

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**SARKOPENİSİ OLAN YAŞLI DİYABETİKLERDE PLAZMA VE
ERİTROSİTLERDE OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN
VE ANTİOKSİDAN DURUMUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayşe Hilal EROĞLU KÜÇÜKDİLER

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Murat VARLI

ANKARA
2016

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Ayşe Hilal Eroğlu Küçükçiler	Sınav tarihi: 28 /11/2016
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Doç.Dr.Murat Varlı	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Sarkopenisi Olan Yaşlı Diyabetiklerde Plazma ve Eritrositlerde Oksidatif Stres Parametrelerinin ve Antioksidan Durumunun Değerlendirilmesi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Doç.Dr.Murat VARLI
Jüri Başkanı
Tez Danışmanı
Geriatri Bilim Dalı



Doç.Dr.Sevgi ARAS
Jüri Üyesi
Geriatri Bilim Dalı



Doç.Dr.Burcu Balam DOĞU YAVUZ
Jüri Üyesi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Geriatri Bilim Dalı



ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı' ndaki eğitim sürecimde her zaman ilgisini ve desteğini hissettiğim danışman hocam Doç. Dr. Murat VARLI' ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Eğitim sürecim boyunca bilgi ve deneyimleriyle tüm iç hastalıkları asistanlarının yanında olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kenan ATEŞ' e, tez çalışmasına katkılarından dolayı Prof. Dr. Demet ÇORAPÇIOĞLU' na, her zaman desteğini hissettiğimiz Geriatri Bilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Sevgi ARAS' a teşekkür eder, saygılarımı sunarım. Çalışmamıza katkı ve yardımlarından dolayı Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Erdinç DEVRİM ve araştırma görevlisi Dr. Ömer YAVUZ' a teşekkürlerimi sunarım. Tez çalışmamda yardımlarıyla bana destek olan tüm uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Bu çalışmanın yürütülmesi sırasında yardımını hiçbir zaman esirgemeyen Nevin BATUR TAGİN' e teşekkürü bir borç bilirim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma, uzmanlarıma, hemşire ve tüm personelimize teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez aşamasında da her türlü maddi ve manevi desteği ile yanımda olan biricik anne ve babama, sevgili eşime teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. SARKOPENİ.....	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Prevalans	3
2.1.3 Etyopatogenez.....	3
2.1.4. Sarkopeni Kategorileri ve Evreleri	4
2.1.6. Tedavi	10
2.2. OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDANLAR	13
2. 3. OKSİDATİF STRES VE SARKOPENİ	14
2.4. OKSİDATİF STRES VE DİYABET	14
2.5. SARKOPENİ VE DİYABET	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Hasta Seçimi.....	18
3.2. Geriatrik Değerlendirme ve Testler	18
3.3. Antropometrik Ölçümler ve Sarkopeni Değerlendirilmesi	19
3.4. Laboratuvar İncelemeleri	20
3.5. İstatistiksel Yöntemler	22
3.6. Etik Kurul Onayı	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	31

6. SONUÇLAR	39
ÖZET.....	40
SUMMARY	42
KAYNAKÇA.....	44
EKLER.....	63
EK 1. KATZ GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTE İNDEKSİ	63
EK 2. LAWTON BRODY GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTE İNDEKSİ	64
EK 3. MİNİ MENTAL DURUM DEĞERLENDİRME TESTİ (MMSE).....	66
EK 4: GERİATRİK DEPRESYON SKALASI.....	70
EK 5: MİNİ NUTRİSYONEL DEĞERLENDİRME TESTİ- KISA FORM.....	71

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACEİ	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitör
AGE	: İleri glikasyon son ürünleri
AICAR	: 5-aminoimidazol-4-karboksamid-1-beta-4-ribafuranosid
AKŞ	: Açlık kan şekeri
BH	: Büyüme hormonu
BIA	: Biyoimpedans analiz
BKİ	: Beden kitle indeksi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CRP	: C reaktif protein
DEXA	: Dual enerji X ray absorbsiyometri
DHEAS	: Dehidroepiandrostenedion sülfat
DM	: Diyabetes mellitus
EAA	: Esansiyel aminoasit
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EWGSOP	: The European Working Group on Sarcopenia in Older People
GDS	: Geriatrik depresyon skalası
GFH	: Glomerüler filtrasyon hızı
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GSH	: İndirgenmiş glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz

GSSG	: Yükseltgenmiş glutatyon
GYAI	: Günlük yaşam aktiviteleri indeksi
HDL	: High density lipoprotein
H ₂ O ₂	: Hidrojen peroksit
HbA1c	: Glikolize hemoglobin
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1
IL- 6	: İnterlökin- 6
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KFPB	: Kısa fiziksel performans bataryası
KKY	: Kronik kalp yetmezliği
KNHANES	: Kore Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışması
KOAH	: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
LDL	: Low density lipoprotein
MDA	: Malondialdehit
MDRD	: Modifiye diet renal disease
MMSE	: Mini mental durum testi
MNA-SF	: Kısa beslenme değerlendirme formu
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
mt-DNA	: Mitokondriyal DNA
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat hidrojen
NBT	: Nitroblue tetrazolium
NF- Kb	: Nükleer faktör kappa B

NHANES	: National Health and Examination Survey
PI3K	: Fosfotidil-inozitol-3-kinaz
PPAR- γ	: Peroxisome proliferator activated receptor
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri
SARM	: Selektif androjen reseptör modölatörleri
SOD	: Süperoksit peroksidaz
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü-alfa
XO	: Ksantin oksidaz

TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.1 Etiyolojiye göre sarkopeninin kategorileri	5
Tablo-1.2 Sarkopeni Evrelemesi	6
Tablo 4.1. Çalışma Grupları Arasında Bazı Tanımlayıcı ve Klinik Özelliklerin Dağılımı	24
Tablo 4.2. Çalışma Grupları Arasında Antropometrik Ölçümler ile Yürüme Hızının, Dinamometre ile Kas Gücünün, Kas ve Yağ Kütlesinin, Faz Açısı, Nutrisyon İndeksi ve İllness Marker Değerlerinin Dağılımı	25
Tablo 4.3. Çalışma Grupları Arasında Katz ile Lawton ve Brody'nin Günlük Yaşam Aktiviteleri İndeksi, Mini Mental Test, Geriatrik Depresyon Skalası ve Kısa Beslenme Değerlendirme Formu Skorlarının Dağılımı	26
Tablo 4.4. Çalışma Grupları Arasındaki Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı	27
Tablo4.5. Çalışma Grupları Arasında Oksidatif Stres Parametrelerinin ve Antioksidan Durumunun Dağılımı	28
Tablo 4.6. Bazı Olası Faktörlerin Sarkopeniyi Öngörmedeki Bağımsız Etkisi (Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi)	29
Şekil 1 -EWGSOP'nin önerdiği yaşlı hastada sarkopeniye yaklaşım algoritması	9

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tüm dünyada doğumda beklenen yaşam süreleri artmakta, doğum oranları azalmakta ve dolayısıyla yaşlı nüfusun sayısı ve oranı artmaktadır. Dünyada 1950 yılında 60 yaş ve üzeri 200 milyon kişi varken, bu rakam 2000 yılında 600 milyona ulaşmış olup, 2050 yılında da 1 milyara ulaşması beklenmektedir. Yaşlı nüfusun giderek artması, yani küresel yaşlanma, demografik dönüşüm olarak da adlandırılmaktadır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerin, yaşlanma sürecini ve bu demografik dönüşümü önümüzdeki 20-40 yıl içinde çok hızlı bir şekilde yaşayacakları düşünülmektedir.

Nüfusun yaşlanması toplumu pek çok yönden etkilemektedir. Yaşlılıkta kronik hastalıkların sayısının, dolayısıyla hastalık yükünün artışı özellikle önemlidir. Yaşlılıkta kronik hastalıklar gibi geriatrik sendromlar da sık görülmektedir. Sarkopeni önemli bir geriatrik sendrom olup ilerleyici, jeneralize kas gücü ve kas kütlesi azalmasıyla karakterizedir. Hastalarda düşük yürüme hızı, fiziksel performansta ve mobilitede azalma, fonksiyonel yeti kaybı, bağımlılık ve mortalite ile ilişkilidir (1). Etyopatogeneizde yaş, hormonal değişiklikler, beslenme durumu, komorbid hastalıklar, bozulmuş immün yanıt, kronik ilaç kullanımı gibi birçok faktör rol oynamaktadır (2).

