, el sıkma kuvveti ile kas güçlerine bakılmış ve her hastaya kas ultrasonu yapılarak sarkopenik olan ve olmayan hastaların kas mikromimarileri arasında fark olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca çalışma grubu için dolayısıyla toplumumuz için sarkopeniyi öngörebilecek *cut-off* değerler tespit edilmeye çalışılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Geriatrik Sendrom Olarak Sarkopeni

Yaşlanma ile beraber iskelet kas kitlesi azalmakta ve buda kuvvet ve fonksiyonelliğin azalmasına neden olmaktadır. ‘Sarkopeni’ terimini 1989 yılında ilk kez Irwin Rosenberg tarafından yaşlılıkla ilişkili kas kitle kaybını tarif etmek amacıyla kullanmıştır. O zamandan beri sarkopeni yaşlanmayla oluşan kas kitlesi ve güç kaybı olarak tanımlanmaktadır (1, 2).

Geriatrik sendromlar yaşlı bireylerde sağlamlık halinin bozulmasıyla yaygın görülen, kompleks ve masraflı durumlardır (12). Geriatrik sendromlar yaş ve hastalığın birçok sistem üzerinde etkileşmesi sonucu ortaya çıkan semptomlar ve bulgular bütünüdür (1, 10). Demans, delirium, düşmeler, inkontinas geriatrik sendromlardan birkaçıdır. Sarkopeni, kronik hastalıklar, sedanter yaşam, malnutrisyon gibi durumlara sekonder daha erken yaşlarda görülebilse de primer olarak 65 yaş ve üzerinde %30 hatta 80 yaş üzerinde %50 sıklıkla olması, kronik hastalıklar, çevresel, genetik ve davranışsal faktörler gibi multifaktöriyel bir etkileşimle oluşması, düşme, kırık, yürüme hızının azalması, fonksiyonelliğin azalması, bağımlılığın artması ve ölüm gibi sonlanım noktaları ile ilişkili olmasından dolayı sarkopeni bir geriatrik sendrom olarak değerlendirilmektedir (10, 13-15).

2.2. Sarkopeni Tanım

‘Sarcopeni’ terimi Rosenberg ve Roubenoff tarafından tanımlanmış olmasına rağmen ilk işlevsel tanımlama Baumgartner ve ark. tarafından kas kitlesinin genç erişkin populasyon kas kitlesi ortalamasının altında kalması şeklinde tanımlanmıştır (13, 16). Daha sonraki çalışmalarda kas kitlesi ile major klinik sonlanım noktaları arasında anlamlı ilişki saptanamaması bu tanımlamanın sarkopeni gibi heterojen spektrumu olan bir hastalığı tanımlamada yetersiz kaldığını ortaya koymuştur (4, 15). Bunun üzerine 2009 yılında birçok farklı kurumun üyelerinden (EUGMS, ESPEN, IANA, IAGG-ER) oluşan Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP) oluşturulmuştur. Bu grup sarkopeni tanımı, tanımlama kriterleri, hangi parametrelerin hangi değerleri ile kullanılması gerektiği ve sarkopeni ve ilişkili hastalıklar başlıkları altında tartışmışlar ve bir konsensus raporu yayınlamışlardır (1).

Bu rapora göre sarkopeni; iskelet kas kitlesi ve gücünün genel ve ilerleyici kaybı ve buna bağlı fiziksel disabilite, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz sonuçlara neden olma riskiyle karakterize bir sendromdur (12, 17, 18). EWGSOP sarkopeni tanısı için kas kitlesinin değerlendirilmesinin yanında kas fonksiyonelliğinin kas gücü veya kas performansından en az biri ile değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir (1). Kas kitlesi ile kas gücü arasında lineer bir ilişki olmadığı ve ‘sarkopeni’ terimi sadece kas kitlesini ifade ettiği ve klinik durumu tanımlamada çok dar kaldığı için yaşlanma ile ilişkili kas gücü ve fonksiyonellik kaybını tarif etmede ‘dynapeni’ terimi kullanımı düşünülse de ‘sarkopeni’ daha çok bilindiği ve farklı terimlerin kullanımının ek kargaşalar oluşturacağı düşüncesiyle ‘sarkopeni’ terimi kullanımına devam edilmektedir (18-20). Bu gruba ek olarak diğer bazı gruplarda da [International Working Group on Sarcopenia (ISCCWG), Special Interest Groups (SIG)] sadece kas kitlesi yerine kas kalitesinin de (kas gücü ve fonksiyonelliği) kullanılması gerektiği ve hatta kas kalitesinin kas kitlesinden bağımsız olarak sonlanım noktaları ile kuvvetli ilişkili olduğu görülmüş (21, 22). Yaşlanma sürecinde kas kitlesi ve fonksiyonelliği arasındaki ilişki şu an net olmasa da; önce kas kitlesinin azaldığı (sarkopeni) buna bağlı olarak iskelet kası yetersizliği olduğu ve kas gücünün azaldığı (dynapeni) ve bunların fonksiyonelliğin kısıtlanmasına neden olduğu ve sonuçta mobilitede azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (23).

2.3. Sarkopeni Sıklığı

Dördüncü dekatın başlarından itibaren kas kitlesi lineer şekilde azalmakta, 70 yaşına kadar her dekatta %8 olan bu kayıp, daha sonraki dekatlarda %15’e çıkmakta olup, 8. dekatta toplam kayıp %50’lere ulaşmaktadır (24, 25). Bu kayıp sonucu kas çevresinde 30 yaşından 60 yaşına kadara %40’lık kayıp olmaktadır. Kas gücünde ise 70 yaşına kadar her dekatta %10-15’lik kayıp olurken daha sonraki dekatlarda bu oran %25-40’lara yükselmektedir (18, 26). Kayıp oranı erkelerde kadınlardan daha fazladır (27, 28). Erişkin dönemde vücudun %60 lık kısmını oluşturan metabolik olarak gayet aktif olan kas yapısının ileri yaşlarda kaybı istenmeyen sonuçlar doğurmaktadır (29-32). Sarkopeni sıklığı yaşı ilerlemesiyle artmaktadır. Yapılan bir çalışmada sarkopeni prevalansı 60-70 yaş arasında %5-13 iken 80 yaş ve üzerinde %11-50 arasında değişmektedir (3). Bununla beraber hala ortak tanı kriterlerinin

eksikliği, kas kitlesi, kas gücü ve performansı için kullanılan ölçüm metodlarının ve çalışma populasyonlarının farklılıklarından dolayı çalışmalarda 60 yaş üzeri popülasyonda sarkopeni prevalansı %8-%40 arasında değişmektedir (4). ABD’de şu an için 3,6 milyon sarkopenili birey olduğu tahmin edilmektedir (5). Yaşlı nüfusun artmasıyla bu oran zamanla daha da artacaktır. Dünya Sağlık Örgütü’nün tahminlerine göre 2000 yılında 600 milyon olan 60 yaş ve üzeri nüfus, 2025 yılında 1,2 milyara ulaşacağı, ve yine günümüzde sarkopeniden etkilenen nüfusun 50 milyon olduğu tahmin edilirken önümüzdeki 40 yıl içinde bu sayının 200 milyona ulaşacağı öngörülmektedir (6, 7, 12). ABD’de 2000 yılında sağlık sisteminin sarkopeni ve sarkopeni ilişkili hastalıklara harcadığı paranın yaklaşık 18 milyar dolar olduğu ve total sağlık harcamalarının %1,5’ini teşkil ettiği düşünülmektedir (8, 9) ve bunun önümüzdeki yıllarda hızlıca artacağını tahmin etmenin zor olmadığı gayet açıktır.

2.4. Sarkopeni Kategorileri Ve Evreleri

Sarkopeni gelişimine birçok faktör katkıda bulunur. Bunlar arasında yaşlanma sürecinin kendisi, optimal diyetle yetersizlikler, immobilité/ sedanter yaşam, kronik hastalıklar ve çok sayıda ilaç kullanımı sayılabilir. Bazı bireylerde, sarkopeni için net bir şekilde tek bir neden tanımlanabilirken bazen belirgin bir neden izole edilemeyebilir. Bu nedenle sarkopeniyi primer veya sekonder olarak ikiye ayırmak klinik pratikte yararlı olabilir (Tablo 2.1) (1). Primer sarkopeni diğer nedenler olmaksızın sadece yaşlanmaya bağlı olarak gelişir. Sekonder sarkopenide ise bir veya daha fazla neden vardır (Tablo 2.2) (10). Sarkopeni etiyolojisi multifaktöriyel olduğu için yaşlılarda primer-sekonder ayrımını yapmak mümkün olmayabilir.

EWGSOP evreleme için sarkopeniyi 3 gruba ayırmıştır; presarkopeni, sarkopeni ve ağır sarkopeni. Presarkopeni evresinde kas gücü ve fiziksel performans etkilenmemiştir ama kas kitlesi azalmıştır. Sarkopeni evresinde kas kitlesinde azalmayla birlikte kas gücü veya performans azalmıştır. Ağır sarkopenide ise 3 kriterde de yani kas kütlesi, kas gücü ve performansın hepsinde azalma vardır (12).

Tablo 2.1. Sarkopeni Kategorileri

Primer Sarkopeni	
Yaşa bağlı sarkopeni	İleri yaş dışında etken yok
Sekonder Sarkopeni	
Aktivite ilişkili sarkopeni	Yatak istirahati, sedanter yaşam
Hastalık ilişkili sarkopeni	İleri organ yetmezlikleri (Kalp, akciğer, karaciğer, renal, beyin), inflamatuvar hastalıklar, malignansi, endokrin hastalıklar
Nütrisyon ilişkili sarkopeni	Diyetle yetersiz enerji ve/veya protein alımı, malabsorbsiyon, anoreksiye neden olan hastalıklar veya ilaçlar

Tablo 2.2. Sarkopeni Risk Faktörleri

Risk Faktörleri	Yaşlanma Süreci Sonuçları	Kronik Sağlık Problemleri
Yapısal -Kadın cinsiyet -Düşük doğum ağırlığı -Genetik yatkınlık	Artmış Kas Döngüsü -↑ Katabolik stimulus (↑ protein yıkımı, düşük dereceli inflamasyon) -↓ Anabolik stimulus (↓protein sentezi)	-Kognitif Bozukluk -Duygudurum Bozuklukları -Diabetes Mellitus -Kalp Yetmezliği -Karaciğer Yetmezliği
Yaşam Tarzı -Malnütrisyon -Düşük protein alımı -Alkol -Sigara -Fiziksel inaktivite	Kas Hücre Sayısında Azalma -↑ Miyostatin -↑ Apoptoz	-Böbrek Yetmezliği -Solunum Yetmezliği -Osteoartrit -Kronik Ağrı -Obezite
Yaşam Koşulları -Yetersiz beslenme -Yatak istirahati, immobilité, kondüsyon kaybı	Hormonal Deregülasyon -↓ Testosteron, DHEA üretimi -↓ Östrojen üretimi -↓ 1-25(OH) ₂ vitamin D -↑ Tiroid fonksiyonu -↓ GH, IGF-1 -↑ İnsülin rezistansı Nöromusküler Sistem Değişiklikleri -↓ SSS input (α-motor nöron kaybı) -Nöromusküler ayrışım (↓ silier nörotrofik faktör, ↓motor ünite ateşleme hızı) Mitokondriyal Disfonksiyon -↓ periferel vasküler akım	-İlaçların Katabolik Etkileri -Kanser ? -Kronik İnflamatuvar Hastalıklar ?

DHEA: Dehidroepiandrosteron sülfat, **GH:** Büyüme Hormonu, **IGF-1:** İnsülin benzeri büyüme faktörü-1, **SSS:** Santral sinir sistemi.

2.5. Sarkopeni Tanısı

Sarkopeni tanısı için kas miktarı ve fonksiyonelliğine bakılmalıdır. Burada ölçülmesi gerekli parametreler kas kitlesi, kas gücü ve fiziksel performanstır. Burada ki zorluk bu parametreler için hangi yöntemin daha iyi olduğu ve aynı bireylerde farklı zamanlarda ki ölçümlerde ne tip değişikliklerin olacağının saptanabilmesidir.

2.5.1. Değerlendirme Teknikleri

Maliyet, temin edilebilirlik ve kolay kullanım durumlarına gözden geçirildikten sonra hangi tekniğin klinik kullanım veya araştırma için daha uygun olacağına karar verilmelidir.

2.5.1.1. Kas Kitlesinin Değerlendirilmesi

Kas kitlesinin değerlendirilmesinde çok sayıda teknik kullanılmaktadır. Uygulanabilirlik ve maliyeti göz önüne alarak tercih yapmak gerekir (a). Yaygın olarak kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması Tablo 2.3’de sunulmuştur (33).

2.5.1.1.1. Vücut Görüntüleme Teknikleri

BT, MRI, ultrasonografik görüntüleme veya DEXA kas kitlesi ölçümü için kullanılabilir. BT ve MRI kas kitlesinin değerlendirilmesinde altın standart olmasına rağmen yüksek maliyet ve radyasyon maruziyeti nedeniyle klinik araştırmalar dışında tercih edilmemektedir (34). MRI ile segmental ve total kas kitlesini değerlendirilebilmekte, kas içindeki yağ infiltrasyonu değerlendirilebildiği için kas kalitesi hakkında da yorum yapma imkanı sağlamaktadır. Ultrasonografik görüntüleme son zamanlarda kullanılan ve klinik olarak pratik bir yöntemdir. Tendonda oluşabilen değişiklikler, kas kalınlığı ve pennat açılı ölçümleri sayesinde kas mikromimarisi hakkında bilgiler vermektedir (5, 33, 35). DEXA oldukça uygun alternatif bir yöntem gibi durmaktadır; moleküler düzeyde vücut kompozisyonu tayininde kullanılan hızlı, kolay, noninvazif bir tekniktir (36, 37). DEXA farklı enerji seviyelerine sahip 70 ve 140 keV’lik iki enerji seviyesinin dokulardaki soğurulma miktarı saptanır ve kemik ve yumuşak doku birbirinden ayrılır. DEXA ile üç kompartıman modelinde yer alan yağ, kemik ve yağsız vücut kitlesi tayinleri tüm vücutta veya segmental olarak bir ekstremitede yapılabilir (37, 38).

2.5.1.1.2. Biyoelektrik Empedans Analizi (BIA)

BIA, vücuttan geçirilen zararsız alternatif akımlara vücudun gösterdiği direnci ölçme üstüne dayanır. İletkenlik orantıya ve elektrotlara bağlı olarak hücrenin şekli yuvarlaklaştıkça azalır. Adipoz dokusu yuvarlak hücrelerden oluşur ve kas gibi diğer hücrelere göre daha az su içerir. Bu doğrultuda, iletkenlik vücuttaki yağ arttıkça azalır. Su, yağ, kas gibi vücut kompozisyon bileşenlerinin direnci birbirinden farklılık gösterir. Vücut kompozisyonu ile direnç arasında sabit bir ilişki olmasından dolayı vücut kompozisyonu empedans ile ölçülebilir. Vücutta yalıtkan etkisi olan yağ ve iletken etkisi olan yağsız kas dokusu oranları ölçülür ve birbirine bölünür, sonuç vücut direncini verir. BIA, dokulardan geçirilen alternatif akımı dokuya özgü dirence bağlı olarak bir voltaj düşüşü olarak gösterir. Kemik ve yağ dokusu gibi spesifik direnci yüksek bileşenler elektrik akımı geçişini zorlaştırırken iskelet kası ve visseral organlar gibi düşük dirençli bileşenler elektrik akımını kolayca geçirir. Tüm vücut ve bölgesel empedanstaki değişkenlik doku kompozisyonu ile ilişkilidir (39). Empedansın hesaplanması, uygulanan akımın derecesine bağlıdır.

BIA; ucuz, hızlı, rahatsızlık vermeyen bir yöntemdir. El ve ayak bileğine yerleştirilen elektrotlar vasıtası ile verilen elektrik akımı ile dokuların rezistansı ve reaktansı belirlenir. Empedans dokunun elektrik akımına gösterdiği dirençtir ve iletkenlikle ters orantılıdır. Elektrolitten zengin sıvılar elektrik akımı için, yağ ve kemik dokusundaki minerallere göre daha fazla direnç oluştururlar (40). 50 kHz gibi yüksek akımlar hücre membranlarını geçerek tüm vücut suyunun miktarını verirken, 1 kHz gibi düşük akımlar hücre membranını geçemez ve sadece ekstraselüler sıvı miktarını verirler. Elde edilen empedans değerinin sabit denklemlerde yerine konması ile; vücut yağ yüzdesi ve yağ miktarı (FM kg-%), yağsız vücut kitlesi ve yüzdesi (FFM ve LBM kg-%), vücut su miktarı ve yüzdesi [Total (TBW), ekstrasellüler (ECW) ve intrasellüler (ICW)] gibi vücut bileşenleri hesaplanmaktadır (41). Ucuz olması ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle hem ambulator hem de yatan hastalar için uygun gibi görünmektedir (1). Standart koşullarda BIA çalışmaları 10 yıldan uzun süredir mevcut olup, BIA sonuçları MRI sonuçları ile korelasyon göstermektedir (1, 42). Bu nedenle BIA, DEXA'ya iyi bir alternatif gibi gözükmektedir (43-45).

2.5.1.1.3. Total Veya Parsiyel Vücut Potasyumu/ Yağsız Yumuşak Doku Oranı

İskelet kası total vücut potasyumunun %50'den fazlasını içermektedir. Bu nedenle iskelet kasının tahmini için total vücut potasyum miktarı klasik bir metod olabilir. Koldan ölçülen parsiyel potasyum miktarı güvenilir ve ucuzdur, alternatif bir yöntem olabilir (46). Fakat potasyum ölçümleri ile iskelet kası tahmini için klasik bir yöntem olsa da rutin olarak kullanılmamaktadır (1).

2.5.1.1.4. Antropometrik Ölçümler

Üst orta kol çevresi (MAC) ölçümleri ve deri kıvrım kalınlığı kas kitlesini tahmini için kullanılmaktadır. Baldır çevresi (CC) kas kitlesi ile pozitif yönde korele bulunmuştur. CC'nin 31 cm'nin altında olması engellilik durumu ile korele bulunmuştur ⁽⁴⁷⁾. Fakat yaşa bağlı oluşan yağ depozitleri ve cilt elastisitesinin kaybı yaşlılarda tahmini zorlaştırabilir. Antropometrik ölçümler aynı zamanda ölçümü yapan kişiye de çok bağlıdır ve ölçüm hataları olabilir (48). Bu nedenle sarkopeninin rutin tanısı için önerilmemektedir (1).

Tablo 2.3. Sarkopeni tanısında kullanılan enstrümental testlerin avantaj ve dezavantajları

	MRI	BT	DEXA	BIA
Maliyet	Çok yüksek	Çok yüksek	Yüksek	Göreceli ucuz
Sensitivite	Çok yüksek	Çok yüksek	Yüksek	Orta
Spesifite	Çok yüksek	Çok yüksek	Yüksek	Orta
Personel Deneyimi	İleri derecede deneyimli	İleri derecede deneyimli	Deneyimli	Özel deneyim gerektirmez
Taşınabilirlik	Hayır	Hayır	Hayır	Evet
Radyasyon	Hayır	Önemli miktarda	Az	Hayır
Zaman	15-20 dakika	15-20 dakika	15 dakika	5 dakika
Sarkopeni Tanısında Endikasyonu	Hayır, sadece araştırma amaçlı	Hayır, sadece araştırma amaçlı	Hayır, sadece araştırma amaçlı, KMD ölçümü için endike	Evet, yağ kitlesi, yağsız kitle ölçümü
Validasyon	Evet	Evet	Evet	Evet

MRI: Manyetik rezonans, **BT:** Bilgisayarlı Tomografi, **DEXA:** Dual-X-Ray Absorbsiyometri, **BIA:** Biyoelektrik-Empedans Analizi

2.5.1.2. Kas Gücünün Değerlendirilmesi

Kas gücünün değerlendirilmesi için validasyonu yapılmış az sayıda teknik vardır. Yürüme ve fiziksel fonksiyonlar ile alt ekstremiteler üst ekstremitelere göre daha ilişkili olsa da el sıkma gücü (handgrip) testi sık olarak kullanılmaktadır ve konuyla ilgili sonuçlarla iyi korelasyon göstermektedir.

2.5.1.2.1. El sıkma gücü testi

İzometrik el sıkma gücü testi alt ekstremitel kas gücü, diz ekstansiyon kuvveti, baldır kesitsel kas alanı ile kuvvetli derecede koreledir (49). Düşük el sıkma gücünün düşük kas kitlesine göre bozulmuş mobilite ve istenmeyen klinik sonuçlar ile daha iyi korele olduğu gösterilmiştir (50). Pratikte aynı zamanda bazal el sıkma gücü ile günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı olma arasında lineer bir ilişki bulunmuştur (51). Bu yüzden el sıkma gücü ölçümü kas gücünü değerlendirmek için iyi ve basit bir yöntemdir (1).

2.5.1.2.2. Diz Fleksiyon-Ekstansiyon Teknikleri

Kas gücü izometrik ve izokinetik olarak ölçülebilir. Kırılgan yaşlılar için bile uygulanabilmekle beraber yaşlı hastaların değerlendirilmesi için ek verilere ihtiyaç vardır (52-54). Araştırmalar için kullanılabilir fakat özel araç ve eğitim gerektirmesi nedeniyle klinik pratikte kullanımı kısıtlıdır (1).

2.5.1.2.3. Pik Ekspiratuvar Akım

Akciğer hastalığı olmayanlarda pik ekspiratuvar akım solum kaslarının gücü tarafından belirlenmektedir. Ucuz, kolay uygulanabilen ve prognostik değeri olan bir tekniktir fakat sarkopenide kullanımı ile ilgili araştırmalar kısıtlıdır (55, 56). Şu an için kas kuvvetinin değerlendirilmesinde tek başına önerilmemektedir (1).

2.5.1.3. Fiziksel Performans

Fiziksel performansın değerlendirilmesinde kullanılan testler arasında Kısa Fiziksel Performans Bataryası (KFPB), genel yürüme hızı, 6-dakikalık yürüme testi ve merdiven tırmanma gücü testi yer almaktadır.

2.5.1.3.1. Kısa Fiziksel Performans Bataryası (KFPB)

Denge, yürüme, güç ve enduransı ölçmektedir. Kırılgan yaşlılarda yapılan klinik çalışmalarda fonksiyonel sonuçların ölçümü için kullanılması önerilmektedir. Fiziksel performansın değerlendirilmesinde hem klinik pratikte hem de araştırmalar için KFPB uygun bir testtir (1).

2.5.1.3.2. Genel Yürüme Hızı

Yapılan çalışmalarda bacak gücü ile genel yürüme hızı arasında lineer olmayan bir ilişki bulunmuştur (57). Yürüme hızı aynı zamanda bağımlılık ile de ilişkilidir (58). Özellikle 6 metrelik yürüme hızı testinin ciddi mobilite kısıtlanması ve mortalite gibi sonuçlar için prediktör olduğu düşünülmektedir (59). Genel yürüme hızı testi KFPB'nin bir parçasıdır, fakat aynı zamanda hem klinik pratikte hem de araştırmalar için tek başına kullanılabilir (1).

2.5.1.3.3. Zamanlı Kalk Ve Yürü Testi

Özellikle dinamik dengenin değerlendirilmesinde önemli bir testtir. Hem geriatrik değerlendirmede hem de performans ölçümünde kullanılabilir (1, 60).

2.5.1.3.4. Merdiven Tırmanma Gücü Testi

Bacak gücü yetersizliklerinin değerlendirilmesi için daha çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır (61).

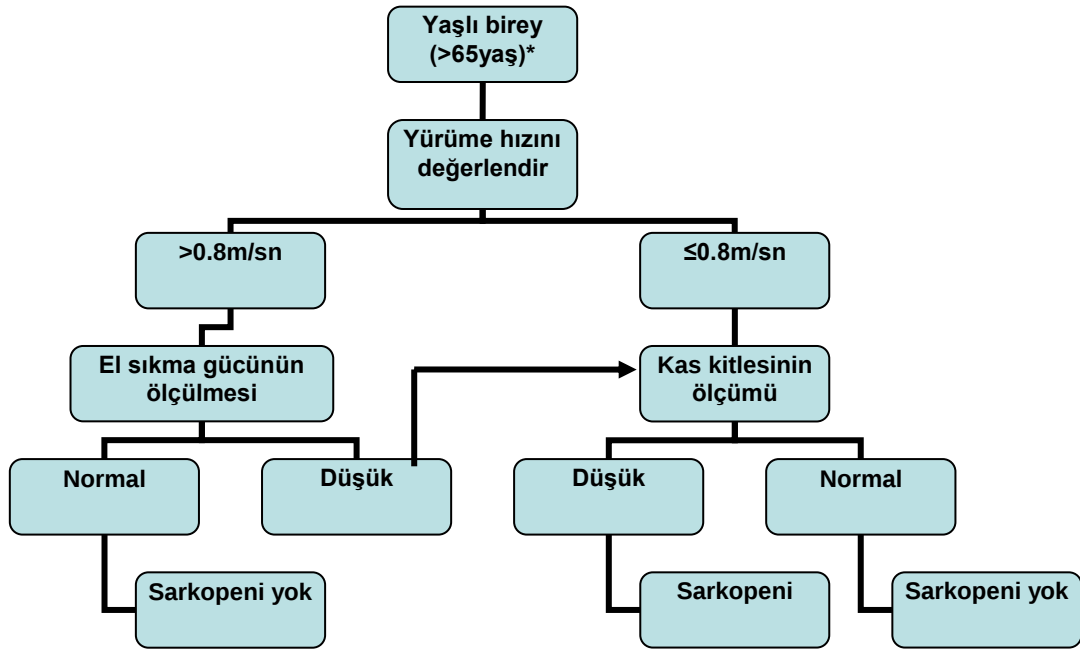
Kas kitlesinin, kas gücünün ve fiziksel performansın değerlendirilmesi için kullanılan yöntemler Tablo 2.4'de sunulmuştur (1).

Tablo 2.4. Kas kütlesi, gücü ve fonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan testler

Ölçülen faktör	Klinik pratikte Kullanılan Testler	Araştırma Amaçlı Kullanılan Testler
Kas Kütlesi	• BIA • DEXA • Antropometri	• BT • MRI • DEXA • BIA • Potasyum/yağsız ağırlık
Kas Gücü	• El sıkma gücü testi	• El sıkma gücü testi • Diz fleksiyon/ekstansiyon • Pik ekspiratuar akım
Fiziksel Performans	• KFPB • Yürüme hızı • Kalk ve yürü testi	• KFPB • Yürüme hızı • Kalk ve yürü testi • Merdiven tırmanma gücü testi

(**BIA**: Biyoelektrik-Empedans Analiz, **DEXA**: Dual Enerji X-ray Absorptiometri, **BT**: Bilgisayarlı tomografi, **MRI**: Magnetik Rezonans görüntüleme, **KFPB**: Kısa Fiziksel Performans Bataryası.

Hem klinik pratikte hem de klinik araştırmalarda sarkopenili bireylerin saptanabilmesi için EWGSOP bir algoritma geliştirmiştir (Şekil 2.1). Buna göre 65 yaş üstü bireylerde sarkopeni taraması için ilk önce yürüme hızına bakılmasını önermektedir. Eğer yürüme hızı $> 0.8\text{m/sn}$ ise el sıkma gücü testi ile ileri değerlendirme yapılması gerektiğini söyler. El sıkma gücü de düşükse kas kitlesi ölçülmesini önermektedir. Yürüme hızı $\leq 0.8\text{ m/sn}$ ise direkt olarak kas kitlesi ölçümünü önermektedir (1).



Bu algoritma risk altında olan daha genç bireyler için de uygulanabilir.

Şekil 2.1. Yaşlı bireyler için EWGSOP'nin önerdiği sarkopeni algoritması (1).

Çalışmalarda tanımlanan *cut-off* değerler kullanılan tekniğe, referans çalışmalara göre farklılık göstermektedir. EWGSOP farklı populasyonların *cut-off* değerleri yerine o populasyonun genç erişkinlerin ortalamalarının 2 standart deviasyon (SD) altındaki değerlerin alınmasını önermektedir (1).

Baumgartner ve ark. 4 uzuvdan DEXA ile ölçtükleri kas kitlesi [Apendiküler iskelet kas kitlesi (ASM)] ile hesapladıkları iskelet kas kitle indeksini [$SMI = ASM / boy^2 (kg/m^2)$] kullanmışlardır. Çalışmalarında bayan ve erkek genç erişkinlerden elde ettikleri SMI'nın 2 SD altını sarkopenik olarak tanımlamışlardır. SMI *cut-off* değerleri erkekler için $7.26 kg/m^2$, kadınlar için $5.5 kg/m^2$ olarak saptanmıştır. Bu çalışmada sarkopeni yaş, etnik farklılık, komorbiditeler, sağlık tutumları ve yağ kitlesinden bağımsız olarak fiziksel bağımlılık ile anlamlı düzeyde ilişkili saptanmıştır (13). Bu çalışmada kullanılan metotta ASM'nin DEXA veya BIA ile ölçülmesi gerekmektedir (13, 19).

Janssen ve ark. nin yaptığı ≥ 18 yaş, 14.818 hastanın alındığı (bunların 4405'ü 60 yaş üzerinde) kesitsel çalışmada BIA ölçümü ile iskelet kas kitlesini hesaplamışlardır. İskelet kas kitlesi (kg) = $[(boy^2 / BIA \text{ rezistans sonucu} \times 0.401) +$

(cinsiyet x 3.825) + (yaş x -0.071)] + 5.102 olarak hesaplanmış. Boy cm, rezistans ohm, cinsiyet erkek=1, kadın=0, yaş yıl olarak değerlendirilerek hesaplanmış. Daha sonra SMI= [(iskelet kas kitlesi/vücut kitlesi)x100] hesaplanarak 18-39 yaş arası genç erişkin populasyonun SMI ortalamasının 1 SD altını sınıf 1 sarkopeni (ılımlı sarkopeni), 2 SD altını sınıf 2 sarkopeni (ciddi sarkopeni) olarak tarif etmişlerdir. SMI için *cut-off* değerler erkekler için $\geq 10.76 \text{ kg/m}^2$ normal, $8.51-10.75 \text{ kg/m}^2$ arası ılımlı sarkopeni, ≤ 8.50 ciddi sarkopeni, kadınlar için $\geq 6.76 \text{ kg/m}^2$ normal, $5.76-6.75 \text{ kg/m}^2$ ılımlı sarkopeni, $\leq 5.75 \text{ kg/m}^2$ ciddi sarkopeni olarak saptanmıştır, bu *cut-off* değerleri Delmonico ve ark.'nın yaptığı çalışmada kullanılmıştır (62, 63). Bu çalışmaya göre 60 yaş üzeri Amerikan kadın ve erkeklerde sırasıyla sınıf 1 sarkopeninin %59 ve %45, sınıf 2 sarkopenin ise %10 ve % 7 olduğu saptanmış ayrıca normal SMI olanlara göre sınıf 2 sarkopenik olan erkeklerin 2 kat, kadınların ise 3 kat fonksiyonelliklerinin bozuk olduğunu saptamışlardır (63).

Newman ve ark. yaşları 70-79 arasında, %52'sinin kadın %41'inin siyah olduğu 2984 bireyin alındığı gözlemsel kohort çalışmalarında, DEXA kullanmışlar ve sarkopeniyi appendiküler yağsız kitlenin vücut boyutuna göre düzeltilmesiyle yani apendiküler yağsız kitlenin boyun karesine bölünmesiyle (ALM/boy²) hesaplamışlardır. 20 persentilin altını *cut-off* alan araştırmacılar sonuçta erkeklerde sarkopeninin sigara, düşük sağlık durumu, düşük aktivite düzeyi ve bozulmuş alt ekstremit fonksiyonlarıyla, bayanlarda ise boy ve yağ kitlesinin bozulmuş alt ekstremit fonksiyonları ile daha kuvvetli ilişkili olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak bayanlarda, aşırı kilolularda ve obezlerde sarkopeni değerlendirilirken yağ kitlesinde göz önünde bulundurulması önerisinde bulunmuşlardır (15).

Norman ve ark. Ortalama yaşları 63.1 olan 363 bireyle BIA ile kas fonksiyonlarının ilişkisini araştırmışlardır, BIA ile ölçülen rezistan ve reaktans boyu (sırasıyla R/H ve Xc/H) göre normalize ettikten sonra el sıkma kuvveti ile ilişkisine bakmışlardır. Buna göre R/H el sıkma kuvveti ile negatif yönde Xc/H ise el sıkma kuvveti ile pozitif yönde yaş, cinsiyet gibi diğer faktörlerden bağımsız olarak ilişkili saptamışlardır ve çalışma sonucunda el sıkma kuvveti ölçümü yapamayacak hastalar için BIA ile kas fonksiyonlarının ölçümünün klinik olarak anlamlı olacağını belirtmişlerdir (64).

Krause ve ark.'nın 2012 yılında yaptıkları çalışmada kas kitlesini pletismografi ile ölçtükleri yağsız kitle indeksine (FFMI) göre, kas gücünde el sıkma kuvvet ölçününe göre değerlendirmişler. FFMI, yağsız kitlenin (FM) boyun karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır. FFMI değeri genç erişkin grubun ortalamasının 2 SD altı olanlar sarkopenik olarak kabul edilmiş ve buna göre erkeklerin %54,5'i, kadınların %36,3'ü sarkopenik olduğu raporlanmıştır. Ayrıca FFMI ile bel çevresi ve maksimum el sıkma kuvveti arasında anlamlı ve orta düzeyde korelasyon olduğunu raporlamışlardır (65). FFM'in kullanıldığı başka bir çalışmada Castillo ve ark. BIA ile FFM ölçümü yapmış ve yine genç erişkin populasyonun 2 SD altını *cut-off* almışlardır. Kas gücünü el sıkma kuvveti ile değerlendirmişlerdir. Her ikisine göre sarkopeni tanısı koymuşlardır. Buna göre 70-75 yaş arasında sarkopeni prevalansı erkeklerde %4, kadınlarda %3 iken 85 yaş ve üzerinde bu oranların erkeklerde %16, kadınlarda %13'lere ulaştığı görülmüştür (66).

Chien ve ark.'nın yaptığı BIA ve MRI ile ölçülen SM indekslerini karşılaştırdıkları çalışmada her iki yöntemle ölçülen SM değerleri arasında istatistiksel fark olmadığı ve BIA'nın SM değerlendirilmesinde uygun olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada hastaların kas kitleleri hem SM/SMI hemde FFM/FFMI ile değerlendirilmiş ve genç erişkin populasyonun 2 SD altı düşük kabul edilmiştir. SMI ile değerlendirildiğinde sarkopeni prevalansının erkeklerde %23,6 kadınlarda %18,6 olduğu ve SMI kullanıldığında sarkopeni prevalansının FFMI kullanılmasına göre daha yüksek saptandığı belirtilmiştir (34).

Bahat ve ark.'nın huzurevinde kalan yaşlı erkeklerde yaptıkları çalışmada yine BIA ile ölçülen FFM ölçülerek FFMI hesaplanmıştır. Bu çalışmada huzurevinde kalan yaşlı hastalarda sarkopeni prevalansı %85,4 saptanmıştır (67).

Çalışmalarda sarkopeni tanısında ve değerlendirilmesinde kullanılan metotlar, *cut-off*lar farklılık göstermektedir bunların çok bilinen ve kabul görmüş birkaçı Tablo 2.5'te sunulmuştur (68) Bu farklılıklardan dolayı sarkopeni tanısında tüm dünyada kullanımı uygun olabilecek yöntemler, *cut-off*lar için çalışmalar devam etmektedir.

Tablo 2.5. Sarkopeni tanımlama ve değerlendirmede kullanılan yöntemlerin karşılaştırılması

	Baumgartner ve ark.	EWGSOP	ISCCWG
Komponent Ölçümü	ASM	-Kas kitlesi -Kas kuvveti veya Fiziksel Performans	-Kas kitlesi -Fiziksel Performans
Değerlendirme Metotları	DEXA	-DEXA veya BIA -El sıkma kuvvet ölçümü -Yürüme hızı veya KFPB	-DEXA -Yürüme hızı
Cut-off	ASM/boy ² 'nin Genç sağlıklı erişkinlere göre 2 SD altında olması	Genç sağlıklı erişkinlere göre 2 SD altında olması	-ALM/boy ² ≤ 7.23 (erkek) yada ≤ 5.67 kg/m ² (kadın) olması -Yürüme hızı < 1 m/s olması
Kuvvetli yönleri	Basit	Hem kas kitlesi hem kas fonksiyonu ölçümü	Hem kas kitlesi hem kas fonksiyonu ölçümü
Zayıf tarafları	-DEXA'nın her sağlık kurumunda yaygın kullanım alanı olmaması -Fonksiyonellik Ölçümünün olmaması		DEXA'nın her sağlık kurumunda yaygın kullanım alanı olmaması

ASM: Apendiküler iskelet kas kitlesi, DEXA: Dual X-ray absorbsiyometri, BIA: Biyoimpedans analiz, ALM: Apendiküler yağsız kitle

2.6. Sarkopeni Mekanizmaları

Bazı kaynaklarda 4. dekadattan itibaren bazılarında ise 55 yaş sonrası kas erozyonunun başladığı belirtilmektedir (9, 25). Toplam azalma 20 yaşında 80 yaşına kadar %40-50'lara ulaşmaktadır (9, 25). Sarkopeninin öncelikle kas liflerindeki, özellikle tip 2 liflerde atrofi ve kayıba bağlı olduğu düşünülmektedir. Tip2 liflerde kayıp sonucu kas enduransını ve gücünü korumak için tip 1 lif yoğunluğunda relatif olarak artma görülür. Biyokimyasal olarak kas yapısı, fonksiyonelliği ve kompozisyonu kas protein döngüsü ile düzenlenir. Yaşlanma ile kas protein kaybı sonucu bu denge negatif yöne kaymaktadır. Yaşlanma ile farklı kas fraksiyonlarında değişik oranlarda etkilenme olmakta, özellikle miyofibriller ve mitokondriyal fraksiyonlar orta yaştan itibaren etkilenmektedir. Beslenme sırası ve sonrası absorpsiyon problemleri sonucu da protein sentezi etkilenmektedir. Spinal alfa motor nöron kaybına neden olan nörodejeneratif durumlar, insülin, büyüme hormonu (GH) ve seks hormonları gibi anabolik hormonların disregülasyonu ve sitokin üretimi, inflamatuvar olaylara yanıtta değişiklikler, yetersiz besin alınımları ve sedanter yaşam gibi diğer faktörlerde yaşlanma sürecinde kas kaybına katkı sağlamaktadırlar (9, 69).