Tip 2 diyabetes mellitus(DM) ve sarkopeni sıklığı yaşlılıkta belirgin olarak artmaktadır. DM sistemik, metabolik bir hastalık olup artmış oksidatif stres ile ilişkisi bilinmektedir. Yaşlılıkta sık görülen sarkopeni özellikle DM olanlarda daha fazladır (3). Sarkopeni etyopatogenezinde de oksidatif stresin ve reaktif metabolitlerin rol oynadığı düşünülmektedir (4). Dolayısıyla DM olan hastalarda daha fazla sarkopeni görülmesinin temelinde oksidatif stresin rolü olabilir. Ancak bu konuyla ilgili yeterli veri ve çalışma yoktur. Tüm bu nedenlerle, bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri kliniğine başvuran tip 2 DM ve sarkopenisi bulunan yaşlılarda oksidatif stres ve antioksidan parametrelerin incelenmesi ve sarkopeni ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SARKOPENİ

2.1.1 Tanım

Kas kütlesi ve kas gücünün progresif jeneralize kaybını ifade eden sarkopeni latince “sarx (kas)” ve “penia (kayıp)” kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır (5). Yaşlanma sonucu kas kütlesi ve gücü kaybı ilk kez 1931 yılında gözlenmiş olmasına rağmen, sarkopeni terimi ilk kez 1989 yılında Irwin Rosenberg tarafından kullanılmıştır (6). Rosenberg sarkopeniyi ‘yaşlanmayla iskelet kas kütlesi ve boyutunda azalma’ olarak tanımlarken, klinik açıdan uygun tanımlama ise Baumgartner ve arkadaşları tarafından ‘kas kütlelerinin sağlıklı genç bireylerin kas kütlesi ortalamasının iki standart sapma altında olması’ şeklinde yapılmıştır (7). Her ne kadar hem Rosenberg hem de Baumgartner sarkopeni tanımlamasında kas gücü kaybına değinmeseler de kas gücünün kas külesine oranla yaşlılarda fonksiyonellik ile daha güçlü bir ilişkisi olduğu çalışmalarda ortaya konmuştur. Sarkopeniye fiziksel aktivite ve mobilitede azalma, yavaş yürüme ve fiziksel performansta azalma eşlik etmektedir (8).

Sarkopenin herkes tarafından kabul edilen ortak bir klinik tanımı olmadığı için Avrupa Birliği Geriatri Derneği, Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Derneği, Uluslararası Gerontoloji ve Geriatri Birliği ve Uluslararası Beslenme ve Yaşlanma Birliği tarafından 2009 yılında uzlaşma tanı kriterleri oluşturmak amacıyla bir çalışma grubu oluşturulmuştur [The European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)] (9). Bu grubun oluşturduğu sarkopeni tanımı ve tanısı ile ilgili uzlaşma raporu 2010 yılında yayınlanmıştır. Bu raporda sarkopeni fiziksel yetersizlik, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi kötü sonuçlara yol açabilen, jeneralize ve progresif kas kütlesi ve kuvvet kaybı ile karakterize bir sendrom olarak tarif edilmiştir.

2.1.2 Prevalans

Çalışmalarda sarkopeniyi tanımlayan ölçüm yöntemleri ve eşik değerler arasında farklılık olması nedeniyle veriler oldukça çelişkilidir. Ayrıca sarkopeni prevalansı yaş, cinsiyet, ırk ve yaşam yeri (bakımevi, hastane, ev) açısından farklılık göstermektedir. EWGSOP'un sarkopeni tanımına göre yapılan prevalans çalışmalarında; evde yaşayan yaşlı bireylerde sarkopeni prevalansı %1-29 (kadınlarda %30'a ulaşmakta); bakımevinde yaşayanlarda %14-33 (erkeklerde %68'e ulaşmakta) ve hastanede yatan yaşlı bireylerde %10 saptanmıştır (10). Ülkemizde çok merkezli bir çalışmada 14 ayrı bakımevinde yaşayan 711 hasta incelenmiş, el sıkma gücü ve baldır çevresi ölçümlerine göre sarkopeni açısından değerlendirilmiş. Bu çalışmada incelenen hastalar el sıkma gücüne göre değerlendirildiğinde %68 (kadınlarda %63.8 ve erkeklerde %72) oranında sarkopeni saptanmış. Sarkopenik hastalar baldır çevresine göre değerlendirildiğinde ise %82.5'inin sarkopenik olmadığı gösterilmiştir (11). Ülkemizde Bahat ve ark. (2010) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise, bakımevinde yaşayan 157 yaşlı erkek incelenmiş ve sarkopeni prevalansı %85.4 çıkmıştır (12). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada bakımevinde yaşayan 141 yaşlı incelenmiş ve %29 oranında sarkopeni saptanmıştır (13). Tip 2 DM olan hastalarla yapılan başka bir sarkopeni prevalans çalışmasında ise kontrol grubunda %6.9 sarkopeni saptanırken, diyabetik grupta %15.7 bulunmuştur (14).

2.1.3 Etyopatogenezi

Sarkopeni etyolojisinde birçok farklı ve karmaşık etmen rol oynamaktadır. Yaşa bağlı sarkopeninin patofizyolojik nedenleri arasında; anabolik hormonlarda azalma [testosteron, östrojen, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)], miyofibrillerin apoptotik aktivitesinde artma, proinflamatuvar sitokinlerde artma [tümör nekroz faktörü-alfa(TNF- α), interleukin (IL)-6], serbest radikallerin birikimine bağlı oksidatif stres artışı, kas hücrelerinin mitokondriyal fonksiyonlarında değişiklikler ve α -motor nöronların sayısında azalma sayılabilir (15).

Histolojik olarak sarkopenik bireyin kas yapısı incelendiğinde; kas kütlesinde ve kesitsel alanda azalma, motor ünitelerin sayısında azalma, kas dokusunun yağ ve

bağ dokusuyla infiltrasyonu, tip 2 fiberlerin boyut ve sayısında azalma, internal nükleus ve fiberlerin akümüasyonu, miyofilament ve Z-hattında düzleşme, sarkoplazmik retikulum ve T-tübül sisteminde proliferasyon, lipofuscin birikimi dikkati çekmektedir (16).

Sarkopeni nedenleri veya risk faktörleri çok sayıdadır ve bu sayı her geçen gün artmaktadır. Sarkopeni nedenleri ve risk faktörleri farklı kategorilere ayrılarak incelenebilir (1):

1. *Yapısal*: Kadın cinsiyet, düşük doğum ağırlığı, genetik yatkınlık
2. *Yaşam tarzı*: Malnutrisyon, düşük protein alımı, alkol, sigara, fiziksel inaktivite
3. *Yaşam koşulları*: Yatak istirahati, immobilité, kondüsyon kaybı
4. *Kronik Hastalıklar*: Kognitif bozukluk, duygudurum bozukluğu, DM, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, osteoartrit, kronik ağrı, obezite
5. *Yaşlanma süreci sonuçları*:
 - a- Artmış kas döngüsü; katabolik uyarıların artıp, anabolik uyarıların azalması
 - b- Kas hücre yapısında azalma; apoptoz ve miyostatinde artma
 - c- Hormonal değişiklikler; testosteron, dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) , östrojen, büyüme hormonu (BH), IGF-1 ve 1-25(OH) Vitamin D üretiminde azalma, insulin direnci ve tiroid fonksiyonlarında artış
 - d- Nöromusküler sistem değişiklikleri; alfa motor nöron kaybı, motor ünite ateşleme hızında azalma
 - e- Mitokondriyal disfonksiyon

2.1.4. Sarkopeni Kategorileri ve Evreleri

Sarkopeni, primer ve sekonder olarak iki sınıfta incelenmektedir. Primer sarkopeni diğer nedenler olmaksızın sadece yaşlanmaya bağlı olarak gelişir. Sekonder sarkopenide ise bir veya daha fazla neden vardır (Tablo 1.1) (9). Yaşlıların

çoğunda sarkopeni etyolojisi birden çok nedene bağlı olduğu için primer-sekonder ayırımını yapmak her zaman mümkün olmayabilir.

EWGSOP; evrelemede sarkopeniyi presarkopeni, sarkopeni ve ağır sarkopeni olarak üç gruba ayırmıştır. Presarkopeni evresinde kas gücü ve fiziksel performans etkilenmemiştir, ancak kas kütlesi azalmıştır. Sarkopeni evresinde kas kütlesinde azalmayla birlikte kas gücü veya performansı azalmıştır. Ağır sarkopenide ise üç kriterde de (kas kütlesi, kas gücü ve performansı) azalma vardır (Tablo 1.2) (9).

Tablo 1.1 Etiyolojiye göre sarkopeninin kategorileri

Primer sarkopeni	
• Yaşla ilişkili sarkopeni	İleri yaş dışında etken yok
Sekonder sarkopeni	
• Aktivite ilişkili sarkopeni	Yatak istirahati, sedanter yaşam, sıfır yer çekimi maruziyeti
• Hastalık ilişkili sarkopeni	İleri organ yetmezlikleri (kalp, akciğer, karaciğer, böbrek, beyin) inflamatuvar hastalıklar, malignite, endokrin hastalıklar
• Beslenme ile ilişkili sarkopeni	Diyetle yetersiz enerji ve/veya protein alımı, malabsorpsiyon, anoreksiye neden olan hastalıklar veya ilaçlar

Tablo-1.2. Sarkopeni Evrelemesi

	Kas kütle kaybı	Kas gücü kaybı	Fiziksel performans azalması (Kas fonksiyon kaybı)
Presarkopeni	Var	Yok	Yok
Sarkopeni	Var	Var	Yok
		Yok	Var
Ağır sarkopeni	Var	Var	Var

2.1.5. Tanı

- *Kas kütleinin değerlendirilmesi*

Kas kütleinin değerlendirilmesinde çok sayıda teknik kullanılmaktadır. Uygulanabilirlik ve maliyeti göz önüne alarak tercih yapmak gerekir (17).

a) Biyoimpedans analiz (BIA): Yağ volümünü ve yağsız vücut kitlesini tahmini olarak ölçer. Ucuz olması ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle hem ambulatuvar hem de yatan hastalar için uygundur (18, 19). Standart koşullarda BIA sonuçları manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonuçlarıyla korelasyon göstermektedir (20, 21). Bu nedenle BIA, kas kütlesi değerlendirmesinde dual enerji X ray absorpsiyometri (DEXA)'ye de iyi bir alternatif gibi görülmektedir (22, 23).

b) Antropometrik ölçüm: Üst orta kol çevresi ölçümleri ve deri kıvrım kalınlığı kas kütlesi tahmini için kullanılmaktadır. Baldır çevresi ölçümleri de kas kütlesi ile pozitif korele bulunmuştur. Baldır çevresinin 31 cm'nin altında olması, engellilik durumu ile ilişkilendirilmiştir (24, 25). Fakat yaşa bağlı oluşan yağ depozitleri ve cilt elastisitesinin kaybı yaşlılarda tahmini zorlaştırabilir.

Antropometrik ölçümler, ölçümü yapan kişiye bağlı değişebildiğinden ölçüm hataları olabilir. Bu nedenle sarkopeninin rutin tanısı için kullanılmamaktadır (25).

c) Vücut görüntüleme teknikleri: Bilgisayarlı tomografi (BT), MRG veya DEXA kas kütlesi ölçümü için kullanılabilir. BT ve MRG kas kütlesinin değerlendirilmesinde altın standart olmasına rağmen yüksek maliyet ve BT’de radyasyon maruziyeti olması nedeniyle klinik araştırmalar dışında tercih edilmemektedir. DEXA yağ, kas ve kemik dokuyu ayırt edebildiğinden, oldukça uygun alternatif bir yöntemdir. Aynı zamanda radyasyon maruziyeti de minimal olduğundan tercih edilebilir (18).

d) 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 yöntem olabilir. Koldan ölçülen parsiyel potasyum miktarı da alternatif bir yöntem olabilir. Fakat rutin olarak kullanılmamaktadır (24).

e)İskelet kası endojen metabolitleri: Total vücut kas kütlesinin ölçümünde; endojen iskelet kası metabolitleri olan kreatinin, 3-metilhistidin, üriner kreatinin atılımı ve D3-kreatinin bir yöntem olabilir. Kreatinin nispeten sabit günlük oranla nonenzimatik bir yolla üretilmekte; 3-metilhistidin ise aktomyosinin parçalanmasıyla oluşmaktadır (26, 27). 24 saatlik idrar kreatinin kas kütlesi ölçümünde indirekt bir yol olarak önerilmiştir ancak; diyet, egzersiz, enfeksiyon, travma, renal yetmezlik, yaşa bağlı kreatinin üretiminde azalma gibi bir çok faktör bu amaçla kullanımını kısıtlamaktadır. Yapılan bir prelinik çalışmada, kas kütlesi ölçümünde yeni bir yöntem olarak oral trityum işaretli kreatinin ve idrar D3-kreatinin ölçümü önerilmektedir (28).

- Kas gücünün değerlendirilmesi

Kas gücünün değerlendirilmesi için güvenilirliği yapılmış az sayıda teknik vardır. Yürüme ve fiziksel fonksiyonlar ile alt ekstremiteler, üst ekstremitelere göre daha ilişkili olsa da el sıkma gücü testi sık olarak kullanılmaktadır (29).

a. El sıkma gücü testi: İzometrik el sıkma gücü testi, alt ekstremitte kas gücü, diz germe momenti ve baldır kesitsel kas alanı ile oldukça koreledir (30). Düşük el sıkma gücünün, düşük kas kütesine göre bozulmuş mobilite ve istenmeyen klinik sonuçlarla daha korele olduğu gösterilmiştir (31). Pratikte aynı zamanda bazal el sıkma gücü ile günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı olma arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur (32).

b. Diz fleksiyon-ekstansiyon teknikleri: Araştırmalar için kullanılabilir; fakat özel araç ve eğitim gerektirmesi nedeniyle klinik pratikte kullanımı kısıtlıdır (33).

c. Pik ekspiratuar akım: Akciğer hastalığı olmayanlarda pik ekspiratuar akım, solunum kaslarının gücü tarafından belirlenmektedir. Ucuz, kolay uygulanabilen ve prognostik değeri olan bir tekniktir. Fakat yaşlılarda testin uygulanabilirliği ve sarkopenide kullanımı ile ilgili araştırmalar kısıtlıdır (34).

- Fiziksel performansın değerlendirilmesi

Fiziksel performansın değerlendirilmesinde kullanılan testler arasında kısa fiziksel performans bataryası, genel yürüme hızı, 6 metre yürüme testi ve merdiven tırmanma gücü testi yer almaktadır (35).

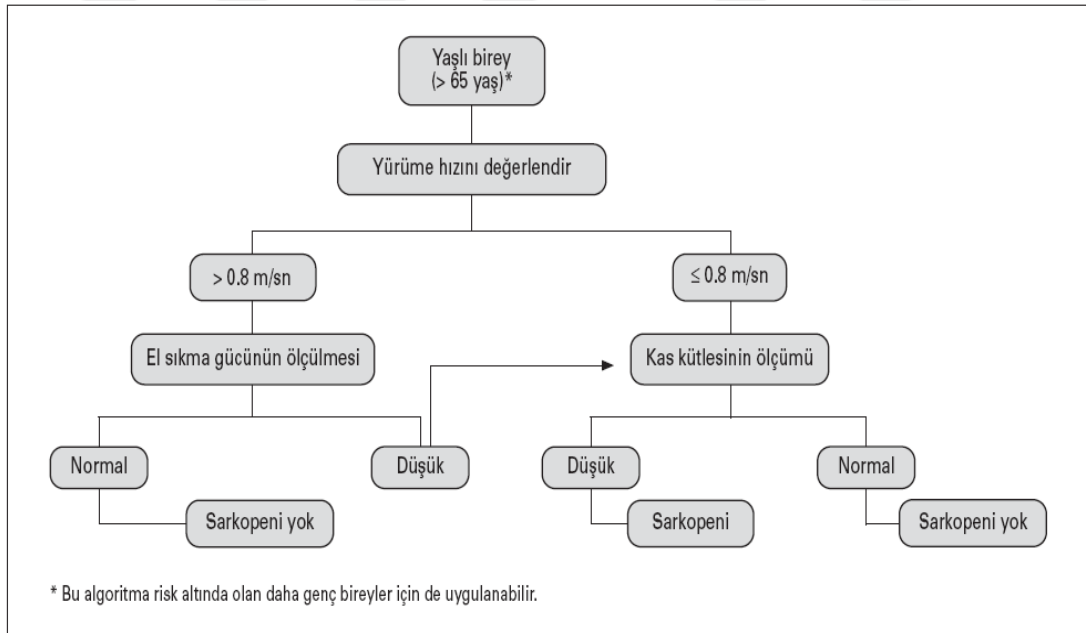
a. Kısa fiziksel performans bataryası (KFPB): Denge, yürüme, güç ve enduransı ölçmektedir. Kırılgan yaşlılarda yapılan klinik çalışmalarda fonksiyonel sonuçların ölçümü için kullanılması önerilmektedir. Fiziksel performansın değerlendirilmesinde, hem klinik pratikte hem de araştırmalar için uygun bir testtir (36, 37).

b. Genel yürüme hızı: Yapılan çalışmalarda bacak gücü ile genel yürüme hızı arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur. Yürüme hızı aynı zamanda bağımlılık ile de ilişkilidir. Özellikle 6 metrelik yürüme hızı testinin ciddi mobilite kısıtlanması ve mortalite gibi sonuçlar için yol gösterici olduğu düşünülmektedir (38, 39). Genel yürüme hızı testi KFPB' nin bir parçasıdır. Aynı zamanda hem klinik pratikte hem de araştırmalar için tek başına kullanılabilir.

c. Zamanlı kalk ve yürü testi: Özellikle dinamik dengenin değerlendirilmesinde önemli bir testtir. Hem geriatrik değerlendirmede hem de performans ölçümünde kullanılabilir (40).

d. Merdiven tırmanma gücü testi: Bacak gücü yetersizliklerinin değerlendirilmesi için daha çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır (41).

Hem klinik pratikte hem de klinik araştırmalarda sarkopenili bireylerin saptanabilmesi için EWGSOP bir algoritma geliştirmiştir (9). Buna göre 65 yaş üzeri bireylerde sarkopeni taraması için ilk bakılması önerilen kriter “yürüme hızıdır”. Eğer yürüme hızı 0,8 m/sn'den uzun ise sarkopeniyi ekarte etmek için el sıkma gücü testi yapılmalıdır. El sıkma gücü normal ise sarkopeni dışlanabilir. Ancak düşük olması durumunda sarkopeni olabileceği düşünülüp BIA ile kas kütlesi ölçümü ile ileri değerlendirme gerekir. Yürüme hızı düşük ise (<0.8 m/sn) sarkopeni tanısı kas gücü değerlendirilmesi (dinamometre ile el sıkma testi) yapılmadan kas kütlesi ölçümü yapılmalıdır (Şekil 1).