2.6.1. Nöromusküler Yaşlanma

Yaşlanma ile progressif ve irreversible olarak nöron kaybı olmaktadır. Yaşlanma ile kas liflerini birbirine bağlayan motor birimlerde kayıp olmaktadır. Bu kayıp belli bir düzeyin üzerinde olduğunda etkinliği azalmakta ve buda yaşlılarda motor duyarlılığın ve koordinasyonun azalmasına sonuçta tremor ve yorgunluk gibi belirtilere neden olmaktadır (70). Çalışmalar motor birimlerin yaklaşık 60 yaşlarına kadar korunduğunu sonra dramatik bir kaybın olduğunu desteklemektedir (71). Motor nöronlar hareketin başlatılabilmesi için kastan beyine sinyal gönderilmesinden sorumludurlar. Motor birim ise motor nöron ve bu nöron tarafından innerve edilen kas liflerinden oluşmaktadır. Bu kasların motor nöron tarafından innerve edilen lif sayıları o kasın fonksiyonlarına bağlıdır. Örneğin göz kaslarında motor nöron daha az kas lifini innerve ederken quadriceps kası gibi daha güçlü bir hareket gereken durumlarda çok daha fazla lifi innerve etmesi gerekmektedir (72). Kas liflerinin kaybı motor nöron kaybı ile birlikte başlar. Spinal kordun ön boynuzunda aynı zamanda periferik aksonlarda olan yaşlanma ile morfolojik değişiklikler

yaşlılarda kas atrofisinden sorumludur. Yaşlanma ile motor birim ve kas lifleri denerve olduğu için motor nöron zamanla ölür. Bu denervasyon sonucu kas lifleri önce atrofiye olur ve sonra zamanla ölür bunun sonucunda kas kitlesi de azalır (73). Motor nöron öldükten sonra hemen bitişikteki yavaş kasılma sağlayan motor nöronlar kası atrofiden korumak için kas liflerini tekrar innerve etmeye çalışır. Buna ‘motor birimin yeniden yapılanması’ denir. Yavaş kasılma sağlayan motor nöronların yeniden yapılanması ile oluşturulan hareket hızlılara göre daha az kontraksiyon ve güç oluştururken hareketin kontrol edilmesi de zorlaşır (73, 74). Bu yaştan ilerlemesi sonucu hareketlerde oluşan denge ve hız problemlerinin sebebi bu yolla açıklanabilir (72).

Ayrıca riyanodin reseptörleri ve Ca-ATPaz fonksiyonlarındaki değişimler sonucu kas kontraksiyon piki yavaşlamakta, güç üretiminin ve güç/hız oranının azalmasına neden olmaktadır. Relaksasyon süresi uzadığı için yeni kontraksiyon için gereken zamanda uzamaktadır (33).

İskelet kası iki tip kas lifi içermektedir. Yüksek glikolitik potansiyeli, düşük oksidatif kapasitesi ve tip 1 liflere göre daha hızlı yanıt verme kapasitesi olan tip 2 lifler vardır. Tip 1 lifler yorgunluk-direnç lifleri olarak bilinir ve kapiller, mitokondri yoğunlukları ve miyoglobin içerikleri yüksektir. Birçok kas her iki kas lif tipinde içerirken postural kaslar sadece tip 1 lifleri içermektedirler. Yavaş, düşük yoğunluklu aktivitede gücün çoğu tip 1 liflerden, yüksek yoğunluklu aktivitelerde hem tip 1 hem tip 2 liflerden sağlanır. Yaşlanma ile atrofi daha çok tip 2 liflerde olmaktadır (75). Tip 2 liflerdeki kayıp daha erken olup asıl 70’li yaşlarda başlamaktadır (76, 77).

Kas kontraksiyonu mitokondride üretilen ATP’ye bağlıdır. Yaşlanma ile mitokondriyal DNA içeriği ve protein sentezi azalması mitokondriyal proteinlerin azalmasına neden olur. Proteinlerin miktarında azalma olurken aktiviteleride azalır (78). Bunun sonucunda kas kontraksiyonu için gerekli oksidatif kapasite ve ATP aktivitesinde %50 oranında azalmaya neden olur ve buda yaşlanmayla ilişkili aerobik kapasitenin azalmasına etki eder (77). Yaşlanma ile oluşan mitokondriyal DNA içeriği, protein sentezi ve protein aktivitesindeki azalma; serbest radikal oluşumu ve oksidatif hasar sonucu ortaya çıkıyor olabilir (79). Oksidatif hasar kas hücrelerinin hem nükleer hem mitokondriyal DNA’larına zarar verir. Nükleer DNA’da oluşan zarar hızlıca tamir edilirken, mitokondriyal DNA’da oluşan hasar kolay tamir

edilemez (80). Bu hasar mitokondriyal DNA'da uzun süre içinde birikerek olur ve fonksiyonel mitokondriyal miktarını azaltmaktadır. Mitokondriyal proteinlerin oksidatif hasarı sonucu yaşlı kasın oksidatif kapasitesi ve ATP üretimi azalır (72, 81).

2.6.2. Yaşla İlişkili Olarak Hormon Düzeylerinde Ve Duyarlılıklarında Değişimler

Yaşlanma ile özellikle GH, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1, kortikosteroidler, androjenler, östrojenler ve insülin gibi hormonların salgılanmalarında ve duyarlılıklarında değişiklikler olmaktadır. Bu hormonlar protein sentezini anabolik ve katabolik olarak etkileyebilirler. Yaşlı bireylerde GH ve IGF-1 düzeylerinin azalması ile visseral yağ miktarı artmakta, yağsız kuru ağırlık ve kemik yoğunluğu azalmaktadır (82). Bu GH enjeksiyonlarının tedavi olarak düşünülebileceğini desteklese de çalışmalarda kas kitlesinde artmalar görülmesine rağmen kas gücünde artma saptanamamıştır (83, 84). Vücut kompozisyonlarındaki benzer değişiklik hiperkortizolizmi olan hastalarda saptanması üzerine kortizol/GH oranının vücut kompozisyonlarını belirlemede önemli bir faktör olduğu öne sürülmüştür (85). Yaşlanma ile erkeklerde akşam kortizol seviyesi yükselmekte fakat hipotalamik-hipofiz-adrenal kas sensitivitesinde de değişiklikler olmakta ve esnekliği azalmaktadır. Bunun sonucunda yaşlanma ile birçok doku artmış glukokortikoid maruziyetine uğramaktadır (9).

Yaşlanma ile testosteron seviyesi azalmakta buda kas kitlesi ve gücünde azalmaya neden olmakta bunun sonucunda da kırıklar gibi istenmeyen komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (9).

İnsülin direnci ile yaşla ilişkili kas kaybı arasında da ilişki olduğu öne sürülmektedir bunun nedeni ise yaşlanma ile intramiyoselüler yağ dokusunun arttığı ve insülin direncine neden olduğu düşünülmektedir. İnsülin sinyal yolunda bozulma yada insülin ilişkili kas kan akımında bozulma sonucu insülin yanıtında azaldığı gösterilmiştir (86).

2.6.2.1. İnsülin

İnsülin aktivitesi yaşlanma sürecinde esas olarak glukoz alımı ve kullanımı için gereklidir. Çalışmalarda öglisemik ve öaminoasidemik durumlarda insüline yanıt olarak minimal bir protein disregulasyonu olmaktadır. İnsülin yaşlı sağlıklılarda protein degradasyonunun inhibisyonunu azalmakta, bunu yemek sonrası arttırmaktadır (87). Volpi ve ark.'nın yaptığı çalışmada yaşlı hastalara aminoasit karışımına ek olarak glukoz verildiğinde aminoasitlerin protein sentezini artırma düzeylerinin düştüğünü bununla yaşlı kasta protein sentezi için değişik düzeylerde insülin direnci olduğunu desteklediğini belirtmişlerdir (9).

2.6.2.2. GH ve IGF

Yaşlanma ile dolaşımdaki GH seviyesi ve karaciğerde GH sinyal yolu ile stimule edilen IGF-1 düzeyi azalmaktadır (88). Buna ek olarak yaşlı kaslarda GH'nun lokal üretiminde azalma olduğu için IGF-1 m-RNA düzeyi de azalmaktadır (89). IGF-1 protein sentezinin artırılması, miyofibroblast proliferasyonunun ve diferansiyasyonunun artırılması ve tekrar innerve edilen kas liflerinin artırılması gibi birçok anabolik etkisi vardır (90). Düşük IGF-1 düzeyleri sağlıklı ve kırılğan yaşlı kadınlarda zayıf diz ekstensor gücü ve yavaş yürüme hızı ile ilişkilidir (91, 92). Yaşlı sağlıklı bireylere rekombinan GH verildiğinde IGF-1 düzeylerinin arttığı ve total yağsız kuru ağırlık, kas kitlesi ve kas gücünün de arttığı raporlanmıştır (83, 93, 94). GH ile yağsız kuru ağırlık artarken buna kas gücü artımı eşlik etmemiştir bu yüzden GH ile protein sentezinin mi yoksa visseral kompartmandaki kuru ağırlığın mı arttığı net değildir (95). Lange ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 12 hafta GH uygulanması sonrası izokinetik quadiceps kas gücü, kesitsel alan ve lif yapısında değişim olmadığını miyozin hafif zincirinin arttığı saptanmıştır (96). Ek olarak 60 yaş ve üzeri erkek ve kadınlarda GH enjeksiyonundan 10 saat sonra iskelet kası biopsi örneklerinde IGF-1 m-RNA düzeylerinde artma olmadığı saptanmıştır (97). Bu datalar yaşlılarda GH'nun etkinliği için IGF-1 m-RNA'nın artması gerektiği hipotezini desteklememektedir. Bu çalışmada ayrıca GH'nun m-RNA ve miyofibriller proteinler olan aktin ve miyozin üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır (97). Sağlıklı yaşlılarda GH replasmanı ve protein döngüsüne etkisi hakkında çalışma

sayısı kısıtlıdır. Bunlardan birinde GH ile kas protein sentezinin %50 arttığı belirtilirken diğerlerinde saptanmamıştır (94, 98).

GH uygulanmasının karpal tünel sendromu gibi istenmeyen yan etkilerinden kurtulmak için yaşlılarda GH salgılanma paternine etki edecek GH salgılatıcı hormon (GHRH) uygulanan çalışmalar dizayn edilmiştir. 4 ay GHRH enjeksiyonları ile noktürnal GH seviyesi artırılması ile IGF-1 düzeyinin arttığı ve plaseboya göre bu hastaların yağsız kuru ağırlıklarının ve nitrojen dengelerinin iyileştiği saptanmış (99). Başka bir çalışmada 6 hafta uygulama ile yağsız kuru kitlede değişiklik olmadan kas gücü ve enduransında artma olduğu saptanmıştır (100). İki çalışmada da GHRH ile belirli bir yan etki görülmediği ama daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (9).

Araştırmacılar GH'nun yan etkilerinden kaçınmak için IGF-1 replasmanının etkilerini de test etmişler. Farelerde kasta lokal olarak IGF-1 over ekspresyonu sağlanmasıyla yaşla ilişkili kas kitle ve güç azalmasından korunduğu belirtilmiş (101). Yapılan insan çalışmalarında 1 ay yüksek doz IGF-1 uygulaması ile kas protein sentezinin anlamlı olarak arttığı, kırılğan yaşlı kadınlara verildiğinde kas protein metabolizmalarının iyileştiği ve el sıkma güçlerinin arttığı saptanmıştır (98). Bu tedavi sırasında baş ağrısı, letarji, eklem ağrısı ve şişkinlik gibi yan etkiler raporlanmıştır (102).

2.6.2.3. Testosteron

Erkeklerde 25 ile 75 yaşları arası serbest testosteron seviyesi yaklaşık % 40 düşmektedir (103). Dolaşımdaki testosteron düzeyi yaşlı sağlıklı bireylerde kas gücü ve miyozin hafif zincir sentez oranı ile korele olduğu saptanmıştır (104). Yaşlı erkeklere tedavi verildiğinde testosteron seviyelerinin gençlere yakın düzeyde arttığı 3 ay sonra anlamlı olarak yağsız kuru kitle ve kas güçlerinin arttığı belirtilmiştir (105). 1 yıl boyunca haftada 2 kez 200 mg testosteron verilerek yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada bilateral el sıkma kuvvetlerinin arttığı belirtilmiş (106). 108 hipogonadik, 65 yaş üzeri erkeğin alındığı plasebo kontrollü başka bir çalışmada 36 ay boyunca testostere bant uygulanmış. Testosteron tedavisi ile artan yağsız kuru kitlenin özellikle gövdede olduğu, dinamometre ile ölçülen diz ekstansiyon ve fleksiyon güç ölçümünde değişiklik olmadığı saptanmış (107).

Ferrando ve ark.'nın yaptığı hipogonadik erkeklerin olduğu çalışmada ise genç erişkinlerin testosteron seviyelerine göre orta-normal seviyede tutacak kadar testosteron enjeksiyonları ile 6 ay sonra yağsız kuru kitle, bacak ve kol gücünde artma sağlandığı ifade edilmiştir (108).

Testosteron uygulaması ile intramusküler IGF-1 m-RNA'nın arttığı ve IGF-1 m-RNA bağlayan proteinlerin azaldığı (109), başka bir çalışmada da hipogonadik yaşlılarda IGF-1 ve androjen reseptör ekspresyonunu arttırdığı raporlanmıştır (108). Brill ve ark.'nın yaptıkları çalışmada ise düşük testosteron seviyesine sahip sağlıklı yaşlı erkeklerle transdermal bant uygulaması ile testosteron seviyeleri normale getirildiğinde androjen reseptör ve miyostatin gen ekspresyon düzeyleri değişmemekte fakat bu tedavi ile 30 m yürüme ve merdiven çıkma zamanları daha iyi olmaktadır (110).

Bayanlarda da androjen reseptör ekspresyonu olmaktadır fakat bunun yağ kitle ve fonksiyonlarına etkisi net bilinmemektedir. Aslında 43-73 yaş arası bayanlarda total ve serbest testosteron düzeylerinin kas kitlesi ve gücü ile koreledir. Kadınlar bu anabolik etkiye sahip olacak düzeyde testosteron salgılamaktadırlar (111). Postmenapozal kadınlarda testosteron öncüsü dihidroepiandrostenedion (DHEA) uygulanması sonucu kas kitle ve gücünde anlamlı iyileşme sağlanamamıştır (112). Yine başka bir çalışmada hem yaşlı erkeklerle hem yaşlı kadınlara DHEA suplementasyonu ile kemik yoğunluğu, testosteron ve östrojen seviyeleri ve lipido parametreleri artarken, kas yapısı, gücü ve fonksiyonluğunda değişiklik saptanmamıştır (113, 114).

Bu çalışmalar sonucu testosteron seviyesi düşük olan erkeklerde fizyolojik testosteron replasmanı ile kas kitlesi ve gücü artmaktadır. Yaşlı erkelerde testosteron tedavisi ile düşmeler ve kırıklar azalabilirken, hayat kalitesi artabilmektedir (115). Buna ek olarak testosteron tedavisinin karaciğer hasarı, prostat olayları ve kanseri riski, testiküler atrofi, dislipidemi ve kardiyovasküler riskler gibi yan etkileri mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (9).

2.6.3. İnflamasyon

Proinflatuar sitokinler [Tümör nekroz faktör (TNF)- α , interlekin(IL)-1 β ve 6] protein sentezini azaltarak ve miyofibriller protein degradasyonunu arttırarak kas

kaybına neden olmaktadır (116). Proteolizin arttırılması ubiquitin bağımlı proteolitik sistemin aktivasyonu ile sağlanır çünkü TNF- α nükleer faktör kappa β (NF- $\kappa\beta$) gibi inhibitör intraselüler faktörler dahil birçok serin ve treonin kinazı aktive eder (117). IL-6 protein döngüsünde katabolik rol oynayan sitokindir (118). Bu aktivasyon NF- $\kappa\beta$ nın tetiklenmesine neden olur ki buda proteozom sistemi tarafından miyofibriller proteolizin arttırılması ve supresyonu ile ayarlanır. TNF- α translasyonun etkinliğini azaltarak iskelet kası protein sentezini bozar ve bunun başlaması ökaryotik başlama faktöründeki (eIF)-4E değişiklikle ilişkilidir. TNF- α indirek olarak insülin kas protein sentezi arttırımı ve proteolizi azaltıcı etkisini inhibe etmektedir (119). Bugün birçok inflamatuvar faktörün kas üzerine buna benzer etkilerinin olduğu düşünülmektedir (9). Leptin verilmesi iskelet kasında miyofibriller protein sentez oranını azaltabilmektedir (120). Yaşlanmayla oluşan kas kaybı ile kilo kaybı olmamakta çünkü bunun yerine yağ birikimi olmaktadır. Yaşlanmayla oluşan abdominal yağ doku artımı sonucu oluşan düşük düzeydeki inflamasyon sonucu kas protein metabolizması ve fonksiyonları etkilenebilmektedir. Aslında yaşlanma ile kanda TNF- α , IL-6, IL-1 reseptör antagonisti, çözünen TNF reseptörü, CRP ve nötrofil sayısı gibi akut faz reaktanları seviyeleri artmaktadır. Yaşlanma ile oluşan kronik düşük düzey inflamasyon yaşlıların birçoğunu etkileyen sarkopeni, osteoporoz, ateroskleroz, immun fonksiyonlarda azalma ve insulin rezistansında artma ile ilişkili patolojik bir fenomendir (9).

2.6.4. Oksidatif Stres

Yaşlanma ile reaktif oksijen ürünlerine maruziyetin artması sonucu biyomoleküller oksidatif hasara uğramakta ve buna bağlı olarak kas kitlesi ve gücü azalmaktadır. Birçok çalışmada oksidatif stresin artması sonucu kas kaybı olduğu iyi bir şekilde dokumante edilmiştir fakat oksidatif stresin değişik durumlardaki natürü ve in vivo birleşenlerinin etkileşimi çok iyi bilinmemektedir (121). Geri dönüşümsüz biçimde oksidasyona uğrayan protein ve lipidler gibi makromoleküllerin birikimi sonucu oluşan lipofuksin yaşlanan dokuları gösteren klasik bir belirteçtir (122). Reaktif oksijen radikallerinin diğer formları bazı proteinlerin reversible olarak oksidasyonuna neden olmakta buda birçok proteinin fonksiyonlarını module etmektedir (sinyal yollarında protein sentezinin düzenlenmesi ve degradasyonu, kas

kontraksiyonu gibi). Farklı durumlarda farklı oksijen radikalleri görev aldığı için sarkopenik hastalarda hangilerinin arttığı bilmek terapötik ilaç veya supleman seçimine çok önemlidir (76, 121).

2.6.5. İskelet Kasının Beslenmeye Verdiği Bozulmuş Anabolik Cevap

Yaşlılarda kas kaybı hem yaşlıların yetersiz beslenmeleri hemde iskelet kasının esansiyel aminoasitler gibi alınan nutrientlere bozulmuş adaptasyonu sonucu ortaya çıkabilir. Volpi ve ark.'nın yaptığı çalışmada femoral katater ile hastalara karışık aminoasit suspansiyonu verildiğinde ve sonuçta quadriceps kası biopsi ile değerlendirildiğinde hastalarda yaştan bağımsız olarak kasa geçen aminoasit miktarında, kas protein sentezinin ve amino asit transportunda artma olduğu rapor etmişlerdir. Yazarlar yaşlılarda kas kitlesinin azalmasına rağmen yüksek aminoasit alımı sonrası kas protein anabolizmasının stimüle edilebileceğini belirtmişlerdir (123). Aynı sonuç oral olarak yüksek doz aminoasit karışımı alındığında da görülmüştür (124, 125). Bu çalışmalar ışığında kas protein anabolizmasının hem gençlerde hemde yaşlılarda stimüle edilebileceği desteklenmiştir. Ayrıca sağlıklı yaşlılarda dengelenmiş aminoasit yada esansiyel aminoasitlerin oral alımı sonrası kas protein sentezinin benzer oranda arttığı görülmüştür (126). Bu yüzden yaşlılarda esansiyel olmayan aminoasitler kas protein anabolizmasını stimüle etmek için gerekli değil gibi görünmekte, özellikle aminoasit alımı yaşlılarda kasın nutrientlere verdiği cevapta gençlerden daha önemlidir. Diyet proteinin miktarı ve kalitesi yanında buna yeterli enerji alınımının da eklenmesi daha da önemlidir. Aslında verilen oral aminoasit karışımının yanına glukoz da eklendiğinde amino asit transportu artmakta ve kas protein yıkımı azalmaktadır (127). Kas proteininin hiperaminoasidemiye ve yüksek düzeydeki endojen insülin seviyesine verdiği anabolik cevap protein sentezi yanıtı azaldığı için bozulmuş gibi görünmektedir buda bize yaşlılarda kas protein anabolizmasını arttırmada aminoasitlerin yanına protein olmayan substratlarında eklenmesini tekrar gözden geçirmek gerektiğini ifade etmektedir (124, 127). Bu tip çalışmalar yaşlanma sürecinde normal veya düşük miktarda protein alınması durumlarında, kasın insülin gibi bazı hormonlara karşı duyarlılığı hakkında bazı soruları akla getirmektedir. Aslında daha önceki bazı çalışmalarda yaşlı sıçanların yemek sonrası kas protein metabolizmasına anabolik yanıtlarının gençlere göre

azaldığını rapor edilmiştir (128). Yemek sonrası oluşan kas anabolik yanıt azlığı uzun dönemde yaşlılarda oluşan sarkopeninin bir nedeni olabilmektedir (9).

2.6.6. İskelet Kasındaki Anabolik Rezistansa Karşılık Protein Alımı Ve Diyet Proteinlerinin Kalitesi

Rand ve ark.'nın yaptığı metaanalizde erişkin erkek ve kadınlarda tüm yaşlarda ortalama gerekli diyet protein miktarının 0,66 g/kg/gün olduğu bunun 0.83 g/kg/güne kadar güvenle önerilebileceği belirtilmiştir (129). Bununla beraber yaşlanma ile vücut kompozisyonları özellikle kas kitlesinde değişim olduğu için gençler ve yaşlıların protein ve aminoasit gereksinimleri arasında farklılıklar olması gerekmektedir. Nitrojen dengesi ölçümüne dayanan çalışmalarda yaşlılarda protein gereksiniminin arttığı saptanmıştır bununda ortalama 0.89 g/kg/gün olduğu hesaplanmıştır (130, 131). Son zamanlarda yapılan tüm vücut protein döngüsü oranını ölçen çalışmalarda yağsız kitle kilogramı başına düşen protein gereksiniminin yaşlanma ile anlamlı bir değişiklik göstermediğini rapor etmiştir (132, 133). Ama vücut kompozisyonu ve fizyolojik fonksiyonların değişiminden dolayı sağlıklı yaşlılarda protein ihtiyacı arttığı düşünülmektedir (69). Bazı çalışmalarda yatan hastalarda spontan alınan ve kaybedilen nitrojenin hesaplanması protein alımının en az 1.3 g/kg/gün olması gerektiğini savunmaktadır (131). Çalışmalarda kullanılan yöntemler farklı olduğu için yaşlı popülasyonda protein alımı önerileri hala tartışmalıdır. Yaşlılarda protein alımının üst sınırı için bilgiler daha kısıtlıdır. Diyetle total enerjideki protein oranının %12'den %21'e çıkarılması ile tüm vücut protein döngüsünün arttığı görülmüştür (134). Walrand ve ark. yüksek protein diyeti (10 gün boyunca 3 g/kg yağsız kitle) ile tüm vücut ve iskelet kasında protein sentezinin artmasında etkisiz olduğunu saptamışlardır (135). Bu çalışmada yüksek proteinli diyet ile gençlerde glomeruler filtrasyon oranı artmasına rağmen yaşlılarda renal fonksiyonlarda azalma görülmüştür (135). Ters olarak düşük proteinli diyetle (alınması gerekenin %50'si) yaşlı bayanlarda protein sentezinin azaldığı görülmüştür (136). Ek olarak düşük proteinli diyetle beslenen gruplarda tüm vücut protein oksidasyonu, nitrojen dengesi, kas kitlesi, kas fonksiyonları ve immün cevap etkilenmektedir (137).

Farklı tip diyet proteinlerinin protein metabolizmasına etkileri de aynı değildir. Yaşlı bayanlara 3 farklı protein kaynağı verilmiş ve sonra protein metabolizmaları incelenmiş. İlk diyet tipi yarısı hayvansal yarısı bitkisel proteinlerden, 2. diyet tipi 1/3 bitkisel, 2/3 hayvansal proteinden, 3. diyet tipinde ise 1/3 hayvansal, 2/3 bitkisel proteinden oluşan diyet verilmiş. Sonuçta nitrojen dengeleri arasında anlamlı fark saptanmasa da protein yıkımının engellenmesinde bitkisel protein et ile kıyaslandığında aynı oranda olmadığı görülmüştür. Bu çalışma yaşlılarda yüksek kaliteli protein alınınının önemli olduğunu göstermektedir (138). Diğer önemli konu ise proteinlerin gastrointestinal sistemden emilim hızlarıdır. Karbonhidratların emilim hızları birbirlerine benzerken proteinlerin emilim hızları farklıdır. Bu yüzden yavaş ve hızlı proteinler diye adlandıran bir yaklaşım da bulunmaktadır (139, 140). Örneğin iki temel süt proteini olan kazein ve whey proteinleri intestinal sistemde farklı davranırlar. Whey proteini çözünen bir protein olup hızlı protein olarak adlandırılır. Beslenme sonrası emilimi ve bu proteinlerin aminoasitlerinin plazmada görünmeleri hızlı ve yüksek oranda olur fakat geçicidir. Tam tersine kazein midede pıhtı gibi kalır, gastrik boşalımı gecikir, salınımı ve aminoasitlere ayrımı az ve yavaş olur. Bu yeni konsept yaşlanma sürecinde protein metabolizmasına uygulanabilir (141). Bu popülasyonda kasın aminoasit duyarlılığının azalmasında kilit nokta aminoasitlerin metabolizmasının artma düzeyi ve süresidir. Örneğin postprandiyal protein alımı hızlı proteinlerde (whey gibi) yavaş proteinlere (kazein gibi) göre daha fazla olmaktadır. Aynı zamanda vücudun postprandiyal protein kullanımı hızlı proteinlerde yavaşlara göre daha fazladır. Yine çalışmalara göre hızlı protein alımı ve absorpsiyonu ile, yavaş proteinlere göre, yaşlanma sürecindeki protein kaybını daha fazla sınırlamaktadırlar (142).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar yaşlılarda iskelet kasının aminoasit duyarlılığında azalma olduğu mekanizmasını desteklemektedir (143). Dallı zincirli aminoasit aktivasyonundaki defekt bu değişimden sorumlu olabilir. Sonuç olarak anabolik sinyale kas protein sentezindeki değişen yanıt dallı zincirli aminoasit alınabilmesinin sağlanması için bir nutrisyonel strateji olabilir. Kas anabolizması için diyetle esansiyel aminoasit alımı çok önemlidir. Örneğin in vivo ve in vitro yüksek doz lösin uygulanması yaşlı kemirgenlerde kas protein yapımını stimule etmektedir (144, 145). Bu modellerde lösin protein translasyonunu arttıran özel intraselüler

yolaklarla ilişkili mediatörleri uyarmaktadır. İlginç olarak yaşlı farelere 10 gün boyunca verildiğinde lösin suplemanının yararlı etkisi devam etmektedir bu da uzun süre lösinden zengin diyetle beslenen yaşlı bireylerde kas kaybının sınırlanabileceğini desteklemektedir (146).

2.6.7. Günlük Protein Beslenme Paterni

Günlük protein dağılımı protein anabolizmasının daha iyi olmasına etki edebilmektedir. Arnal ve ark.'nın yaptığı çalışmada gün içinde beslenmenin proteinden zengin veya fakir olması yaşlılarda protein retansiyonunu iyileştirebiliyor (147, 148). Protein alımı gün içinde 4 öğün şeklinde ve 12 saatten daha uzun süreye yayılması ve gün ortasında günlük protein alımının %80'i bir öğünde verilmesi karşılaştırılmış. Bir öğünde verildiğinde yaşlılarda nitrojen dengesinin ve total vücut protein retansiyonunun daha iyi olduğu görülmüştür. Böyle pulse protein diyeti aminoasit konsantrasyonunu artırarak protein sentezini daha fazla stimule etmekte ve yüksek karbonhidrat düşük proteinli diyetle oluşan hiperinsulinemi sonucu kas yıkımı burada oluşmamaktadır. Pulse protein diyetin protein sentezi üzerine hızlandırıcı faydalı etkileri diyet bittikten günler sonra da devam etmektedir (148). Yaşlı sıçanlarda pulse protein diyetin iskelet kası protein sentezine anabolik yanıtı restore ettiği gösterilmiştir (149). Bu çalışmalar pulse protein diyetin özellikle iskelet kaslarında protein retansiyonunu arttırdığını desteklemektedir. Bu konsept yaşlı popülasyonda protein alımını arttırma adına daha ilgi çekici ve güvenli olabilmektedir.

2.6.8. Yaşlılarda Fiziksel Egzersize Anabolik Yanıt

Birçok çalışmada yaşlıların kısa süre yüksek yoğunlukta direnç egzersizleri sonrası kas güçlerinin ve performanslarının arttığı gösterilmiştir (150). Yine bu gözlemler sonucu ileri yaşlarda dirençli fiziksel aktivite sonrası kas kapasitesinin adapte olduğu, hatta kırılğan yaşlılarda kontraktıl aktivite artmasına protein sentez mekanizmasının hızlıca uyum sağladığı görülmüştür (151). Yarasheski ve ark.'nın genç ve yaşlı erkeklerde öncesi ve 2 haftalık direnç egzersizleri sonrası vastus lateralis kasında protein sentezini iv C-lösin uygulanması ile ölçtükleri çalışmada; yaşlılarda egzersiz öncesi kas fraksiyonlarının sentezi düşük iken 2 hafta egzersiz

sonrası gençlerle kıyaslanacak seviyeye kadar yükseldiği saptanmıştır (152). Bunlara zıt olarak Welle ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ne genç nede yaşlılarda 12 haftalık direnç egzersizleri sonrası miyofibriller protein sentezinde artma olmadığını saptamışlardır (153). Bu farklı sonuçlar çalışma dizaynlarından kaynaklanabileceği gibi Welle ve ark.'nın yaptığı çalışmada direnç egzersizleri protein döngüsünü etkinleştirecek düzeye ulaşmamasından, farklı kas fraksiyonları ölçülmesinden (miyofibriller ve karışık kas proteinleri) olabilir. Diğer bir çalışmada ise 2 hafta ağırlık kaldırma programı sonrası 23-32 yaş arası gençlerde ve 78-84 yaş arası yaşlılarda da miyozin hafif zincir sentezinin arttığı fakat aktin sentezinin sadece gençlerde arttığı saptanmıştır. Bu da bize direnç egzersizlerinin anabolik etkisinin yaşlılarda protein bağımlı olduğunu göstermektedir (154). Yine başka bir çalışmada genç, orta yaş ve yaşlılarda yaşlanma ile miyozin hafif zincir IIa ve IIx izoformlarının azalan transkripsiyon düzeylerinin 3 aylık direnç egzersizleri ile geri dönmediği, egzersizler ile miyozin hafif zincir izoform I transkripsiyonunun arttığı saptanmıştır (155).

2.6.9. İmmobilite ve Yatak İstirahatı

Yatak istirahatı ve immobilite hastalıklar ve travma sonrası kaçınılmaz durumlardır. Çalışmalarda yaşlılarda 10 günlük yatak istirahatı ile yağ kitlesi miktarında anlamlı bir değişim olmadan protein sentezinin azaldığı, benzer değişimlerin gençlerde 28 gün yatak istirahatı sonucu olduğu saptanmıştır (156, 157). Buda özellikle yaşlıların yatak istirahatı sonrası protein kaybına yatkın olduklarını göstermektedir. Travma cerrahisine gidecek hastalarda kortizol seviyesi arttığı için iskelet kası protein metabolizması ciddi şekilde etkilenmekte proteoliz artmaktadır. Travma sonrası inaktivite periodunda hastalara aminoasit suplementasyonu verilmesi yüksek kortizol seviyesinin etkilerini iyileştirmektedir (33).

2.6.10. Sarkopenik Obezite

Sarkopenik obez olan hastalar kas kitleleri düşükken yağ kitleleri fazla olan hastalardır ve sadece obez veya sadece sarkopenik olan hastalardan daha fazla mobilite problemleri ve disabiliteye yatkınlardır (33, 158). Yaşlanma ile kas kitlesi

azalmakta yağ kitlesi artmaktadır. 30 ile 60 arası her yıl 0.23 kg kas kaybedilirken 0.45 kg yağ kazanılmaktadır. Kilonun sabit kalmasıyla bu değişim maskelenebilir sonuçta ise sarkopenik obezite fenotipi oluşur. Obezlerde intramuskuler yağ infiltrasyonu olduğu için kas kalitesi azalmıştır buda kas yorgunluğu, kırılabilirlik ve disabilite gelişmesine katkı sağlar. Yaşlı bireylerde yağ artması kas grupları arasında (intermuskuler yağ dokuda) ve kas demetleri arasında (intramuskuler yağ doku) olmaktadır (33).

Sarkopenide IL-6'nın katabolik etkisi aşırı kilolu ve obezlerde daha da artmıştır çünkü IL-6 seviyesi intraabdominal yağ artımı ile ilişkilidir. Yağ kitlesi artımı düşük testosteron, düşük GH ve yüksek kortizol düzeyi ile ilişkilidir. Tüm bu faktörler kas katabolizmasını, yağ birikimini ve insülin direnci gelişimini arttırmaktadır. Bu yağ dokuyu benign enerji depolanmasına yarayan yağ doku gibi düşünmemek gerekir çünkü abdominal adipositler sitokinler ve diğer proinflatuar adipokinlerin, üretilmesine neden olur ve buda kronik inflamasyonun ortaya çıkmasına ve devam etmesine neden olurlar (159).

2.6.11. Kaşeksi

Latince kakos (kötü) ve hexis (durum) kelimelerinden köken alan kaşeksi yıllar önce tanımlanmış kompleks bir metabolik sendromdur. Altta yatan hastalıkla ilişkili olarak kas kaybı olur buna yağ doku kaybı da eşlik edebilir (160). Kaşeksi inflamasyon, insülin direnci, anoreksi ve protein katabolizmasının azalması ile ilişkilidir (161). Kaşekside asıl faktör inflamasyon asıl semptomda kilo kaybıdır. Birçok kaşektik hasta sarkopenik iken, birçok sarkopenik hasta kaşektik değildir. Kaşeksi her hangi bir yaşta görülebilmekle beraber, sarkopenin hızlanmış bir modeli olarak görülebilir (162). Tedavi açısından açlık ve kaşeksi gibi durumları sarkopeniden ayırmak önemlidir çünkü bunların her biri kas kitlesi ve güç kaybı yapan durumlardır. Kaşeksi nutrisyonel yaklaşımlara ciddi derecede dirençli olabilirken açlıkta yanıt çok daha iyidir (156).

2.7. Sarkopeninin Sonuçları

Sarkopeni kırılgnalık, mobilitede bozulma, disabilite, güç kaybı, düşme, solunum fonksiyonlarında bozulma, immün deprivasyon, yaşam kalitesinde azalma ve ölüm riskinde artışla ilişkilidir (11, 12).

2.7.1. Sarkopeni Ve Fonksiyonel Durum

Birçok çalışmada sarkopeni ile mobilite performansı, kendi ifade ettikleri fonksiyonel kısıtlanma ve disabilite gibi fonksiyonel durum ölçümleri arasında ilişki saptanmıştır (15, 63, 163). New Mexico Sağlık Araştırmasında erkek ve kadınlarda sarkopeni ile fiziksel disabilite riskinin 3-4 kat arttığı belirtilmiştir (13). Ulusal Sağlık Ve Nutrisyon Değerlendirme Çalışmasında (NHANES) sarkopenik hastaların kendi bakımlarında ve işlerinde daha fazla bakıma ihtiyaç duydukları saptanmıştır (63). 67-78 yaş arası 167 toplum içinde yaşayan yaşlı kadının alındığı İtalyan çalışmasında gruplarda yaş ve ciddi kronik hastalıklar ayarlandıktan sonra düşük SMI olanların normal SMI olanlara göre 3.8 kat artmış fonksiyonel kısıtlanmalarının olduğu saptanmıştır (163). Sağlık, Yaşlanma ve Vücut Kompozisyonu (Health ABC) çalışmasında en düşük çeyrekte iskelet kas kitlesi olanların en yüksek çeyrekte olanlara göre %80-90 daha fazla mobilite bozukluklarının olduğu görülmüştür (15). Yine bu çalışmadan elde edilen verilerde BT ile değerlendirilen düşük orta kol çevresi olanların 6 m yürüme ve merdiven çıkma test performanslarının hem yaşlı erkek hem yaşlı kadınlarda düşük olduğu raporlamıştır (164). NHANES çalışması verilerinin kullanıldığı kesitsel bir çalışmada bacak kuvveti ile fonksiyonel durumda bozulmanın ilişkili olduğu görülmüştür (ö16). Rantanen ve ark.'nın çalışmada yaşam sürecinde kas gücünün durumu ve fonksiyonel durum arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada el sıkma kuvvetinin 25 yıl sonraki fonksiyonel kısıtlanma ve disabilitayı öngörebileceğini belirtmişlerdir (165). Bu çalışmalar ışığında sarkopeni (bazı çalışmalarda dinapeni olarak isimlendirilmiş) ileri yaşlarda mobilite kısıtlanması ve disabilite için major risk faktörüdür (11). Bunun tersine savunan çalışmalarda mevcuttur. 72 ile 95 yaş arası 753 erkeğin alındığı Framingham Sağlık Çalışmasında DEXA ile değerlendirilen tüm vücut ve alt ekstremita kas kitlesi ile disabilite arasında ilişki saptanmamıştır (166). 55 yaş ve üzeri 1655 erkek ve kadının alındığı BIA ile yasız kuru kitlenin hesaplandığı bir çalışmada yağsız kuru kitle ile hastanın

kendi tarif ettiği fonksiyonel kısıtlanma arasında ilişki saptanamamıştır (167). 65-100 yaş arası 1489 erkek ve 1785 kadının alındığı Kardiyovasküler Sağlık Çalışmasında BIA ile yağsız kitle ölçülmüş ve 3 yıl içindeki disabilitenin değerlendirildiği prospektif çalışmada ilişki saptanmamış (168). 70-79 yaş arası erkek ve kadınların alındığı ve 2.5 yıl izlendiği diğer bir prospektif çalışmada kesitsel kas alanı ile mobilite kısıtlanması arasında ilişki saptanamamıştır. Fakat bu çalışmada düşük diz ekstansör gücü olanlarda mobilite kısıtlanması riskinin yüksek olduğu bulunmuştur (169).

Vücut kompozisyonlarındaki değişiklik ile hastaların kendi belirttikleri disabilite insidansı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği yaş ortalamalarının 71.4 ± 2.2 olduğu 97 kadın, 62 erkek bireyin alındığı 5.5 yıllık izlem yapıldığı küçük prospektif bir çalışmada gruplarda cinsiyet ve kronik hastalıklar ayarlandığında apendiküler iskelet kas kitlesi azalanlarda stabil kalanlara göre disabilite riskinin 2.15 kat arttığı saptanmıştır. Bacak iskelet kas kitlesi düştüğünde ise risk 2.53 kat artmaktadır (170).