Şekil 1-EWGSOP'nin önerdiği yaşlı hastada sarkopeniye yaklaşım algoritması

2.1.6. Tedavi

- *Egzersiz ve Fiziksel Aktivite*

Sarkopeni tedavisinin temelini egzersiz oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalarda hem direnç hem de aerobik egzersizlerin kas gücü ve fonksiyonunu artırdığı gösterilmiştir. Yarasheski ve ark. yaptığı bir çalışmada, 3 aylık progresif direnç egzersizleri ile kas kütlesinde kadınlarda 1 kg, erkeklerde ise 2.2 kg artış saptanmıştır (42). Fiatarone ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise, direnç egzersizleri ile sadece kas kütlesinde değil, kas gücü ve yürüme hızında da artış saptanmıştır (43). Cochrane derlemesinde (2009) 121 çalışma incelenmiş ve progresif direnç egzersizleri ile kas gücü ve fonksiyonunda (yürüme hızı ve sandalyeden kalkma ölçümlerini kapsayan fiziksel performans parametrelerinde) artış olduğu sonucuna varılmıştır (44).

- *Nütrisyonel Destek Tedavisi*

Yaşlanmayla birlikte malnütrisyon riski artmakta ve diyetle alınan protein miktarı azalmaktadır. Yapılan çalışmalar yaşlılarda 0.8 g/kg/gün protein alımının kas gücünün korunması için yetersiz olduğunu göstermektedir. Bu nedenle optimal sağlık durumu ve kas gücü için protein alımının günlük 1.2-1.3 g/kg'a çıkarılması gerekmektedir. Özellikle zorunlu inaktivite dönemlerinde 1.5 g/kg/gün protein alımı önerilmektedir (45, 46). 10 günlük yatak istirahati boyunca yapılan esansiyel aminoasit (EAA) desteğinin yağsız vücut kitlesi ve kas fonksiyonları üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, kontrol grubuna 0.8 g/kg/gün protein, müdahale grubuna ise 1.4 g/kg/gün protein verilmiş. Kontrol grubunda protein sentezi azalırken, EAA desteği alan grupta protein sentezinin yatak istirahati öncesi durumla benzer olduğunu gösterilmiştir (45). Benzer sonuçlar başka çalışmalarda da gözlemlenmiştir. Kırılgan yaşlı kadınlarda protein alımı 0.87 g/kg/günden 1.23 g/kg/güne artırıldığı zaman total vücut protein sentezinin ve protein dengesinin arttığı saptanmıştır (47). Sağlıklı yaşlı kadınlara yapılan kronik EAA desteğinin kas protein sentezi ve yağsız vücut kitlesini artırdığı görülmektedir (48).

- Hormonal Tedaviler

a. Testosteron / Selektif Androjen Reseptör Modölatörleri(SARM):

Yaşlanmayla birlikte azalan serum testosteron düzeylerinin azalan kas kütlesi, kas gücü, fonksiyonel durum ve azalan kemik dansitesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Fakat testosteron replasmanı ile yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. 207 yaşlı erkek ile yapılan bir çalışmada oral testosteron takviyesi ile yağsız vücut kitlesinde artış saptanırken, kas gücü ve fonksiyonunda değişiklik saptanmamıştır (49). Srinivas – Shankar ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise kırılğan yaşlılarda transdermal testosteron takviyesi ile fiziksel fonksiyonel iyileşme tanımlanmıştır (50). Testosteron replasman tedavisinin sarkopeni açısından çelişkili sonuçları olduğu, ayrıca prostat büyümesi, sıvı retansiyonu, jinekomasti, polisitemi ve uyku apnesi gibi istenmeyen sonuçlara yol açabileceği bilinmektedir (51).

SARM ise kas ve kemik gibi dokularda seçici androjenik etki gösterirken, prostat ve deri gibi organlarda androjen ilişkili yan etki göstermemektedir. Hayvan modellerinde bu ajanların yağsız vücut kitlesi ve kemik dansitesini artırdığı gösterilmiştir. Son zamanlarda 120 sağlıklı yaşlı ile yapılan bir faz 2 çalışmada, enobosarm ile yağsız vücut kitlesinde artış ve doz bağımlı olarak merdiven çıkmada iyileşme saptanmıştır. Ayrıca enobosarm ile insülin direncinde azalma gösterilmiştir (52). Papanicolaou ve ark. yaptığı başka bir faz 2 çalışmada ise bir SARM olan MK-0773 ile plasebo karşılaştırılmış, kas gücünde artış ve fiziksel performans gelişiminde iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (53). Bu ajanlar henüz piyasada mevcut olmayıp ileri çalışmalar gerekmektedir.

b. Östrojen: Yaşlı kadınlarda sarkopeni gelişiminde östrojenin etkisinin bilinmesine rağmen, replasman tedavisi ile kas kompozisyonu ve fonksiyonu üzerine belirgin etki görülmemiştir. Artmış meme kanseri ve kardiyovasküler risklerden dolayı tercih edilmemiştir (54).

c. BH/ Ghrelin Mimetikleri(BH Sekretogogları): BH, kas gelişimi üzerindeki düzenleyici etkisini IGF-1 aracılığıyla göstermektedir. Sağlıklı ve BH eksikliği olmayan yaşlılarda, BH replasmanı ile kas kütlesinde artış olmasına rağmen kas gücünde değişiklik saptanmamıştır. Sıvı retansiyonu, ödem, artralji, insülin

direncinde artış gibi istenmeyen yan etkilere de yol açabildiği için yaşlı sarkopenisinde kullanımı önerilmemektedir (55). Ghrelin, endojen bir büyüme hormonu sekretogogu olup, yapılan çalışmalarda sağlıklı gönüllülerde hiçbir yan etki oluşturmada iştah, gıda alımı ve kilo alımını artırdığı gösterilmiştir. Yapılan bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada; 1 yıl süre ile sağlıklı yaşlı kadın ve erkeklere oral ghrelin mimetik MK – 677 verilmiş. Çalışma sonucunda yağsız vücut kitlesinde 1.6 kg artış saptanırken kas gücü ve fonksiyonunda değişiklik saptanmamıştır (56). BH sekretogogu olan capromorelin ile yapılan başka bir çalışmada ise; yağsız vücut kitlesinde artış saptanırken, 12 ayın sonunda tandem yürüyüş ve merdiven çıkmada da iyileşme gösterilmiştir (57). Bu ajanların sarkopeni tedavisinde etkin ve güvenilir kullanımı için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

d. D vitamini: Düşük vitamin D düzeyleri özellikle tip 2 kas fiberlerinde atrofi ve sarkopeni ile ilişkilidir. Vitamin D replasmanının kas gücünü düzelttiği, düşmeleri azalttığı ve kırıkları önlediği saptanmıştır (58). Bu etkiler özellikle D vitamini düzeyi düşük olanlarda daha anlamlıdır. 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 ekstremitelerde 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 (59).

- Diğer Tedaviler

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACEİ); endotelial fonksiyonda düzelme, antiinflamatuvar etki ve anjiyogenezin düzenlenerek iskelet kası kan akımının düzenlenmesi gibi çeşitli mekanizmalarla iskelet kası fonksiyonu üzerine olumlu etkilerinin olabileceği düşünülmektedir. Gözlemsel çalışmalarda antihipertansif amaçla uzun dönem ACEİ kullananlarda, kas gücündeki ve yürüme hızındaki azalma diğer antihipertansif ajan kullananlara göre daha düşük bulunmuştur (60). Az sayıdaki prospektif çalışmalarda olumlu etkiler gözlenirse de, ACEİ' nin sarkopeni üzerine etkilerini araştıran büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

Potansiyel yeni ajanlar arasında miyostatin antagonistleri (follistatin), PPAR- γ agonistleri ve AICAR (5-aminoimidazol-4-karboksamid-1-beta-4-ribofuranosid) sayılabilir; fakat bu ajanların klinik kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmekte olup veriler yetersizdir.

2.2. OKSİDATİF STRES VE ANTİOKSİDANLAR

Sağlıklı bireylerde normal metabolizma sonucunda oluşan reaktif oksijen radikalleri vücudun savunma mekanizması olan antioksidan sistem ile uzaklaştırılır. Sağlıklı organizmada oksijen radikalleri ile antioksidan savunma mekanizması tam bir denge halinde çalışır. Bu dengenin radikallerin lehine bozulması ile ortaya çıkan duruma ‘oksidatif stres’ denir. Oksidatif stres ateroskleroz, diyabet, kanser, kronik inflamatuvar hastalıklar, santral sinir sistemi bozuklukları gibi patofizyolojik olaylarda, hücre yaşlanmasında ve dolayısıyla hücresel yıkım, hücre hasarı ve hücre ölümünde rol oynayan önemli bir mekanizmadır (61). Serbest radikaller bir çok enzimin katalitik aktivitesi sırasında ortaya çıkabilmektedir. Bu enzimlerden biri de ksantin oksidaz (XO) olup aktivitesi ile hipoksantin ksantine ve ksantin ürik aside dönüşür. Bu dönüşüm sırasında moleküler oksijen kullanılmakta ve bir serbest radikal olan hidrojen peroksit indirgenmektedir. Sonuç olarak XO enzim aktivitesi süperoksit oluşumu ve oksidatif strese neden olmaktadır (62). Malondialdehit (MDA) poliansatüre yağ asit peroksidasyonunun son ana ürünü olup, yüksek toksisiteye sahip aldehit olarak da bilinmekte ve oksidatif stres belirteci olarak kullanılabilmektedir (63).