2.7.2. Sarkopeni ve Düşmeler

Sarkopeni yaşlı hastalarda düşme için önemli bir risk faktörüdür. Baumgartner ve ark.'nın yaptığı çalışmada son 1 yıl içinde erkeklerin %22'sini kadınların %31'inin düştüğünü belirtmişlerdir (13). Çalışmalarında hastanın kendisinin belirttiği disabilite ile sarkopeni arasında hem erkeklerde hem kadınlarda yaş, etnik yapı, obezite ve sağlık tutumlarından bağımsız olarak ilişki saptanmıştır. Düşme ve sarkopeni arasında erkeklerde OR anlamlı iken ($OR=2.58$, $95\%CI=1.42-4.73$), kadınlarda anlamlı ilişki saptanmamıştır (13). Szulc ve ark.'nın 50-85 yaş arası 796 erkek arasında kas kitlesi ve düşme arasındaki ilişkinin değerlendirildiği çalışmada relatif apendiküler kas kitlesi (RASM) ile hastaların son 1 yıl içinde kendilerinin belirttikleri düşmelerin ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada hastaların son 1 yıl içinde %25.4'ü düşmüş. Yaş, kilo, serum serbest testosteron ve vitamin D ve kronik hastalıklardan bağımsız olarak RASM ile düşme arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($OR=1.31$, $95\%CI=1.03-1.65$). RASM değeri yüksek çeyrekte ($RASM > 7.31 \text{ kg/m}^2$) olanların düşük çeyrekte ($RASM < 6.32 \text{ kg/m}^2$) olanlara göre düşme belirleme oranlarının daha az olduğu saptanmıştır (171). Ocak 1985 ile mart 2002 arasındaki 30 kohort çalışmanın incelendiği bir metaanalizde, bu

çalışmaların en az %50 sinde yaş ortalaması 65 yaş ve üzeri, alt ekstremitte güçsüzlüğü ile herhangi bir düşme arasında $OR=1.76$, $95\%CI=1.31-2.37$ iken tekrarlayan düşmeler arasına $OR=3.06$, $95\%CI=1.86-5.04$ ilişki saptanmıştır (172). El sıkma gücü ile değerlendirilen üst ekstremitte gücü ile düşmeler arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda OR'lar ortalama 1.41 (1.25-1.59) saptanmıştır (6, 172). Hollanda'da 65 yaş ve üzeri 1365 yaşlı erkek ve kadının alındığı prospektif olarak 3 yıl izlemin yapıldığı çalışmada düşme sıklığı erkeklerde %24.4 kadınlarda %24.9 saptanmıştır. El sıkma gücü 20 persentilin altında olanların yüksek olanlara göre 6 ay içinde düşme risklerinin daha fazla olduğu saptanmıştır ($OR=2.32$, $95\%CI=1.71-3.13$). Zayıf el sıkma tekrarlayan düşmelerin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir belirteci olduğu görülmüştür ($OR=1.74$, $95\%CI=1.19-2.54$) (18).

2.7.3. Sarkopeni Ve Mortalite

70 yaş ve üzeri 1396 yaşlı bayan hastanın alındığı bir çalışmada yaş, cinsiyet, evlilik durumu, sigara içimi, sağlık durumu, günlük yaşam aktiviteleri, komorbiditeleri, kognitif performansı ve depresyon varlığı gibi durumlar ayarlandığında düşük kol kas alanı ile 8 yıllık mortalitede artma ($HR=1.95$, $95\%CI=1.25-2.00$) arasında ilişki saptanmıştır (173). 957 toplumda içinde yaşayan Japon erkek ve kadının alındığı çalışmada çok yönlü analizde yaş, cinsiyet, fonksiyonel durum, komorbidite durumu, triseps deri kıvrım kalınlığı gibi faktörlerden bağımsız olarak düşük kol alanının yüksek mortalite oranına sahip olduğu görülmüştür ($HR=2.03$, $95\%CI=1.36-3.02$). Mortalite oranının hem kol alanı hemde triceps kalınlığı düşük olanlarda daha fazla olduğu görülmüştür (174). 60-79 yaş arası 4107 İngiliz erkeğin 6 yıl boyunca değerlendirildiği bir çalışmada orta kol çevresi en üst çeyrekte bulunanların en alt çeyrekte bulunanlara göre mortalitelerinin yaş, sosyal durum, fiziksel aktivite, alkol ve sigara kullanımından bağımsız olacak şekilde daha az olduğu bulunmuştur ($HR=0.71$, $95\%CI=0.56-0.88$) (175). Heitman ve ark.'nın 60 yaş ve üzeri 787 erkekte yaptıkları bir çalışmada 22 yıllık izlemde düşük yağsız kitlenin mortalite artması ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (176).

Sağlık, Yaşlanma ve Vücut Kompozisyonu datalarından 70-79 yaş arasında fonksiyonelliği iyi olan 2292 hasta 4.9 yıl izlenmiş. Bu sürede 286'sı (%12.5) ölmüş. DEXA ile ölçülen bacak iskelet kas kitlesi ve BT ile ölçülen alt ekstremitte kas

kesitsel alanı değerlendirilmiş. Mortalite ile bacak kas kitlesi arasında ilişki saptanamaz iken, düşük kas kesitsel alanı ile erkeklerde mortalitenin arttığı (HR=1.26 95%CI=1.02-1.55), kadınlarda ise anlamlı ilişkinin olmadığı belirtilmiştir. Kas gücünün mortaliteyi belirlemede kas kitlesinden daha önemli olduğunu raporlamışlardır (177). Bu İtalyan ve Fransız çalışmalarında da desteklenmiştir (178, 179). Çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde kilo kaybı olmaksızın oluşan iskelet kas kitlesindeki azalma yaşlı bireylerde erken mortalite için bir risk faktörüdür demek daha doğrudur (11). 65 yaş ve üzeri yaşlı erkeklerin alındığı bir çalışmada zayıf el sıkma kuvveti 25 yıllık mortalite ile fiziksel aktiviteden bağımsız olarak kuvvetli düzeyde ilişkili saptanmıştır (179). 65-101 yaş arası 919 orta-ciddi derecede bağımlı olan yaşlı kadının alındığı çalışmada düşük çeyrekte el sıkma gücü olanların yüksek çeyrekte el sıkma gücü olanlara göre kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riskinin fazla olduğu saptanmıştır (RR=2.17, 95%CI=1.26-3.73) (180).

Yaşlanma sürecinde oluşan kas gücü değişikliği ile bu süredeki mortalite arasındaki ilişkiyi inceleyen az sayıda çalışma vardır. 60 yaş ve üzeri erkeklerde yüksek el sıkma gücü 40 yıllık mortalite ile 25 yıllık sürede el sıkma gücündeki azalma oranından daha kuvvetli ilişkilidir (179). Yıllık kas gücündeki değişimin oranı 40 yıllık mortaliteyi değerlendirmede güncel kas gücünü değerlendirmekten daha önemlidir (181). Çalışmalar ışığında zayıf izometrik kas gücü, zayıf izokinetik kas gücü ve zayıf kas kuvveti hem erkek hem kadınlarda mortaliteyi belirlemede önemli ipuçları vermektedir (11).

2.8. Sarkopeni Tedavisi

Sarkopeni kompleks multifaktöriyel bir durum olduğu için multimodal yaklaşımlar tedavi seçeneği olabilmektedir. Hiçbir farmakolojik ajanın sarkopeni tedavisinde ve sarkopeniden korunmada nutrisyon (yeterli protein ve enerji alımı) ve egzersiz (özellikle direnç egzersizleri) kombinasyonundan daha etkili olduğu ispatlanmamıştır (182). Sarkopeni tedavisi başlıca egzersiz, nütisyonel tedavi ve hormonal tedavi olmak üzere ACE inhibitörleri ve yeni gelişmekte olan diğer tedavileri de içerir (6, 182).

2.8.1. Egzersiz Ve Fiziksel Aktivite

Fiziksel aktivite iskelet kası kontraksiyonları ile oluşan ve enerji harcanmasını arttıran vücut hareketleridir. Çalışmalar daha az fiziksel aktivitesi olan yaşlı bireylerin iskelet kas kitlesive güçlerinin daha az olduğunu ve sarkopeniye daha yatkın olduklarını göstermektedir (48, 183).

Aerobik egzersizde geniş kas grupları belirli bir zaman periyodunda ritmik bir düzende hareket ederken, direnç egzersizleri uygulanan bir kuvvete ya da ağırlığa karşı yapılır (ağırlık kaldırma gibi). Hem aerobik hem de direnç egzersizleri ile yaşlanmayla birlikte gelişen kas kitlesi ve gücündeki düşüşü azalttığı gösterilmiştir (184). Aerobik egzersizlerin (yüzme, koşma ve yürüme) kardiyovasküler zindelik ve dayanıklılık kapasitesi ile ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Aerobik egzersizin kas hipertrofisine katkısı pek olmasa da kas liflerinin kesitsel alanını artırabilmektedir (185). Aerobik egzersiz sonrası mitokondriyal volüm ve enzim aktivitesi artar, bu da yaştan bağımsız olarak kas protein sentezi ve kas kalitesinin düzeldiğini göstermektedir. Aerobik egzersiz aynı zamanda vücut yağını (intramüsküler yağ da dahil olmak üzere) azaltmaktadır (186).

Aerobik egzersizlerin tersine direnç egzersizlerinin kas kitlesi ve gücünün artırılması ve sarkopeni gelişiminin azaltılması üzerine etkileri çok daha fazlaymış gibi görünmektedir (187). Haftada bir yapılan direnç egzersizinin bile kas gücünde düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir (187). Daha yoğun ve düzenli yapılan direnç egzersizleri ile hem kas kesitsel alanında hem de kas gücünde çok daha fazla artışlar sağlanabilmektedir. Frontera ve ark.'nın yaptığı çalışmada yaşlı erkeklerde 12 hafta boyunca yüksek yoğunlukta direnç egzersizleri yapılmasıyla kas kesitsel alanının %11, kas gücünün ise %100'ün üzerinde arttığı saptanmıştır (188). Benzer bulgular 10-12 hafta egzersiz yapan 90 yaş üstü bireylerde de görülmüştür (189).

Kas protein sentezi protein yıkımından fazla olduğu zaman kas hipertrofisi gelişir. Direnç egzersizi yapan yaşlı kişilerde total vücut kas yıkımında herhangi bir artış olmaksızın iskelet kası protein sentezinde belirgin artış olmaktadır. Bu artış gençlerdekine benzer orandadır (152). Kas gücü ve direncindeki artış hem tip 1 hem de tip 2 kas fiberlerinin boyutlarında artışla birlikte olmaktadır (188). Roth ve ark.'nın yaptığı çalışmada yaşları 65–75 arasında değişen sağlıklı yaşlılarda orta derecede direnç egzersizi yapıldığı zaman gelişen kas gücü ve boyutundaki artış 20–

30 yaşlarındaki gençlere benzer bulunmuştur (190). Progresif direnç egzersizleri yaşlı bireylerde direnç egzersizlerinde en yaygın kullanılanıdır. 121 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir Cochrane meta-analizde haftada 2–3 kez progresif direnç egzersizi yapan yaşlılarda fiziksel fonksiyon, yürüme hızı, zamanlı kalk ve yürü testi, merdiven tırmanma gücünün düzeldiği ve daha da önemlisi kas gücüne belirgin etki olduğu görülmüştür (157). Çalışmaların çoğunda kas gücünde belirgin iyileşmenin olması için direnç egzersizlerine yüksek yoğunlukta devam edilmesi gerektiği belirtilmiştir (188, 190). Direnç egzersizlerinin yapılması birçok komorbiditesi olanlarda göreceli olarak daha güvenlidir ve bireylerin düşmelerden korunmasında yardımcı olabilir (191). Direnç egzersizleri asıl olarak tip 2 hızlı liflerde artma sağlayarak kas kesit alanını arttırmaktadır. Bunun sonucunda günlük yaşam aktivitelerini yapma, fonksiyonelliğin iyileştirilmesi ve disabileden korunma sağlanmış olmaktadır (158). Çok yaşlı bakımevi hastalarında direnç egzersizleri ile kas lifleri kesit alanının %3-9, kas gücünün %100'ün üzerinde arttığı, yürüme hızı, merdiven çıkma ve fiziksel performanslarında iyileşme olduğu belirtilmiştir (157). Bununla beraber düzenli direnç egzersizleri için hastaların motive edilmesi çok önemlidir, aksi halde özellikle yaşlı bireylerde bu egzersizleri düzenli uygulamak çok zor olabilir (158).

2.8.2. Nütrisyonel Destek Tedavisi

Birçok yaşlı birey diyetle gerektiği kadar protein almamakta, bu durum da yağsız vücut kitlesinde azalmaya ve artmış fonksiyonel bozukluğa neden olmaktadır (192). Günlük diyetle protein miktarının 0.8 gr/kg/gün önerilmekteydi fakat buna bile 70 yaş üzerindeki bireylerin yaklaşık %40'nın uymadığı saptanmıştır (193). Son dönemlerde yapılan çalışmalarda ise önerilen 0.8 gr/kg/gün protein alımının yaşlılarda yetersiz olduğu ve optimal sağlık durumunun sağlanabilmesi için protein alımının 1.2–1.3 gr/kg/gün'e artırılması gerektiği belirtilmektedir. Özellikle zorunlu inaktivite dönemlerinde 1.5g/kg/gün protein alımı önerilmektedir (194, 195). Günlük protein alımının gün içinde öğünlere orantılı bir şekilde dağıtılması gerekmektedir. Yaşlı bayanlarda düşük protein alımı ile kas kitesinde ve gücünde anlamlı derecede azalma olduğu raporlanmıştır (137). Protein ve enerji suplementasyonu ile çok yaşlı bireylerde kısa dönemde kas gücünün arttığı belirtilirken Cochrane derlemesinde

nutrisyonel desteğin belirgin fonksiyonel faydasının olmadığı söylenmiştir (196, 197).

Yakın dönemde yapılan bir çalışmada 10 günlük yatak istirahati boyunca yapılan esansiyel aminoasit (EAA) desteğinin yağsız vücut kitlesi ve kas fonksiyonları üzerine etkisi araştırılmıştır. Kontrol grubuna 0.8 gr/kg/gün protein, müdahale grubuna ise 1.4 gr/kg/gün protein verilmiştir. Kontrol grubunda protein sentezi azalırken EAA desteği alan grupta protein sentezinin yatak istirahati öncesine benzer şekilde idame ettirildiği saptanmıştır. EAA desteği alan grupta iştahın azalmadığı gözlenmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre yazarlar yaşlılarda 0.8 gr/kg/gün protein desteğinin yetersiz olduğunu ve özellikle inaktivite dönemlerinde bu protein yetersizliğinin daha belirgin hale geldiğini belirtmektedir (194). Kırılgan yaşlı kadınlarda protein alımı 0.87 gr/kg/gün'den 1.23 gr/kg/gün'e artırıldığı zaman total vücut protein sentezinin ve protein dengesinin arttığı saptanmıştır (198). Hastanede yatan malnütrisyonu olan yaşlılarda protein alımının 0,5'ten 1.0, 1.5 ve 2.0 gr/kg/gün'e artırılması ile protein sentezi ve protein dengesi progresif olarak düzeldiği belirtilmiştir (199). Sağlıklı yaşlı kadınlara yapılan kronik EAA takviyesi ile de kas protein sentezi ve yağsız vücut kitlesini artırdığı gösterilmiştir (200).

Yatak istirahati gençlerde de kas kaybı ile ilişkilidir. Bu gruba yatak istirahati süresince yapılan EAA ve karbonhidrat takviyesi ile protein sentezini arttığı ve kas kitlesinin korunduğu saptanmıştır (201). EAA takviyesine karbonhidrat eklenmesi kas anabolizması gençlerde belirgin derecede artarken bu yanıt yaşlılarda gözlemlenememiştir. Karbonhidrat alımı sonucu oluşan hiperinsülineminin protein sentezi üzerine anabolik etkisi gençlerde yaşlılara göre daha fazla gibi görünmektedir (127).

Rieu ve ark. yaptığı çalışmada lösin suplementasyonun yaşlı erkeklerde kas protein sentezini artırdığı bulunmuştur (202).

Bazı çalışmalarda nutrisyonel supplementlerin kas kitlesi ve fonksiyonları üzerine belirgin etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir (203). Bunun nedeni muhtemelen besin takviyesi alan bu kişilerin günlük diyetle alımlarını azaltmalarıdır. Çünkü bu supplementlerin çoğu sıvı formda olduğu için doygunluğa neden olmaktadır (203). Fakat EAA takviyesi iştahı etkilememektedir. Aynı çalışmada hastalara 10 haftadan

uzun süre boyunca direnç egzersizleri uygulanmış ve ek olarak 360 kalori supleman verilmesi sonrası bacak kas kuvvetinin arttığı saptanmış (203).

Malafarina ve ark.'nın 2014 yılında yayınladıkları yaşı bireylerde sarkopeni tedavisinde nutrisyonel suplementasyonun etkinliğini değerlendirdikleri sistemik derlemede Ocak 1991-Mayıs 2012 arasında çalışmaları değerlendirmişler. Diyetin ve fiziksel olarak aktif yaşam tarzının yaşlılarda sarkopeni gelişimini azaltacak en önemli iki faktör olduğunu söylemişlerdir (204). Bu çalışmada incelen çalışmalar Tablo 2.6'da sunulmuştur (204).

Tablo 2.6. Malafarina ve ark. 'nın yaptığı diyet ve egzersizin sonuçlarını değerlendirdikleri metaanaliz.

Yazarlar ve Yılı	Dizayn ve Yer	Sayı	Yaş, cinsiyet (E/K)	Süre	Ölçüm	Nütrisyonel destek	Asıl Sonuçlar
Kim ve ark. 2012	RCT, Japonya	N=155 E+AAS=38 E=39 AAS=39 K=39	E+AAS=79.5±2.9 E=79±2.9 AAS=79.2±2.8 K=78.7±2.8 (0/155)	3 ay	BIA	E= haftada 2 kez, 60 dk AAS= 3 gr, günde 2 kez K= sağlık eğitimi	-E+AAS vs K, ekstremita kas kitlesinde ↑*, -E ve E+AAS vs K yürüme hızında ↑*
Leenders ve ark. 2011	RCT, Hollanda	N=60 Lösin=30 K=30	Diyabetik 71±1 (60/0)	6 ay	DEXA	Lösin= her öğün sonrası 5 kapsül K= plasebo	-FM ve LBM değişiklik yok - Hem K hemde lösin grubunda ekstremita gücünde↑*
Carlsson ve ark. 2011	RCT, İsveç	N=177 E+P=42 E=41 P=47 K=47	E+P=84.4±6.3 E=85.3±5.5 P=82.7±6.4 K=85.4±7.2 (46/131)	3 ay tedavi, 3 ay takip	BIS	E= Her 2 haftada bir 5 kez, 45 dakika P= Her 2 haftada 5 kez, 200 ml içecek K= Plasebo	-E+P ve E vs P ve K, ↓* kas kitlesi ve vücut suyu -E+P ve E ↑vs P ve K, Berg denge skalası
Neelemaat ve ark. 2011	RCT, Hollanda	N=210 P=105 K=105	P=74.6±9.7 (56/49) K=74.4±9.3 (60/45)	3 ay	BIS	P= Günde 1 kez, proteinden zenginleştirilmiş supleman ve Vit.D3 K= supleman yok	- P vs K, FFM ↑ - P vs K, el ıkma kuvveti ↑
Dal Negro ve ark. 2010	RCT, İtalya	N=32 EAA=16 K=16	EEA=75±7 (14/2) K=75±7 (11/5)	12 hafta	BIA	EAA= 4gr, günde 2 kez K= plasebo	- T12 vs T0, EAA, ↑* FFM, LBM, - T12 vs T0, EEA ↑* adım sayısı,
Verhoeven ve ark. 2009	RCT, Hollanda	N=30 Lösin=15 K=15	Sağlıklı 71 ±4 (30/0)	12 hafta	DEXA	Lösin= her öğünden sonra 5 kapsül (7.5 g/gün) K=plasebo	-FM ve FFM değişiklik yok -bacak basma ve bacak ekstansiyonu maksimum tekrarında fark yok
Cornish ve ark. 2009	RCT, Kanada	N=60 ALA=30 K=30	Sağlıklı 65.4±0.8 (28/23)	12 hafta	DEXA	E= haftada 3 kez ALA= 30 ml ketentohumu yağı (14 gr ALA) K=plasebo	-iki grupta da FM ve total vücut kitle ↓* -fonksiyonel değerlendirmede değişiklik yok
Baier ve ark. 2009	RCT, ABD	N=104 HMB=52 K=52	Erkek=76.6±1.3 Kadın=76.4±1.6 (50/54)	12 ay	BIA, DEXA	HMB= 1paket/gün K= plasebo	- HMB vs K, FFM ↑* - HMB vs K, kalk yürü testinde değişiklik yok, ↓ el sıkma gücü
Verdijk ve ark. 2009	RCT, Hollanda	N=26 E+P=13 K=13	Sağlıklı 72±2 (?/?)	12 hafta	DEXA	E= haftada 3 kez P= E öncesi ve sonrası 250 ml (10 gr P) K= plasebo	- P vs K, bacak ve tüm vücut kuru ağırlıkta ↑* - P vs K, bacak ekstansiyonu ↑*
Solerte ve ark. 2008	RCT, İtalya	N=41 AAS=? K=?	66-78 Yaş (?/?)	4+4+8 ay	DEXA	AAS= kuru yemiş, 2 kez/gün	8-16 ayda LBM ↑*

AAS: aminoasit supplementi, ALA: alfa-linoleik asit supplementi, BIA: biyoimpedans analiz, BIS: biyoimpedans spektroskopisi, K: kontrol grubu, RCT: Randomize kontrollü çalışma, DEXA: dual X-ray absorpsiyometri, EAA: Esansiyel aminoasit supplementi, FM: yağ kitlesi, FFM: yağsız kitle, HMB: beta hidroksi metil bütirat suplemanı, LBM: yağsız kuru kitle, P: protein, ↑*: istatistiksel olarak anlamlı artış, ↓*: istatistiksel olarak anlamlı artış, ↑: artış var fakat istatistiksel olarak anlamlı değil, ↓: azalma var fakat istatistiksel olarak anlamlı değil,

Tablo 2.6. Malafarina ve ark.'nın yaptığı diyet ve egzersizin sonuçlarını değerlendirdikleri metaanaliz devamı.

Yazarlar ve Yılı	Dizayn ve Yer	Sayı	Yaş, cinsiyet (E/K)	Süre	Ölçüm	Nütrisyonel destek	Asıl Sonuçlar
Borsheim ve ark. 2008	Kohort, ABD	N=12 EAA=12	Glukoz intoleransı olan 67±5.6 (5/7)	16 hafta	DEXA	EAA=Yemeklerle beraber 11 kapsül (11 gr/gün)	- T12 vs T0, ↑T16 vs T0, ↑* LBM -T16 vs T0, ↑* yürüme hızı
Flakoll ve ark. 2004	RCT, ABD	N=57 1.çalışma HMB=15 K=14 2.çalışma HMB=14 K=14	1.çalışma HMB=84.2±1.6 K=81.1±1.8 2.çalışma HMB=71.5±1.5 K=71.5±1.5	12 hafta	BIA	HMB= kahvaltı ile beraber 240 ml, (2 gr HMB) K= plasebo	- HMB vs K, FFM ↑ - HMB vs K, el sıkma kuvveti ↑*
Woulter-Wesseling 2003	RCT, Hollanda	N=101 P=52 K=49	82±7 P= (13/21) K= (16/18)	6 ay	BIA	P=125 ml, günde 2 kez K= plasebo	-FFM değişiklik yok - el sıkma gücünde değişiklik yok
Vukovich ve ark. 2001	RCT, ABD	N=31 HMB=14 K=17	Sağlıklı 70±1 (15/16)	8 hafta	DEXA	E= hafta 5 gün HMB=her öğün sonrası 4 kapsül, (3 gr/gün) K=plasebo	- HMB vs K, FFM, ↑ - HMB vs K, bacak kıvrırma ↑*
Baldi ve ark. 2010	RCT, İtalya	N=28 EAA=14 K=14	EAA= (12/2), 73.1±6 K= (8/6), 70.1±5.8	12 hafta	DEXA	E= günde 2 ayrı kez 30'ar dakika EAA= 200 ml, günde 2 kez K= supleman yok	- EAA vs K, FFM, ↑*
Dillon ve ark. 2009	RCT, ABD	N=14 EAA=7 K=7	Sağlıklı 68±2 (0/14)	3 ay	DEXA	EAA= 20 kapsül, günde 2 kez K=plasebo	- EAA vs K, LBM, ↑* - Maksimum tekrarlar sayısında değişiklik yok
Bunout ve ark. 2001	RCT, Şili	N=149 E+P=42 E=32 K=33 (protein almina %49'u 6 ay, %44'ü 18 ay, egzersize %18'i 6 ay, %43'ü 18 ay)	74.1±3.4 E+P= (9/22) E= (4/12) K= (13/12)	18 ay	DEXA	E= 1 saat, hafta 2 kez P= günde 2 kez çorba veya lapa K= E yok, supleman yok	-FFM'de değişiklik yok -E'de yürüme kapasitesinde değişme yok, K grubunda ↓*

AAS: aminoasit supplementi, ALA: alfa-linoleik asit supplementi, BIA: biyoimpedans analiz, BIS: biyoimpedans spektroskopi, K: kontrol grubu, RCT: Randomize kontrollü çalışma, DEXA: dual X-ray absorbsiyometri, EAA: Esansiyel aminoasit supplementi, FM: yağ kitlesi, FFM: yağsız kitle, HMB: beta hidroksi metil bütirat suplemanı, LBM: yağsız kuru kitle, P: protein, ↑*: istatistiksel olarak anlamlı artış, ↓*: istatistiksel olarak anlamlı artış, ↑: artış var fakat istatistiksel olarak anlamlı değil, , ↓: azalma var fakat istatistiksel olarak anlamlı değil,

2.8.3. Hormonal tedaviler

2.8.3.1. Testosteron

Testosteron erkeklerde leyding hücrelerinden kadınlarda ovaryum teka hücrelerinden sekrete edilmektedir (205). Testosteron kas protein sentezini ve kas gücünü arttırmakla beraber kas fonksiyonları için gerekli olan satellit hücre sayısını da arttırdığı belirtilmiştir (206).

Yaşlı erkeklerin önemli bir oranı hipogonadal durumdadır. Hipogonadizm; total testosteron seviyesinin genç erişkinlere göre 2 SD altında olması olarak tanımlanmaktadır. Buna göre 60 yaş üzerindeki erkeklerin yaklaşık %20'si, 80 yaş üzerindeki de yaklaşık %50'si hipogonadal olarak sınıflanabilmektedir (207). Dolaşımdaki testosteronun önemli bir kısmı seks hormon bağlayıcı globuline (SHBG) bağlanmaktadır ve SHBG düzeyinin yaşlanma ile artmasıyla biyoyararlanımı iyi olan testosteronun total miktarı azalmaktadır. Buna bazı yerlerde 'erkek menapozu' veya 'andropoz' denilmektedir. 30 yaşından sonra her yıl testosteron seviyesi %1, biyoyararlanımı iyi olan testosteron düzeyi ise %2 düşmektedir (208). Testosteron seviyesinin düşmesi kas kitlesi, kas gücü ve kemik yoğunluğunda azalma ve düşmeler sonrası kırık riskinde artma ile ilişkilidir (209).

Testosteron suplementasyonu ile ilgili çalışmaların sonuçları farklılık arz etmektedir. Hipogonadal yaşlı erkeklerde testosteron uygulanması ile kas kitlesi ve kas gücünün arttığı ve yağ kitlesinin azaldığı bulunmuştur (182). 11 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde, 60-80 yaş arası erkeklere 6 ay boyunca 80 mg testosteron verildiğinde yağsız kuru kitlenin 1.2 kg (0.7-1.7 kg) arttığı fakat kas kitlesi, gücünde ve fonksiyonlarında iyileşme olmadığı belirtilmiştir (210). Gruenewald ve Matsumoto yaşlı erkeklerde testosteron replasmanının etkinliğini 29 randomize kontrollü çalışma üzerinden değerlendirmişler. Çalışmaların bazılarında yağsız kuru ağırlık ve el sıkma kuvveti artarken diz fleksiyon ve ekstansiyon kuvvetlerinin artmadığı saptanmamıştır. Bazılarında 4 hafta tedavi verildiğinde bacak kuvvetinde %25'lik artış saptanırken bazılarında yağsız kuru kitle iyileşirken kas gücü ve fonksiyonelliğinde iyileşme olmadığı saptanmıştır (158). Testosteron suplementasyonu ile erkeklerde prostat bezinin boyutunda artış olduğu bu yüzden erken evre prostat kanseri sıklığının zaten yüksek olduğu 60 yaş üzeri

erkeklerde bu tedavinin zararlı olabileceği belirtilmiştir (211). 781 erkeğin alındığı Baltimore çalışmasında 65 yaş üzeri erkeklerde serbest testosteronda her 0.1 birimlik artma ile prortat kanser riskinin iki kat arttığı belirtilmiştir (212). 2010 yılında yapılan bir çalışmada mobilitesi kısıtlı, ek kronik morbiditeleri olan yaşlı erkek hastalara testosteron jel uygulanması sonrası kardiyovasküler yan etki sıklığının arttığı raporlanmıştır (213). Testosteron tedavisi ile ağız ve diş eti irritasyonu, diş eti hassasiyeti ve şişliği, saç dökülmesi, ciddi alerjik reaksiyonlar, testislerde şekil değişikliği, depresyon ve mood değişiklikleri, tat kaybı, sıvı retansiyonu, jinekomasti, polisitemi, hiperviskozite ve uyku apne sendromu gibi potansiyel yan etkilerin ortaya çıkabildiği belirtilmiştir ve bunlar testosteron tedavisinin sarkopeni tedavisinde kullanımını sınırlamaktadır (158, 214).

7- α -metil-19-nortestosteron (MENT veya trestolon gibi) veya selektif androjen reseptör modulatörleri (SARM) gibi sentetik androjen modulatörler testosteroon alternatif ajanlardır. SARM'ların rodentlerde virilizasyon gibi istenmeyen yan etkiler yapmadan testosteron gibi kas dokusu üzerine anabolik etkileri vardır (215). Sağlıklı erkek ve kadınlarda yapılan küçük çaplı bir çalışmada SARM'ların 3 aylık uygulama ile kas kitlesini ve merdiven çıkma gücünü arttırdığı raporlanmıştır (216).

2.8.3.2. Büyüme Hormonu

Kas ve kemik kitlesinin idamesi için GH gereklidir. GH anabolizan etkisini karaciğerden salgılanan ve sistemik dolaşıma verilen IGF1 aracılığı ile gösterir. IGF-1 kas kontraktıl proteinlerinin üretimini sağlayan satellit hücre üretimini arttırarak etki eder (217). GH ayrıca kas mitokondriyal fonksiyonlarını iyileştirerek kas oksidatif enzimlerinde ve yorgunluğa direncinde artma sağlamaktadır (182). Yaşlanmayla birlikte hem GH hem de IGF-1'in pulsatil frekansında ve amplitüdünde anlamlı derecede azalma olmaktadır (218). 30 yaşından sonra GH seviyesinde %1'lik azalma olmaktadır. 60 yaş üzerinde erkeklerin yaklaşık %30'unda GH eksikliği olduğu saptanmıştır (219).

GH suplementasyonu ile ilgili birçok çalışma olmasında rağmen kas kitlesi, kas gücü ve fiziksel performans için GH kullanımı konusu hala tartışmalıdır. GH replasmanının güçlü kanıt düzeyi ile önerildiği durum genç erişkinlerdeki GH

eksikliğidir. GH eksikliği olan genç erişkinlerde 3 yıl GH replasmanı ile kas kitlesi, kas gücü ve egzersiz kapasitesinin arttığı saptanmıştır (220). Sağlıklı ve GH eksikliği olmayan yaşlılarda GH replasmanı ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda GH uygulaması ile kas kas kitlesi artarken kas gücünde iyileşme olmadığını bazılarında ise hem kas kitlesinde hem kas gücünde artış olduğunu savunulmaktadır (94, 221). Negatif sonuçların sebebinin dıştan uygulanan GH replasmanının normal GH pulsatil ritmini sağlayamaması olduğu söylenmektedir. Alternatif olarak GHRH kullanılması ile yaşlı erkeklerde kas gücünde minimal bir iyileşme olabileceği belirtilmiştir (100).

GH replasmanı ile egzersiz kombinasyonunun kas fonksiyonlarını iyileştirmede sinerjik etki gösterebileceği düşünülmüş fakat egzersizle tek başına elde edilen iyileşmenin üzerine ek katkı sağlamadığı görülmüştür (96). GH replasmanı FDA tarafından kronik HIV hastalarında oluşan kas kaybında kullanım için onay almıştır (214, 222). Bu özellikle kırılgan yaşlılarda görülen kas kaybında da kullanılabileceğini kuvvetle desteklese de ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Sattler ve ark.'nın yaptığı çalışmada yaşlı erkeklere 4 ay boyunca yüksek doz GH (5 µ/kg/gün) ve testosteron (10gr/gün) verildiğinde yağsız kuru kitlelerinde ortalama 3 kg (max 7.5 kg) ve kas güçlerinde %30 artma olduğu, yağ kitlelerinde ise ortalama 2.3 kg (max 7.1 kg) düşme olduğu belirlenmiştir (223).

Sıvı retansiyonu, ekjeksiyon yapılan tarafta eklem şişliği, eklem ağrısı, diyabet riskinde artma, jinekomasti, ortostatik hipotansiyon ve karpal tünel sendromu gibi istenmeyen sonuçlara, hatta nadiren hodgkin lenfoma riskinde artmaya neden olabileceğinden yaşlılarda sarkopeni tedavisinde kullanımı tartışmalıdır (158, 214, 224).

2.8.3.3. Ghrelin

Ghrelin açlığa cevap olarak mideden salgılanan bir peptid hormondur. Ghrelin kan seviyesi yükseldiğinde açlık hissi ve gıda alımı artmaktadır. Bu etkisi kısmen melanokortin reseptör antagonizması ile ilişkilidir ve gıda alımını modüle eder (182). Ghrelin'in santral melanokortin sistemini inhibe etmesi ratlarda kaşeksi patogenezisinde bulunmaktadır (225). Bu etkilerinden dolayı ghrelin veya ghrelin agonistinin kaşeksi ve kronik hastalıklara bağlı tükenmeyi azaltmada

kullanılabileceği hipotezi öne sürülmüştür (226). 25 kaşektik kronik obstriktif akciğer hastasında subkutan sentetik ghrelın agonist enjeksiyonu ile yan etki olmadan yağsız kuru kitlelerinde ve fiziksel performanslarında artma olduğu raporlanmıştır (227). Ghrelın ayrıca hipotalamusta bulunan GH sekretogog-reseptör 1a aktivasyonu ile GH salınımını stimüle etmekte ve ghrelın yaşlılarda GH'un pulsatil salınımını restore etmektedir. Böylece GH sekretogogu veya GH sekretogog-reseptör agonisti yaşlılarda kas kitlesini module edebilmektedir (228). Ghrelın konsantrasyonunun iskelet kas kitlesi miktarı ile korele olduğu belirtilmiştir (228). Yaşlı hastalarda ghrelın ve ghrelın agonisti ile ilgili çok az çalışma vardır. Sarkopenik olmayan sağlıklı yaşlılarda, 2 yıl oral ghrelın mimetik verilmesiyle GH ve IGF-1 kan düzeylerinin ve yağsız kuru kitlelerinin arttığı fakat kas gücü ve fonksiyonlarında anlamlı bir değişikliğin olmadığı ve tedavinin iyi tolere edildiği belirtilmiştir (229). Yaşlılara 6 ay boyunca bir GH sekretogogu olan kapromorelin verildiğinde yağsız kuru ağırlığın ortalama 1.4 kg arttığı buna ek olarak fiziksel performansında anlamlı düzeyde iyileştiği görülmüştür (230).

2.8.3.4 Melanokortin-4 Reseptör Antagonistleri

Santral melanokortin sistemi kaşeksi patogenezisinde önemli gibi görünmektedir. Yeme tutumu ve metabolik hız düzenlenmesine özellikle beyinde bulunan melanokortin-4 reseptörü (MC4R) etki etmektedir. MC4R stimölasyonu anoreksiya, kilo kaybı ve metabolik hızda artmaya neden olmaktadır. MC4R mutasyonu insanlarda ciddi derecede obezite ile sonuçlanmaktadır (231). Santral melanokortin sinyali bloke edildiğinde sıçanlarda hem kuru ağırlığın hemde yağ kitlesinin arttığı görülmüştür (232). MC4R antagonisti ile kaşeksiye bağlı vücut kompozisyon değişikliklere faydalı etkileri olduğu raporlanmıştır (p41, p48). İnsanlarda klinik çalışmalara devam etmektedir (182).

2.8.3.5. Dehidroepiandrosteron

Dehidroepiandrosteron (DHEA), androjen ve östrojen biyosentezi ve fonksiyonellikleri için önemli bir hormondur. Son veriler ise DHEA'nın diğer seks hormonlarında bağımsız olarak kendi başına da biyolojik aktivitelerinin olduğunu belirtmektedir (214, 233). DHEA Amerika'da diyet suplemanları içinde legal şekilde

satıldığı için kas gücünü arttırmak için kullanılmaktadır. Düzenli egzersiz ile vücutta DHEA seviyesinde artma olduğu saptanmış (234) fakat yapılan bir randomize kontrollü çalışmada orta yaş erkeklerde kas kuru ağırlığında ve kas gücünde iyileşme sağlamadığı görülmüştür ve yaşlılarda DHEA'nın kas gücüne etkisi üzerine bulgularda net sonuç olmadığı yönündedir (235).

2.8.3.6. Östrojen ve Tibolon

Menapoz dolaşımdaki östrodiol konsantrasyonunun azalması sonucu ortaya çıkmaktadır. Postmenapoz dönemde ovaryal hormon üretimi azaldığı için bu dönemde kas performansında bozulduğu görülmektedir (236). Çalışmalarda menopoz döneminde kas kitlesinde ve gücünde kaybın hızlandığı raporlanmıştır (182). Bu dönemdeki yaşam tarzı değişiklikleri (daha düşük fiziksel aktivite) ve hormonal değişimler kas gücü ve kitlesi kaybından sorumlu iki önemli faktördür. Fakat östrojen ve östrojenik, progestajenik ve androjenik aktivitesi olan sentetik bir steroid olan tibolonun postmenapozal kadınlarda kas üzerine etkileri hakkında bilgiler çelişkilidir (182). Perimenapozal süreçte hormon replasman tedavisinin (HRT) kas kitle kaybını azaltabileceği belirtilmiştir (237). Östrojen replasmanı ile kas kompozisyonunda orta düzeyde yararlı etki sağlanırken kas fonksiyonelliğinde olumlu bir etki sağlanamadığı görülmüştür (238). HRT ile direnç egzersizleri kombine edilmesiyle alt ekstremitte fonksiyonlarının düzelebileceği fakat daha fazla kanıtı ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (239). Östrojenin kas gücü üzerine etkisinin araştırıldığı 5 klinik çalışmadan 3'ünde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlanırken 2'sinde negatif etki görüldüğü raporlanmıştır (206). Yine östrojenin kas kitlesi üzerine etkisi hakkındaki çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. Bazılarında yağsız kuru kitlenin artıp yağ kitlesinin azaldığı söylenirken diğer çalışmalarda etkisinin olmadığı raporlanmıştır (42).

Tibolon'un kas gücüne pozitif etkisinin olduğu sadece tek bir çalışmada gösterilmişken (42) kas kitlesine olumlu ve anlamlı etkisini gösteren çalışma sayısı çoktur (209, 210). Tibolon'un fonksiyonel faydalarının çoğu yağ kitlesine olumlu etkilerinden dolayıdır (206). Östrojen ve tibolon kas liflerinde intranükleer reseptörler ile etkileşmekte (212) ayrıca tibolon kas liflerindeki androjen reseptörlerine bağlanmakta ve serbest testosteron ve GH düzeyini arttırmaktadır.

Sonuçta östrojenin kas üzerine etkileri postmenapozal kadınlarda küçük gruplarda çalışılmıştır ve özellikle yaşlı popülasyonda veri çok azdır (182). Aynı zamanda HRT ile artmış meme kanseri ve kardiyovasküler risklerden dolayı sarkopeni tedavisinde önerilmemektedir (240).

2.8.3.7. Leptin

Leptin adipoz dokudan sekrete edilen bir adipokindir ve doygunluğu ve adipoz doku kitlesini azaltır (241). İskelet kas protein sentezi gibi birçok fizyolojik olayı düzenler (242). Leptin'in sarkopenideki rolü çok iyi anlaşılmamıştır. Fakat leptin eksikliği olan farelerin obez ve iskelet kas kitlelerinin azalmış olduğu raporlanmıştır (243). Bu farelere leptin verilmesiyle kas kitlelerinin arttığı görülmüştür (244). Ek olarak leptin uygulaması ile birçok atrojenin (Fox, MAFbx ve MuRF1, bunlar aynı zamanda kas atrofisinin belirteçleridir) inaktive olduğu, miyostatin düzeyinin azaldığı, PPAR- γ -koaktivatör-1 α düzeyini arttığı görülmüştür (244). Bu değişikliklerin leptin verilmesine mi, GH ve testosteronda olduğu gibi hormon düzey değişikliklerine mi veya fiziksel aktivitedeki değişikliklere mi bağlı olduğunun anlaşılması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla beraber leptin'in yatak istirahati veya kaşeksi sırasında oluşan kas kaybını önlemede tedavi yaklaşımı olabileceği umudu bulunmaktadır (182).

2.8.3.8. D vitamini

D vitamin seviyesi yaşlanma ile azalmaktadır ve kütanöz D vitamin seviyesi genç bireylere göre yaşlılarda 4 kat daha düşüktür (245). D vitamini kas ve kemik metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. İskelet kası fonksiyonları ve vitamin D arasında birçok mekanizma üzerinde durulmaktadır. Vitamin D iskelet kasındaki reseptörüne bağlandığı zaman kas protein sentezi artmakta ve hücre zarından kalsiyum alımı artmaktadır (246). Düşük vitamin D düzeyleri özellikle tip 2 kas liflerinde atrofi ve sarkopeni ile ilişkilidir (247). Düşük vitamin D düzeylerinin artmış sarkopeni riski ile ilişkili olduğu ve ciddi D vitamin eksikliğinde miyopati oluşabileceği raporlanmıştır (158). D vitamin düşüklüğü ile yaşlı hastalarda proksimal kas güçsüzlüğü, merdiven çıkmada ve sandalyeden kalkmada zorluklar ve denge problemlerinin olduğu belirtilmiştir (248). Son nutrisyonel önerilerde

sarkopeni tanı ve tedavi yönetiminde her hastanın 25 (OH) vitamin D düzeylerinin ölçülmesi ve replasman ile vitamin D düzeylerinin 100 nmol/L olması sağlanmalıdır (249). Proksimal kas güçsüzlüğü vitamin D eksikliğinin klinik olarak en sık semptomudur ve yaşlılarda vitamin D eksikliği prevalansı yüksektir (182).

Vitamin D düzeyi düşük olduğunda kas metabolizması da azalmaktadır. Düşük vitamin D seviyesi insülin sekresyonunu azaltıp miyofibriller degradasyonu arttırarak kas protein döngüsünü etkilemektedir (250). Janssen ve ark. vitamin D eksikliğinde baskın olarak tip 2 liflerde olmak üzere kas atrofisi olduğunu ve postmenapozal osteoporozu olan kadınlarda 3 ay 1-alfakalsidol replasmanı sonrası tip 2 kas liflerinin boyut ve sayılarında artma olduğunu raporlamışlardır (251). İnsan kas hücrelerinde membran ve nükleer reseptörler tanımlanmıştır. Nükleer 1.25 hidroksivitamin D steroid hormon ailesindendir. Bu reseptörlerde birçok genetik polimorfizm tanımlanmıştır ve bunlar yağsız kitle ile ilişkilendirilmiştir (252). 1.25 hidroksivitamin D ve 1.25 hidroksivitamin D reseptörleri iskelet kasının transkripsiyonel regulasyonu ve metabolik sürecine direk etkilidirler. Vitamin D nükleer reseptör protein gen ekspresyonunu module edebilmektedir ayrıca kas liflerinin membranlarındaki kalsiyum kanallarını module ederek kas fonksiyonlarını etkilemektedir (253). Bu etki hızlı ve intranükleer transkripsiyon sürecinden bağımsız gibi görünmektedir.

D vitamini suplemantasyonunun fiziksel performansa olumlu etkileri hakkında bulgular farklılık arz etmektedir. Bazı çalışmalarda aralıklı dozlarla kas gücünde iyileşme olduğunu söylerken diğerlerinde günlük dozlarla alt ekstremitte gücünde minimal artım olduğu ve vücudun daha az sallandığı söylenmektedir (246). Bakımevlerinde kalanlarda düşme oranlarını %23-53 azalttığı ve kırık sıklığını azalttığı belirtilmiştir (252, 253).

65 yaş ve üzerinde yapılan birçok randomize kontrollü çalışmada günlük 800 IU vitamin D3 replasmanı ile 2 ile 12 ay sonrası alt ekstremitelerin güç ve fonksiyonlarında %4-11'lik ve vücut salınımında %28'lik iyileşme olduğu belirtilmiştir (254, 255). Vitamin D replasmanının kas gücünü düzelttiği, düşmeleri azalttığı ve kırıkları önlediği saptanmıştır. Bu etkiler özellikle D vitamin düzeyi düşük olanlarda daha anlamlıdır. Yakın zamanda yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada yaşları 70–90 arasında değişen ve serum 25-OH-vitamin D

düzeyleri 24 ng/ml'nin altında olan kadınlara vitamin D2 1000 IU/gün replasmanı yapılmıştır. Alt ekstremitte kas gücü ve mobilite düzeyleri zamanlı kalk ve yürü testi ile değerlendirilmiştir. Vitamin D replasmanının kas gücünü artırıcı etkisi en fazla serum düzeyleri en düşük olan grupta gözlenmiştir (256). D vitamini replasmanının yaşlı bireylerde düşme riskini de belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (257). Bu etki 700-1000 IU/gün dozunda yapılan Vitamin D replasmanı ile belirgindir (258).

Buna zıt olarak bazı çalışmalarda D vitamin eksikliği olanlara D vitamini suplemantasyonunun fiziksel fonksiyonlar, düşme riski veya hayat kalitesine faydalı etkilerinin olmadığı söylenmiştir (158). Bu farklı sonuçlar çalışmalarda kullanılan dozların farklılığından ve cinsiyet farklılıklarından kaynaklanabilmektedir (258).

2.8.3.9. Miyostatin

Miyostatin transforming growth faktör- β (TGF- β) ailesindendir, iskelet kasından salgılanır ve GH'un natural inhibitörüdür (259). Kas büyümesinin düzenlenmesi üzerine en potent negatif düzenleyicidir. Miyostatin Akt/mammalian target of rapamisin (Akt/mTOR) yolağına etki eder ve kas hücre ve protein sentezini inhibe eder (260). Kasın büyümesi ve gelişmesi için miyostatinin inhibe edilmesi gerekmektedir (214). İlk olarak miyostatin geninde mutasyon sonrası kas hipertrofisi olması sonucu bulunmuştur. Miyostatin geni iskelet kası hücrelerinde ve fonksiyonlarında kas büyümesi adına negatif etkili ve satellit hücre proliferasyonuna antagonist etkili gibi görünmektedir (158). Hayvan modellerinde miyostatin aşırı salınması ile aşırı kas kaybının indüklendiği görülmüştür. İnsanlarda miyostatin gen polimorfizmleri kas kitlesi, kas gücü ve performans ölçümleri ile korele saptanmıştır (261). Gentry ve ark. yaptığı çalışmada farelerde miyostatin engellendiğinde iskelet kas hacminin kontrol grubuna göre 3 kat daha fazla olduğu fakat bu kasların güçlerinin kontrollerden anlamlı olarak farklı olmadığı saptanmıştır (262).

Miyostatin yolağını etkileyecek ajanların kullanımı kas kitlesi artımında etkili olabilir ve yaşlanma ile ortaya çıkan sarkopeni gibi kas kaybı ile giden hastalıklarda önemli rol oynayabilirler. Muskuler distrofi hastalarında Faz 2 çalışması devam eden rekombinan miyostatin antikoru olan MYO-29 ilk sonuçları güvenli ve tolere edilebildiği yönündedir (158, 263).

Günümüzde miyostatinin etkisini inhibe edecek değişik yaklaşımlar mevcuttur. Bunlar follistatin gibi hormonlar, miyostatin bağlayıcı protein ve miyostatini antagonize eden trichostatin A gibi ilaçlardır ve bunlar sarkopeni tedavisinde yeni potansiyel tedavi yaklaşımlarıdır (182). Follistatin, diğer adıyla folikül stimüle edici hormon- suprese eden protein, hem miyostatin hem aktivini inhibe ederek satellit hücre proliferasyonu yoluyla kas hipertrofisini indüklemektedir (182).

Aktivin kastan eksprese edilen diğer TGF- β 'dır. Yaşlı farelerde miyostatin antikorumlarının iskelet kası üzerine etkilerinin incelendiğı bir çalışmada 14 haftalık tedavi sonrası kas kitlesinde %8-18, kas lif boyutlarında %12 ve kas gücünde %35'lik bir artma olduğı aynı süreçte tip 2a liflerde %114 ve kas liflerinin oksidatif kapasitesinde %39'luk bir artma olduğı belirtilmiştir (227). Rekombinan miyostatin antikorumları muskuler distrofil hastalarda denenmektedir (182).

Diğer tedavi seçeneğı miyostatine bağlanan çözünen aktivin tip 2B reseptörünün (ActRIIB-Fc) ilk fare çalışmaları sonuçlarında kas ağırlığını miyostatin inhibitörü alanlardan daha çok arttırdığı yönündedir (158). Kaşektik fare modellerinde yapılan çalışmada ActRIIB-Fc uygulanması ile kas kitlesi ve fonksiyonlarında umut verici sonuçlarının olduğı raporlanmıştır (182). Postmenapozal kadınlarda yapılan çift kör, faz 1 çalışmada 15 günlük tedavi ile yağsız kuru kitlede %2.4-2.6 oranında artma olduğı, tedavinin güvenilir ve iyi tolere edilebilir olduğı belirtilmiştir (227).

Miyostatin inhibitör proteinlerin gen uygulamaları kas gücü ve kitlesinin artırılmasında ilerde yeni seçenek olabilecek gibi gözükmele beraber ek klinik çalışmalara ihtiyaç vardır (158, 182).

2.8.4. Kardiyovasküler İlaçlar

2.8.4.1. ACE (Anjiotensin Dönüştürücü Enzim) İnhibitörleri

ACE inh. konjestif kalp yetmezliğı olan hastalarda prognostik önemi olan ve hastaların fonksiyonel düşkünlüğünü azaltabilen ilaçlardır. Bu olumlu etkileri kardiyovasküler etkilerinden olduğı gibi iskelet kas dokusuna da direkt etkileri bulunmaktadır (182, 264, 265). Bunlar arasında endotelial fonksiyonda düzelme,

antiinflamatuvar etki, anjiogenezin düzenlenerek iskelet kası kan akımının düzenlenmesi, mitokondri sayısı ve IGF-1 düzeylerinde artma sarkopeni açısından olumlu etkiler olarak sayılabilir (265, 266). Renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu sarkopeni progresyonunda bir etken olabilir, son zamanlarda ACE inh. nin sarkopeniden koruyabileceğini destekleyen birçok çalışma yayınlanmıştır.

Gözlemsel çalışmalarda anti-hipertansif amaçla uzun dönem ACE inhibitörü kullananlarda kas gücündeki ve yürüme hızındaki azalma diğer anti-hipertansif ajan kullananlara göre daha düşük bulunmuştur (267). Birçok çalışmada kalp yetmezliği olan hem gençlerde hemde yaşlılarda ACE inh. ile egzersiz kapasitelerinin iyileşme olurken el sıkma kuvvetlerinde iyileşme saptanamamıştır (267, 268). Tabi burada iyileşme çoğunlukla kardiyak fonksiyonların iyileşmesine bağlanmaktadır ve yine kalp yetmezliği olanlarda kas atrofisi olduğu bilinmektedir. ACE inh.'nin iskelet kasına da direkt etkisi olduğu, kalp yetmezliği olanlarda iskelet kasında kalsiyum kaçağı mekanizmasının olduğu ve böylece kalp ve iskelet kası arasında bir etkileşim olduğunu belirtilmektedir (214). Health ABC çalışmasında kesitsel olarak ACE inh. kullanmanın alt ekstremitte yağsız kuru kitleleri ile ilişkili olduğu, diğer anti-hipertansiflerde bu ilişkinin olmadığı raporlanmıştır (269). Onder ve ark.'nın 641 kadında yaptığı gözlemsel çalışmada 3 yıl ACE inh. kullanan hastaların alt ekstremitte kas gücü ve yürüme hızlarındaki azalma oranlarının daha az olduğu belirtilmiştir (266).

Yaşlılarda ACE inh.'nin fiziksel fonksiyonlara etkisinin araştırıldığı 3 randomize kontrollü çalışma mevcuttur. TRAIN çalışmasında 6 ay ACE inh. alan grup plasebo alan grupla kıyaslandığında fiziksel performansa olumlu etki olmadığı (270), 2. çalışmada yaşlı hipertansif hastaların alındığı 9 ay boyunca bir gruba ACE inh. diğer gruba Ca kanal blokeri (nifedipin) verildiğinde fiziksel performansları arasında fark olmadığı (271), kalp yetmezliği ve sistolik disfonksiyonu olmayan 130 yaşlının alındığı 3. çalışmada 20 hafta tedavi sonrası 6 dakika yürüme uzaklığı mesafesinin ACE inh. kullananlarda plaseboya göre anlamlı derecede daha iyileştiği ve bunun egzersizle yapması ile elde edeceği yarara benzer olduğu rapor edilmiştir (267). Başka bir çalışmada ACE inh. kullanan yaşlı erkek hastaların egzersiz sürelerinin arttığı belirtilmiştir (182). Yürüme hızı yavaş ve daha kırılğan olan ve kardiyovasküler problemleri olma eğilimde olan bireylerin fayda görme ihtimalleri

daha fazla olabilir. Bu bilgiyi ciddi periferik vasküler hastalığı olanlarda ACE inh. ile yürüme zamanlarının anlamlı derecede artması desteklemektedir (182) .

ACE inh.nin ekstrakardiyovasküler mekanizmalarla birçok etkilerinin olduğu raporlanmıştır ve kas dokusu üzerine etkisi bunlardan biridir. ACE gen polimorfizmi fiziksel aktivite sonrası kas anabolik cevabını ve kas etkinliğini etkilemektedir (265). ACE II gen polimorfizmi olanlarda egzersiz programı sonrası endurans kapasitesinin daha çok iyileştiği ve anabolik yanıtın daha iyi olduğu raporlanmıştır (268). Hipertansif olup tedavi almayan sıçanlarda iskelet kas dokusunda mikro damar yoğunluğunun ve insülin sinyal yolunun azaldığı gösterilmiştir (272). ACE inh. kullanımı ile egzersize cevap olarak iskelet kası kapiller yoğunluğunun arttığı, angiotensin 2 oluşumunun azaldığı, bradikinin oluşumunun arttığı ve vazodilatasyon olduğu görülmüştür (273). Böylece iskelet kasına oksijen ve substrat ulaşımı artmıştır. Hayvan çalışmalarında ACE inh. ile kollateral damar oluşumunun ve angiogenezin arttığı saptanmıştır (274). Ayrıca ACE inh. kullananlarda diyabet sürecinde iskelet kasında insülin sensitivitesinin iyileştiği ve insülin aracılı yeni damar oluşumunun arttığı belirtilmiştir (275).

RAS aktivasyonu sonucu proinflamatuvar sitokinler salınmakta ve buda kas proteinlerinin degradasyonuna neden olmaktadır. Angiotensin 2 verilen farelerde kas atrofisi olduğu görülmüştür (182). İnsan damar düz kas hücrelerinde angiotensin 2'nin nükleer faktör-kappa B aracılığıyla IL-6'yı ve matriks metalloproteinaz sekresyonunu indüklediği gösterilmiştir (276). Bu mekanizma hem in vivo hem in vitro ACE inh. kullanımı ile geri dönmektedir. Böylece inflamatuvar belirteçler düşmekte böylece mikrovasküler endotelial fonksiyon ve kan akımı iyileşmekte ve kas kaybı azalmaktadır (277). Koroner by-pass sonrası ACE inh. kullananlarda IL-6 seviyesinin azaldığı gösterilmiştir. Angiotensin 2 reseptör antagonisti alanlarda da sitokin üretiminin azaldığı bu etkisini anti-inflamatuvar olan PPAR- γ üzerinden yapabileceği düşünülmektedir. İskelet kas dokusunda angiotensin reseptör antagonistlerinin yağ asit oksidasyonunu PPAR- γ modülasyonu ile iyileştirdiği ve kas biyoenerjisinin regülasyonunda önemli olabileceği raporlanmıştır (182).

GH/IGF-1 aksı ACE inh. tarafından module edilmektedir. ACE inh. kas kitle kaybından korunmayı IGF-1 sistemini module etmesi ile yapıyor olabilir. Bu aktive

olduğunda satellit hücreler prolifer ve differansiye olmakta ve kas protein sentezi artmaktadır (182). Bu etki otokrin IGF-1 sisteminin azalması ile ilişkili olabilir (182).

2.8.4.2. Statinler

Birçok çalışmada statinlerin major kardiyovasküler olay sıklığını azalttığı fakat ara sıra iskelet kası üzerine yan etkilerinin olduğu raporlanmıştır (278). Statinler mitokondriyal fonksiyonları bozarak, mitokondriyal içeriği azaltarak ve apoptotik mekanizmalar üzerinden aerobik egzersiz toleransını azaltmaktadır. Toplumda yaşayan yaşlılarda yapılan boylamsal bir çalışmada statin tedavisi ile yaşlıların güçlerinde azalma olduğu ve düşme eğilimlerinin arttığı belirtilirken, diğer çalışmalarda statinlerin kas gücünü azalttıklarına yönelik veri olmadığı veya zamanlı sandalyeden kalkma testinde kötüleşme olabileceği raporlanmıştır (182). 25000'den fazla 65 yaş üzeri bayanın değerlendirildiği başka bir çalışmada statin kullanımı ile frailite gelişimi arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir (279). Bununla beraber birçok boylamsal çalışmada statin kullanımı ile appendiküler yağsız kuru kitlenin anlamlı derecede arttığı, bazı çalışmalarda ise bu artışın özellikle direnç egzersizleri sonrası belirgin olduğu raporlanmıştır (182). Bu konuda birçok hipotez öne sürülmüştür. Statinlerin küçük kas doku hasarına sebep olabilecekleri, GH seviyesini arttırdıkları ve sonuçta kas hipertrofisi yapabilecekleri gibi. Kas perfüzyonu ve inflamasyonu sarkopenide önemli mekanizmalardandır ve statinlerin bunu modüle edebileceği düşünülmektedir (264). Gerçi çalışmalarda obez erişkinlerde statinlerin inflamasyonu azaltırken kas mikrovasküler fonksiyonlarını iyileştirmedeği belirtilmiştir (280). Statinlerin iskelet kası gücü, enduransı ve aerobik kapasitesine etkisinin anlaşılabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (182).

2.8.4.3. β -Bloklerler

β -Bloklerler, β_1 reseptörleri üzerinden kardiyak kontraktilite ve hızı azaltarak egzersiz kapasite dayanıklılığını azaltırlar. Özellikle β -blokerler non-selektif kullanıldıklarında aerobik egzersiz sırasında dayanıklılık kapasitesindeki iyileşmeyi azaltabilirler (281). İskelet kası özellikle β_2 reseptörü eksprese etmektedir ve non-selektif β -bloker kullanımı ile egzersize iskelet kasının mitokondriyal adaptasyonu ile etkileşebilen egzersiz kapasite enduransını azaltabilmektedir. PPAR- γ -

koaktivatör-1 α egzersiz sonrası artan ve mitokondriyal biyogenezi arttıran ve kas liflerini regule eden bir transkripsiyon ko-aktivatörüdür. Selektif β 1 blokerlerin kullanılması non-selektiflerin aerobik kapasite üzerine etkilerini azaltabilir (182).

β -blokerlerin kilo ve kaşeksi üzerine olumlu etkileri bulunmaktadır; dinlenme sırasındaki enerji harcanmasını azaltırlar, katekolamin aracılı lipolizi inhibe ederler, vasküler düz kas hücrelerinde vazodilatasyon sağlarlar. Kaşketik sıçan modellerinde, β -blokerlerin kilo kaybını azalttıkları, fiziksel aktivite, gıda alımı ve survivalı arttırdıkları belirtilmiştir (227). β -blokerlerin kas protein oksidasyonuna, apoptoize ve sitokin aracılı kas kaybını azaltma üzerine olumlu etkileri olduğu belirtilmiştir (182).

2.8.4.4. Vazodilatatörler

Kas dokusunun perfüzyonu kas protein metabolizmasına etki etmektedir. Vazodilatasyon kasın kan akımını ve mikroperfüzyonunu arttırmakta ve buda kas anabolizmasına olumlu etki etmektedir. İskelet kası arteriollerinin vazodilatasyonu kısmen nikrit oksit sinyali ile olmaktadır. İnsülin iskelet kası damarlarında nitrik oksite bağımlı vazodilatasyonu indüklemekte ve kas perfüzyonu artmaktadır (282). Gençlerle karşılaştırıldığında insülinin kas protein sentezi üzerine anabolik etkisi ve fizyolojik insülin aracılı nitrik oksit salınımına bağılı vazodilatasyon yaşlılarda azalmaktadır fakat bu vazodilatatörler kullanılarak restore edilebilmektedir (283). Yaşlılarda hiperinsülinemi durumlarında ilaçlar kasta olan nitrik oksite bağımlı vazodilatasyonu insülinin kastaki anabolik etkisini restore edebilmektedirler (283). Fakat vazodilatatör ilaçların kas üzerine etkisini anlamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (182).

2.8.5. Anti-İnflamtuar Ajanlar

2.8.5.1. Sitokin İnhibitörleri

Yaşla ilişkili inflamatuvar süreç miyofibriller protein degradasyonunda ve protein sentezinde azalmaya neden olarak sarkopeni gelişiminde rol oynar. Anti-inflamatuvar ilaçlar bu sürecin oluşumunu geciktirebilirler. Yeni ilaçlar özellikle kaşekside denenmektedir. Talidomid gibi sitokin inhibitörler AIDS’li hastalarda

yağsız kuru dokunun anabolizmasını ve kiloyu arttırmaktadırlar (284). Kardiyak kaşeksi modellerinde, anti-TNF tedavisi ile iskelet kas kitle kaybının azaldığı raporlanmıştır (285). Romatoid artrit hastalarında kullanılan TNF- α antikorları sarkopeni tedavisinde bir alternatif olabilir (182). IL-6'yı antagonize eden ilaçlar kansere bağlı ciddi kaşeksi olan hastalarda test edilmektedir ve sonuçları umut vaat etmektedir (227). Tabi ilaçların fayda/ zarar oranları iyi değerlendirilmeli ve incelenmelidir bu yüzden ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.8.5.2. Poliansature Yağ Asitleri

Epidemiyolojik çalışmalar poliansature yağ asitlerinin (PUFAs) sarkopeni de dahil olmak üzere yaşlanma sürecindeki bozulmalardan korunmada etkili olabileceğini göstermektedir. PUFAs inflamasyon ve oksidatif hasar gibi mekanizmalar üzerinden etki ederek kas kitle kaybını azaltıyor olabilir.

Hayvan çalışmalarında PUFAs 'ın aerobik kapasiteyi arttırdıkları (286) ve hücre membranında akıcılığı ve permeabiliteyi değiştirerek kas performansını arttırabilecekleri saptanmıştır (287). PUFAs hücre zarının yağ asiti kompozisyonunu değiştirmekte ve insulin etkinliğine imkan sağlamaktadır. Hatta bazı göçmen kuşlarda PUFAs'ın doğal doping kaynağı olduğu ve uzun süreli egzersiz öncesi kas metabolizmasını iyileştirdikleri belirtilmiştir (182).

İnsanda, randomize kontrollü çalışmalarda pankreatik kanser veya KOAH olan hastalara PUFAs suplementasyonu ile egzersiz kapasitelerinin iyileştiği belirtilmiştir (182). Omega-3'den zengin olan beslenme ile el sıkma kuvvetinin artırıldığı belirtilmiştir. 3 tip omega-3 yağ asiti vardır: α -linolenik asit (ALA), dokosaheksaenoik asit (DHA), eikosapentaenoik asit (EPA). EPA ve DHA uzun zincirli omega-3 asit çeşitleri olup balık, bazı alg ekstraktlarında ve balık yağı ekstraktlarında, ALA ise kısa zincirli form olup soya yağı, kanola, keten tohumu ve cevizde bulunur. Omega-3 asitler anti-inflamatuvar etkileri olan ajanlar olarak bilinirler. İn vitro çalışmalarda TNF- α nın kas diferansiyasyonuna olan zararlı etkilerinden koruduğu saptanmıştır (288). Bu asitlerin inflamasyon durumunu azaltıcı etkilerinden dolayı yaşlanma süreci ve yaşlanan kas üzerine olumlu etkilerinin olabileceği üzerinde durulmaktadır (214).

2.8.5.3. Peroksizom-Proliferatör-Aktive Eden Reseptör- γ

Resveratrol bulunduktan sonra bu moleküllere ilgi artmış durumdadır. Peroksizom-proliferatör-aktive eden reseptör (PPAR)- γ agonisti olan GW1516 farelerde egzersizle kombine edildiğinde egzersiz kapasitesinde artış sağladığı fakat sedanter farelerde bu faydanın olmadığı belirtilmiştir. AMP aktive eden protein kinaz olan AICAR (5-aminoimidazol-4-karboksamid-1-beta-4-ribofuranosid) sedanter farelerde egzersiz performansını %44 arttırmış ve belki ilerde yaşlı hastalar için egzersiz hapi olabileceği belirtilmiştir (289). Bu molekül mitokondriyel biyogenezi düzenlemekte ve stimule edebilmekte ve egzersiz yapmadan egzersiz adaptasyonu sağlayabilmekte, kasın glukoz kullanımını arttırmakta ve hayvan modellerinde obezite gelişimine direnç sağlamaktadır (214). Mitokondriyal disregülasyon ve reaktif oksijen radikalleri aracılı hasarlanma, sarkopeni patogenezi olduğu düşünülen mitokondriyel proteksiyon ve biyogenez ile mitokondriyel replasmanın sağlanması, yaşlanma sürecinde oluşan mitokondri ilişkili hasarın önlenmesinde önemlidir. Tabi bu ajanların önce insanlar için uygun olup olmadığının sonrada klinik kullanımı ile ilgili çalışmalar yapmak gerekmektedir (158).

2.8.5.4. Siklooksijenaz İnhibitörleri

Siklooksijenaz İnhibitörlerinin (asetaminofen veya ibuprofen) yaşlılarda kas kitlesi, kas gücü ve direnç egzersizleri ile kombine edildiğinde protein döngüsünü artırıcı etkilerinin olduğu raporlanmıştır (290). Yakın zamanda yayınlanan birkaç çalışmada araşidonik asitten siklooksijenaz yoluyla sentezlen prostoglandin-E2'nin inflamasyona, ateşe ve kas rejenerasyonuna verilen fizyolojik cevabın modulatörü olduğu ve kemik-kas arasındaki iletişimde görev aldığından bahsetmektedir (291). Bu sonuçları konfirme etmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.8.6. Metabolik Ajanlar

2.8.6.1. Kreatinin

Kreatinin hücre ve protein metabolizmasında önemli rol oynar. Kreatinin kas gücü ve kitlesinde artmaya neden olan miyogenin ve miyogenik regülasyon faktör-4 gibi miyogenik transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu artırması hipotezi

bulunmaktadır (292). Kreatinin suplementasyonu ile kas gevşeme zamanını azaltan kas fosfokreatinin seviyesi artmaktadır (293). Böylece kas protein sentezi, yağsız kuru ağırlık ve kas gücünün artırılması ve yüksek yoğunluklu egzersiz performansında artmaya sebep olabilmektedir. Genç bayan ve erkeklerde kreatinin suplementasyonunun kas gücüne etkileri hakkında birçok çalışma varken yaşlı bireylerde ki çalışma sayısı azdır. Bazı çalışmalarda kreatinin suplementasyonun kas gücü ve fonksiyonlarına faydası olmadığı söylenirken diğerlerinde yan etki olmadan kas kitlesini ve gücünü arttırdığı belirtilmiştir (158). Bazı çalışmalarda direnç egzersizlerine kreatinin suplementasyonu eklemenin ek fayda getirmediği bazılarında ise minimal yağsız kuru kitle artımı sağladığı söylenmiştir (158).

Kreatinin günde yaklaşık 1 gr özellikle et ürünlerinden alınan günlük diyetin bir parçasıdır. Kreatinin suplementasyonu intertisyel nefrit yaptığı için özellikle yaşlılarda kullanımı sıkıntılı olabilir. Bu yüzden güncel sarkopeni tedavisinde önerilmemektedir (158).

2.8.6.2. Bikarbonat

Dawson-Hughes ve ark.'nın yaptığı çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada 163 sağlıklı yaşlının bir kısmına bikarbonat diğerlerine plasebo verilmiş. 3 ay sonra bikarbonat kullanan kadınlarda plaseboya göre anlamlı düzeyde ortalama alt ekstremite performansında %10'luk artışın olduğu saptanmıştır. El sıkma kuvvetinde de artma görülmüştür fakat istatistiksel olarak fark olmadığı belirtilmiştir (294).

2.8.6.3. Ginko Biloba

Standardize Ginkgo biloba ekstresi olan EGb 761'in *Caenorhabditis elegans*'larda sarkopeni oluşumunu geciktirdiği belirtilmiştir. Yine yaşlı sıçanlarda yapılan bir çalışmada Ginkgo biloba'nın kas kütlesini, kas gücünü arttırdığı ve kas protein metabolizmasını iyileştirdiği raporlanmıştır (182). Fakat şu an için kapsamlı ve insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

2.8.6.4. Koenzim Q

Koenzim Q10, kreatinin ve ginseng karışımının yaşlı sıçanlarda fiziksel performansın korunmasında etkisi olduğu raporlanmıştır. Koenzim Q10, elektron

transport zincirinin bir komponentidir ve mitokondriyal biyoenerjide önemli rolü vardır. Yaşlanma ile etkinliği değişmektedir, yaşlı sıçanlarda suplementasyonu sağlandığında etkinliği gösterilememiştir. Ek olarak bazı çalışmalarda uzun süre koenzim Q10 alan farelerin kognitif fonksiyonlarında bozulma olduğu raporlanmıştır (182).

2.8.7. Diğer Ajanlar

2.8.7.1. Proteozom İnhibitörleri

Bortezomib, yaygın bilinen proteozom inhibitörü, miyoblast belirlenmesinin düzenlenmesinde etkilidir. Kas dejenerasyonuna etkisi kas lifi tipine göre değişmektedir. Kemirgen çalışmalarında yaşlanma sürecinde olan kas atrofisinden korumada etki gösterilmemiştir (214).

2.8.7.2. Siklofilin D İnhibitörü

Debio-025, siklofilin D inhibisyonu yaparak direk mitokondriyal kalsiyum metabolizmasını regule eden bir mitokondriyal matriks izomerazıdır. Mitokondriyal kalsiyum kanallarını bloke etmekte kalsiyum metabolizmasının regülasyonunu bozmakta ve kas liflerinin ölümüne neden olmaktadır. Bu ajan Duchene muskuler distrofisi olan fare modellerinde denenmiş ve kas fonksiyonlarını prednizolondan daha etkili şekilde arttırdığı ve immun supresyon yapmadığı saptanmıştır. Tabi bu ajan sarkopenide umut vaat etse de klinik çalışması şu an için yoktur (214).

2.8.7.3. Ursolik asit

Elma, yaban mersini, kuru erik ve nane, biberiye, lavanta, keklik otu, kekik gibi birçok bitkide bulunmaktadır. Ursolik asitin tümör gelişimini engelleyici etkileri bulunmaktadır (214). Ursolik asit farelerde atrofi tedavisinde etkili bulunmuştur. Kunkel ve ark.'nın yaptığı çalışmada fare ve insan modellerinde hem kas kitlesine hem de yağ metabolizmasına olumlu etkilerinin olduğu saptanmıştır. Buna ek olarak hayvansal protein kaynakları ile beraber elma alındığında kas gelişimine ek faydalar sağladığı görülmüştür. Elma ile beslenen drozofilalarda yaşam süresinin %10 arttığı görülmüştür (214).

Sarkopenide farmakolojik tedavi seçenekleri Tablo 2.7’de sunulmuştur (182).

2.9. Kas Ultrasonografisi

İskelet kas gücü, kas kitlesine, kompozisyonlarına ve mikromimarisine bağlıdır. Kas kitlesinin bir göstergesi olan kas kesitsel alanı kas gücü ile ilişkilidir. Kas mikromimarisi değerlendirilirken kas kalınlığı, fasikül uzunluğu, pennat açı ve ekojenite gibi parametrelerin biri veya birkaçı değerlendirilmektedir. Pennat açı büyük ise kasın belli volüm başına düşen kontraktıl materyali daha fazladır ve buda kasın güç oluşturma kapasitesinin arttığını göstermektedir (35). Manini ve ark. kasın kullanılmaması ile kompozisyonlarının değiştiğini ve intramusküler yağ infiltrasyonu olduğunu ve bunun kas kuvvetinde azalmaya neden olduğunu raporlamışlardır (295). Kas kesitsel alanını ve kompozisyonlarını değerlendirmede MRG veya BT altın standart yöntemlerdir. Bu yöntemlerin pahalı olması, radyasyon maruziyeti olması ve her yerde ulaşılabilen yöntemler olmaması kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır. Kas-iskelet sistemi ultrasonu yatak başı yapılabilen kas kitlesi, kas kompozisyonları ve kas mikromimarisi hakkında bilgi veren diğer bir görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemin tek dezavantajı büyük kaslarda kas kesitsel alanının ölçümünü görüntünün sınırlı olmasından dolayı zordur. Bununla beraber kas kalınlığı, iki faysa arasındaki mesafe, ultrason ile kolaylıkla ölçülebilmektedir (35). Çalışmalarda kas kalınlığının kas kesitsel alanı ile istatistiksel açıdan anlamlı ve kuvvetli korele olduğu belirtilmiştir (296). Dahası yoğun bakım hastalarında oluşan kas kaybının musculus rektus femoris ve musculus intermedius kalınlıkları ölçümü ile monitörize edilebileceği belirtilmiştir (297). Musculus vastus lateralis ve musculus intermedius kaslarının pennat açılarının kas kesitsel alanı ile korele olduğu belirtilmiştir (298). Kas ekojenitesi ölçümü ile kas kompozisyonu hakkında bilgi edinilebileceği raporlanmıştır. Pillen ve ark. köpeklerde kas ultrasonu ekojenitesi ile kas biyopsilerinde intertisyel fibrozis arasında anlamlı korelasyon olduğunu raporlamışlardır (299). Dahası atrofi sürecinin intramusküler yağ infiltrasyonu ile korele olduğu ve bunun fibrozis dokusu oluşturmaları sonucu yüksek ekojenite ile sonuçlandığını gösterilmiştir (300). Strasser ve ark.’nın yaptığı çalışmada kas iskelet ultrasonunun hem gençlerde hem de sarkopenik yaşlılarda uygulanabilecek bir metod olduğunu ve musculus quadriceps femoris kaslarının kalınlıklarının, pennat açılarının

ve ekojenitelerinin izometrik maksimum kontraksiyon gücü ile korele olduğunu belirtmişlerdir. Multivariate analizde en yüksek korelasyonun musculus vastus medialis kası ile olduğunu, yatak başında özellikle bu kasın ölçümünün sarkopeni tespiti ve izleminde faydalı olabileceğini raporlamışlardır (35).

Tablo 2.7. Sarkopenide Farmakolojik Tedavi Seçenekleri

İnsan Çalışmalarında Kas Kitlesine Etkinliği Gösteren çalışmalar					
İlaçlar	Gözlemsel	RKÇ	Şüpheler	Temin	Sarkopeni Tedavisinde Endikasyonu
Testosteron	Evet	Evet	Prostat kanseri, eritrositoz, hiperviskozite, uyku-apne send., kardiyovasküler olaylar	Evet	Evet, düşük serum testosteron seviyesi ve androjen eksikliği olan ve semptomu olan erkeklerde
SARM	Hayır	Evet	Steroid ilişkili yan etkiler yok, ALT/AST yükselmesi, hematokrit artışı, lipit profiline etki	Hayır	Hayır
GH	Evet	Evet, küçük çaplı	Artralji, jinekomasti, yumuşak doku ödemi, karpal tünel sendromu, diabet	Evet	Hayır
Ghrelin	Evet	Evet, küçük çaplı	Hafif ödem, geçici kas ağrısı, iştah artışı	Hayır	Hayır
GH sekretagog	Hayır	Evet	Yorgunluk, uykusuzluk, açlık kan şekeri ve HbA1C yüksekliği, insülin direnci, ALT/AST yükselmesi	Hayır	Hayır
Melanokortin-4 reseptör antagonsitleri	Hayır	Hayır	(?)	Hayır	Hayır

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, PPAR: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör, RKÇ: Randomize kontrollü çalışma, SARM: Selektif Androjen reseptör modulatorleri, (?): Bilinmiyor

Tablo 2.7. Sarkopenide Farmakolojik Tedavi Seçenekleri Devamı

İnsan Çalışmalarında Kas Kitlesine Etkinliği Gösteren çalışmalar					
İlaçlar	Gözlemsel	RKÇ	Şüpheler	Temin	Sarkopeni Tedavisinde Endikasyonu
Östrojen	Evet	Evet	Venöz tromboembolizm, kardiyovasküler hast., stroke, meme kanseri		
Leptin	Evet	Hayır	(?)	Hayır	Hayır
Vitamin D	Evet	Evet	Vitamin D toksisitesi	Evet	Evet
Miyostatin İnhibitörü	Evet	Evet, küçük çaplı	(?), güvenli ve iyi tolere edildiği belirtilmiş.	Hayır	Hayır
ACE inhibitörleri	Evet	Evet	Hiperkalemi, kreatinin yükselmesi	Evet	Hayır
Statinler	Evet	Hayır	Miyotoksisite, nadir	Evet	Hayır
β-blokerler	Evet	Hayır	Yorgunluk, bradikardi	Evet	Hayır
Vazodilatatörler	Evet	Hayır	Ortostatik hipotansiyon, düşme	Evet	Hayır
Sitokin inhibitörleri	Evet	Hayır	İmmüünsüpresyon	Evet	Hayır
Poliansature yağ asitleri	Evet	Evet, küçük çaplı	İyi tolere edilir	Evet	Hayır
PPAR agonisti	Evet	Hayır	Sıvı retansiyonu, kilo alımı	Evet	Hayır
Kreatinin	Hayır	Evet	İyi tolere edilir	Evet	İhtimali var
Bikarbonat	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Gingko	Hayır	Hayır	İyi tolere edilir	Evet	Hayır
Koenzim Q	Hayır	Hayır	İyi tolere edilir	Evet	Hayır

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, PPAR: Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör, RKÇ: Randomize kontrollü çalışma, SARM: Selektif Androjen reseptör modulatorleri, (?): Bilinmiyor

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya Temmuz 2013 ile Şubat 2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Geriatri Bilim Dalı polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri 100 hasta alındı. Hastalara kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri uygulandı. Mevcut olan kronik hastalıkları, kullanmış olduğu medikal tedaviler, eğitim durumu, düzenli egzersiz yapıp yapmadığı, dominan olarak hangi ellerini kullandıkları kaydedildi. Her hastaya Katz Günlük Temel Yaşam Aktiviteleri (GYA) (301), Lawton-Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktivite Skalası (EGYA) (302), Mini-Nütrisyonel Test (kısa formu) (MNA-SF) (303), Mini-Mental Test (MMT) (304), Yesevage Geriatrik Depresyon Skalası (kısa formu) (GDS) (305), Tinetti Denge Değerlendirme testi (306-308) uygulandı. Bu testler EK-1, EK-2, EK-3, EK-4, EK-5, EK-6’te gösterilmiştir. Hastaların boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKI), bel, kalça, bilateral üst-orta kol (MAC), bilateral baldır çevreleri (CC) gibi antropometrik ölçümleri kaydedildi.