Serbest radikaller potansiyel olarak toksik olup, serbest radikallerin oluşumunu ve neden oldukları hasarı önleyen sistemler kısaca ‘antioksidanlar’ olarak adlandırılmaktadır (64). Antioksidanlar enzimatik ve non-enzimatik olarak sınıflandırılmakta olup; indirgenmiş glutatyon (GSH), N-asetilsistein, tiyoller, vitamin A, C ve E non-enzimatik antioksidanlardır. Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ise hücresel seviyede etkili olan enzimatik antioksidanlar içerisinde yer almaktadır (65). SOD, süperoksiti hidrojen peroksit dönüştürür; oluşan hidrojen peroksit ise GSH-Px ve katalaz enzimleri tarafından suya dönüştürülerek detoksifiye edilir (66).

2. 3. OKSİDATİF STRES VE SARKOPENİ

Sarkopeninin başlamasını uyaran tetikleyici faktörlerden birisi de oksidatif stres sonucu oluşan reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) birikimidir. ROS genel olarak tüm dokularda oluşan ve mitokondriyal solunum zincirinde üretilen bir üründür (67). ROS ayrıca, iskelet kasında artmış mitokondriyal apoptotik duyarlılıkta görevli TNF-alfa için ikinci haberci olarak işlev görmektedir (68). ROS ana kaynağını mitokondri oluşturmakta olup, hidrojen peroksit ve süperoksit radikalleri dahil, çevreleyen yapılarda ve özellikle savunmasız mitokondriyal DNA(mtDNA)' da oksidatif hasara neden olabilmektedir. ROS aracılı oksidasyon; hatalı proteinler, okside lipidlerin sentezi ve mtDNA mutasyonlarına sebep olarak kas hücrelerinde apoptozisin indüklenmesinin yanı sıra, hücre ve mitokondriyal fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır. Bu süreçler, ROS hasarı birikiminin zamanla yaşla ilişkili mitokondriyal hasara yol açtığı mitokondriyal teoriden sorumlu tutulmaktadır (69).

2.4. OKSİDATİF STRES VE DİYABET

Dişabet günümüzde yaşam şartlarından dolayı tüm dünyada hızla artmakta olan, yüksek mortalite ve morbidite riski taşıyan bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda deneysel olarak dişabet oluşturulan ratlarda ve dişabeti olan hastalarda serbest oksijen radikallerinin, lipid peroksidasyonun önemli derecede arttığı ve oksidatif stresin dişabet etiyolojisi ve ilerlemesinde rolü olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, uzamış oksidatif stres ve antioksidan kapasitede görülen değışikliklerin, dişabetin kronik komplikasyonlarının ortaya çıkışı ile de ilişkili olabileceğı vurgulanmaktadır (70). Artmış mitokondriyal süperoksit anyonunun üretimi, dişabetik hastalarda hipergliseminin uyardığı hasarın başlangıcını oluşturmaktadır (71). Hücre ve dokulardaki antioksidan defans mekanizması ROS üretimini engellemektedir. Hiperglisemi süresince antioksidan enzimlerin glikasyonu hücresel defans mekanizmasını bozmakta, oksidatif stresin gelişmesine öncülük etmekte ve dişabet komplikasyonlarının oluşumuna ve ilerlemesine katkıda bulunmaktadır (72).

Diyabette hiperglisemiye bağlı ROS üretimi üç ana mekanizma ile gerçekleşmektedir. Bunlardan birincisi glikozun otooksidasyonu ve oksijen üretimi olup, burada bir geçiş elementinin varlığında glukoz reaktif ketoaldehitlere ve oksijen anyonuna çevrilir. Hiperglisemi varlığında oksijen radikali üretimi bu yolla artar. Mitokondriyal solunum zinciri başlıca hücre içi ROS üretim kaynağıdır ve yapılan çalışmalar diyabetteki patolojilerin birçoğunun artmış mitokondriyal ROS üretimi ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (73, 74).

Diyabet ve ROS üretimi arasındaki ikinci mekanizma, proteinlerin glikozilasyonu ve ileri glikasyon son ürünleri (AGE) oluşumudur. Proteinler yüksek glikoz konsantrasyonu ile karşılaştıklarında nonenzimatik kontrolsüz glikolizasyon reaksiyonları meydana gelir. Glikolizasyona uğramış protein, moleküler oksijene bir elektron vererek serbest oksijen radikali oluşumuna neden olur (75). AGE' ler ise kompleks biyokimyasal mekanizmalarla serbest radikal üretimine yol açar. AGE' lerin ayrıca proteinlerin yapı ve fonksiyonlarını değiştirebilme, AGE reseptörleri yoluyla oksidatif stresi indükleyebilme, NF- kB gibi redoks duyarlı transkripsiyon faktörlerini aktive etme ve adezyon moleküllerinin ekspresyonlarını artırabilme etkisi vardır (76).

Hiperglisemi aracılı ROS üretiminde üçüncü mekanizma ise poliol yoludur. Hiperglisemi poliol yolu ile sorbitol üretimine neden olur. Bu yolda bulunan aldoz redüktaz enziminin aktivasyonu için nikotinamid adenin dinükleotid fosfat hidrojen (NADPH) kullanılır ve bunun sonucunda hücre içi NADPH tüketilir. NADPH ise okside glutatyonun redükte forma çevrilebilmesi ve nitrik oksit sentezi için gereklidir. Redükte glutatyon antioksidan sistem için kritik bir öneme sahip olup bu durum antioksidan kapasitenin sınırlanması anlamına gelmektedir (77).

Diyabette diğer bir oksidatif stres kaynağı ise lipid peroksidasyonudur. Diyabet bozulmuş lipid profili ile ilişkili olup, lipidler serbest radikal hasarına en hassas moleküllerdir. Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünlerini oluştururlar (78). MDA poliansatüre yağ asit peroksidasyonunun ana ürünü olup, yüksek toksisiteye sahip bir aldehit olarak bilinmekte ve lipid peroksidasyonu için kabul edilmiş genel bir biyobelirteçtir (63).

2.5. SARKOPENİ VE DİYABET

Diyabetik bireyler hızlanmış yaşlanma sürecine eğilimli olup, diyabetik olmayan bireylere göre de fiziksel fonksiyonelliklerinde azalma eğilimi vardır. Bu fiziksel fonksiyonel bozulma kas fonksiyonunda azalma ile ilişkilidir. Diyabette kas kütlesi kaybı ve kas gücündeki azalma çeşitli faktörlerle ilişkilidir (3).

Diyabet, periferik nöropati ve motor son plaklarda azalma ile ilişkilidir (79). Motor son plaklar, kas kütlesinin devam ettirilmesinde ve kas fonksiyonunun koordinasyonunda önemli bir rol oynar. Kas fonksiyonunun kaybının patogeneğinde, son plakların kaybı önemli bir rol oynar.

Anabolik hormonlar hücredeki fosfotidil-inozitol-3-kinaz (PI3K) protein kinaz sistemini aktive ederek kas kütlesinin devam ettirilmesinde rol oynar (80). İnsülin direnci bu yolun aktivitesini azaltmaktadır. BH, protein sentezinin artırılması ve katabolizmasının azaltılmasında ana faktör olan IGF-1' i artırmaktadır. IGF-1' in bir gen eklenerek oluşturulmuş varyantı 'mekanogrowth faktör' satellit hücrelerin uyarılması ve motor ünitelerin tamirinde önemli bir rol oynamaktadır (81).

Testosteron ve DHEAS her ikisi de kas gücü ve kütlesi ile ilişkilidir. Diyabetik ve yaşlı bireylerde testosteronun düşük seviyeleri kas kütlesi ve gücünün kaybında önemli rol oynamaktadır. Protein sentezindeki direkt etkilerinin yanı sıra testosteron, kök hücrelerini satellit hücre üretimi ve adiposit üretimini inhibe etmesi için uyarmaktadır (3).

Kas hücrelerinde proteolizisin ve apoptozisin stimüle edilmesinde TNF-alfa ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler önemli rol oynamaktadır. Kas kütlesi, gücü ve fonksiyonel durumu ile IL-6 arasında güçlü bir bağlantı vardır (82, 83). Diyabetik bireylerde artmış sitokin düzeyleri, sarkopeni gelişiminde sitokinlerin önemli bir rol oynadığını desteklemektedir (84).

Diyabetiklerde diğer bir sarkopeni nedeni diyabetik nefropatiye bağlı proteinden kısıtlı beslenme olup, kas kütlesinin devam ettirilmesinde yeterli protein alımı gereklidir (3).