3.1. Sarkopeni Tanısı

3.1.1. Kas Gücü Değerlendirmesi

Hastaların kas gücünü ölçmek için el kuvveti sıkma (handgrip) ölçümü Takei grip strength dynamometer ile yapıldı. Dominant elden üç ölçüm yapıldı ve her hasta için en yüksek değer kaydedildi. El sıkma kuvvet ölçümleri Cardiovascular Health Survey (CHS) kriterlerinde olduğu gibi her iki cinsten VKİ’ne göre belirlenen değerlerin altında kalanlar düşük kas kuvveti olarak değerlendirildi (Tablo 3.1).

Tablo. 3.1. CHS kriterleri: Her iki cinstе vücut kitle indeksine göre tanımlanan el sıkma kuvveti sınır değеrleri

	VKİ (kg/m ²)	El Sıkma Kuvveti Ölçümü (kg) Sınır değеrler
Erkek	≤ 24	≤ 29
	24.1-28	≤ 30
	>28	≤ 32
Kadın	≤ 23	≤ 17
	23.1- 26	≤ 17.3
	26.1- 29	≤ 18
	>29	≤ 21

3.1.2. Kas Kitlesinin Değерlendirilmesi

Hastaların Bioelektrik-Empedans Analizi (BIA) yöntemiyle vücut kompozisyonları tespit edildi. Bunun için Bodystat Quadscan 4000 cihazı kullanıldı. Ölçümler hastalar aç iken, idrar ihtiyaçları yok iken ve vücutlarında her hangi bir metal (kolye, yüzük, saat vb) yok iken sırt üstü yatar pozisyonda sağ el ve ayağın proksimal ve distaline ikişer adet elektrot yerleştirilerek yapıldı.

Hastaların kas kitleleri BIA ile hesaplanan yağsız kitle indeksi (FFMI) ölçülerek değерlendirildi. FFMI (kg/m²), yağsız kitlesinin (FFM) boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı. Aynı popülasyonda 18-40 yaş arası genç erişkinlere göre 2 standart deviasyonun altında olanlar düşük kas kitlesi olarak değерlendirildi. 18-40 yaş arası genç grupta FFMI erkeklerde: 20,81±1,65 kg/m², kadınlarda:17,09±1,28 kg/m² olarak saptandı. Yaşlı grupta FFMI değерleri erkeklerde <17,51 kg/m², kadınlarda <14,52 kg/m² olanlar düşük kas kitleli olarak değерlendirildi. Hem kas kitlesi hem de kas kuvveti düşük olanlar sarkopenik olarak kabul edildi.

Kas ultrasonu hastaların klinik verileri hakkında bilgisi olmayan aynı klinisyen tarafından uygulandı. Katılımcılar supin pozisyonda, bacakları uzanmış, açık ve kasları gevşemiş konumda iken bilateral gastroknemius kaslarının kalınlıkları, fasikül uzunlıkları ve pennat açıları ölçüldü ve kaydedildi. Ek olarak bu bölgenin dermis ve subkutan doku kalınlıkları da ölçüldü (Şekil 3.1).

Hastaların mevcut olan dosya kayıtlarından; tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, albümin, açlık kan şekeri, lipid profili, sedimentasyon, vitamin D ve B12 değerleri kaydedildi. Bu çalışmaya özel hiçbir ek laboratuvar tetkik istenmedi.

Kalp pili veya her hangi bir implantı olan hastalar, ciddi ödemi olanlar ($\geq 3+$), ciddi elektrolit bozukluğu olan hastalar, mobilitesini etkileyecek hastalığı olanlar (Serebrovasküler olay, son evre demans, kalça çıkığı, trafik kazası sonucu ekstremitte hasarı, vs), diyabetik nöropatisi veya polinöropatisi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Bu ölçümler sonrası hastalar sarkopenik olan ve olmayan hastalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Sarkopenik olan ve olmayan hastaların başta ölçülen kas ultrason parametreleri olmak üzere, kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı.

3.2. Araştırmanın etik yönü

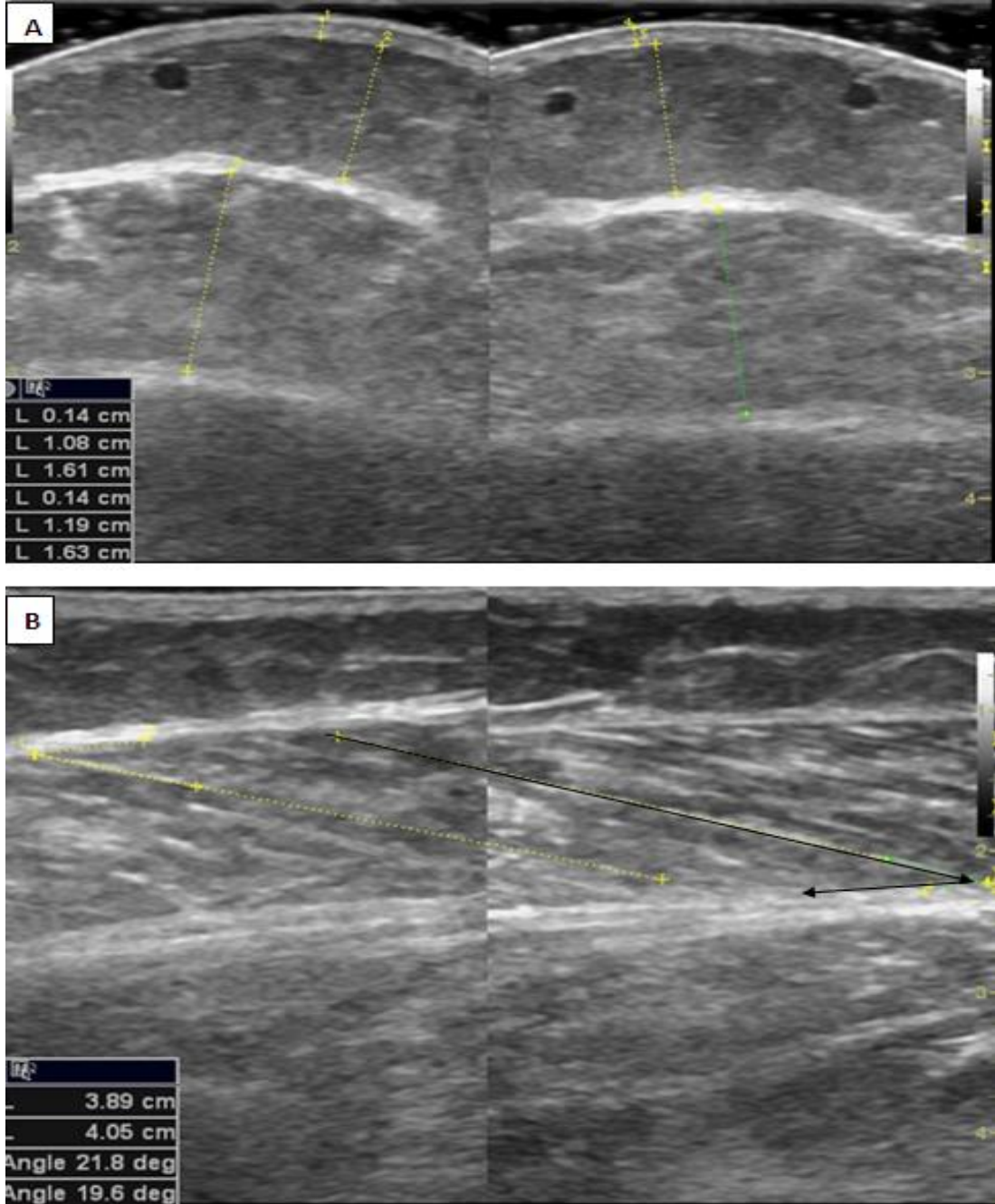
26/6/2013 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından etik açıdan onay alındı. Etik kurul karar No: GO13/359

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizler SPSS versiyon 15 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/ Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma ($\text{mean} \pm \text{SD}$) kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve (minimum-maksimum) değerleri kullanılarak verildi. İki grupta normal dağılan sayısal değişkenler Independent Samples T test ile, normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler ise Mann-Whitney U testi ile karşılaştırma yapıldı. Korelasyon analizleri için normal dağılan sayısal değişkenler için Pearson testi, normal dağılmayan değişkenler için Spearman korelasyon testleri kullanıldı. $p < 0.05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bilateral CC, MAC ve kas ultrasonu ile ölçülen bilateral gastroknemius kas kalınlıkları ve fasikül uzunluklarının sarkopeniyi öngörmeye tanısallık karar verdirici

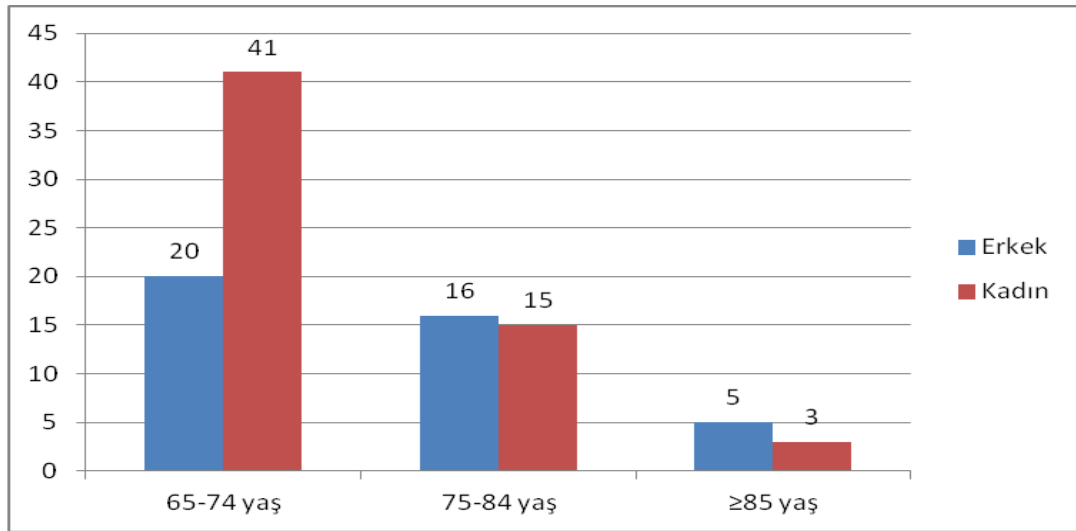
özellikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analiz ile incelendi. Optimal *cut-off* değerler belirlendi ve bu değerler için spesifite, sensitivite, pozitif prediktif değer (PPV) ve negatif prediktif değerler (NPV) belirlendi. Eğri altında kalan alanın değerlendirilmesinde Tip-1 hata düzeyinin % 5'in altında olan durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı.



Şekil 3.1. Kas ultrasonu ile kas mikromimarisinin değerlendirilmesi (A) Dermis, subkutan doku ve gastroknemius kas kalınlığı ölçümü, (B) Fasikül uzunluğu ve pennat açısı ölçümü

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 100 hastanın 41'i (%41) erkek, 59'u (%59) kadındı. Yaş ortalamaları $\pm$ SD'ları $73,08 \pm 6,18$ yıldır. Hastaları yaş grupları ve cinsiyetlerine göre ayırdığımızda genç yaşlı olarak ifade edilen 65-74 yaş arası hastaların 20'si (%32,8) erkek, 41'i (%67,2) kadın, 75-84 yaş arası hastaların 16'si (%51,6) erkek, 5'ü (%48,4) kadın ve ≥ 85 yaş yatan hastanın 5'i (%62,5) erkek, 3'ü (%37,5) kadındı ($p: 0,097$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Çalışmaya alınan hastaların yaş grubu ve cinsiyete göre dağılımı

Çalışma grubunda sarkopeni oranı %16 olarak saptandı. Erkeklerde sarkopeni oranı % 19,5 iken kadınlarda %13,6 saptanmıştır.

Sarkopenik hastaların kilo, VKİ, el sıkma kuvveti, bel çevreleri, bilateral MAC ve bilateral CC sarkopenik olmayanlara göre istatistiksel olarak daha düşük iken yaşları daha yüksek idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Sarkopenik olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri ve antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması

Demografik ve Antropometrik Parametreler	Sarkopenik olanlar (n:16)	Sarkopenik olmayanlar (n:84)	p
Yaş (yıl)	77,50 (71-88)	70,5 (65-85)	<0.001*
Cinsiyet (E/K)	8 (%19,5) / 8(%13,6)	33(%39,3) / 51 (%60,7)	0,425
Boy (cm)	156 (141-174)	159 (141-180)	0,402
Kilo (kg)	65 (49-87)	73 (44-115)	0,002*
VKİ (kg/m²)	24,5 (20,20-41,40)	28,75 (21,20-45,70)	0,006*
El Sıkma Kuvveti (kg)	20,25 (14,40-28,50)	24,60 (13,50-48,80)	0,004*
Bel Çevresi (cm)	92 (59-110)	101 (55-125)	0,009*
Kalça Çevresi (cm)	108 (51-129)	107 (87-133)	0,576
Sağ MAC (cm)	26,75 (22-34)	29 (22-42,50)	0,027*
Sol MAC (cm)	26,25 (21-35)	29 (21-43,50)	0,045*
Sağ CC (cm)	34 (26-42)	37 (27-47)	0,014*
Sol CC (cm)	33 (25-40)	36,5 (27,5-47)	0,009*

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, MAC: Üst-orta kol çevresi, CC: Baldır çevresi

* istatistiksel olarak anlamlı

Çalışma popülasyonunda en sık görülen kronik hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (HT) (%73), hiperlipidemi (HL) (%42), osteoporoz (OP) (%40), diabetes mellitus (DM) (%28), koroner arter hastalığı (KAH) (%16), depresyon (%13), hipotiroidi (%13), Akciğer hastalıkları (Kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA), bronş astımı ve bronşiektazi vb.) (%12) ve atrial fibrilasyon (AF) (%9) idi. Sarkopenik olan ve olmayan hasta gruplarında ko-morbidite oranlarının karşılaştırılması Tablo 4.2’de sunulmuştur. Sadece osteoporoz oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sarkopenik hastalarda daha sıktı, diğer ko-morbiditelerde anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.2. Sarkopenik olan ve olmayan hastaların ko-morbiditeleri oranlarının karşılaştırılması

Ko-morbiditeler	Sarkopenik olanlar (n:16)	Sarkopenik olmayanlar (n:84)	P
HT	14 (%87,5)	59 (%70,2)	0,154
HL	6 (%37,5)	36 (%42,9)	0,691
DM	5 (%31,3)	23 (%27,4)	0,752
OP	10 (%62,5)	30 (35,7)	0,045*
KAH	2 (%12,5)	14 (%16,7)	0,677
Hipotiroidi	2 (%12,5)	11 (%13,1)	0,948
Akciğer hastalığı	2 (%12,5)	10 (%11,9)	0,946
Depresyon	3 (%18,8)	10 (%11,9)	0,456
AF	3 (%18,8)	6 (%7,1)	0,137

HT: Hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, DM: Diabetes Mellitus, OP: Osteoporoz, KAH: Koroner Arter Hastalığı, AF: Atrial Fibrilasyon

* istatistiksel olarak anlamlı

Kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri ve kullandıkları ilaç sayısı karşılaştırıldığında sarkopenik olan hastaların olmayanlara göre istatistiksel olarak Tinetti denge değerlendirme test puanı daha düşük iken diğer testlerde anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Sarkopenik olan ve olmayan hastaların ilaç kullanım sayısı ve kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri sonuçlarının karşılaştırılması

Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Testleri	Sarkopenik olanlar (n:16)	Sarkopenik olmayanlar (n:84)	p
Katz GTYA	6 (2-6)	6 (4-6)	0,597
LB-EGYA	17 (0-17)	17 (7-17)	0,403
MNA-SF	14 (2-14)	14 (8-14)	0,230
MMT	29 (18-30)	29 (11-30)	0,149
GDS	0 (0-9)	0 (0-11)	0,354
Tinetti	16 (0-16)	16 (4-16)	0,004*
İlaç sayısı	4 (1-11)	4 (0-12)	0,352

GYA: Günlük Temel Yaşam Aktivite Testi, LB-EGYA: Lawton Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktivite Testi, MNA-SF: Mini-Nütrisyonel Değerlendirme Testi-Kısa Formu, MMT: Mini-Mental Test, GDS: Geriatrik Depresyon Skalası

* istatistiksel olarak anlamlı

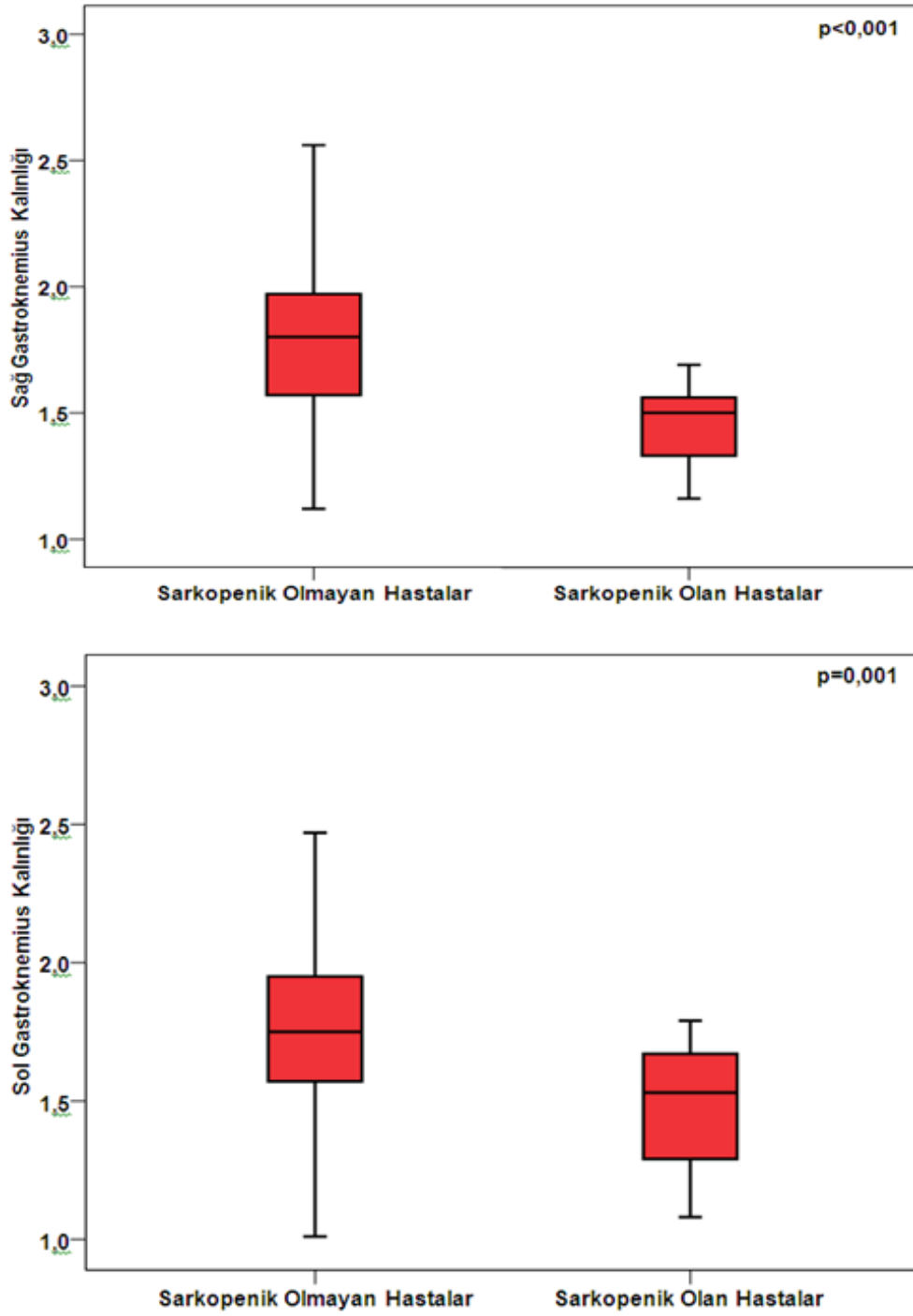
Kas ultrasonu ile yapılan değerlendirmede sarkopenik hastaların bilateral gastroknemius kas kalınlıkları ve bilateral fasikül uzunluklarının sarkopenik olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu, bilateral dermis kalınlıkları, subkutan doku kalınlıkları ve pennat açıları arasında ise anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 4.4) (Şekil 4.2 ve 4.3).

Tablo 4.4. Sarkopenik olan ve olmayan hastaların kas ultrasonografisi ile ölçülen parametrelerin karşılaştırılması

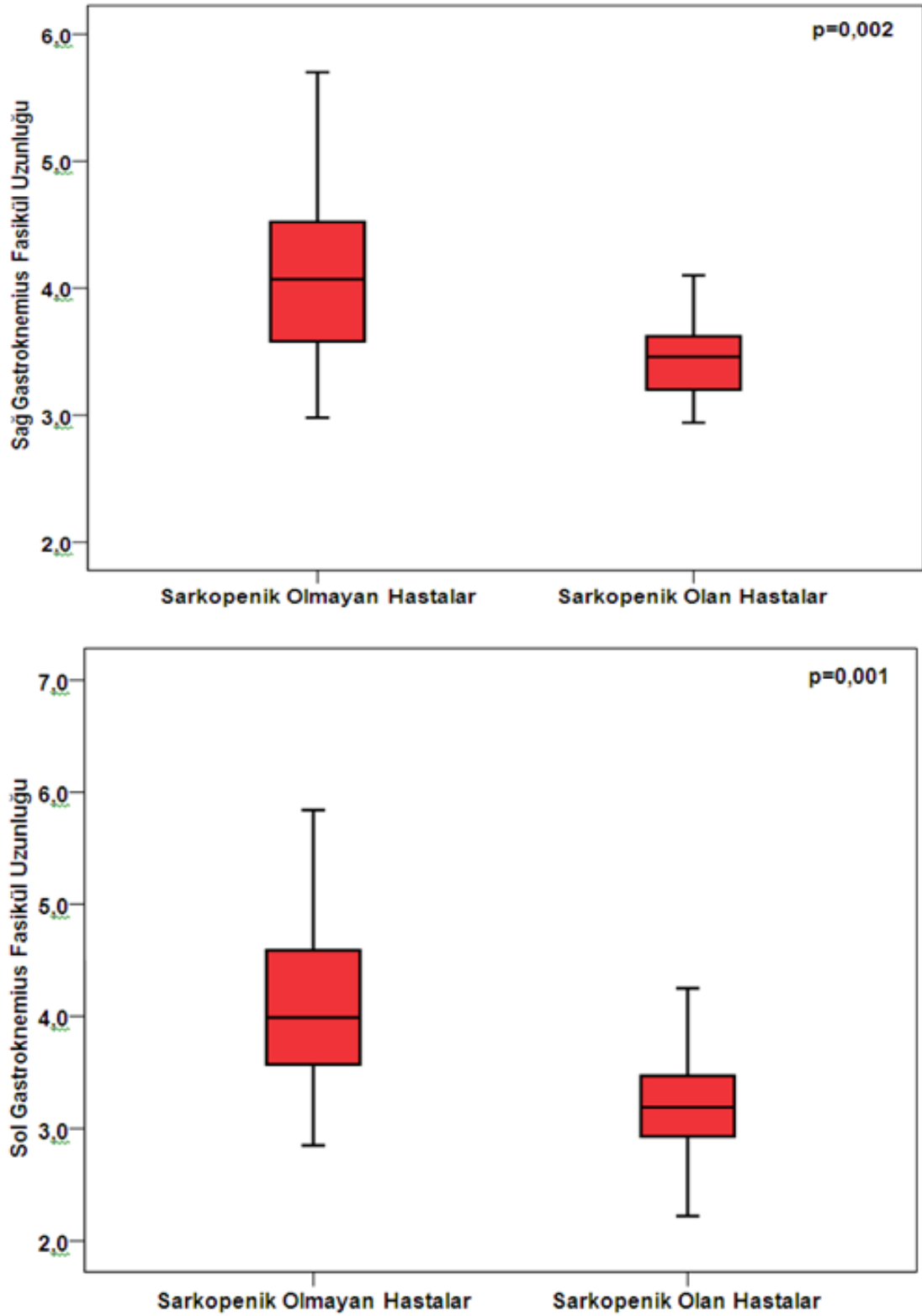
Kas ultrasonu ile ölçülen parametreler	Sarkopenik olanlar (n:16)	Sarkopenik olmayanlar (n:84)	p
Sağ Dermis Kalınlığı (cm)	0,12 (0,07-0,18)	0,12 (0,06-0,18)	0,617
Sol Dermis Kalınlığı (cm)	0,11 (0,07-0,18)	0,12 (0,07-0,22)	0,802
Sağ SKD Kalınlığı (cm)	0,71 (0,58-1,87)	0,75 (0,14-1,78)	0,307
Sol SKD Kalınlığı (cm)	0,72 (0,57-1,90)	0,75 (0,19-2,13)	0,442
Sağ MG Kalınlığı (cm)	1,50 (1,16-1,69)	1,80 (1,12-2,56)	<0,001*
Sol MG Kalınlığı (cm)	1,53 (1,08-1,79)	1,75 (1,01-2,64)	0,001*
Sağ MG FL (cm)	3,46 (2,11-4,55)	4,07 (2,98-5,94)	0,002*
Sol MG FL (cm)	3,19 (2,72-4,49)	3,99 (2,85-6,21)	0,001*
Sağ Pennat Açısı	23,4 (18-37,5)	25,4 (18,30-38,20)	0,116
Sol Pennat Açısı	24,30 (15,80-42,30)	22,90 (14,70-40,0)	0,386

SKD: Subkutan Doku, MG: Gastroknemius kası, FL: Fasikül uzunluğu

* istatistiksel olarak anlamlı



Şekil 4.2. Sarkopenik olan ve olmayan hastaların bilateral gastroknemius kas kalınlıklarının karşılaştırılması



Şekil 4.3. Sarkopenik olan ve olmayan hastaların bilateral gastroknemius kası fasikül uzunluklarının karşılaştırılması

Laboratuvar parametreler değerlendirildiğinde sarkopenik hastaların sarkopenik olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak AST ortancalarının düşük, HDL ve vitamin B12 ortancalarının yüksek olduğu, diğer parametreler arasında anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Sarkopenik olan ve olmayan hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Sarkopenik olanlar (n:16)	Sarkopenik olmayanlar (n:84)	p
HGB (g/dl)	13,05 (11,70-15)	13,50 (9,30-18,10)	0,221
WBC (/mm ³)	7000 (4200-9300)	6800 (3600-14400)	0,968
PLT (/mm ³)	230500 (150000-443000)	224000 (12000-750000)	0,720
ESR (mm/h)	12 (6-60)	13 (2-81)	0,955
ALT (u/l)	14,5 (7-31)	17 (5-55)	0,183
AST (u/l)	18 (16-23)	23 (11-47)	0,037*
ALP (u/l)	85 (61-114)	76 (40-122)	0,414
GGT (u/l)	18 (15-41)	23 (10-98)	0,592
T.protein (g/dl)	7,07 (6,60-7,50)	7,32 (6,33-8,15)	0,398
Albumin (g/dl)	4,40 (3,03-5,20)	4,42 (3,71-4,92)	0,848
Na (mEq/l)	141 (136-146)	140 (132-146)	0,657
K (mEq/l)	4,43 (4,03-5,40)	4,46 (3,06-5,43)	0,462
TG (mg/dl)	137,7 (55-268)	128 (11-428)	0,959
HDL (mg/dl)	79 (48-85)	51 (32-87)	0,017*
LDL (mg/dl)	150 (63-212)	143,5 (72-220)	0,610
AKŞ (mg/dl)	100 (82-153)	99 (68-329)	0,528
BUN (mg/dl)	17,50 (13,29-26,65)	15,40 (9,12-44,09)	0,058
Kreatinin (mg/dl)	0,90 (0,53-1,51)	0,82 (0,49-1,58)	0,237
Ürik asit (mg/dl)	6,50 (4,43-8,61)	5,42 (2,70-11,09)	0,057
Ca (mg/dl)	9,60 (9,13-11,13)	9,70 (8,21-10,80)	0,511
Fosfor (mg/dl)	3,60 (2,72-4,60)	3,36 (2,20-4,59)	0,700
Vitamin B12 (pg/ml)	495,5 (203-1500)	291 (96-1500)	0,019*
TSH (µIU/ml)	1,83 (0,06-6,57)	1,46 (0,02-5,04)	0,466
Vitamin D (µg/L)	23,05 (5-45,50)	19,40 (5-134,6)	0,407

HGB: Hemoglobin, WBC: lökosit, PLT: Trombosit, ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama glutamil traspeptidaz Na: Sodyum, K: Potasyum, TG: Trigliserit, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, AKŞ: Açlık kan şekeri, BUN: Kan üre azotu, Ca: Kalsiyum, * istatistiksel olarak anlamlı

Sarkopenik olan ve olmayan hastaların BİA parametreleri karşılaştırıldığında sarkopenik hastaların olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yağsız kuru

ağırlıklarının, TBW, ECW, ICW miktarlarının, bazal metabolizma hızlarının, günlük aktiviteye göre gerekli tahmini enerji miktarlarının, phase angle ve SMI değerlerinin daha düşük olduğu, hastalık markırı, empedans 5, 50, 100, 200 ve rezistans değerlerinin daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Sarkopenik olan ve olmayan hastaların BİA parametrelerinin karşılaştırılması

BİA Parametreleri	Sarkopenik olanlar (n:16)	Sarkopenik olmayanlar (n:84)	p
Vücut Yağ - %	36,20 (23,80-58,30)	34,45 (15-57,60)	0,146
Vücut Yağ- kg	21,60 (14,30-50,70)	24,10 (9,80-57,60)	0,794
Yağsız (lean) (kg)	36,90 (25,40-51,60)	47,20 (27,60-86,30)	0,002*
Kuru-yağsız ağırlık (kg)	5,4 (0,90-10,40)	7,60 (1,60-16)	0,005*
TBW-%	55,50 (37,80-67)	55,85 (36,30-72,30)	0,562
TBW-İt	32,90 (25,70-42,20)	39,40 (28,20-70,30)	0,003*
ECW-%	24,80 (18,60-30,70)	24,85 (17,70-31,80)	0,730
ECW-İt	15,70 (12,40-18,40)	17,80 (13,10-29,30)	0,001*
ICW-%	29,80 (22,20-33,90)	29,35 (22,20-38,30)	0,344
ICW-İt	19,30 (12,70-23,20)	21,20 (13,50-38)	0,004*
Vücut hücre kitlesi (kg)	27,60 (18,10-33,10)	30,30 (19,30-54,30)	0,004*
3. boşluk sıvı (İt)	0,60 (-2,60-2,30)	0,70 (-3,60-3,20)	0,720
Nütrisyon	0,47 (0,44-0,49)	0,46 (0,42-0,49)	0,239
Hastalık markırı	0,847 (0,819-0,973)	0,810 (0,733-0,864)	<0,001*
Bazal met. Hızı (kcal)	1231 (992-1550)	1471 (1040-2430)	0,001*
BMR/ Kilo (kcal/kg)	20,70 (14,10-23,40)	20,80 (13,70-25,60)	0,566
Tahmini günlük kalori ihtiyacı (kcal)	1964 (1502-2635)	2333 (1664-3888)	<0,001*
BFMI (kg/m2)	8,50 (4,90-24,10)	9,65 (3,40-26,30)	0,950
FFMI (kg/m2)	15,0 (11,60-17,30)	19,05 (13,30-28,20)	<0,001*
Bel/ Kalça	0,87 (0,72-1,17)	0,94 (0,56-1,10)	0,153
Empedans 5 kHz	610 (483-735)	484 (304-645)	<0,001*
Empedans 50 kHz	568 (468-691)	432 (267-579)	<0,001*
Empedans 100 kHz	542 (446-665)	412 (252-554)	<0,001*
Empedans 200 kHz	520 (429-641)	394,5 (240-536)	<0,001*
Rezistans 50 kHz	566 (467-690)	430,5 (265-577)	<0,001*
Reactans 50 kHz	43,5 (20,30-55,20)	42,50 (28-55,90)	0,548
Phase angle 50 kHz	4,50 (2,40-5,20)	5,65 (4-7,70)	<0,001*
SMI (kg/m2)	8,06 (5,45-9,37)	9,91 (6,83-14,16)	0,001*

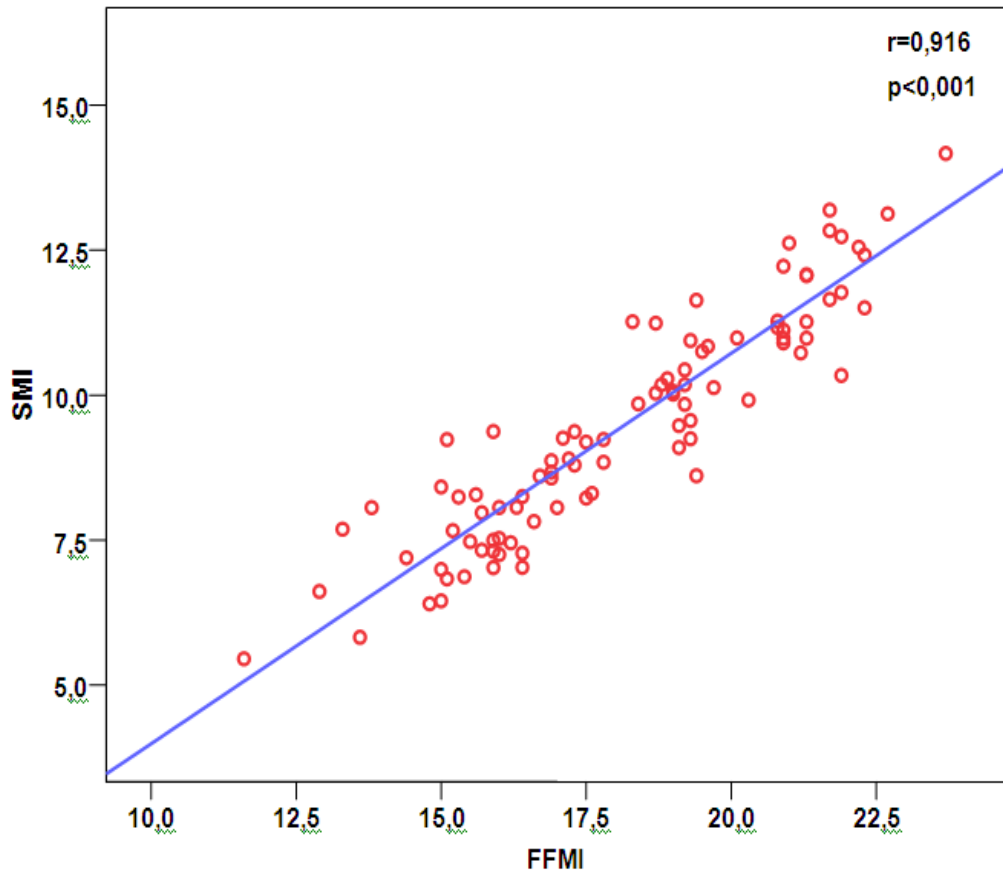
TBW: Total vücut sıvısı, ECW: Ekstrasellüler sıvı, ICW: İntrasellüler sıvı, BMR: Bazal Metabolik Hız, BFMI: Vücut yağ kitle indeksi, FFMI: Yağsız kitle indeksi, SMI: İskelet kas indeksi, * istatistiksel olarak anlamlı

SMI birçok çalışmada kas kitlesini değerlendirmek için kullanılmaktadır. İskelet kas kitlesi (kg)= [(boy²/BIA rezistans sonucu x 0.401) + (cinsiyet x 3.825) + (yaş x -0.071)] + 5.102 olarak hesaplanmaktadır. Boy cm, rezistans ohm, cinsiyet

erkek=1, kadın=0, yaş yıl olarak değerlendirmeye katılmaktadır. Daha sonra SMI= [(iskelet kas kitlesi/vücut kitlesi)x100] olarak hesaplanmaktadır. Yine çalışmalarda genç yetişkin grubun 2 SD altı düşük kas kitleli olarak değerlendirilmektedir.

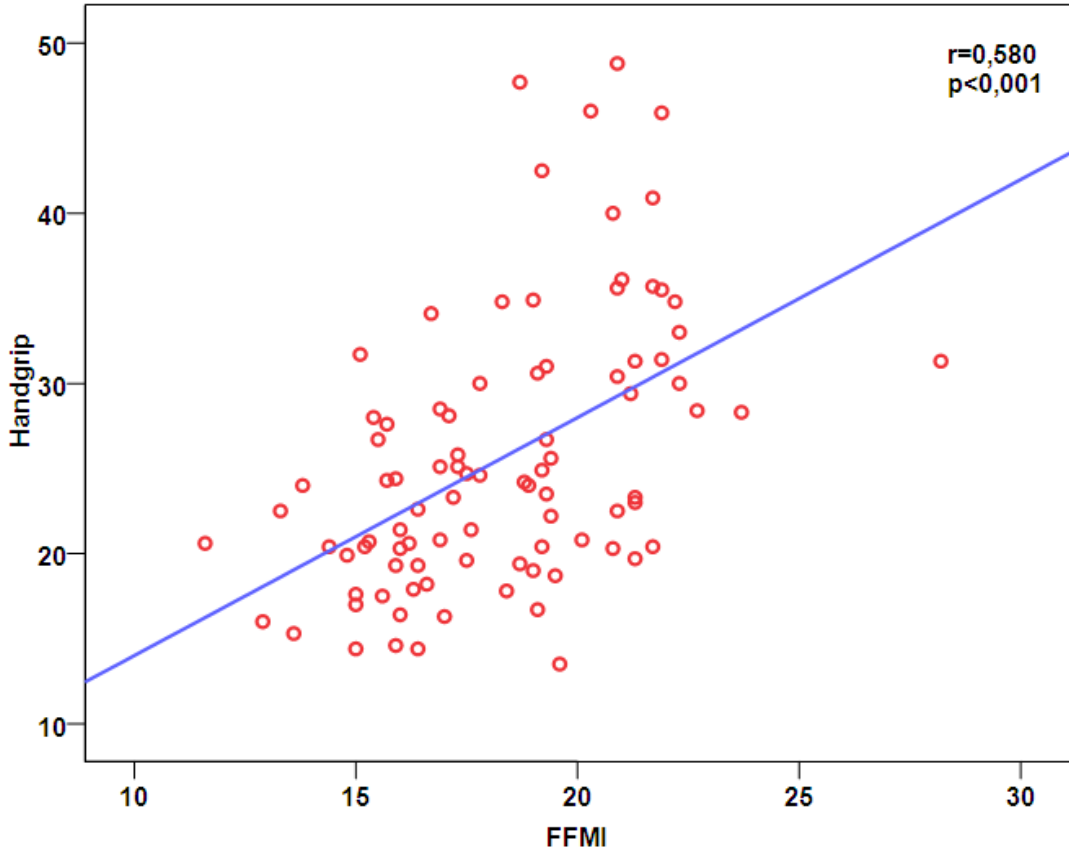
Çalışmamızda 18-40 yaş arası genç erişkin grubun SMI ortalama $\pm$ SD'ları erkeklerde: 10,50 $\pm$ 0,89 kg/m², kadınlarda: 8,26 $\pm$ 0,46 kg/m² saptandı. Buna göre yaşlı grupta SMI ortalama $\pm$ SD'sı erkeklerde <8,72 kg/m², kadınlarda <7,34 kg/m² olanlar düşük kas kitleli olarak değerlendirildi. Yine hem kas kitlesi düşük hemde CHS kriterlerine göre el sıkma kuvveti belirli sınırların altına kalan hastalar alındığında; sarkopeni oranı 11 (%11) saptandı. Erkeklerde 2 (% 4,9), kadınlarda 9 (% 15,3) saptandı.

SMI ile FFMI arasında istatistiksel açıdan çok kuvvetli derecede pozitif yönde korelasyon saptandı. (r:0.916, p<0.001) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. FFMI ve SMI korelasyon grafiği

FFMI ile el sıkma kuvvet ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı olarak pozitif yönde orta düzeyde korelasyon saptandı ($r:0.518$, $p<0.001$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. FFMI ve handgrip korelasyon grafiği

FFMI, bilateral gastrocnemius kas kalınlıkları ve fasikül uzunlukları ile istatistiksel açıdan anlamlı, orta derecede ve pozitif yönde, sol pennat açısı ile zayıf ve negatif yönde, bilateral dermis kalınlıkları ile de zayıf ve pozitif yönde korele saptandı. El sıkma kuvvet ölçümü bilateral gastrocnemius kas kalınlıkları ve sol fasikül uzunluğu ile istatistiksel açıdan anlamlı, orta-zayıf derecede ve pozitif yönde, sağ fasikül ile orta derecede ve pozitif yönde, bilateral subkutan doku kalınlıkları ile de orta derecede ve negatif yönde korele saptandı (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Kas ultrason parametreleri ile FFMI ve El sıkma kuvvet ölçümü korelasyon analizleri

Kas ultrason parametreleri	FFMI		El sıkma kuvvet ölçümü	
	r	P	r	P
Sağ MG Kalınlığı	0,590	<0.001*	0,363	0,001*
Sol MG Kalınlığı	0,454	<0.001*	0,355	0,001*
Sağ MG FL	0,522	<0.001*	0,422	<0,001*
Sol MG FL	0,438	<0.001*	0,349	0,001*
Sağ pennat aç	-0,061	0,587	0,001	0,996
Sol pennat aç	-0,231	0,035*	-0,097	0,381
Sağ dermis kalınlığı	0,297	0,009*	0,180	0,118
Sol dermis kalınlığı	0,267	0,019*	0,196	0,085
Sağ SKD kalınlığı	-0,211	0,065	-0,471	<0,001*
Sol SKD kalınlığı	-0,214	0,061	-0,465	<0,001

MG: Gastrocnemius kası, FL: Fasikül uzunluğu, SKD: Subkutan Doku

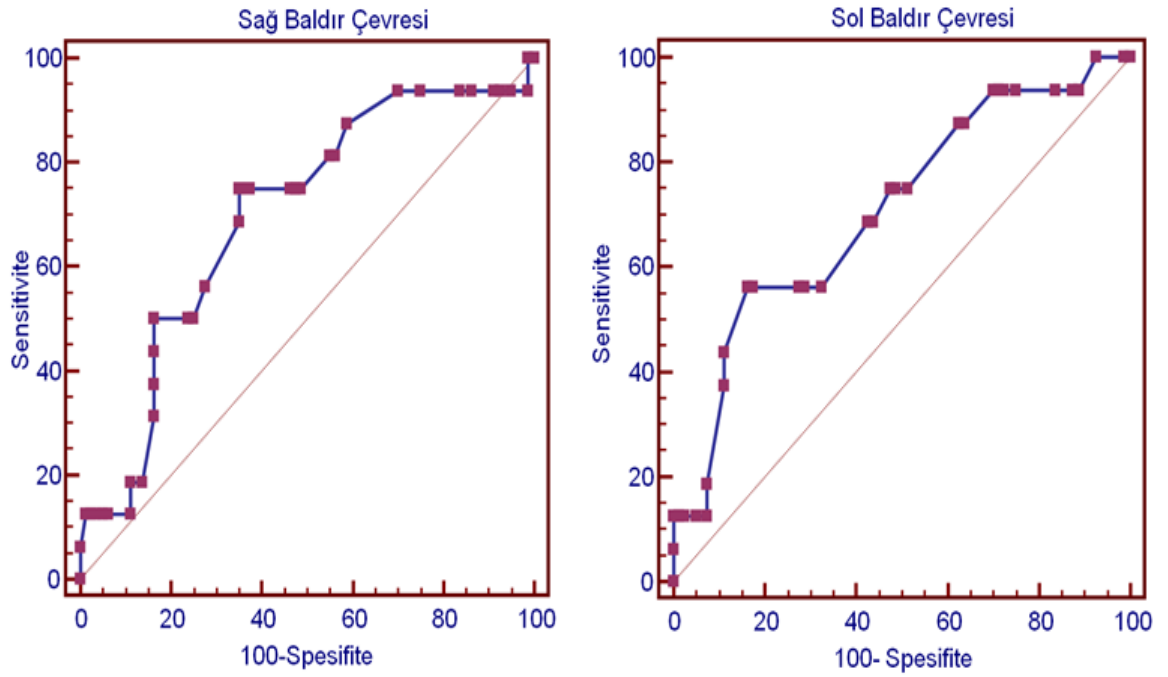
* istatistiksel olarak anlamlı

WHO, CC<31 cm olmasının sarkopeninin bir belirteci olabileceğini fakat bu değerin toplumdan topluma fark edeceğini de belirtmiştir. Kendi toplumumuz için *cut-off* değeri belirlemek için ROC analizi uygulandı. Çalışma grubunda sarkopeni belirteci olabilecek bilateral CC ve bilateral MAC belirlendi ve optimal değerler Tablo 4.8.'de sunuldu (Şekil 4.6 ve 4.7).

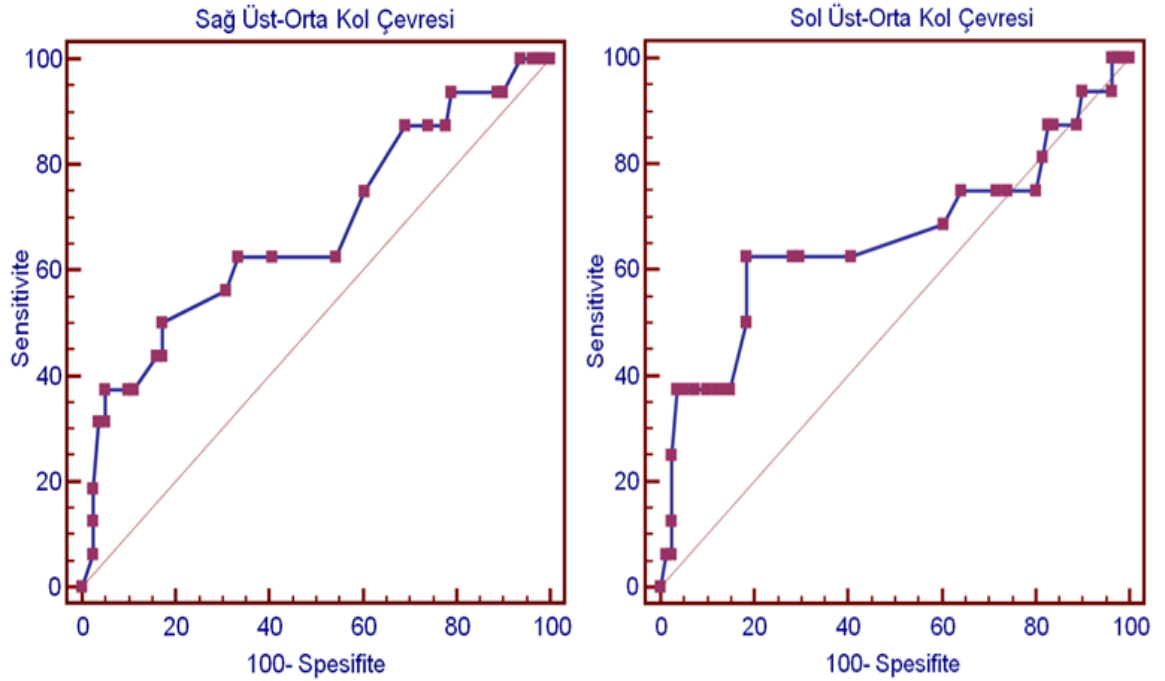
Tablo 4.8. Sarkopeniyi öngören optimal bilateral baldır ve üst-orta kol çevreleri için *cut-off* değerler

	AUC	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV
Sağ CC (35,3 cm)	0,696	75,00	65,00	30,00	93,00
Sol CC (33 cm)	0,709	56,25	83,75	41,00	90,50
Sağ MAC (26,5 cm)	0,676	50,00	82,72	36,40	89,30
Sol MAC (26,5 cm)	0,659	62,50	81,48	40,00	91,70

CC: Baldır çevresi, MAC: Üst-orta kol çevresi



Şekil 4.6. Sarkopeniyi öngören optimal bilateral baldır çevreleri için cut- off değerler



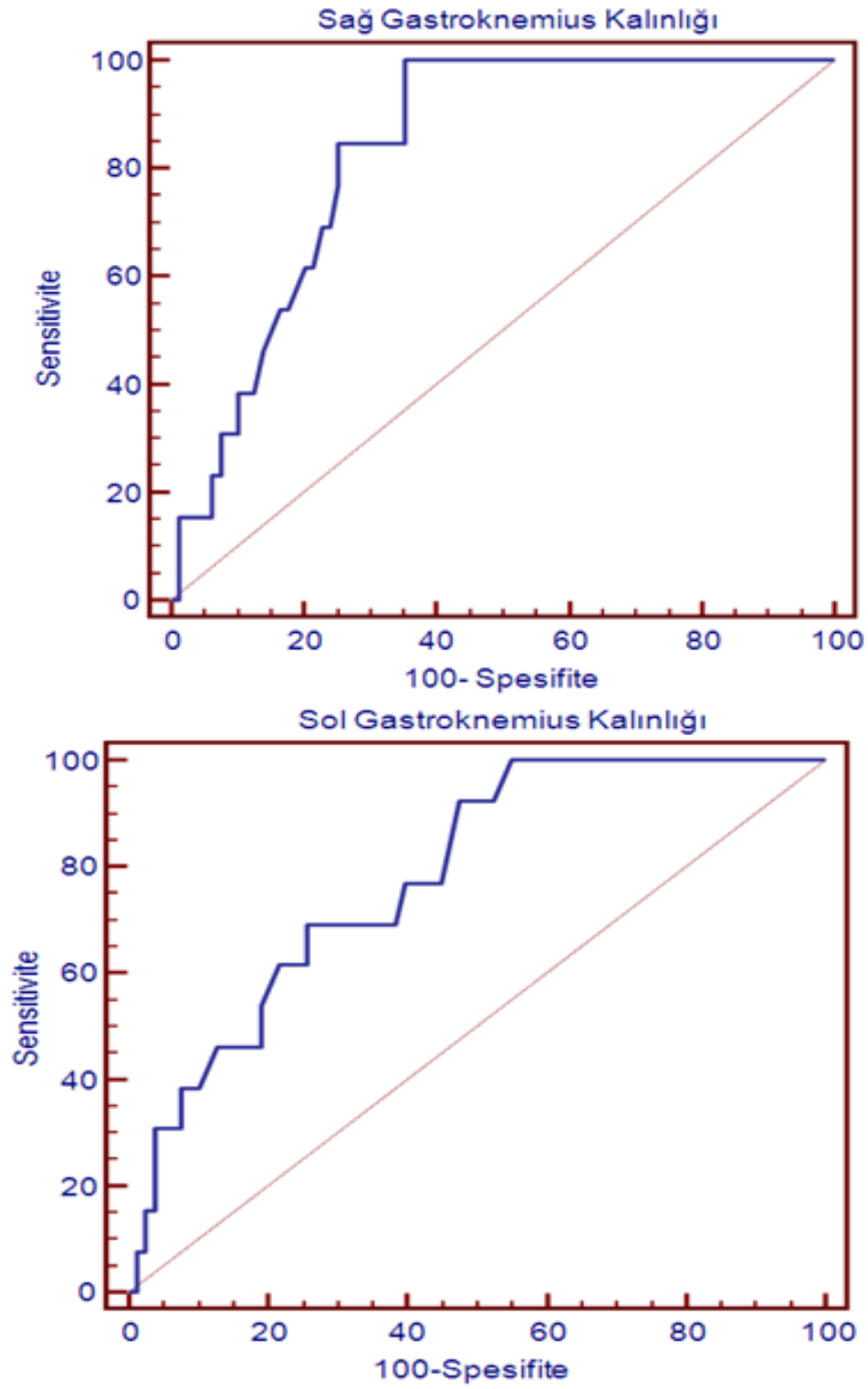
Şekil 4.7. Sarkopeniyi öngören optimal bilateral üst-orta kol çevreleri için cut-off değerler

Sarkopeniyi öngörebilecek optimal gastroknemius kası kalınlıkları ve fasikül uzunlukları ROC analizi ile belirlendi ve Tablo 4.9’da sunuldu (Şekil 4.8 ve 4.9).

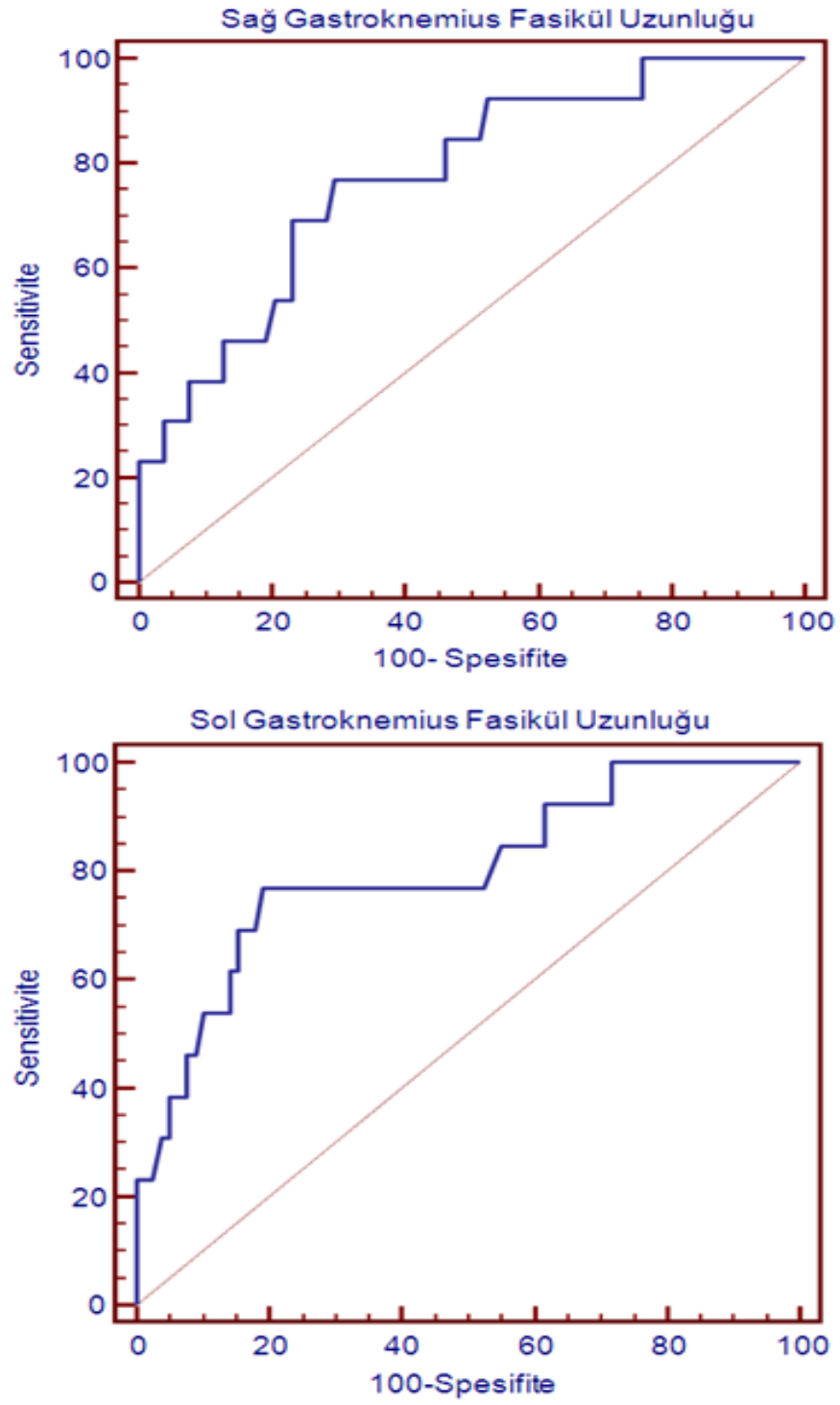
Tablo 4.9. Sarkopeniyi öngören optimal bilateral gastroknemius kas kalınlıkları ve fasikül uzunlukları için *cut-off* değerler

	AUC	Sensitivite	Spesifite	PPV	NPV
Sağ MG kalınlığı (1,69 cm)	0,833	100,00	64,56	31,70	100,00
Sol MG kalınlığı (1,71 cm)	0,784	92,31	52,56	24,5	97,6
Sağ MG FL (3,62 cm)	0,775	76,92	70,51	30,30	94,80
Sol MG FL (3,47 cm)	0,799	76,92	80,77	24,50	97,60

MG: Gastroknemius kası, FL: Fasikül uzunluğu



Şekil 4.8. Sarkopeniyi öngören optimal bilateral gastroknemius kas kalınlıkları için *cut-off* değerler



Şekil 4.9. Sarkopeniyi öngören optimal bilateral gastrocnemius fasikül uzunlukları için *cut-off* değerler

5. TARTIŞMA

65 yaş ve üstü olarak tanımlanan geriatrik nüfus her yıl yaklaşık % 5 artmaktadır ve böylece geriatrik sendromlar ve bunlara yapılan harcamalar daha da önemli hale gelmektedir. 2050 yılında dünya genelindeki yaşlı nüfusun %7,7' den %16,2'ye, gelişmiş ülkelerde ise %15,9'dan %26,1'e ulaşacağı tahmin edilmektedir (309). Bu hastaların sahip oldukları kronik hastalıklar sonucu oluşan mortalitenin tüm mortalitelerin %60'ına sebep olduğu saptanmıştır (6, 310).

Sarkopeni, kronik hastalıklar, sedanter yaşam, malnutrisyon gibi durumlara sekonder daha erken yaşlarda görülebilse de primer olarak 65 yaş ve üzerinde %30 hatta 80 yaş üzerinde %50 sıklıkla olması, kronik hastalıklar, çevresel, genetik ve davranışsal faktörler gibi multifaktöriyel bir etkileşimle oluşması, düşme, kırık, yürüme hızının azalması, fonksiyonelliğin azalması, bağımlılığın artması ve ölüm gibi sonlanım noktaları ile ilişkili olmasından dolayı bir geriatrik sendrom olarak değerlendirilmektedir (10, 13-15). ABD'de 2000 yılında sağlık sisteminin sarkopeni ve sarkopeni ilişkili hastalıklara harcadığı paranın yaklaşık 18 milyar dolar olduğu ve total sağlık harcamalarının %1,5'ini teşkil ettiği düşünülmektedir (8, 9). Bu yüzden beklenen yaşam süresi hızla artan ülkemiz içinde sarkopeni önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sarkopeni sıklığı yaşın ilerlemesiyle artmaktadır. Yapılan çalışmalarda sarkopeni prevelansı 60-70 yaş arasında %5-13 iken 80 yaş ve üzerinde %11-50 arasında değiştiği veya 60 yaş ve üzeri grupta %8-40 arasında olduğu belirtilmiştir (3, 4). Bu oranlar çalışmaların yapıldığı popülasyonlara, sarkopeni tanısını koyma metotlarına göre farklılık arz etmektedir. Çalışmalarda kas kitesini değerlendirmek için MRI, BT, DEXA, BIA, kas ultrasonu kullanılabilirken, kas gücünü değerlendirmek için genelde el sıkma kuvvet ölçümü veya nadiren diz fleksiyon/ekstansiyon kuvvetleri ölçümü kullanılmaktadır. Fiziksel performans ölçümü için ise genelde KFPB, genel yürüme hızı, 6-dakikalık yürüme testi kullanılmaktadır (1). Tanı koymada kullanılan yöntemlerin fazla olması tanı yöntemlerini ve sonuçları çeşitlendirmektedir. Örneğin Baumgartner ve ark. DEXA ile ölçtükleri kas kitlesi (ASM) ile hesapladıkları iskelet kas kitle indeksini [$SMI = ASM / boy^2 (kg/m^2)$] kullanmışlar ve 70 yaş altında sarkopeni prevelansını %13-24, 80 yaş ve üzerinde ise >%50 olarak raporlamışlardır (13).

Janssen ve ark. BIA ölçümü sonucu elde edilen parametreler ile SM'i hesaplamışlardır. $SM (kg) = [(boy^2/BIA \text{ rezistans sonucu} \times 0,401) + (cinsiyet \times 3,825) + (yaş \times -0,071)] + 5,102$ olarak hesaplanmış. Daha sonra $SMI = [(SM/vücut \text{ kitlesi}) \times 100]$ hesaplanarak 18-39 yaş arası genç erişkin populasyonun SMI ortalamasının 1 SD altını sınıf 1 sarkopeni (ılımlı sarkopeni), 2 SD altını sınıf 2 sarkopeni (ciddi sarkopeni) olarak tarif etmişlerdir. Bu çalışmaya göre 60 yaş üzeri Amerikan kadın ve erkeklerde sırasıyla sınıf 1 sarkopeninin %59 ve %45, sınıf 2 sarkopeninin ise %10 ve % 7 olduğu saptanmıştır (63).

Newman ve ark. DEXA kullandıkları ve sarkopeniyi appendiküler yağsız kitlenin vücut boyutuna göre düzeltilmesiyle yani appendiküler yağsız kitlenin boyun karesine bölünmesiyle (ALM/boy^2) hesaplamış ve 20 persentilin altını sarkopenik kabul etmişlerdir. Erkeklerin %11,5'i, kadınların %21'inin sarkopenik olduğu saptanmıştır (15). Yine DEXA kullanan Ryu ve ark. sarkopeni oranının erkeklerde % 12,1, kadınlarda %11,9 olduğunu belirtmişlerdir (311).

Krause ve ark. kas kitlesini pletismografi ile ölçtükleri FM ve sonra hesapladıkları FFMI'e göre, kas gücünde el sıkma kuvvet ölçümüne göre değerlendirmişler. FFMI değeri genç erişkin grubun ortalamasının 2 SD altı olanlar sarkopenik olarak kabul edilmiş ve buna göre erkeklerin %54,5'i, kadınların %36,3'ü sarkopenik olduğu raporlanmıştır (65). BIA ile ölçülen FFM'in ve el sıkma kuvvetinin tanı için kullanıldığı başka bir çalışmada Castillo ve ark. sarkopeni prevalansının 70-75 yaş arası erkeklerde %4, kadınlarda %3 iken 85 yaş ve üzerinde bu oranların erkeklerde %16, kadınlarda %13 olduğunu raporlamışlardır (66).

Chien ve ark.'nın yaptığı BIA ve MRI ile ölçülen SM indekslerini karşılaştırdıkları çalışmada her iki yöntemle ölçülen SM değerleri arasında istatistiksel fark olmadığı ve SMI ile değerlendirildiğinde sarkopeni prevalansının erkeklerde %23,6 kadınlarda %18,6 olduğunu belirtmişlerdir (34).

Ülkemizden Bahat ve ark.'nın huzurevinde kalan yaşlı erkeklerde yaptıkları çalışmada yine BIA ile ölçülen FFM ve FFMI kullanılmış ve huzurevinde kalan yaşlı erkek hastalarda sarkopeni prevalansı %85,4 saptanmıştır (67). Yine ülkemizde Akademik Geriatri Derneği tarafından yapılan Türkiye Huzurevleri Sarkopeni Tarama projesinde sarkopeni prevalansının %68 olduğu, cinsiyetlere göre

değerlendirdiğimizde bu oranın erkeklerde %72, kadınlarda %63,8 olduğu saptanmıştır (312).

Bizim çalışmamızda ise hastaların kas kitleleri BIA ile hesaplanan FFMI ölçülerek değerlendirildi. Aynı popülasyonda 18-40 yaş arası genç erişkinlere göre 2 SD altında olanlar düşük kas kitleli olarak değerlendirildi. Hastaların kas gücü el kuvveti sıkma testi ile değerlendirildi ve hem has kitlesi hemde kas gücü düşük olanlar sarkopenik olarak kabul edildi. Çalışmamızda sarkopeni oranı %16 olarak saptandı. Erkeklerde sarkopeni oranı % 19,5 iken kadınlarda %13,6 saptandı. Bu oranlar literatürdeki mevcut çalışmalarla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda kas kitlesi ayrıca SMI ile de değerlendirildi. SMI ve el sıkma kuvvet ölçümü ile sarkopeni tanısı konulduğunda; sarkopeni prevalansının çalışma grubunda %11 olduğu, erkeklerde % 4,9, kadınlarda % 15,3 olduğu saptandı. Çalışmalarda sarkopeni prevalansı çok geniş bir aralıkta olduğu için yine bu oranlar literatürdeki oranlara paralellik göstermekteydi. Chien ve ark. yaptıkları çalışmalarında hem SM/SMI hemde FFM/FFMI değerlendirdiklerini SMI kullanıldığında sarkopeni prevalansının FFMI kullanılmasına göre daha yüksek saptandığını belirtmişlerdir (34). Fakat bizim çalışmamızda FFMI kullanılarak tanı konulduğunda sarkopeni sıklığının SMI kullanımına göre daha fazla olduğu görülmüştür. Çalışmalarda popülasyonlara göre farklılık arzeden SMI değerleri için *cut-off* değerler genç erişkin erkeklerde 8,50 kg/m², 8,87 kg/m², 8,70 kg/m², 7,26 kg/m² iken, genç erişkin kadınlarda 6,42 kg/m², 5,75 kg/m², 6,0 kg/m², 5,45 kg/m² gibi değerler belirlenmiştir (33, 34, 62, 63). Bu *cut-off* değerler bizim çalışmamızda erkeklerde <8,72 kg/m², kadınlarda <7,34 kg/m² olarak saptanmıştır. Buna göre genç erişkin erkekler için *cut-off* değerler benzerken, toplumumuzdaki genç-erişkin kadınların SMI değerlerinin diğer çalışmalardakinden biraz daha yüksek olduğu görülmüştür. Ama FFMI ve SMI arasındaki prevalans oranlarının farklı çıkmasının sebebinin bizim çalışma grubumuzdaki yaşlı hastaların SMI değerlerinin diğer çalışmalara göre daha yüksek olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Chien ve ark. yaptığı çalışmada yaşlı grupta SMI değeri erkeklerde 9,80±1.14 kg/m², kadınlarda 7,25±0,95 kg/m² olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda SMI değerleri yaşlı erkeklerde 10,46±1,46 kg/m², kadınlarda 8,25±1,37 kg/m² saptanmıştır. Çalışmamızda SMI değerlerinin diğer popülasyonlara göre yaşlılarda fazla iken

gençlerde bariz farkın olmamasından dolayı; SMI değeri için belirlenen *cut-off* değeri daha düşük kalmakta ve daha az yaşlı düşük kas kitleli olarak sınıflanmaktadır. Bu yüzden kas kitlesi için FFMI kullanıldığında prevelans SMI kullanılmasına göre biraz daha yüksek saptanmaktadır. Fakat *cut-off*lar çalışmalara göre ve parametrelere göre fark etsede FFMI ile SMI arasında mükemmel derecede korelasyon olduğunu belirtmek gerekmektedir ($r:0.916$, $p<0.001$).

Çalışmamızda sarkopenik hastalar sarkopenik olmayanlara göre daha yaşlı saptanmıştır. Geriatrik popülasyonda yapılan birçok çalışmada sarkopenik hastaların olmayanlara göre daha yaşlı olduğu saptanmıştır (63, 66, 313). Bu primer sarkopenide asıl etkenin yaş olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda sarkopeniye etki eden parametrelere regresyon analizi yapıldığında yaşın tek başına sarkopeni için bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. (OR:1,277 %95CI:1,037-1,573 p:0,022) Gerçi birçok ko-morbiditesi olan yaşlı hastada primer-sekonder ayrımı her zaman mümkün olmayabilir. Ama çalışmalar ışığında yaşlı hastalarda sarkopeni sıklığının daha fazla olmasını beklemekteyiz (1, 66).

Sarkopenik hastaların sarkopenik olmayanlara göre daha zayıf (düşük kilo ve VKİ), el sıkma kuvvetlerinin, bel çevrelerinin, bilateral MAC ve bilateral CC'nin daha düşük olması beklenen bir sonuçtur ve bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmaları desteklemektedir (63, 66, 314). Marini ve ark.'nın 65-93 yaş arası 207 yaşlıda yaptıkları çalışmada sarkopenik olanların olmayanlara göre, her iki cinstede bel çevrelerinin, MAC, CC, kiloları ve VKİ'lerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır (314). Fakat burada sarkopenik obezite kavramının unutulmaması gerekmektedir. Kilolu olan, VKİ'si yüksek olan, bel ve kalça çevreleri fazla olanlarda da sarkopeni olabileceği akılda tutulmalıdır. Bazı çalışmalarda sarkopenik hastaların olmayanlara göre daha kilolu, VKİ ve bel çevresinin daha fazla olduğu, sarkopenik obez olanlarında sarkopenik olanlara göre bu parametrelerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (311).

Sarkopenik olan ve olmayan hastalar arasında sık görülen ko-morbiditeler arasında OP dışında anlamlı fark saptanmamıştır. Sarkopenik olan hastalarda OP oranı (%62,5'e %35,7 p:0,045) daha fazla saptanmıştır. Volpato ve ark.'nın bu sene içinde %75'i 65 yaş ve üzeri olan popülasyonda yaptıkları çalışmada sarkopenik olan, sadece kas kitlesi düşük olan ve normal olan 3 grubu karşılaştırdıklarında HT,

DM, KAH, KKY, inme, kanser, KOAH, kronik karaciğer hastalıkları ve osteoartrit sıklıkları arasında anlamlı fark saptanmamışken, kognitif bozukluk, depresif semptomların, Parkinson hastalığı, renal fonksiyon bozukluğu ve kalça kırığı sıklığının sarkopenik hastalarda daha fazla olduğu raporlanmıştır (313). Ryu ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise sarkopenik erkeklerde olmayanlara göre HT, DM ve alkol kullanımı daha sıkken, HL, kalp hastalığı ve inme sıklığı arasında fark olmadığı, sarkopenik kadınlarda ise sarkopenik olmayanlara göre alkol kullanımı daha sıkken diğer ko-morbiditeler arasında anlamlı fark saptanmadığı raporlanmıştır (311).

Sarkopenik hastalarda OP sıklığının arttığını belirten, hatta ortak mekanizmalara sahip olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (315). Sarkopeni ve OP ikilisinin yaşlanma sürecinde oluştuğu ve ikisinde 'dismobilite sendromu' nun birer komponenti olduğunu belirten çalışmalar ışığında sarkopenik hastalarda OP sıklığının artması beklenen bir sonuç olarak yorumlanmaktadır (316).

Çalışmamızda sarkopenik olan ve olmayan hastaların kapsamlı geriatrik değerlendirme testlerinden GTYA, EGYA, MNA-SF, MMT, GDS puanları ve kullandıkları ilaç sayıları ortancaları arasında anlamlı fark saptanamadı. Tinetti Denge Değerlendirme testinde ise sarkopenik olan hastaların sarkopenik olmayanlara göre daha düşük puan aldıkları ve denge kontrolü adına daha fazla problem yaşadıkları görüldü. Yapılan çalışmalarda sarkopenik hastaların fonksiyonelliklerinin sarkopenik olmayanlara göre daha kötü olduğu saptanmıştır (63, 313). New Mexico Sağlık Araştırmasında sarkopeni ile fiziksel disabilite riskinin 3-4 kat arttığı belirtilmiştir (13). NHANES çalışmasında sarkopenik hastaların kendi bakımlarında ve işlerinde daha fazla bakıma ihtiyaç duydukları saptanmıştır (63). Bahat ve ark. huzurevinde kalan yaşlı erkeklerde yaptıkları çalışmada sarkopenik olan ve olmayanlar arasında GTYA ve EGYA arasında anlamlı fark saptanmamışken, MNA-SF puanları sarkopenik olanlarda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Malnutrisyon ve sarkopeni ilişkisi birçok çalışmada iyi bir şekilde dokümanite edilmiştir (27, 48). Tanimoto ve ark.'nın yaptığı çalışmada sarkopeni tanısı alan erkeklerin %36,8'nin, kadınlarında %18,8'nin 2 yıllık takipte GTYA'de bağımlı hale geldiklerini belirtmişlerdir (317).

Velazquez ve ark. yaş ortalaması 78 olan 90 yaşlı bayanda yaptıkları çalışmada; sarkopeni prevalansı %41 saptanmış. Beslenme durumu MNA'ya göre değerlendirildiğinde; normal olanların %7,1'i, malnutrisyon riski olanların % 45,9'u, beslenme azlığı olanların ise % 77,2'sinin sarkopenik olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışmada sarkopenik olanlarda Katz indeks skorunda bağımlılık oranı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (318).

Hsu ve ark.'nın yaş ortalaması $82,7 \pm 5,3$ olan 353 erkek yaşlıda yapmış oldukları güncel bir çalışmada sarkopeninin kognitif bozukluk (OR:3,03, 95%CI:1,63-5,65, $p<0,001$) ve depresif semptomlarla (OR:2,25, 95% CI:1,03-4,89, $p:0,04$) tek başına bağımsız olarak ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (319). Liu ve ark.'nın Tayvan'da yaptıkları çalışmada sarkopeninin istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük VKİ, düşük bel çevresi, kötü nütrisyonel durum (düşük MNA) ve kötü kognisyonel durum (düşük MMT) ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (320). Abellan Van Kan ve ark.'nın 75 yaş ve üzeri 3025 kadında yaptıkları çalışmada yürüme hızı ve el sıkma kuvvet ölçümü ile kognitif bozukluk arasında anlamlı ilişki varken farklı metotlar kullanılarak konan sarkopeni tanıları ile kognitif fonksiyon bozukluğu arasında anlamlı ilişki saptamadıklarını raporlamışlardır (321).

Sarkopeni yaşlı hastalarda düşme için önemli bir risk faktörüdür. Baumgartner ve ark.'nın yaptığı çalışmada son 1 yıl içinde erkeklerin %22'sini kadınların %31'inin düştüğünü, düşme ile sarkopeni arasında erkeklerde OR anlamlı iken (OR=2,58, 95%CI=1,42-4,73), kadınlarda anlamlı ilişki saptanmadığı belirtilmiştir (13). Szulc ve ark.'nın 50-85 yaş arası 796 erkek arasında yaptıkları çalışmada relatif apendiküler kas kitlesi (RASM) ile hastaların son 1 yıl içinde kendilerinin belirttikleri düşmelerin ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (OR=1,31, 95%CI=1,03-1,65) (171). Goodpaster ve ark.'nın yaptıkları 3 yıllık prospektif bir çalışmada el sıkma gücü 20 persentilin altında olanların yüksek olanlara göre 6 ay içinde düşme risklerinin daha fazla olduğu saptanmıştır (OR=2,32, 95%CI=1,71-3,13). Zayıf el sıkma testi ile tekrarlayan düşmeler arasında anlamlı ilişki olduğu raporlanmıştır (OR=1,74, 95%CI=1,19-2,54) (18). Landi ve ark.'nın yaptığı çalışmada da sarkopeninin düşmeler için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve düşme riskini ortalama 3,23 kat arttırdığı belirtilmiştir (322).

Bizim çalışmamızda sarkopenik hastaların Tinetti dende testinden düşük puan almaları bu hastaların sarkopenik olmayanlara göre daha fazla denge problemi yaşadıklarını ve düşmelere daha yatkın olduklarını desteklemektedir. Diğer kapsamlı geriatri değerlendirme testlerinde anlamlı fark çıkmamasını karşılaştırılan sarkopenik hasta sayısının nispeten az olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Kas ultrasonu ile yapılan değerlendirmede sarkopenik hastaların olmayanlara göre bilateral gastrocnemius kas kalınlıklarının ve bilateral fasikül uzunluklarının daha düşük olduğu, bilateral dermis kalınlıkları, subkutan doku kalınlıkları ve pennat açılar arasında anlamlı fark olmadığı saptanmamıştır. Bilgilerimize göre geriatrik hasta grubunda sarkopenik olan ve olmayan hasta grupları arasında kas mikromimarisinin incelenmesi daha önce yapılmamıştır. Bu açıdan çalışmamız önem arzemektedir.

Kas kesitsel alanını ve kompozisyonlarını değerlendirmede MRI veya BT altın standart yöntemlerdir. Bu yöntemlerin pahalı olması, radyasyon maruziyeti olması ve her yerde ulaşılabilen yöntemler olmaması kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır. Kas-iskelet sistemi ultrasonu yatak başı yapılabilen kas kitlesi, kas kompozisyonları ve kas mikromimarisi hakkında bilgi veren diğer bir görüntüleme yöntemidir (35). Bu yöntemin tek dezavantajı büyük kaslarda kas kesitsel alanının ölçümünü görüntünün sınırlı olmasından dolayı zordur. Bununla beraber kas kalınlığı, iki faysa arasındaki mesafe, ultrason ile kolaylıkla ölçülebilmektedir. Çalışmalarda kas kalınlığının kas kesitsel alanı ile istatistiksel açıdan anlamlı ve kuvvetli korele olduğu belirtilmiştir (296). Strasser ve ark.'nın ortalama yaşları $24,2 \pm 3,3$ yıl olan genç grupla, $67,8 \pm 4,8$ yıl olan yaşlı sarkopenik grubu karşılaştırdıkları çalışmada m.rektus femoris, m.intermedius, m.vastus lateralis ve medialis kas kalınlıklarının ve pennat açılarının gençlerde yaşlılara göre anlamlı olarak daha fazla olduğunu, ekojenitelerinin ise gençlerde anlamlı olarak daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (35). Bu çalışma yaşlanma ile kas yapısı ve mikromimarisinde olan değişiklikleri desteklemektedir. Yaşlanma ile farklı kas gruplarında farklı oranlarda kas kalınlığında azalma olmaktadır. Bu çalışmada m.rektus femoriste %25,4, m.intermedius, vastus lateralis ve medialiste sırasıyla %14, %12,4 ve %12 oranında incelmeye olduğu, kas ekojenitelerinde sırasıyla %19,7, %31,8, %15,4 ve %13,7 oranında artma olduğu, yine pennat açılarda vastus lateralis

ve medialiste sırayla %20,1 ve %13,3'lük azalma olduğu saptanmıştır (35). Sarkopenik yaşlı hastalarda bu değişimlerin daha belirgin olacağını düşünmekteyiz. Yine bu çalışmada kas kalınlığı ölçümü ile maksimum izovolumetrik kasılma gücü arasında yüksek ve anlamlı korelasyon olduğu raporlanmıştır (35).