Diyabette, hücrelerde lipozomal hasar ve apoptozise neden olan oksidatif metabolizma ürünleri artmıştır. Artmış oksidatif metabolizma ürünleri kas hücrelerinde de hasara sebep olarak sarkopeni etyopatogenezinde rol oynamaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Hasta Seçimi

Bu çalışma kesitsel olarak vaka-kontrol grubu şeklinde planlanmıştır. Çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı Polikliniği' ne herhangi bir nedenle başvuran 65 yaş üzeri, tip 2 DM tanısı olan ve beden kitle indeksi (BKİ) 30kg/m^2 altında olan hastalar etik kurul onayı alınarak dahil edildi. Yaşlılar EWGSOP önerilerine göre değerlendirilerek sarkopenisi saptanan hastalar vaka grubuna, sarkopenisi olmayan, yaş ve cinsiyet olarak benzer özelliklere sahip tip 2 DM olan hastalar kontrol grubuna alındı. Çalışmaya 30 vaka grubu ve 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 60 hasta dahil edildi. Tüm hastaların çalışma öncesi yazılı onamları alındı.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), konjestif kalp yetmezliği (KKY), kronik böbrek yetmezliği (KBY), kronik karaciğer hastalığı gibi kronik hastalığı olup dekompanse olanlar; akut miyokard infarktüsü, akut serebrovasküler olay geçirenler; aktif enfeksiyonu, aktif malignitesi ve malnütrisiyonu olanlar; immobil hastalar, obezitesi olanlar, antioksidan etkileri olan ilaç kullananlar, vücudunda biyoimpedans analiz sonuçlarını etkileyebilecek metal bir protezi(kalp pili, metal kalp kapağı, diz protezi vs) bulunan veya ekstremitte amputasyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Geriatrik Değerlendirme ve Testler

Çalışmaya alınan tüm hastaların çok yönlü geriatrik değerlendirme kapsamında demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, diyabet tanı süreleri, kullandığı ilaçlar, son 1 yıl içerisindeki düşme öyküleri ayrıntılı olarak sorgulandı. Öğrenim düzeyi okumamış ve ilkokul terk olanlar için eğitimsiz, en az ilkokul mezunu olmak üzere ortaöğretim, lise veya üniversite mezunu olanlar için eğitimli olarak değerlendirildi. Yine çok yönlü geriatrik değerlendirme kapsamında günlük yaşam aktivitelerini değerlendirmek amacıyla Katz günlük yaşam aktivite indeksi(GYAI) kullanıldı (Ek 1). Bu ölçekte banyo, giyinme, yemek yeme, tuvalet, transfer ve kontinans olmak üzere altı parametre değerlendirilmektedir. Bireyin bu parametreleri yardımıyla veya

kendi başına gerçekleştirmesine göre bağımlılık derecesi belirlenir (85). Enstrümental GYAI'ni değerlendirme amacıyla Lawton – Brody Skalası kullanıldı (Ek 2). Bu skalada telefonu kullanabilme, yemek hazırlama, alışveriş, günlük ev işlerini yapabilme, ilaçlarını kullanabilme, ulaşım araçlarını kullanabilme, çamaşır yıkama ve mali işleri idare ile ilgili sekiz soru sorulmaktadır (86, 87).

Hastaların kognitif fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla Mini Mental Durum Değerlendirme(MMSE) testi kullanıldı (Ek 3). Bu testte oryantasyon, kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma, hatırlama, lisan ve şekil kopyalama gibi kognitif fonksiyonlarla ilişkili yetileri değerlendirildi (88). Hastaların psikolojik durumları geriatrik depresyon skalası (GDS) ile değerlendirildi (Ek 4). Bu ölçek 30 sorudan oluşan, yaşlıların kolayca işaretleyebileceği, *evet* veya *hayır* olarak yanıtlayabileceği şekilde hazırlanmıştır (89). Ölçeğin puanlamasında depresyon lehine verilen her yanıt için 1 puan, diğer yanıt için 0 puan verilmekte ve sonuçta toplam puan depresyon puanı olarak kabul edilmektedir. Ölçeğin puanlaması; 0-10 puan *depresyon yok*, 11-13 puan *olası depresyon*, 14 ve üzeri puan *kesin depresyon* şeklinde değerlendirilmiştir. GDS ve klinik değerlendirme ile depresyon tanısı koyulmuştur. Beslenme durumunu değerlendirmek amacıyla Kısa Beslenme Değerlendirme Formu (MNA-SF) uygulandı (Ek 5). Bu teste göre 12-14 puan *normal nütrisyon*, 8-11 puan *malnütrisyon açısından riskli*, 0-7 puan *malnütrisyon* olarak değerlendirildi (90, 91).

3.3. Antropometrik Ölçümler ve Sarkopeni Değerlendirilmesi

Tüm hastaların antropometrik olarak boy uzunluğu, vücut ağırlığı, BKİ, bel çevresi, baldır çevresi, kalça çevresi ve üst-orta kol çevresi ölçümleri yapıldı. EWGSOP önerilerine göre sarkopeni değerlendirilmesi amacıyla 4 metrelik mesafede hastaların yürüme hızı ölçüldü. Yine EWGSOP önerilerine göre kas gücünü değerlendirmek amacıyla her bireye Takei marka dijital el dinamometresi ile el sıkma gücü testi yapıldı. Dominant elden iki ölçüm yapılarak her hasta için en yüksek değer kaydedildi. Kas kütlesi ölçümü Quadscan 4000 (Bodystat, PO box 50, Douglas, Isle of Man, IM99 IDQ, British Isles) marka biyoimpedans cihazı kullanılarak yapıldı. Ölçümler, hastaların mesaneleri boş, üzerlerinde hiçbir metal eşya bulunmadan supin pozisyonda yatırılarak ve elektrodlar sağ el ve ayak bileği

üzerine yapıştırılarak yapıldı. Ölçüm sonrası biyoimpedans cihazından alınan verilerden frekans 50 kHz (BIA resistans) Jannsen ve ark. çalışmasında tanımlanan denklemde kullanılarak kas kütlesi hesaplandı (20).

$$\begin{aligned} \text{İskelet kas kütlesi} = & [\text{boy}^2(\text{cm}) / \text{BIA resistans}(\Omega) \times 0,401] \\ & + [\text{cinsiyet} \times 0,825] + [\text{yaş}(\text{yıl}) \times -0,071] + 5,102 \end{aligned}$$

(cinsiyet için kadın = 0, erkek = 1)

İskelet kas kütlesi hesaplandıktan sonra sarkopeni tanısı için gerekli kas kütlesi hesabı aşağıdaki denklem kullanılarak yapıldı.

$$\text{Kas kütlesi} = \text{İskelet kas kütlesi} / \text{boy}^2 (\text{m}^2)$$

Bu formülden elde edilen sonuçlarda erkekler için 8.87 kg/m² altı, kadınlar için 6,42 kg/m² altı sarkopenik kabul edildi (9).

Çalışmada biyoimpedans cihazın verilerinden elde edilen yağ kütlesi, faz açısı, hastalık belirteci ve nütrisyon indeksi parametreleri de her vaka için ayrıca değerlendirildi. BIA verilerinden elde edilen hastalık belirteci (illness marker-impedans oranı) 200 kHz ile 5 kHz arasındaki impedans ölçüm oranı olarak tanımlanmaktadır. 200 kHz hücre membranını geçmeye yetecek kadar güçlü olup, 200 kHz’ de total vücut suyu ölçülebilmektedir. 5 kHz’ de ise membran geçilemez ve bu durumda sadece hücre dışı sıvı ölçülebilir. Sağlıklı hücrelerde 5 kHz ve 200 kHz arasındaki impedans varyansı en büyüktür. Bu oranın bire yakın olması zayıf hücre sağlığı ve aşırı sıvı yüklenmesini göstermektedir (92). BIA vücuda hissedilmeyecek düzeyde verilen akımdaki voltaj değişikliklerini kaydederek vücudun bölümlerindeki reaktans ve rezistansı ölçmektedir. Bu ölçüm sırasındaki faz kaymalarını ortaya koyan ve reaktansın rezistansa oranını açısal olarak veren gösterge ise faz açısı olarak adlandırılmaktadır. Faz açısı insan vücudundaki sıvı ve hücre membranlarının katkılarını yansıtmakta ve vücut hücre kütlesi ile birlikte beslenme durumunun bir göstergesi olduğu düşünülmektedir (93).

3.4. Laboratuvar İncelemeleri

Laboratuvar incelemelerinde açlık kan şekeri (AKŞ), kreatinin, kalsiyum, ürik asit, albumin, total protein, Gama Glutamil Transferaz (GGT), glikolize hemoglobin

(HbA1c), vitamin D, lipid profili, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) düzeyi, hemoglobin, trombosit ve beyaz küre sayıları değerlendirildi. Kreatinin değerleri rutin olarak bakılan hastaların MDRD (*modified diet renal disease*) formülüne göre Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) hesaplandı.