Daha önceki çalışmalarda femur kırığı olan ve immobilize olan hastalarda medial gastroknemius ve vastus lateralis kaslarında atrofi sonucu fasiküllerin kısaldığı ve pennat açının küçüldüğü belirtilmiştir. Yaşlanmanında kas üzerine buna benzer etkilerinin olduğu belirtilmiştir (323).

Bizim çalışmamız yaşlı grupta sarkopenik olan ve olmayanlar arasında kas mikromimarisinin karşılaştırıldığı ilk çalışma olduğu için sonuçları önem arz etmektedir.

Çalışmamızda sarkopenik hastaların sarkopenik olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak AST ortancalarının düşük, HDL ve vitamin B12 ortancalarının yüksek olduğu, diğer parametreler arasında anlamlı fark olmadığı saptanmıştır. Volpato ve ark. yaptığı çalışmada sarkopenik olan, kas kilesi düşük olan ve normal olan 3 grup kıyaslandığında sarkopenik olan hastaların hemoglobin, albumin, testosteron, IGF-1, kreatinin klirenslerinin anlamlı olarak düşük çıktığı, IL-6, TNF- α düzeylerinin anlamlı olarak yüksek çıktığı, vitamin D ve CRP düzeyleri arasında istatistiksel açıdan fark çıkmadığı raporlanmıştır (313). Sarkopeni ve D vitamini ilişkisi çalışmalarda detaylı olarak ortaya konulmuştur (158). Son nutrisyonel önerilerde sarkopeni tanı ve tedavi yönetiminde her hastanın 25 (OH) vitamin D düzeylerinin ölçülmesi ve replasman ile vitamin D düzeylerinin 100 nmol/L olmasının sağlanması önerilmektedir (249). Bizim çalışmamızda D vitamin düzeyleri arasında anlamlı fark çıkmaması hatta D vitamin ortancasının sarkopenik grupta hafif yüksek olmasının nedeni sarkopenik olan hastaların %75'inin D vitamin-kalsiyum preparatı kullanırken sarkopenik olmayanlarda bu oranın %34,9 olmasıdır (p:0,003).

Ryu ve ark. yaptığı çalışmada erkek sarkopenik hastaların sarkopenik olmayanlara göre anlamlı olarak AKŞ yüksek iken, total kolesterol, LDL ve HDL arasında anlamlı fark saptanmadığı, sarkopenik kadın hastalarda ise sarkopenik olmayanlara göre TG düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanırken diğerlerinde anlamlı fark saptanmadığı raporlanmıştır (311). Lu ve ark.'nın yaptığı çalışmada metabolik sendrom riskinin sarkopenik obezitesi olanlarda (OR:11,59) sadece obez

olanlara (OR:7,53) veya sadece sarkopenik olanlara göre (OR:1,98) daha fazla arttığı ve TG yüksekliği ve HDL düşüklüğünün sarkopenik obezite için bağımsız birer parametre olduğu raporlanmıştır (324). Bizim çalışmamızda sarkopenik olan ve olmayan gruplarda sırasıyla anti-hiperlipidemik ilaç (%31,3 vs %32,5) ve vitamin B12 preparatı alanlar (%12,5 vs %12) arasında anlamlı fark olmamasına rağmen vitamin B12 ve HDL düzeyleri sarkopenik hastalarda yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda gruplar arasında BİA parametreleri kıyaslandığında sarkopenik olan hastaların yağsız kuru ağırlıklarının, TBW, ECW, ICW miktarlarının, bazal metabolizma hızlarının, günlük aktiviteye göre gerekli tahmini enerji miktarlarının, phase angel ve SMI değerlerinin daha düşük olduğu, hastalık markırı, empedans 5, 50, 100, 200 ve rezistans değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

İskelet kas dokusu hem ECW hemde ICW sıvı miktarının çoğunu bulunduran bir dokudur. Bu yüzden sarkopenik hastalarda bizim çalışmamızda sonuçlandığı gibi TBW, ECW, ICW değerlerinin sarkopenik olmayanlara göre düşük saptanması beklenmektedir. Düşük frekanslı akımların empedansı (<100 khz, 5 ve 50 khz gibi) asıl ECW miktarını yansıtır (325). Daha önceki çalışmalarda yaşlanma ile kas volümüne göre relatif olarak ECW volümünde genişleme olduğu belirtilmiştir (326). Bu yüzden tek frekanslı BİA'lar yaşlanma ile oluşan relatif ECW genişlemesinden etkilenebilmektedir. Bu yüzden multifrekans BİA kullanılmasının bundan minimal etkilendiği ve yaşlılardaki ölçümlerde daha ideal olacağı belirtilmiştir (325). Bizim çalışmamızda kullanılan BİA multifrekans olması bu yönden avantajlı olmuştur.

Phase angel (faz açısı) değeri hücre membran hasarını gösteren bir belirteç olup, yüksek değerler daha iyi hücre zarı bütünlüğünü göstermektedir. Karaciğer sirozu, periton diyalizi, hemodiyaliz ve kanser gibi ciddi durumlarda prognostik önemi olabileceği raporlanmıştır (327). Toso ve ark.'nın yaptıkları çalışmada phase angel değerinin ileri evre akciğer kanseri olanlarda sağlıklı gruba göre daha düşük olduğunu ve phase angel değerinin survivalı belirlemede bağımsız bir parametre olduğunu belirtmişlerdir (328). Bizim çalışmamızda phase angel değerinin sarkopenik olanlarda anlamlı olarak düşük çıkması, sarkopenik hastalarda hücre membran bütünlüğünün sarkopenik olmayanlara göre bozulmuş olabileceğini göstermektedir. Marini ve ark.'nın biyoelekrik-empedans vektör analizinin sarkopeniyi değerlendirmek için uygun bir yöntem olup olmadığına baktıkları

çalışmalarında sarkopenik hastalarda phase angel değerinin sarkopenik olmayanlara göre anlamlı olarak düşük olduğunu, rezistans ve empedans değerlerinin ise anlamlı olarak yüksek saptandığını belirtmişlerdir (314). Genel olarak düşük phase angel değerinin düşük vücut hücre kitlesi ve yüksek ECW/ICW oranı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (329, 330). Kaşektik bireylerde phase angel ve reaktans değerlerinin düşük, rezistansın yüksek olduğu raporlanmıştır (314, 331). Literatürde sarkopenik hastalarda BIA parametrelerinin karşılaştırılması ile ilgili çok veri olmamakla birlikte az sayıdaki çalışma ile bizim çalışma sonuçlarımız arasında uyum olduğu görülmektedir.

WHO, CC<31 cm olmasının sarkopeninin bir belirteci olabileceğini fakat bu değer toplumdaki topluma fark edeceğini de belirtmiştir (332). Bu yüzden kendi toplumumuzda bilateral CC ve MAC için sarkopeniyi öngörebilecek optimal *cut-off* değerler ROC analizi ile tespit edilmiştir. Bu değerler sağ CC 35,3 cm, sol CC için 33 cm, sağ ve sol MAC için 26,5 cm olarak saptanmıştır. Daha önce Akademik Geriatri Derneği tarafından yapılan Türkiye Huzurevleri Sarkopeni Tarama projesinde CC için sarkopeniyi öngörmede optimal değer 35 cm olduğu belirtilmiştir (312).

Yine sarkopeniyi öngörmede kas ultrasonu ile ölçülen optimal bilateral gastroknemius kas kalınlıkları ve fasikül uzunlukları için *cut-off* değerleri ROC analiz ile tespit edildiğinde; sağ gastroknemius kas kalınlığı için 1,69 cm, sol gastroknemius kas kalınlığı için 1,71 cm, sağ gastroknemius kası fasikül uzunluğu 3,62 cm, sol gastroknemius kası fasikül uzunluğu için ise 3,47 cm değerlerinin optimal *cut-off* değerler olduğu saptanmıştır. Bilgilerimize göre bu parametreler ilk kez bizim çalışmamızda tespit edilmiştir.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmaya geriatri polikliniğine ayaktan başvuran yaşlı hastalar alınmıştır. Hastalar kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri ile değerlendirilmiş, antropometrik ölçümleri alınmış, BİA ile vücut kompozisyonları belirlenmiş ve kas kitleleri tespit edilmiş, el sıkma kuvveti ile kas güçlerine bakılmış ve her hastaya kas ultrasonu yapılarak sarkopenik olan ve olmayan hastaların kas mikromimarileri arasında fark olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca çalışma grubu için dolayısıyla toplumumuz için sarkopeniyi öngörebilecek *cut-off* değerler tespit edilmeye çalışılmıştır.

Çalışmaya yaş ortalamaları $\pm$ SD değerleri $73,08 \pm 6,18$ yıl olan 41 erkek, 59 kadın hasta alınmıştır. Sarkopeni sıklığı %16 olarak saptanmıştır. Cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde erkeklerde sarkopeni oranı % 19,5 iken kadınlarda %13,6 saptanmıştır.

Sarkopenik hastaların kilo, VKİ, el sıkma kuvveti, bel çevreleri, bilateral MAC ve bilateral CC ortanca değerleri sarkopenik olmayanlara göre istatistiksel olarak daha düşük olduğu ve sarkopenik hastaların daha yaşlı olduğu saptanmıştır.

Çalışma popülasyonunda en sık görülen kronik hastalıklar sırasıyla HT (%73), HL (%42), OP (%40), DM (%28), KAH (%16), depresyon (%13), hipotiroidi (%13), Akciğer hastalıkları (KOA, bronş astımı ve bronşiektazi vb.) (%12) ve AF (%9) olduğu ve sadece OP oranının sarkopenik hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık olduğu görülmüştür.

Kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri ve kullandıkları ilaç sayısı karşılaştırıldığında sarkopenik olan hastaların olmayanlara göre istatistiksel olarak Tinetti denge değerlendirme test puanlarının daha düşük olduğu diğer testlerde ve ilaç sayılarında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür.

Kas ultrasonu ile kas mikromimarisi değerlendirildiğinde sarkopenik hastaların bilateral gastroknemius kas kalınlıkları ve bilateral fasikül uzunluklarının sarkopenik olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu, bilateral dermis kalınlıkları, subkutan doku kalınlıkları ve pennat açılar arasında ise anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

FFMI'nın bilateral gastroknemius kas kalınlıkları ve fasikül uzunlukları ile anlamlı, orta derecede ve pozitif yönde, sol pennat açısı ile zayıf ve negatif yönde, bilateral dermis kalınlıkları ile zayıf ve pozitif yönde korele olduğu, el sıkma

kuvvet ölçümünün bilateral gastroknemius kas kalınlıkları ve sol fasikül uzunluğu ile anlamlı, orta-zayıf derecede ve pozitif yönde, sağ fasikül ile orta derecede ve pozitif yönde, bilateral subkutan doku kalınlıkları ilede orta derecede ve negatif yönde korele olduğu saptanmıştır.

Sarkopenik hastaların sarkopenik olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak AST ortancalarının düşük, HDL ve vitamin B12 ortancalarının yüksek olduğu, diğer laboratuvar parametreler arasında ise anlamlı fark olmadığı saptanmıştır.

BİA parametreleri değerlendirildiğinde sarkopenik olanların olmayanlara göre anlamlı olarak yağsız kuru ağırlıklarının, TBW, ECW, ICW miktarlarının, bazal metabolizma hızlarının, günlük aktiviteye göre gerekli tahmini enerji miktarlarının, phase angel ve SMI değerlerinin daha düşük olduğu, hastalık markırı, empedans 5, 50, 100, 200 ve rezistans değerlerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmada FFMI yerine SMI alındığında sarkopeni sıklığının %11 olduğu, bu oranın erkeklerde % 4,9, kadınlarda % 15,3 olduğu saptanmıştır.

Çalışma grubunda sarkopeniyi öngörebilecek optimal bilateral CC, MAC, gastroknemius kas kalınlıkları ve fasikül uzunlukları belirlenmiştir. Bu değerler; sağ CC için 35,3 cm, sol CC için 33 cm, sağ ve sol MAC için 26,5 cm, sağ gastroknemius kas kalınlığı için 1,69 cm, sol gastroknemius kas kalınlığı için 1,71 cm, sağ gastroknemius kası fasikül uzunluğu için 3,62 cm, sol gastroknemius kası fasikül uzunluğu için ise 3,47 cm olarak saptanmıştır.

Dünyada nüfusun yaşlanmasıyla daha önemli hale gelecek olan geriatrik sendromlardan biri olan sarkopeninin erken tanınması, önlemlerinin alınması ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesi önem arz etmektedir. Sarkopeni tanı yöntemlerinin herkes tarafından kolayca ulaşılabilen, maliyeti az ve nispeten daha basit yöntemlerle konulması önemli bir adım olacaktır. Çalışmamız kas ultrasonu ile yaşlı sarkopenik hastaların kas mikromimarilerinde oluşan değişiklikleri gösterdiği ve sarkopeni tanısında ultrasonun kullanılmaya uygun bir yöntem olabileceğini desteklediği için önemli bir çalışmadır ve ileride yapılacak çalışmalara ışık tutmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.
2. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*. 1997;127(5 Suppl):990S-1S.
3. Morley JE. Sarcopenia: diagnosis and treatment. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(7):452-6.
4. Abellan van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(8):708-12.
5. Morley JE. Sarcopenia in the elderly. *Fam Pract*. 2012;29 Suppl 1:i44-i8.
6. Wang C, Bai L. Sarcopenia in the elderly: basic and clinical issues. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12(3):388-96.
7. Janssen I. The epidemiology of sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(3):355-63.
8. Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(1):80-5.
9. Walrand S, Guillet C, Salles J, Cano N, Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(3):365-85.
10. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel JP. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(1):1-7.
11. Visser M, Schaap LA. Consequences of sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(3):387-99.
12. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.
13. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):755-63.
14. Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y, Dam TT, Ensrud KE, Barrett-Connor E, et al. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(8):1216-23.
15. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(11):1602-9.

16. Rosenberg IH, Roubenoff R. Stalking sarcopenia. *Ann Intern Med.* 1995;123(9):727-8.
17. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(5):769-74.
18. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(10):1059-64.
19. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol.* 2004;159(4):413-21.
20. Clark BC, Manini TM. Sarcopenia $\neq$ dynapenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(8):829-34.
21. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2011;12(4):249-56.
22. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr.* 2010;29(2):154-9.
23. Ferrucci L, Guralnik JM, Studenski S, Fried LP, Cutler GB, Walston JD, et al. Designing randomized, controlled trials aimed at preventing or delaying functional decline and disability in frail, older persons: a consensus report. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(4):625-34.
24. Metter EJ, Conwit R, Tobin J, Fozard JL. Age-associated loss of power and strength in the upper extremities in women and men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1997;52(5):B267-76.
25. Grimby G, Saltin B. The ageing muscle. *Clin Physiol.* 1983;3(3):209-18.
26. Hughes VA, Frontera WR, Wood M, Evans WJ, Dallal GE, Roubenoff R, et al. Longitudinal muscle strength changes in older adults: influence of muscle mass, physical activity, and health. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(5):B209-17.
27. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57(12):M772-7.
28. Newman AB, Lee JS, Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, et al. Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Clin Nutr.* 2005;82(4):872-8; quiz 915-6.

29. Walston JD. Sarcopenia in older adults. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(6):623-7.
30. Dufour AB, Hannan MT, Murabito JM, Kiel DP, McLean RR. Sarcopenia definitions considering body size and fat mass are associated with mobility limitations: the Framingham Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(2):168-74.
31. Xue QL, Walston JD, Fried LP, Beamer BA. Prediction of risk of falling, physical disability, and frailty by rate of decline in grip strength: the women's health and aging study. *Arch Intern Med*. 2011;171(12):1119-21.
32. Marsh AP, Rejeski WJ, Espeland MA, Miller ME, Church TS, Fielding RA, et al. Muscle strength and BMI as predictors of major mobility disability in the Lifestyle Interventions and Independence for Elders pilot (LIFE-P). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(12):1376-83.
33. Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Sarcopenia in the elderly: diagnosis, physiopathology and treatment. *Maturitas*. 2012;71(2):109-14.
34. Chien MY, Huang TY, Wu YT. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(9):1710-5.
35. Strasser EM, Draskovits T, Praschak M, Quittan M, Graf A. Association between ultrasound measurements of muscle thickness, pennation angle, echogenicity and skeletal muscle strength in the elderly. *Age (Dordr)*. 2013;35(6):2377-88.
36. Roubenoff R, Kehayias JJ, Dawson-Hughes B, Heymsfield SB. Use of dual-energy x-ray absorptiometry in body-composition studies: not yet a "gold standard". *Am J Clin Nutr*. 1993;58(5):589-91.
37. Morgan MY, Madden AM. The assessment of body composition in patients with cirrhosis. *Eur J Nucl Med*. 1996;23(2):213-25.
38. Pietrobelli A, Formica C, Wang Z, Heymsfield SB. Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am J Physiol*. 1996;271(6 Pt 1):E941-51.
39. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(3 Suppl):436S-48S.
40. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance for body composition. *Exerc Sport Sci Rev*. 1990;18:193-224.
41. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Estimation of body composition from bioelectric impedance of body segments. *Am J Clin Nutr*. 1989;50(2):221-6.
42. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(2):465-71.

43. Kyle UG, Genton L, Slosman DO, Pichard C. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. *Nutrition*. 2001;17(7-8):534-41.
44. Kyle UG, Genton L, Karsegard L, Slosman DO, Pichard C. Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20--94 years. *Nutrition*. 2001;17(3):248-53.
45. Roubenoff R, Baumgartner RN, Harris TB, Dallal GE, Hannan MT, Economos CD, et al. Application of bioelectrical impedance analysis to elderly populations. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1997;52(3):M129-36.
46. Wielopolski L, Ramirez LM, Gallagher D, Sarkar SR, Zhu F, Kaysen GA, et al. Measuring partial body potassium in the arm versus total body potassium. *J Appl Physiol* (1985). 2006;101(3):945-9.
47. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, Nourhashémi F, Reynish W, Rivière D, et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(8):1120-4.
48. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(7):433-50.
49. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol* (1985). 2003;95(5):1851-60.
50. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol*. 2003;95(5):1851-60.
51. Al Snih S, Markides KS, Ray L, Ostir GV, Goodwin JS. Handgrip strength and mortality in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(7):1250-6.
52. Brown M, Sinacore DR, Binder EF, Kohrt WM. Physical and performance measures for the identification of mild to moderate frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(6):M350-5.
53. Callahan D, Phillips E, Carabello R, Frontera WR, Fielding RA. Assessment of lower extremity muscle power in functionally-limited elders. *Aging Clin Exp Res*. 2007;19(3):194-9.
54. Newman AB, Haggerty CL, Goodpaster B, Harris T, Kritchevsky S, Nevitt M, et al. Strength and muscle quality in a well-functioning cohort of older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(3):323-30.
55. Chen HI, Kuo CS. Relationship between respiratory muscle function and age, sex, and other factors. *J Appl Physiol* (1985). 1989;66(2):943-8.
56. Kim J, Davenport P, Sapienza C. Effect of expiratory muscle strength training on elderly cough function. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;48(3):361-6.

57. Buchner DM, Larson EB, Wagner EH, Koepsell TD, de Lateur BJ. Evidence for a non-linear relationship between leg strength and gait speed. *Age Ageing*. 1996;25(5):386-91.
58. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, Leveille SG, Markides KS, Ostir GV, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000;55(4):M221-31.
59. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(2):251-9.
60. Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil*. 1986;67(6):387-9.
61. Bean JF, Kiely DK, LaRose S, Alian J, Frontera WR. Is stair climb power a clinically relevant measure of leg power impairments in at-risk older adults? *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88(5):604-9.
62. Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F, Onder G, Bandinelli S, Maraldi C, et al. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(5):1142-8.
63. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(5):889-96.
64. Norman K, Pirlich M, Sorensen J, Christensen P, Kemps M, Schütz T, et al. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clin Nutr*. 2009;28(1):78-82.
65. Krause KE, McIntosh EI, Vallis LA. Sarcopenia and predictors of the fat free mass index in community-dwelling and assisted-living older men and women. *Gait Posture*. 2012;35(2):180-5.
66. Castillo EM, Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D, Morton DJ, Wingard DL, Barrett-Connor E. Sarcopenia in elderly men and women: the Rancho Bernardo study. *Am J Prev Med*. 2003;25(3):226-31.
67. Bahat G, Saka B, Tufan F, Akin S, Sivrikaya S, Yucel N, et al. Prevalence of sarcopenia and its association with functional and nutritional status among male residents in a nursing home in Turkey. *Aging Male*. 2010;13(3):211-4.
68. Cooper C, Dere W, Evans W, Kanis JA, Rizzoli R, Sayer AA, et al. Frailty and sarcopenia: definitions and outcome parameters. *Osteoporos Int*. 2012;23(7):1839-48.
69. Walrand S, Boirie Y. Optimizing protein intake in aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2005;8(1):89-94.
70. Roubenoff R. Sarcopenia and its implications for the elderly. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54 Suppl 3:S40-7.

71. Ling SM, Conwit RA, Ferrucci L, Metter EJ. Age-associated changes in motor unit physiology: observations from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90(7):1237-40.
72. Drey M. Sarcopenia - pathophysiology and clinical relevance. *Wien Med Wochenschr.* 2011;161(17-18):402-8.
73. Roth SM, Ferrell RF, Hurley BF. Strength training for the prevention and treatment of sarcopenia. *J Nutr Health Aging.* 2000;4(3):143-55.
74. Roubenoff R. Origins and clinical relevance of sarcopenia. *Can J Appl Physiol.* 2001;26(1):78-89.
75. Evans WJ, Campbell WW. Sarcopenia and age-related changes in body composition and functional capacity. *J Nutr.* 1993;123(2 Suppl):465-8.
76. Sayer AA, Robinson SM, Patel HP, Shavlakadze T, Cooper C, Grounds MD. New horizons in the pathogenesis, diagnosis and management of sarcopenia. *Age Ageing.* 2013;42(2):145-50.
77. Lexell J, Henriksson-Larsén K, Winblad B, Sjöström M. Distribution of different fiber types in human skeletal muscles: effects of aging studied in whole muscle cross sections. *Muscle Nerve.* 1983;6(8):588-95.
78. Shavlakadze T, Grounds M. Of bears, frogs, meat, mice and men: complexity of factors affecting skeletal muscle mass and fat. *Bioessays.* 2006;28(10):994-1009.
79. Farnfield MM, Breen L, Carey KA, Garnham A, Cameron-Smith D. Activation of mTOR signalling in young and old human skeletal muscle in response to combined resistance exercise and whey protein ingestion. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2012;37(1):21-30.
80. Murton AJ, Greenhaff PL. Muscle atrophy in immobilization and senescence in humans. *Curr Opin Neurol.* 2009;22(5):500-5.
81. Short KR, Bigelow ML, Kahl J, Singh R, Coenen-Schimke J, Raghavakaimal S, et al. Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(15):5618-23.
82. Zadik Z, Chalew SA, McCarter RJ, Meistas M, Kowarski AA. The influence of age on the 24-hour integrated concentration of growth hormone in normal individuals. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(3):513-6.
83. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med.* 1990;323(1):1-6.
84. Papadakis MA, Grady D, Black D, Tierney MJ, Gooding GA, Schambelan M, et al. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med.* 1996;124(8):708-16.
85. Nass R, Thorner MO. Impact of the GH-cortisol ratio on the age-dependent changes in body composition. *Growth Horm IGF Res.* 2002;12(3):147-61.

86. Guillet C, Prod'homme M, Balage M, Gachon P, Giraudet C, Morin L, et al. Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. *FASEB J*. 2004;18(13):1586-7.
87. Boirie Y, Gachon P, Cordat N, Ritz P, Beaufrère B. Differential insulin sensitivities of glucose, amino acid, and albumin metabolism in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):638-44.
88. Janssen JA, Lamberts SW. Is the measurement of free IGF-I more indicative than that of total IGF-I in the evaluation of the biological activity of the GH/IGF-I axis? *J Endocrinol Invest*. 1999;22(4):313-5.
89. Hameed M, Harridge SD, Goldspink G. Sarcopenia and hypertrophy: a role for insulin-like growth factor-1 in aged muscle? *Exerc Sport Sci Rev*. 2002;30(1):15-9.
90. Rooyackers OE, Nair KS. Hormonal regulation of human muscle protein metabolism. *Annu Rev Nutr*. 1997;17:457-85.
91. Cappola AR, Bandeen-Roche K, Wand GS, Volpato S, Fried LP. Association of IGF-I levels with muscle strength and mobility in older women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4139-46.
92. Kostka T, Arsac LM, Patricot MC, Berthouze SE, Lacour JR, Bonnefoy M. Leg extensor power and dehydroepiandrosterone sulfate, insulin-like growth factor-I and testosterone in healthy active elderly people. *Eur J Appl Physiol*. 2000;82(1-2):83-90.
93. Hennessey JV, Chromiak JA, DellaVentura S, Reinert SE, Puhl J, Kiel DP, et al. Growth hormone administration and exercise effects on muscle fiber type and diameter in moderately frail older people. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(7):852-8.
94. Welle S, Thornton C, Statt M, McHenry B. Growth hormone increases muscle mass and strength but does not rejuvenate myofibrillar protein synthesis in healthy subjects over 60 years old. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(9):3239-43.
95. Yarasheski KE, Zachwieja JJ, Campbell JA, Bier DM. Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth and strength in older men. *Am J Physiol*. 1995;268(2 Pt 1):E268-76.
96. Lange KH, Andersen JL, Beyer N, Isaksson F, Larsson B, Rasmussen MH, et al. GH administration changes myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle but does not augment muscle strength or hypertrophy, either alone or combined with resistance exercise training in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):513-23.
97. Welle S, Thornton C. Insulin-like growth factor-I, actin, and myosin heavy chain messenger RNAs in skeletal muscle after an injection of growth hormone in subjects over 60 years old. *J Endocrinol*. 1997;155(1):93-7.
98. Butterfield GE, Thompson J, Rennie MJ, Marcus R, Hintz RL, Hoffman AR. Effect of rhGH and rhIGF-I treatment on protein utilization in elderly women. *Am J Physiol*. 1997;272(1 Pt 1):E94-9.

99. Khorram O, Laughlin GA, Yen SS. Endocrine and metabolic effects of long-term administration of [Nle27]growth hormone-releasing hormone-(1-29)-NH₂ in age-advanced men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(5):1472-9.
100. Vittone J, Blackman MR, Busby-Whitehead J, Tsiao C, Stewart KJ, Tobin J, et al. Effects of single nightly injections of growth hormone-releasing hormone (GHRH 1-29) in healthy elderly men. *Metabolism.* 1997;46(1):89-96.
101. Barton-Davis ER, Shoturma DI, Musaro A, Rosenthal N, Sweeney HL. Viral mediated expression of insulin-like growth factor I blocks the aging-related loss of skeletal muscle function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(26):15603-7.
102. Thompson JL, Butterfield GE, Marcus R, Hintz RL, Van Loan M, Ghiron L, et al. The effects of recombinant human insulin-like growth factor-I and growth hormone on body composition in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(6):1845-52.
103. Vermeulen A, Kaufman JM, Giagulli VA. Influence of some biological indexes on sex hormone-binding globulin and androgen levels in aging or obese males. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(5):1821-6.
104. van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3276-82.
105. Tenover JS. Effects of testosterone supplementation in the aging male. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(4):1092-8.
106. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, Patrick P, Ross C. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(6):1661-7.
107. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Berlin JA, Loh L, Lenrow DA, et al. Effect of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2647-53.
108. Ferrando AA, Sheffield-Moore M, Yeckel CW, Gilkison C, Jiang J, Achacosa A, et al. Testosterone administration to older men improves muscle function: molecular and physiological mechanisms. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282(3):E601-7.
109. Urban RJ, Bodenbun YH, Gilkison C, Foxworth J, Coggan AR, Wolfe RR, et al. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol.* 1995;269(5 Pt 1):E820-6.
110. Brill KT, Weltman AL, Gentili A, Patrie JT, Fryburg DA, Hanks JB, et al. Single and combined effects of growth hormone and testosterone administration on measures of body composition, physical performance, mood, sexual function, bone turnover, and muscle gene expression in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5649-57.

111. Häkkinen K, Pakarinen A. Muscle strength and serum testosterone, cortisol and SHBG concentrations in middle-aged and elderly men and women. *Acta Physiol Scand*. 1993;148(2):199-207.
112. Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, Asakura H, Yen SS. The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;49(4):421-32.
113. Baulieu EE, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(8):4279-84.
114. Dayal M, Sammel MD, Zhao J, Hummel AC, Vandembourne K, Barnhart KT. Supplementation with DHEA: effect on muscle size, strength, quality of life, and lipids. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005;14(5):391-400.
115. Bross R, Storer T, Bhasin S. Aging and Muscle Loss. *Trends Endocrinol Metab*. 1999;10(5):194-8.
116. Lang CH, Frost RA, Nairn AC, MacLean DA, Vary TC. TNF-alpha impairs heart and skeletal muscle protein synthesis by altering translation initiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002;282(2):E336-47.
117. García-Martínez C, Agell N, Llovera M, López-Soriano FJ, Argilés JM. Tumour necrosis factor-alpha increases the ubiquitination of rat skeletal muscle proteins. *FEBS Lett*. 1993;323(3):211-4.
118. Zoico E, Roubenoff R. The role of cytokines in regulating protein metabolism and muscle function. *Nutr Rev*. 2002;60(2):39-51.
119. Guillet C, Zangarelli A, Gachon P, Morio B, Giraudet C, Rousset P, et al. Whole body protein breakdown is less inhibited by insulin, but still responsive to amino acid, in nondiabetic elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):6017-24.
120. Carbó N, Ribas V, Busquets S, Alvarez B, López-Soriano FJ, Argilés JM. Short-term effects of leptin on skeletal muscle protein metabolism in the rat. *J Nutr Biochem*. 2000;11(9):431-5.
121. Arthur PG, Grounds MD, Shavlakadze T. Oxidative stress as a therapeutic target during muscle wasting: considering the complex interactions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11(4):408-16.
122. Tohma H, Hepworth AR, Shavlakadze T, Grounds MD, Arthur PG. Quantification of ceroid and lipofuscin in skeletal muscle. *J Histochem Cytochem*. 2011;59(8):769-79.
123. Volpi E, Ferrando AA, Yeckel CW, Tipton KD, Wolfe RR. Exogenous amino acids stimulate net muscle protein synthesis in the elderly. *J Clin Invest*. 1998;101(9):2000-7.
124. Volpi E, Mittendorfer B, Wolf SE, Wolfe RR. Oral amino acids stimulate muscle protein anabolism in the elderly despite higher first-pass splanchnic extraction. *Am J Physiol*. 1999;277(3 Pt 1):E513-20.

125. Boirie Y, Gachon P, Beaufrère B. Splanchnic and whole-body leucine kinetics in young and elderly men. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(2):489-95.
126. Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Mittendorfer B, Wolfe RR. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(2):250-8.
127. Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, Wolfe RR. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(12):4481-90.
128. Mosoni L, Valluy MC, Serrurier B, Prugnaud J, Obled C, Guezennec CY, et al. Altered response of protein synthesis to nutritional state and endurance training in old rats. *Am J Physiol.* 1995;268(2 Pt 1):E328-35.
129. Rand WM, Pellett PL, Young VR. Meta-analysis of nitrogen balance studies for estimating protein requirements in healthy adults. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(1):109-27.
130. Campbell WW, Evans WJ. Protein requirements of elderly people. *Eur J Clin Nutr.* 1996;50 Suppl 1:S180-3; discussion S3-5.
131. Campbell WW, Crim MC, Dallal GE, Young VR, Evans WJ. Increased protein requirements in elderly people: new data and retrospective reassessments. *Am J Clin Nutr.* 1994;60(4):501-9.
132. Millward DJ, Fereday A, Gibson N, Pacy PJ. Aging, protein requirements, and protein turnover. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(4):774-86.
133. Millward DJ. Optimal intakes of protein in the human diet. *Proc Nutr Soc.* 1999;58(2):403-13.
134. Pannemans DL, Halliday D, Westerterp KR. Whole-body protein turnover in elderly men and women: responses to two protein intakes. *Am J Clin Nutr.* 1995;61(1):33-8.
135. Walrand S, Short KR, Bigelow ML, Sweatt AJ, Hutson SM, Nair KS. Functional impact of high protein intake on healthy elderly people. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295(4):E921-8.
136. Castaneda C, Dolnikowski GG, Dallal GE, Evans WJ, Crim MC. Protein turnover and energy metabolism of elderly women fed a low-protein diet. *Am J Clin Nutr.* 1995;62(1):40-8.
137. Castaneda C, Charnley JM, Evans WJ, Crim MC. Elderly women accommodate to a low-protein diet with losses of body cell mass, muscle function, and immune response. *Am J Clin Nutr.* 1995;62(1):30-9.
138. Pannemans DL, Wagenmakers AJ, Westerterp KR, Schaafsma G, Halliday D. Effect of protein source and quantity on protein metabolism in elderly women. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(6):1228-35.

139. Boirie Y, Dangin M, Gachon P, Vasson MP, Maubois JL, Beaufrère B. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(26):14930-5.
140. Beaufrère B, Dangin M, Boirie Y. The 'fast' and 'slow' protein concept. *Nestle Nutr Workshop Ser Clin Perform Programme*. 2000;3:121-31; discussion 31-3.
141. Dangin M, Guillet C, Garcia-Rodenas C, Gachon P, Bouteloup-Demange C, Reiffers-Magnani K, et al. The rate of protein digestion affects protein gain differently during aging in humans. *J Physiol*. 2003;549(Pt 2):635-44.
142. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Katsanos CS, Zhang XJ, Wolfe RR. Differential stimulation of muscle protein synthesis in elderly humans following isocaloric ingestion of amino acids or whey protein. *Exp Gerontol*. 2006;41(2):215-9.
143. Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, Volpi E, Wolfe RR. Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(5):1562S-6S.
144. Dardevet D, Sornet C, Balage M, Grizard J. Stimulation of in vitro rat muscle protein synthesis by leucine decreases with age. *J Nutr*. 2000;130(11):2630-5.
145. Dardevet D, Sornet C, Bayle G, Prugnaud J, Pouyet C, Grizard J. Postprandial stimulation of muscle protein synthesis in old rats can be restored by a leucine-supplemented meal. *J Nutr*. 2002;132(1):95-100.
146. Rieu I, Sornet C, Bayle G, Prugnaud J, Pouyet C, Balage M, et al. Leucine-supplemented meal feeding for ten days beneficially affects postprandial muscle protein synthesis in old rats. *J Nutr*. 2003;133(4):1198-205.
147. Arnal MA, Mosoni L, Boirie Y, Houlier ML, Morin L, Verdier E, et al. Protein pulse feeding improves protein retention in elderly women. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(6):1202-8.
148. Arnal MA, Mosoni L, Boirie Y, Gachon P, Genest M, Bayle G, et al. Protein turnover modifications induced by the protein feeding pattern still persist after the end of the diets. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000;278(5):E902-9.
149. Arnal MA, Mosoni L, Dardevet D, Ribeyre MC, Bayle G, Prugnaud J, et al. Pulse protein feeding pattern restores stimulation of muscle protein synthesis during the feeding period in old rats. *J Nutr*. 2002;132(5):1002-8.
150. Hurley BF, Hagberg JM. Optimizing health in older persons: aerobic or strength training? *Exerc Sport Sci Rev*. 1998;26:61-89.
151. Schulte JN, Yarasheski KE. Effects of resistance training on the rate of muscle protein synthesis in frail elderly people. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2001;11 Suppl:S111-8.
152. Yarasheski KE, Zachwieja JJ, Bier DM. Acute effects of resistance exercise on muscle protein synthesis rate in young and elderly men and women. *Am J Physiol*. 1993;265(2 Pt 1):E210-4.

153. Welle S, Thornton C, Statt M. Myofibrillar protein synthesis in young and old human subjects after three months of resistance training. *Am J Physiol.* 1995;268(3 Pt 1):E422-7.
154. Balagopal P, Schimke JC, Ades P, Adey D, Nair KS. Age effect on transcript levels and synthesis rate of muscle MHC and response to resistance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;280(2):E203-8.
155. Williamson DL, Godard MP, Porter DA, Costill DL, Trappe SW. Progressive resistance training reduces myosin heavy chain coexpression in single muscle fibers from older men. *J Appl Physiol* (1985). 2000;88(2):627-33.
156. Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clin Nutr.* 2007;26(4):389-99.
157. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(3):CD002759.
158. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging.* 2010;5:217-28.
159. Jensen GL. Inflammation: roles in aging and sarcopenia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32(6):656-9.
160. Evans WJ, Morley JE, Argilés J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr.* 2008;27(6):793-9.
161. Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, Leyva F, Rauchhaus M, Kemp M, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1999;20(9):683-93.
162. Buford TW, Anton SD, Judge AR, Marzetti E, Wohlgemuth SE, Carter CS, et al. Models of accelerated sarcopenia: critical pieces for solving the puzzle of age-related muscle atrophy. *Ageing Res Rev.* 2010;9(4):369-83.
163. Zoico E, Di Francesco V, Guralnik JM, Mazzali G, Bortolani A, Guariento S, et al. Physical disability and muscular strength in relation to obesity and different body composition indexes in a sample of healthy elderly women. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28(2):234-41.
164. Visser M, Kritchevsky SB, Goodpaster BH, Newman AB, Nevitt M, Stamm E, et al. Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(5):897-904.
165. Rantanen T, Guralnik JM, Foley D, Masaki K, Leveille S, Curb JD, et al. Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. *JAMA.* 1999;281(6):558-60.
166. Visser M, Harris TB, Langlois J, Hannan MT, Roubenoff R, Felson DT, et al. Body fat and skeletal muscle mass in relation to physical disability in very old men and women of the Framingham Heart Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1998;53(3):M214-21.

167. Sternfeld B, Ngo L, Satariano WA, Tager IB. Associations of body composition with physical performance and self-reported functional limitation in elderly men and women. *Am J Epidemiol.* 2002;156(2):110-21.
168. Visser M, Langlois J, Guralnik JM, Cauley JA, Kronmal RA, Robbins J, et al. High body fatness, but not low fat-free mass, predicts disability in older men and women: the Cardiovascular Health Study. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(3):584-90.
169. Visser M, Kiel DP, Langlois J, Hannan MT, Felson DT, Wilson PW, et al. Muscle mass and fat mass in relation to bone mineral density in very old men and women: the Framingham Heart Study. *Appl Radiat Isot.* 1998;49(5-6):745-7.
170. Fantin F, Di Francesco V, Fontana G, Zivelonghi A, Bissoli L, Zoico E, et al. Longitudinal body composition changes in old men and women: interrelationships with worsening disability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(12):1375-81.
171. Szulc P, Beck TJ, Marchand F, Delmas PD. Low skeletal muscle mass is associated with poor structural parameters of bone and impaired balance in elderly men--the MINOS study. *J Bone Miner Res.* 2005;20(5):721-9.
172. Short KR, Nair KS. The effect of age on protein metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2000;3(1):39-44.
173. Miller MD, Crotty M, Giles LC, Bannerman E, Whitehead C, Cobiack L, et al. Corrected arm muscle area: an independent predictor of long-term mortality in community-dwelling older adults? *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(7):1272-7.
174. Enoki H, Kuzuya M, Masuda Y, Hirakawa Y, Iwata M, Izawa S, et al. [Anthropometric measurements as a predictor of mortality of community-dwelling Japanese elderly: the Nagoya Longitudinal Study of Frail Elderly (NLS-FE)]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi.* 2007;44(2):212-8.
175. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Whincup PH. Decreased muscle mass and increased central adiposity are independently related to mortality in older men. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(5):1339-46.
176. Heitmann BL, Erikson H, Ellsinger BM, Mikkelsen KL, Larsson B. Mortality associated with body fat, fat-free mass and body mass index among 60-year-old swedish men-a 22-year follow-up. The study of men born in 1913. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(1):33-7.
177. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(1):72-7.
178. Cesari M, Pahor M, Lauretani F, Zamboni V, Bandinelli S, Bernabei R, et al. Skeletal muscle and mortality results from the InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(3):377-84.