Oksidatif stres ve antioksidan durumu değerlendirme amaçlı plazmada MDA, GSH-Px ölçümü; eritrositlerde MDA, GSH-Px, SOD, katalaz ve XO ölçümleri yapıldı. Bu ölçümler için farklı tam kan tüpüne alınan kan örnekleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda plazmaları ve eritrositleri ayrıldıktan sonra -80 °C' de dondurularak saklandı. Çalışma günü tüm saklanan örneklerdeki eritrositler hemoliz edildi ve elde edilen eritrosit hemolizatlarında ve plazmada oksidan ve antioksidan parametreler çalışıldı. MDA düzeyi ve XO enzim aktivitesi oksidan parametreler olarak; SOD, GSH-Px ve katalaz enzim aktiviteleri antioksidan parametreler olarak aşağıda belirtilen yöntemler kullanılarak çalışıldı.

MDA düzeyi ölçümü, MDA ile tiyobarbiturik asitin oluşturduğu pembe renkli kompleksin 532 nm dalga boyunda verdiği absorbansın spektrofotometrik olarak ölçülmesine dayanan yöntemle yapıldı (94). SOD enzim aktivitesinin ölçümünde, temeli ksantin-ksantin oksidaz sistemi tarafından oluşturulan süperoksit radikalının SOD enziminin ortadan kaldırılamadığında reaksiyon ortamında bulunan nitroblue tetrazolium (NBT) bileşiğinin indirgenmesi esasına dayanan yöntem kullanıldı (95). GSH-Px enzim aktivitesi ölçümünde kullanılan spektrofotometrik yöntem, GSH ile hidrojen peroksitin (H_2O_2) GSH-Px enziminin etkisiyle su ve GSSG'e (yükseltgenmiş glutatyon) dönüşümünü izleyen basamakta, GSH redüktaz enziminin NADPH oksidasyonunu oluşan GSSG miktarına bağlı olarak gerçekleştirmesi temeline dayanmaktadır (96). Katalaz aktivitesi, H_2O_2 ' in 240 nm dalga boyunda verdiği absorbans değerinin katalaz enziminin katalizlediği reaksiyon sırasında azalma göstermesi ve bu azalmanın spektrofotometrik olarak izlenmesi temeline dayanan yöntem kullanılarak çalışıldı (97). XO enzim aktivitesi ölçümünde ksantinden ürik asit oluşumunun 293 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi temeline dayanan yöntem kullanıldı (98).

3.5. İstatistiksel Yöntemler

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student’s T Testi uygulandı. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için ise; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Çok değişkenli analizde, önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sarkopeni durumunu öngörmede bağımsız prediktörleri Lojistik Regresyon analizi kullanılarak incelendi. Model uyumu için Hosmer-Lemeshow testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.6. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 04-175-15 karar numarası ile 09/ 03/ 2015 tarihinde onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Araştırma kapsamında toplam 60 hasta incelendi. İncelenen hastaların yaş ortalaması $78,33 \pm 5,99$ (min:66-maks:94) yıl olup %63,3'ü kadın, %36,7'si erkekti.

Araştırma kapsamında incelenen 60 hastanın 30'u (%50,0) EWGSOP önerilerine göre sarkopeni tanısı alan tip 2 DM olan hastalardan oluşuyordu ve “vaka grubu” olarak adlandırıldı. Geriye kalan 30'u (%50,0) ise tip 2 DM olan sarkopeni tanısı almayan, yaş ve cinsiyet olarak vaka grubuna benzer özelliklerdeki hastalardan oluşuyordu ve “kontrol grubu” olarak adlandırıldı. Vaka ve kontrol grupları çalışma grupları olarak kabul edildi.

Çalışma gruplarının bazı tanımlayıcı ve klinik özellikleri Tablo 4.1'de sunulmuştur.

Vaka ve kontrol grupları arasında demans ve kardiyovasküler hastalık bulunma durumu ve kullanılan ilaç sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Vaka grubunda yer alan hastalar içinde demansı ve kardiyovasküler sistem hastalığı olanların yüzdesi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p=0.003$, $p=0.018$). Ayrıca vaka grubunda yer alan hastaların kullandıkları ilaç sayısı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.028$) (Tablo 4.1).

Diğer taraftan çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet, öğrenim düzeyi, demans ve kardiyovasküler sistem hastalığı dışındaki eşlik eden hastalıkların bulunma durumu ve son bir yıl içinde düşme hikayesi bulunma durumu ile DM süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışma Grupları Arasında Bazı Tanımlayıcı ve Klinik Özelliklerin Dağılımı

	Vaka (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Yaş (yıl), $\bar{X} \pm S$	79,60 $\pm$ 5,95	77,07 $\pm$ 5,85	0,102 ^a
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	19 (63,3)	19 (63,3)	1,000
Erkek	11 (36,7)	11 (36,7)	
Öğrenim Düzeyi, n (%)			
Eğitimsiz	12 (40,0)	13 (43,3)	0,793
Eğitimli	18 (60,0)	17 (56,7)	
Eşlik Eden Hastalık Varlığı, n (%)	28 (93,3)	28 (93,3)	1,000
Eşlik Eden Hastalıklar, n (%)			
Hipertansiyon	22 (73,3)	24 (80,0)	0,542
KVS Hastalığı	17 (56,7)	8 (26,7)	0,018
Hiperlipidemi	13 (43,3)	9 (30,0)	0,284
Osteoporoz	12 (40,0)	9 (30,0)	0,417
Depresyon	4 (13,3)	3 (10,0)	1,000
Demans	10 (33,3)	1 (3,3)	0,003
DM Süresi (yıl), medyan (min-maks)	10 (2-35)	11 (2-45)	0,789 ^c
Kullanılan İlaç Sayısı, medyan (min-maks)	6,5 (1-13)	4,5 (2-11)	0,028^c
Düşme hikayesi olan hasta sayısı (son 1 yıl içinde), n (%)	12 (40,0)	10 (33,3)	0,592

$\bar{X}$: Ortalama; S: Standart sapma; n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; SVO: Serebrovasküler olay; KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı; a:Student's T Testi; b:Fisher'in Kesin Testi; c:Mann-Whitney U Testi

Çalışma grupları arasında antropometrik ölçümler, yürüme hızları, dinamometre ile el sıkma gücü, kas ve yağ kütlesi, faz açısı, nütrisyon indeksi ve hastalık belirteci değerlerinin dağılımı Tablo 4.2'de sunulmuştur.

Vaka ve kontrol grupları arasında vücut ağırlığı, BKİ, bel ve baldır çevresi, üst-orta kol çevresi, kas kütlesi, yürüme hızı, faz açısı ve hastalık belirteci değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$). Vaka grubunda yer alan hastaların vücut ağırlığı, BKİ, bel ve baldır çevresi, üst-orta kol çevresi, kas kütlesi,

yürüme hızı ve faz açısı değeri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük iken, hastalık belirteci değeri anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.2).

Diğer taraftan vaka ve kontrol grubunda yer alan hastaların boy uzunluğu, kalça çevresi, yağ kütlesi ve nütrisyon indeksi benzerdi (Tablo 4.2). Dinamometre ile el sıkma gücü ölçümleri vaka grubunda, kontrol grubuna göre daha düşüktü (sırasıyla; 16.11±7.24 kg, 19.28±6.13 kg). Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.073).

Tablo 4.2. Çalışma Grupları Arasında Antropometrik Ölçümler ile Yürüme Hızının, Dinamometre ile Kas Gücünün, Kas ve Yağ Kütlesinin, Faz Açısı, Nütrisyon İndeksi ve Hastalık Belirteci Değerlerinin Dağılımı

	Vaka (n=30)	Kontrol (n=30)	p*
	$\bar{X} \pm S$	$\bar{X} \pm S$	
Boy Uzunluğu (cm)	155,90±8,94	157,33±8,40	0,525
Vücut Ağırlığı (kg)	59,39±9,53	66,84±7,89	0,002
BKİ (kg/m ²)	24,43±3,36	27,01±2,56	0,001
Bel Çevresi (cm)	90,93±9,30	97,00±9,14	0,013
Baldır Çevresi (cm)	29,70±2,37	34,12±2,94	<0,001
Kalça Çevresi (cm)	98,33±8,74	102,50±8,17	0,061
Üst-Orta Kol Çevresi (cm)	25,12±2,18	27,65±3,05	<0,001
Kas Kütlesi (kg/m ²)	7,09±1,11	9,01±1,52	<0,001
El Sıkma Gücü (kg)	16,11±7,24	19,28±6,13	0,073
Yürüme Hızı (m/s)	0,434±0,200	0,639±0,189	<0,001
Yağ Kütlesi(kg)	23,02±5,84	23,50±6,13	0,757
Faz Açısı	4,35±1,14	4,91±0,88	0,035
Nütrisyon İndeksi	0,48±0,03	0,47±0,02	0,256
Hastalık Belirteci	0,88±0,10	0,84±0,03	0,016

$\bar{X}$: Ortalama; S: Standart sapma; n: Hasta sayısı; BKİ: Beden kitle indeksi; *Student's T Testi

Çalışma grupları arasında Katz ile Lawton ve Brody'nin GYAI, MMSE, GDS ve MNA-SF skorlarının dağılımı Tablo 4.3'te sunulmuştur.