179. Metter EJ, Talbot LA, Schrager M, Conwit R. Skeletal muscle strength as a predictor of all-cause mortality in healthy men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(10):B359-65.
180. Rantanen T, Volpato S, Ferrucci L, Heikkinen E, Fried LP, Guralnik JM. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(5):636-41.
181. Metter EJ, Talbot LA, Schrager M, Conwit RA. Arm-cranking muscle power and arm isometric muscle strength are independent predictors of all-cause mortality in men. *J Appl Physiol* (1985). 2004;96(2):814-21.
182. Rolland Y, Onder G, Morley JE, Gillette-Guyonnet S, Abellan van Kan G, Vellas B. Current and future pharmacologic treatment of sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(3):423-47.
183. Lee JS, Auyeung TW, Kwok T, Lau EM, Leung PC, Woo J. Associated factors and health impact of sarcopenia in older chinese men and women: a cross-sectional study. *Gerontology*. 2007;53(6):404-10.
184. Frankel JE, Bean JF, Frontera WR. Exercise in the elderly: research and clinical practice. *Clin Geriatr Med*. 2006;22(2):239-56; vii.
185. Coggan AR, Spina RJ, King DS, Rogers MA, Brown M, Nemeth PM, et al. Skeletal muscle adaptations to endurance training in 60- to 70-yr-old men and women. *J Appl Physiol* (1985). 1992;72(5):1780-6.
186. Misic MM, Rosengren KS, Woods JA, Evans EM. Muscle quality, aerobic fitness and fat mass predict lower-extremity physical function in community-dwelling older adults. *Gerontology*. 2007;53(5):260-6.
187. Hughes VA, Roubenoff R, Wood M, Frontera WR, Evans WJ, Fiatarone Singh MA. Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(2):475-82.
188. Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, Knuttgen HG, Evans WJ. Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol* (1985). 1988;64(3):1038-44.
189. Brown AB, McCartney N, Sale DG. Positive adaptations to weight-lifting training in the elderly. *J Appl Physiol* (1985). 1990;69(5):1725-33.
190. Roth SM, Martel GF, Ivey FM, Lemmer JT, Tracy BL, Metter EJ, et al. Skeletal muscle satellite cell characteristics in young and older men and women after heavy resistance strength training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(6):B240-7.
191. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD007146.
192. Bartali B, Frongillo EA, Bandinelli S, Lauretani F, Semba RD, Fried LP, et al. Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(6):589-93.

193. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tylavsky FA, Newman AB, et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(1):150-5.
194. Wolfe RR, Miller SL, Miller KB. Optimal protein intake in the elderly. *Clin Nutr.* 2008;27(5):675-84.
195. Ferrando AA, Paddon-Jones D, Hays NP, Kortebein P, Ronsen O, Williams RH, et al. EAA supplementation to increase nitrogen intake improves muscle function during bed rest in the elderly. *Clin Nutr.* 2010;29(1):18-23.
196. Milne AC, Potter J, Vivanti A, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(2):CD003288.
197. Price R, Daly F, Pennington CR, McMurdo ME. Nutritional supplementation of very old people at hospital discharge increases muscle strength: a randomised controlled trial. *Gerontology.* 2005;51(3):179-85.
198. Chevalier S, Gougeon R, Nayar K, Morais JA. Frailty amplifies the effects of aging on protein metabolism: role of protein intake. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(3):422-9.
199. Bos C, Benamouzig R, Bruhat A, Roux C, Valensi P, Ferrière F, et al. Nutritional status after short-term dietary supplementation in hospitalized malnourished geriatric patients. *Clin Nutr.* 2001;20(3):225-33.
200. Dillon EL, Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D, Gilkison C, Sanford AP, Casperson SL, et al. Amino acid supplementation increases lean body mass, basal muscle protein synthesis, and insulin-like growth factor-I expression in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1630-7.
201. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Urban RJ, Sanford AP, Aarsland A, Wolfe RR, et al. Essential amino acid and carbohydrate supplementation ameliorates muscle protein loss in humans during 28 days bedrest. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(9):4351-8.
202. Rieu I, Balage M, Sornet C, Giraudet C, Pujos E, Grizard J, et al. Leucine supplementation improves muscle protein synthesis in elderly men independently of hyperaminoacidaemia. *J Physiol.* 2006;575(Pt 1):305-15.
203. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med.* 1994;330(25):1769-75.
204. Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Effectiveness of nutritional supplementation on muscle mass in treatment of sarcopenia in old age: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(1):10-7.
205. Brooks RV. Androgens. *Clin Endocrinol Metab.* 1975;4(3):503-20.
206. Sinha-Hikim I, Taylor WE, Gonzalez-Cadavid NF, Zheng W, Bhasin S. Androgen receptor in human skeletal muscle and cultured muscle satellite cells: up-regulation by androgen treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(10):5245-55.

207. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR, Aging BLSo. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):724-31.
208. Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, Patrick P, Morley PM, Stauber PM, et al. Longitudinal changes in testosterone, luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone in healthy older men. *Metabolism.* 1997;46(4):410-3.
209. Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, O'Connell MD, Adams JE, Oldham JA, et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):639-50.
210. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Nakhai Pour HR, Aleman A, Lock TM, Bosch JL, et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition, and other parameters in older men: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299(1):39-52.
211. Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, Hannoush P, Haddad G, Dlewati A, et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2670-7.
212. Pierorazio PM, Ferrucci L, Kettermann A, Longo DL, Metter EJ, Carter HB. Serum testosterone is associated with aggressive prostate cancer in older men: results from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *BJU Int.* 2010;105(6):824-9.
213. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med.* 2010;363(2):109-22.
214. Brotto M, Abreu EL. Sarcopenia: pharmacology of today and tomorrow. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;343(3):540-6.
215. Li JJ, Sutton JC, Nirschl A, Zou Y, Wang H, Sun C, et al. Discovery of potent and muscle selective androgen receptor modulators through scaffold modifications. *J Med Chem.* 2007;50(13):3015-25.
216. Morley JE. Developing novel therapeutic approaches to frailty. *Curr Pharm Des.* 2009;15(29):3384-95.
217. Chakravarthy MV, Davis BS, Booth FW. IGF-I restores satellite cell proliferative potential in immobilized old skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(4):1365-79.
218. Goya RG, Brown OA, Bolognani F. The thymus-pituitary axis and its changes during aging. *Neuroimmunomodulation.* 1999;6(1-2):137-42.
219. Rudman D, Kutner MH, Rogers CM, Lubin MF, Fleming GA, Bain RP. Impaired growth hormone secretion in the adult population: relation to age and adiposity. *J Clin Invest.* 1981;67(5):1361-9.
220. Jørgensen JO, Thuesen L, Müller J, Ovesen P, Skakkebaek NE, Christiansen JS. Three years of growth hormone treatment in growth hormone-deficient

- adults: near normalization of body composition and physical performance. *Eur J Endocrinol*. 1994;130(3):224-8.
221. Thompson JL, Butterfield GE, Gylfadottir UK, Yesavage J, Marcus R, Hintz RL, et al. Effects of human growth hormone, insulin-like growth factor I, and diet and exercise on body composition of obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(5):1477-84.
 222. Gilden D. Human growth hormone available for AIDS wasting. *GMHC Treat Issues*. 1995;9(1):9-11.
 223. Sattler FR, Castaneda-Sceppa C, Binder EF, Schroeder ET, Wang Y, Bhasin S, et al. Testosterone and growth hormone improve body composition and muscle performance in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):1991-2001.
 224. Freedman RJ, Malkovska V, LeRoith D, Collins MT. Hodgkin lymphoma in temporal association with growth hormone replacement. *Endocr J*. 2005;52(5):571-5.
 225. Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Ikeda Y, Yoshihara F, Shimizu W, et al. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation*. 2001;104(12):1430-5.
 226. Molfino A, Laviano A, Rossi Fanelli F. Contribution of anorexia to tissue wasting in cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2010;4(4):249-53.
 227. Kung T, Springer J, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Novel treatment approaches to cachexia and sarcopenia: highlights from the 5th Cachexia Conference. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19(4):579-85.
 228. Tai K, Visvanathan R, Hammond AJ, Wishart JM, Horowitz M, Chapman IM. Fasting ghrelin is related to skeletal muscle mass in healthy adults. *Eur J Nutr*. 2009;48(3):176-83.
 229. Nass R, Pezzoli SS, Oliveri MC, Patrie JT, Harrell FE, Clasey JL, et al. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008;149(9):601-11.
 230. White HK, Petrie CD, Landschulz W, MacLean D, Taylor A, Lyles K, et al. Effects of an oral growth hormone secretagogue in older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1198-206.
 231. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med*. 2003;348(12):1085-95.
 232. Scarlett JM, Bowe DD, Zhu X, Batra AK, Grant WF, Marks DL. Genetic and pharmacologic blockade of central melanocortin signaling attenuates cardiac cachexia in rodent models of heart failure. *J Endocrinol*. 2010;206(1):121-30.
 233. Mo Q, Lu SF, Simon NG. Dehydroepiandrosterone and its metabolites: differential effects on androgen receptor trafficking and transcriptional activity. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006;99(1):50-8.

234. Copeland JL, Consitt LA, Tremblay MS. Hormonal responses to endurance and resistance exercise in females aged 19-69 years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002;57(4):B158-65.
235. Baker WL, Karan S, Kenny AM. Effect of dehydroepiandrosterone on muscle strength and physical function in older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(6):997-1002.
236. Greeves JP, Cable NT, Reilly T, Kingsland C. Changes in muscle strength in women following the menopause: a longitudinal assessment of the efficacy of hormone replacement therapy. *Clin Sci (Lond)*. 1999;97(1):79-84.
237. Dionne IJ, Kinaman KA, Poehlman ET. Sarcopenia and muscle function during menopause and hormone-replacement therapy. *J Nutr Health Aging*. 2000;4(3):156-61.
238. Taaffe DR, Newman AB, Haggerty CL, Colbert LH, de Rekeneire N, Visser M, et al. Estrogen replacement, muscle composition, and physical function: The Health ABC Study. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(10):1741-7.
239. Sipilä S, Taaffe DR, Cheng S, Puolakka J, Toivanen J, Suominen H. Effects of hormone replacement therapy and high-impact physical exercise on skeletal muscle in post-menopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Clin Sci (Lond)*. 2001;101(2):147-57.
240. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289(24):3243-53.
241. Sahu A. Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology*. 2004;145(6):2613-20.
242. Ceddia RB, William WN, Curi R. The response of skeletal muscle to leptin. *Front Biosci*. 2001;6:D90-7.
243. Trostler N, Romsos DR, Bergen WG, Leveille GA. Skeletal muscle accretion and turnover in lean and obese (ob/ob) mice. *Metabolism*. 1979;28(9):928-33.
244. Sáinz N, Rodríguez A, Catalán V, Becerril S, Ramírez B, Gómez-Ambrosi J, et al. Leptin administration favors muscle mass accretion by decreasing FoxO3a and increasing PGC-1alpha in ob/ob mice. *PLoS One*. 2009;4(9):e6808.
245. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D3. *J Clin Invest*. 1985;76(4):1536-8.
246. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stähelin HB, et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J*. 2001;33(1):19-24.
247. Ziambaras K, Dagogo-Jack S. Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency. *West J Med*. 1997;167(6):435-9.
248. Mowé M, Haug E, Böhmer T. Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscular function. *J Am Geriatr Soc*. 1999;47(2):220-6.

249. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NE, et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11(6):391-6.
250. Wassner SJ, Li JB, Sperduto A, Norman ME. Vitamin D Deficiency, hypocalcemia, and increased skeletal muscle degradation in rats. *J Clin Invest*. 1983;72(1):102-12.
251. Janssen HC, Samson MM, Verhaar HJ. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(4):611-5.
252. Roth SM, Zmuda JM, Cauley JA, Shea PR, Ferrell RE. Vitamin D receptor genotype is associated with fat-free mass and sarcopenia in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(1):10-5.
253. Nguyen TM, Lieberherr M, Fritsch J, Guillozo H, Alvarez ML, Fitouri Z, et al. The rapid effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 require the vitamin D receptor and influence 24-hydroxylase activity: studies in human skin fibroblasts bearing vitamin D receptor mutations. *J Biol Chem*. 2004;279(9):7591-7.
254. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int*. 2009;20(2):315-22.
255. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res*. 2000;15(6):1113-8.
256. Zhu K, Austin N, Devine A, Bruce D, Prince RL. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(11):2063-8.
257. Kalyani RR, Stein B, Valiylil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(7):1299-310.
258. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3692.
259. Artaza JN, Bhasin S, Magee TR, Reisz-Porszasz S, Shen R, Groome NP, et al. Myostatin inhibits myogenesis and promotes adipogenesis in C3H 10T(1/2) mesenchymal multipotent cells. *Endocrinology*. 2005;146(8):3547-57.
260. Amirouche A, Durieux AC, Banzet S, Koulmann N, Bonnefoy R, Mouret C, et al. Down-regulation of Akt/mammalian target of rapamycin signaling pathway in response to myostatin overexpression in skeletal muscle. *Endocrinology*. 2009;150(1):286-94.
261. Seibert MJ, Xue QL, Fried LP, Walston JD. Polymorphic variation in the human myostatin (GDF-8) gene and association with strength measures in the Women's Health and Aging Study II cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(8):1093-6.

262. Gentry BA, Ferreira JA, Phillips CL, Brown M. Hindlimb skeletal muscle function in myostatin-deficient mice. *Muscle Nerve*. 2011;43(1):49-57.
263. Wagner KR, Fleckenstein JL, Amato AA, Barohn RJ, Bushby K, Escolar DM, et al. A phase I/II trial of MYO-029 in adult subjects with muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2008;63(5):561-71.
264. Onder G, Della Vedova C, Landi F. Validated treatments and therapeutics perspectives regarding pharmacological products for sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(8):746-56.
265. Onder G, Vedova CD, Pahor M. Effects of ACE inhibitors on skeletal muscle. *Curr Pharm Des*. 2006;12(16):2057-64.
266. Onder G, Penninx BW, Balkrishnan R, Fried LP, Chaves PH, Williamson J, et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet*. 2002;359(9310):926-30.
267. Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD, McMurdo ME. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2007;177(8):867-74.
268. Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Visser M, Simonsick EM, Newman AB, Harris TB, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion genotype, exercise, and physical decline. *JAMA*. 2005;294(6):691-8.
269. Di Bari M, van de Poll-Franse LV, Onder G, Kritchevsky SB, Newman A, Harris TB, et al. Antihypertensive medications and differences in muscle mass in older persons: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(6):961-6.
270. Cesari M, Pedone C, Incalzi RA, Pahor M. ACE-inhibition and physical function: results from the Trial of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors (TRAIN) study. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11(1):26-32.
271. Bunout D, Barrera G, de la Maza MP, Leiva L, Backhouse C, Hirsch S. Effects of enalapril or nifedipine on muscle strength or functional capacity in elderly subjects. A double blind trial. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2009;10(2):77-84.
272. Rizzoni D, Pasini E, Flati V, Rodella LF, Paiardi S, Assanelli D, et al. Angiotensin receptor blockers improve insulin signaling and prevent microvascular rarefaction in the skeletal muscle of spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens*. 2008;26(8):1595-601.
273. Guo Q, Minami N, Mori N, Nagasaka M, Ito O, Kurosawa H, et al. Effects of estradiol, angiotensin-converting enzyme inhibitor and exercise training on exercise capacity and skeletal muscle in old female rats. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32(2):76-83.
274. Takeshita S, Tomiyama H, Yokoyama N, Kawamura Y, Furukawa T, Ishigai Y, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition improves defective

- angiogenesis in the ischemic limb of spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res.* 2001;52(2):314-20.
275. Clerk LH, Vincent MA, Barrett EJ, Lankford MF, Lindner JR. Skeletal muscle capillary responses to insulin are abnormal in late-stage diabetes and are restored by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;293(6):E1804-9.
 276. Browatzki M, Larsen D, Pfeiffer CA, Gehrke SG, Schmidt J, Kranzhofer A, et al. Angiotensin II stimulates matrix metalloproteinase secretion in human vascular smooth muscle cells via nuclear factor-kappaB and activator protein 1 in a redox-sensitive manner. *J Vasc Res.* 2005;42(5):415-23.
 277. Payne GW. Effect of inflammation on the aging microcirculation: impact on skeletal muscle blood flow control. *Microcirculation.* 2006;13(4):343-52.
 278. Armitage J, Bowman L, Collins R, Parish S, Tobert J, Group MBHPSC. Effects of simvastatin 40 mg daily on muscle and liver adverse effects in a 5-year randomized placebo-controlled trial in 20,536 high-risk people. *BMC Clin Pharmacol.* 2009;9:6.
 279. LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Newman AB, Kooperberg CL, et al. Statin use and incident frailty in women aged 65 years or older: prospective findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(4):369-75.
 280. Clough GF, Turzyniecka M, Walter L, Krentz AJ, Wild SH, Chipperfield AJ, et al. Muscle microvascular dysfunction in central obesity is related to muscle insulin insensitivity but is not reversed by high-dose statin treatment. *Diabetes.* 2009;58(5):1185-91.
 281. Ades PA, Gunther PG, Meyer WL, Gibson TC, Maddalena J, Orfeo T. Cardiac and skeletal muscle adaptations to training in systemic hypertension and effect of beta blockade (metoprolol or propranolol). *Am J Cardiol.* 1990;66(5):591-6.
 282. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest.* 1994;94(6):2511-5.
 283. Timmerman KL, Lee JL, Fujita S, Dhanani S, Dreyer HC, Fry CS, et al. Pharmacological vasodilation improves insulin-stimulated muscle protein anabolism but not glucose utilization in older adults. *Diabetes.* 2010;59(11):2764-71.
 284. Haslett P, Hempstead M, Seidman C, Diakun J, Vasquez D, Freedman VH, et al. The metabolic and immunologic effects of short-term thalidomide treatment of patients infected with the human immunodeficiency virus. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1997;13(12):1047-54.
 285. Steffen BT, Lees SJ, Booth FW. Anti-TNF treatment reduces rat skeletal muscle wasting in monocrotaline-induced cardiac cachexia. *J Appl Physiol (1985).* 2008;105(6):1950-8.

286. Ruxton CH, Reed SC, Simpson MJ, Millington KJ. The health benefits of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a review of the evidence. *J Hum Nutr Diet*. 2004;17(5):449-59.
287. Stillwell W, Wassall SR. Docosahexaenoic acid: membrane properties of a unique fatty acid. *Chem Phys Lipids*. 2003;126(1):1-27.
288. Magee P, Pearson S, Allen J. The omega-3 fatty acid, eicosapentaenoic acid (EPA), prevents the damaging effects of tumour necrosis factor (TNF)-alpha during murine skeletal muscle cell differentiation. *Lipids Health Dis*. 2008;7:24.
289. Goodyear LJ. The exercise pill--too good to be true? *N Engl J Med*. 2008;359(17):1842-4.
290. Carroll CC, Dickinson JM, LeMoine JK, Haus JM, Weinheimer EM, Hollon CJ, et al. Influence of acetaminophen and ibuprofen on in vivo patellar tendon adaptations to knee extensor resistance exercise in older adults. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111(2):508-15.
291. Mo C, Romero-Suarez S, Bonewald L, Johnson M, Brotto M. Prostaglandin E2: from clinical applications to its potential role in bone- muscle crosstalk and myogenic differentiation. *Recent Pat Biotechnol*. 2012;6(3):223-9.
292. Willoughby DS, Rosene JM. Effects of oral creatine and resistance training on myogenic regulatory factor expression. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35(6):923-9.
293. van Leemputte M, Vandenberghe K, Hespel P. Shortening of muscle relaxation time after creatine loading. *J Appl Physiol* (1985). 1999;86(3):840-4.
294. Dawson-Hughes B, Castaneda-Sceppa C, Harris SS, Palermo NJ, Cloutier G, Ceglia L, et al. Impact of supplementation with bicarbonate on lower-extremity muscle performance in older men and women. *Osteoporos Int*. 2010;21(7):1171-9.
295. Manini TM, Clark BC, Nalls MA, Goodpaster BH, Ploutz-Snyder LL, Harris TB. Reduced physical activity increases intermuscular adipose tissue in healthy young adults. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(2):377-84.
296. Abe T, Kawakami Y, Suzuki Y, Gunji A, Fukunaga T. Effects of 20 days bed rest on muscle morphology. *J Gravit Physiol*. 1997;4(1):S10-4.
297. Gruther W, Benesch T, Zorn C, Paternostro-Sluga T, Quittan M, Fialka-Moser V, et al. Muscle wasting in intensive care patients: ultrasound observation of the M. quadriceps femoris muscle layer. *J Rehabil Med*. 2008;40(3):185-9.
298. Rutherford OM, Jones DA. Measurement of fibre pennation using ultrasound in the human quadriceps in vivo. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1992;65(5):433-7.
299. Pillen S, Tak RO, Zwarts MJ, Lammens MM, Verrijp KN, Arts IM, et al. Skeletal muscle ultrasound: correlation between fibrous tissue and echo intensity. *Ultrasound Med Biol*. 2009;35(3):443-6.

300. Reimers K, Reimers CD, Wagner S, Paetzke I, Pongratz DE. Skeletal muscle sonography: a correlative study of echogenicity and morphology. *J Ultrasound Med.* 1993;12(2):73-7.
301. Katz S. Assessing self-maintenance: activities of daily living, mobility, and instrumental activities of daily living. *J Am Geriatr Soc.* 1983;31(12):721-7.
302. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9(3):179-86.
303. Cohendy R, Rubenstein LZ, Eledjam JJ. The Mini Nutritional Assessment-Short Form for preoperative nutritional evaluation of elderly patients. *Aging (Milano).* 2001;13(4):293-7.
304. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
305. Burke WJ, Roccaforte WH, Wengel SP. The short form of the Geriatric Depression Scale: a comparison with the 30-item form. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1991;4(3):173-8.
306. Lin MR, Hwang HF, Hu MH, Wu HD, Wang YW, Huang FC. Psychometric comparisons of the timed up and go, one-leg stand, functional reach, and Tinetti balance measures in community-dwelling older people. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(8):1343-8.
307. Tinetti ME, Williams TF, Mayewski R. Fall risk index for elderly patients based on number of chronic disabilities. *Am J Med.* 1986;80(3):429-34.
308. Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1986;34(2):119-26.
309. Darmon P, Kaiser MJ, Bauer JM, Sieber CC, Pichard C. Restrictive diets in the elderly: never say never again? *Clin Nutr.* 2010;29(2):170-4.
310. Vu LN, Dean MJ, Mwamburi M, Au R, Qiu WQ. Executive function and mortality in homebound elderly adults. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(12):2128-34.
311. Ryu M, Jo J, Lee Y, Chung YS, Kim KM, Baek WC. Association of physical activity with sarcopenia and sarcopenic obesity in community-dwelling older adults: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Age Ageing.* 2013;42(6):734-40.
312. Halil M, Ulger Z, Varlı M, Döventaş A, Oztürk GB, Kuyumcu ME, et al. Sarcopenia assessment project in the nursing homes in Turkey. *Eur J Clin Nutr.* 2014.
313. Volpato S, Bianchi L, Cherubini A, Landi F, Maggio M, Savino E, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Sarcopenia in Community-Dwelling Older People: Application of the EWGSOP Definition and Diagnostic Algorithm. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(4):438-46.
314. Marini E, Buffa R, Saragat B, Coin A, Toffanello ED, Berton L, et al. The potential of classic and specific bioelectrical impedance vector analysis for the

- assessment of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Clin Interv Aging*. 2012;7:585-91.
315. Lee SG, Lee YH, Kim KJ, Lee W, Kwon OH, Kim JH. Additive association of vitamin D insufficiency and sarcopenia with low femoral bone mineral density in noninstitutionalized elderly population: the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys 2009-2010. *Osteoporos Int*. 2013;24(11):2789-99.
 316. Binkley N, Krueger D, Buehring B. What's in a name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of "dysmobility syndrome?". *Osteoporos Int*. 2013;24(12):2955-9.
 317. Tanimoto Y, Watanabe M, Sun W, Tanimoto K, Shishikura K, Sugiura Y, et al. Association of sarcopenia with functional decline in community-dwelling elderly subjects in Japan. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13(4):958-63.
 318. Velázquez Alva MeC, Irigoyen Camacho ME, Delgadillo Velázquez J, Lazarevich I. The relationship between sarcopenia, undernutrition, physical mobility and basic activities of daily living in a group of elderly women of Mexico City. *Nutr Hosp*. 2013;28(2):514-21.
 319. Hsu YH, Liang CK, Chou MY, Liao MC, Lin YT, Chen LK, et al. Association of cognitive impairment, depressive symptoms and sarcopenia among healthy older men in the veterans retirement community in southern Taiwan: a cross-sectional study. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14 Suppl 1:102-8.
 320. Liu LK, Lee WJ, Chen LY, Hwang AC, Lin MH, Peng LN, et al. Sarcopenia, and its association with cardiometabolic and functional characteristics in Taiwan: results from I-Lan Longitudinal Aging Study. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14 Suppl 1:36-45.
 321. Abellan van Kan G, Cesari M, Gillette-Guyonnet S, Dupuy C, Nourhashémi F, Schott AM, et al. Sarcopenia and cognitive impairment in elderly women: results from the EPIDOS cohort. *Age Ageing*. 2013;42(2):196-202.
 322. Landi F, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, Capoluongo E, et al. Sarcopenia as a risk factor for falls in elderly individuals: results from the iSIRENTE study. *Clin Nutr*. 2012;31(5):652-8.
 323. Randhawa A, Wakeling JM. Associations between muscle structure and contractile performance in seniors. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2013;28(6):705-11.
 324. Lu CW, Yang KC, Chang HH, Lee LT, Chen CY, Huang KC. Sarcopenic obesity is closely associated with metabolic syndrome. *Obes Res Clin Pract*. 2013;7(4):e301-7.
 325. Yamada Y, Ikenaga M, Takeda N, Morimura K, Miyoshi N, Kiyonaga A, et al. Estimation of thigh muscle cross-sectional area by single- and multifrequency segmental bioelectrical impedance analysis in the elderly. *J Appl Physiol (1985)*. 2014;116(2):176-82.
 326. Yamada Y, Watanabe Y, Ikenaga M, Yokoyama K, Yoshida T, Morimoto T, et al. Comparison of single- or multifrequency bioelectrical impedance analysis

- and spectroscopy for assessment of appendicular skeletal muscle in the elderly. *J Appl Physiol* (1985). 2013;115(6):812-8.
327. Kovarik M, Hronek M, Zadak Z. Clinically relevant determinants of body composition, function and nutritional status as mortality predictors in lung cancer patients. *Lung Cancer*. 2014;84(1):1-6.
 328. Toso S, Piccoli A, Gusella M, Menon D, Bononi A, Crepaldi G, et al. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition*. 2000;16(2):120-4.
 329. Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney Int*. 1994;46(2):534-9.
 330. Chertow GM, Lowrie EG, Wilmore DW, Gonzalez J, Lew NL, Ling J, et al. Nutritional assessment with bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6(1):75-81.
 331. Castillo-Martínez L, Colín-Ramírez E, Orea-Tejeda A, González Islas DG, Rodríguez García WD, Santillán Díaz C, et al. Cachexia assessed by bioimpedance vector analysis as a prognostic indicator in chronic stable heart failure patients. *Nutrition*. 2012;28(9):886-91.
 332. Bastiaanse LP, Hilgenkamp TI, Echteld MA, Evenhuis HM. Prevalence and associated factors of sarcopenia in older adults with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil*. 2012;33(6):2004-12.

8. EKLER

Ek-1.Katz Günlük Temel Yaşam Aktiviteleri Skalası

ETKİNLİKLER	<u>Bağımsız (1 puan)</u> Gözetim, yönlendirme ve yardım ihtiyacı YOK	<u>Bağımlı (0 puan)</u> Gözetim, yönlendirme ve yardım ihtiyacı VAR
BANYO YAPMA	Tamamen kendi başına yıkanabiliyor veya vücudunun tek bir parçasının (sırt, genital bölge, dizabilitesi olan ekstremité gibi) yıkanması için yardım alıyor	Kendi başına yıkanamıyor veya vücudunun birden fazla parçasının yıkanmasında başkasına ihtiyaç duyuyor
GİYİNME	Kendi başına dolaptan kıyafetlerini çıkarıp giyinebilir. Ayakkabısını bağlarken yardım alabilir.	Giyinirken yardım alıyor veya tamamen başkası tarafından giydiriliyor
TUVALET YAPMA	Tuvalete gitme, tuvaletini yapma, temizlenme, kıyafetlerini düzeltme etkinliklerini kendi başına yapabiliyor	Tuvalete giderken yardım alıyor, tek başına temizlenme vb. etkinlikleri yapamıyor
TRANSFER	Yataktan sandalyeye veya tersi etkinliği tek başına veya baston, walker gibi cihaz ile yapabiliyor	Yataktan sandalyeye veya tersi etkinliği başkası olmadan yapamıyor ya da tamamen bağımlı
KONTİNANS	Defekasyon ve mesane üzerine tam kontrolü mevcut	Kısmi veya tam mesane veya bağırsak inkontinansı mevcut
BESLENME	Yemeği tabaktan ağızına kendisi götürebiliyor. (Yemeğin hazırlanması, kesilmesi gibi işlemleri başkası yapabilir)	Bir başkası tarafından yediriliyor veya parenteral beslenmeye muhtaç

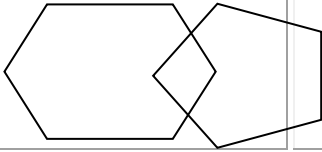
Ek-2. Lawton-Brody Enstrumental Günlük Aktivite Skalası

LAWTON-BRODY INSTRUMENTAL GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTE SKALASI	
TELEFONU KULLANABİLME	puan
Telefonu rahatlıkla kullanabilir	1
Bir kaç iyi bilinen numarayı çevirebilir	1
Telefona cevap verir, ancak arayamaz	1
Telefonu hiç kullanamaz	0
ALIŞVERİŞ	
Tüm alışverişini bağımsız olarak kendisi yapar	1
Küçük alışverişlerini kendisi yapar	0
Tüm alışverişlerinde yardıma ihtiyaç duyar	0
Alışveriş yapamaz	0
YEMEK HAZIRLAMA	
Yeteri kadar yemeği planlar, hazırlar ve servis edebilir	1
Kullanılacak malzeme sağlanırsa yeteri kadar yemek hazırlayabilir	0
Hazır yemeği ısıtır ve sunar veya yemek hazırlar ancak yeterli diyeti sağlayamaz	0
Yemeklerinin hazırlanması ve servis edilmesine ihtiyacı vardır	0
EV TEMİZLİĞİ	
Yalnız başına veya nadir destekle evin üstesinden gelir	1
Bulaşık yıkama, yatak yapma gibi günlük hafif işleri yapabilir	1
Günlük hafif işleri yapar ancak yeterli temizliği sağlayamaz	1
Tüm ev idame işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	0
Hiç bir ev temizliği işine katılamaz	0
ÇAMAŞIR	
Kişisel çamaşırını tamamen kendisi yıkar	1
Çorap, mendil gibi küçük malzemeleri yıkayabilir	1
Tüm çamaşır işi başkaları tarafından halledilmek zorundadır	0
YOLCULUK	
Toplu taşıma araçlarından bağımsız olarak faydalanır veya kendi arabasını kullanır	1
Taksiye biner, toplu taşıma araçlarını kullanamaz	1
Başkalarının yardımı ile toplu taşıma araçlarından faydalanabilir	1
Yolculuğu başkalarının yardımı ile taksi veya otomobile sınırlıdır	0
Yolculuk yapamaz	0
İLAÇLARINI KULLANABİLME SORUMLUĞU	
İlaçlarını zamanında ve belirtilen dozda alabilir	1
İlaçları önceden farklı dozlarda hazırlanırsa düzenli kullanabilir	1
İlaçlarını kendi başına düzenli kullanamaz	0
MALİ İŞLER	
Bağımsız olarak tüm mali işlerinin üstesinden gelir	1
Günlük mali işlerini halleder ancak büyük mali işlerde ve banka işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	1
Mali işlerini takip edemez	0
TOPLAM PUAN	/17

Ek-3. Mini Nütrisyonel Değerlendirme – Kısa Form

MİNİ-NUTRİSYONEL TEST					
	0	1	2	3	Puan
BMI	<19	19-21	21-23	>23	
Kilo Kaybı (Son 3 ayda)	>3 kg	Bilmiyor	1-2 kg	yok	
Son 3 ayda psikososyal bir stres veya akut bir hastalık geçirdiniz mi?	Evet		Hayır		
Mobilite	Yatak veya tekerlekli sandalye bağımlı	Ev dışına çıkmıyor	Düzenli olarak dışarı çıkıyor		
Nöropsikolojik problemler	Ciddi demans veya depresyon var	Hafif demans veya depresyon	Problem yok		
Son 3 ayda, iştah kaybına bağlı gıda alımında azalma var mı? (sindirim prob, çiğneme veya yutma prob)	Ciddi iştah kaybı var	Orta derecede iştah kaybı var	İştah iyi		
Toplam skor					

EK-4. MİNİ- MENTAL TEST

MINI-MENTAL TEST				
	SORU	CEVAP	puan	
<u>ORYANTASYON</u>	tarih		1	
	gün		1	
	ay		1	
	mevsim		1	
	yıl		1	
	Şu anda bulunduğunuz yerin adı		1	
	Kaçıncı kattayız		1	
	Bulunduğumuz şehrin adı		1	
	ülkenin adı		1	
	Cumhurbaşkanımızın adı		1	
<u>HAFİZA (KAYIT ETME)</u>	Şu kelimeleri tekrarlayın: Mavi, şahin, lale			
	Hemen hatırlama		3	
	Hasta her üç kelimeyi de öğrenene kadar tekrarlayın:			
	Kaç tekrarda öğrendi?(Skor yok)			
<u>DİKKAT ve HESAPLAMA</u>	100 den başlamak üzere 7 çıkarak say 93 86 79 72 65 VEYA 'DÜNYA' kelimesini hecele Şimdi geriden başlayarak hecele Eğitimsizse hesap yerine haftanın günlerini geriye saydır		5	
<u>HATIRLAMA</u>	Daha önce verilen üç kelimeyi hatırla		3	
<u>LİSAN</u>	Gösterilen cisimlerin adları KALEM SAAT		1 1	
	Aşağıdaki cümleyi tekrarlamasını iste: "Sen gidersen, ben de giderim"		1	
<u>MOTOR FONKSİYON ve ALGILAMA</u>	Verilen direktifleri izleme Kağıdı sağ elinle al		1	
	İkiye katla		1	
	Masaya koy		1	
	Alttaki cümleyi okutup söyleneni yapmasını iste (eğitimsiz ise testi yapan okur hasta söyleneni yapar) GÖZLERİNİ KAPA		1	
	Alttaki bölüme bir cümle yazmasını iste, eğitimsiz ise hasta anlamlı bir cümle söyler			
			1	
	Alttaki şekli kopye etmesini iste, eğitimsiz ise içiçe iki kare şekli çizdirilir			
			1	
TOPLAM PUAN:			30	

Ek-5. Yesavage Geriatrik Depresyon Skalası-Kısa Formu

YESAVAGE GERİATRİK DEPRESYON SKALASI(KISA FORM)		
Aşağıdaki sorulara,geçen hafta süresince hissettiklerinizi belirtir EVET veya HAYIR şeklinde yanıt veriniz.		
1. Temel olarak yaşamdan zevk alıyor musunuz?	HAYIR	1puan
2. Aktivitelerinizin ve ilgilerinizin çoğundan uzaklaştınız mı?	EVET	1puan
3. Hayatınızın boş olduğunu düşünüyor musunuz?	EVET	1puan
4. Çoğunlukla canınız sıkılır mı?	EVET	1puan
5. Çoğu zaman moraliniz iyi midir?	HAYIR	1puan
6. Kendinize kötü bir şeyler olacağını düşünerek korkar mısınız?	EVET	1puan
7. Çoğunlukla kendinizi mutlu hisseder misiniz?	HAYIR	1puan
8. Sıklıkla kendinizi yardıma muhtaç hisseder misiniz?	EVET	1puan
9. Dışarı çıkmak veya yeni şeyler yapmak yerine evde mi oturmayı tercih edersiniz?	EVET	1puan
10.Hafızanızla ilgili olarak, çoğu kişiden daha fazla mı probleme sahip olduğunuzu düşünüyorsunuz?	EVET	1puan
11.Şu an hayatta olduğunuz için mutlu musunuz?	HAYIR	1puan
12.Son zamanlarda kendinizi değersiz olarak hissediyor musunuz?	EVET	1puan
13.Enerji dolu musunuz?	HAYIR	1puan
14.Durumunuzun ümitsiz olduğunu mu düşünüyorsunuz?	EVET	1puan
15.Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda mı olduğunu düşünüyorsunuz?	EVET	1puan
TOPLAM		

Ek-6. Tinetti Denge Değerlendirmesi Testi

Oturma dengesi	Sandelyede eğilir veya kayar Sabit, güvende	0 1	itme (kişi ayakları birbirine en yakın şekilde dururken gözlemci kişinin sternumunu avuç içi ile hafifçe 3 kez iter)	Düşmeye başlar Sendeler, turunur, düşmez Dengeli	0 1 2
Ayağa kalkma	Yardımsız yapamaz Yapabilir ancak kollarını kullanır Kollarını kullanmadan yapar	0 1 2	Gözler kapalı (6.pozisyonda iken)	Dengesiz Dengeli	0 1
Ayağa kalkma girişimleri	Yardımsız yapamaz Yapabilir ancak kollarını kullanır Kollarını kullanmadan yapar	0 1 2	360 derece dönme	Birbirini izlemeyen adımlar Birbirini izleyen adımlar Dengesiz (tutunur, sendeler) Dengeli	0 1 0 1
Ani ayağa kalkış dengesi (ilk 5 saniye)	Dengesiz (sendeler, ayaklarını hareket ettirir, belirgin gölge salınımı) Dengeli, ancak yürüteç/baston kullanır veya dengesini sağlamak için başka bir kişiye tutunur Yürüteç, baston veya başka destek olmaksızın dengeli	0 1 2	Yerine oturma	Güvensiz (mesafeleri hesaplayamaz, sandalyeye düşer) Kollarını kullanır veya hareket akıcı değildir Güvenli, akıcı hareket	0 1 2
Ayakta duruş dengesi	Dengesiz Dengeli ancak ayak aralığı geniş (topuk medialleri arası mesafe 4 inçten geniş) veya baston/yürüteç veya başka destek yardımı ile Desteksiz ayak aralığı dar	0 1 2	Denge skoru	/16	