Vaka ve kontrol grubunda yer alan hastalar arasında Katz ile Lawton ve Brody'nin GYAİ ve MMSE skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.001$, $p<0.001$). Vaka grubunda yer alan hastaların Katz ile Lawton ve Brody'nin GYAİ ve MMSE skorları, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (Tablo 4.3).

Diğer taraftan vaka ve kontrol gruplarında yer alan hastaların GDS ve MNA-SF skorları benzerdi (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Çalışma Grupları Arasında Katz ile Lawton ve Brody'nin Günlük Yaşam Aktiviteleri İndeksi, Mini Mental Test, Geriatrik Depresyon Skalası ve Kısa Beslenme Değerlendirme Formu Skorlarının Dağılımı

	Vaka (n=30)	Kontrol (n=30)	p*
	Medyan (min-maks)	Medyan (min- maks)	
Katz'ın GYAİ, medyan (min-maks)	4 (0-9)	6 (0-6)	0,002
Lawton ve Brody'nin GYAİ, medyan (min-maks)	5 (0-17)	14 (0-17)	0,001
MMSE, medyan (min-maks)	18,5 (0-30)	27 (14-30)	<0,001
GDS, medyan (min-maks)	4,5 (0-14)	4 (0-25)	0,435
MNA-SF, medyan (min-maks)	12 (8-14)	13 (10-14)	0,085

n: Hasta sayısı; GYAİ: Günlük yaşam aktiviteleri indeksi; MMSE: Mini mental durum değerlendirme testi; GDS: Geriatrik depresyon skalası; MNA-SF: Kısa beslenme değerlendirme formu; *Mann-Whitney U Testi; a:Fisher'in Kesin Testi

Çalışma grupları arasındaki laboratuvar değerlerinin dağılımı Tablo 4.4'te sunulmuştur.

Vaka ve kontrol grubunda yer alan hastalar arasında ESH ve CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p=0.004$, $p=0.021$). Vaka grubunda yer alan hastaların ESH ve CRP değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (Tablo 4.4).

Vaka ve kontrol grubunda yer alan hastaların beyaz küre, trombosit ve hemoglobin değerleri ile AKŞ, kreatinin, GFH, ürik asit, kalsiyum, total protein, albümin, GGT, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid, HbA1c ve 25-OH vitamin D değerleri benzerdi (Tablo 4.4).



Tablo 4.4. Çalışma Grupları Arasındaki Laboratuvar Değerlerinin Dağılımı

	Vaka (n=30)	Kontrol (n=30)	p*
Beyaz Küre (/µL), medyan (min-maks)	7600 (5500-34000)	7550 (4600-10700)	0,455
Trombosit (/µL), medyan (min-maks)	245000 (113000-494000)	240000 (141000-379000)	0,888
Hemoglobin (g/dL), $\bar{X} \pm S$	12,52±1,63	12,76±1,18	0,522 ^a
AKŞ (mg/dL), medyan (min-maks)	120 (75-384)	124 (84-339)	0,807
Kreatinin (mg/dL), medyan (min-maks)	0,90 (0,51-2,30)	0,80 (0,46-1,56)	0,181
GFH, medyan (min-maks)	70,0 (21,8-123,0)	79,0 (34,9-141,5)	0,119
Ürik Asit, $\bar{X} \pm S$	5,99±1,82	5,66±1,82	0,476 ^a
Kalsiyum (mg/dL), $\bar{X} \pm S$	9,35±0,61	9,29±0,50	0,695 ^a
Total Protein, (g/dL) medyan (min-maks)	7,0 (5,5-8,0)	7,0 (4,9-8,0)	0,568
GGT (U/L), medyan (min-maks)	18,5 (10-265)	18 (8-106)	0,745
Albümin (g/dL), medyan (min-maks)	4,1 (2,7-4,6)	4,2 (3,0-4,6)	0,123
Total Kolesterol, (mg/dL), medyan (min-maks)	178 (112-291)	177 (110-253)	0,605
HDL (mg/dL), medyan (min-maks)	44 (25-88)	18,5 (24-76)	0,261
LDL (mg/dL), medyan (min-maks)	99,5 (63-198)	106,5 (46-160)	0,451
Trigliserid (mg/dL), medyan (min-maks)	147 (57-345)	113 (52-291)	0,723
HbA1c (%), medyan (min-maks)	6,8 (5,4-14,9)	6,7 (5,3-12,7)	0,706
25-OH Vit-D (ng/ml), medyan (min-maks)	16,6 (5,5-76,0)	15,3 (3,4-67,0)	0,918
ESH,(mm/h) medyan (min-maks)	29,5 (4-91)	17 (1-59)	0,004
CRP,(mg/dl) medyan (min-maks)	4,7 (0,1-29,5)	2,2 (0,1-18,4)	0,021

$\bar{X}$: Ortalama; S: Standart sapma; n: Hasta sayısı; *Mann-Whitney U Testi; ^aStudent's T Testi

Çalışma grupları arasında oksidatif stres parametrelerinin ve antioksidan durumun dağılımı Tablo 4.5'te sunulmuştur.

Vaka ve kontrol grubunda yer alan hastalar arasında plazma GSH-Px ve plazma XO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p=0.003$, $p=0.006$). Vaka grubunda yer alan hastaların plazma GSH-Px değerleri kontrol grubunda anlamlı olarak düşük iken, plazma XO değerleri anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.5).

Diğer taraftan vaka ve kontrol grupları arasında plazma MDA, eritrosit katalaz, eritrosit GSH-Px, eritrosit MDA ve eritrosit SOD değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Çalışma Grupları Arasında Oksidatif Stres Parametrelerinin ve Antioksidan Durumun Dağılımı

	Vaka (n=30)	Kontrol (n=30)	p*
Plazma MDA# , medyan (min-maks)	9,52 (0,56-29,68)	9,96 (1,21-30,81)	0,515
Plazma GSH-Px , medyan (min-maks)	0,154 (0,101-0,274)	0,204 (0,120-0,312)	0,003
Eritrosit Katalaz , $\bar{X} \pm S$	44139,6 $\pm$ 9576,3	48812,2 $\pm$ 10021,7	0,070 ^a
Eritrosit GSH-Px (%) , $\bar{X} \pm S$	12,67 $\pm$ 2,03	13,48 $\pm$ 1,48	0,083 ^a
Plazma XO , medyan (min-maks)	0,406 (0,225-0,775)	0,312 (0,112-0,712)	0,006
Eritrosit MDA , $\bar{X} \pm S$	906,10 $\pm$ 330,58	950,60 $\pm$ 293,06	0,583 ^a
Eritrosit SOD , $\bar{X} \pm S$	256,78 $\pm$ 120,70	287,07 $\pm$ 124,92	0,343 ^a

$\bar{X}$: Ortalama; S: Standart sapma; n: Hasta sayısı; MDA: Malondiladehit; GSH-Px: Glutasyon peroksidaz; XO: Ksantin oksidaz; SOD: Süperoksit dizmutaz *Mann-Whitney U Testi; a: Student's T Testi; #: $n_{vaka}=24$, $n_{kontrol}=26$

Daha önce yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu elde edilen olası etkenlerin, sarkopeniyi öngörmedeki bağımsız etkisi çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi ve sonuçlar Tablo 4.6'da sunuldu.

Analiz aşamasında sarkopeni durumu bağımlı değişken olarak, kardiyovasküler hastalık ve demans olması durumu ile kullanılan ilaç sayısı, BKİ,

plazma GSH-Px ve XO değişkenleri bağımsız değişken olarak analize dahil edildi. Buna göre; demans ve BKİ'nin sarkopeniyi öngörmede bağımsız faktörler olduğu (Sırasıyla OR: 14.525 (%95 GA 1.15-183.42), 0.679 (%95 GA 0.510-0.904), diğer bağımsız değişkenlerin ise olmadığı saptandı. BKİ değerindeki artış sarkopeni riskini azaltırken, demansın olması sarkopeni riskini 14,5 (1,2-183,4) kat artırıyordu (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Bazı Olası Faktörlerin Sarkopeniyi Öngörmedeki Bağımsız Etkisi (Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi)

(n=60)	OR	%95 GA	p
Kardiyovasküler Hastalık			
Yok		<i>Referans</i>	
Var	0,841	0,156-4,533	0,841
Demans			
Yok		<i>Referans</i>	
Var	14,525	1,150-183,420	0,039
Kullanılan İlaç Sayısı	1,260	0,925-1,717	0,143
BKİ	0,679	0,510-0,904	0,008
Plazma GSH-Px	12,486	0,020-176,812	0,792
Plazma XO	32,381	0,319-328,297	0,102

OR: Odds ratio, GA: Güven aralığı

BKİ: Beden kitle indeksi, GSH-Px: Glutasyon peroksidaz, XO:Ksantin oksidaz

5. TARTIŞMA

Tip 2 DM, ortalama insan ömrü uzadıkça sıklığı giderek artan mikro ve makrovasküler komplikasyonlarla seyreden metabolik bir hastalıktır. National Health and Examination Survey (NHANES) çalışmasının sonuçlarına göre yaşla birlikte tip 2 DM prevelansı artmakta ve 60 – 74 yaşları arasında pik yapmaktadır (99). Kore Sarkopenik Obezite çalışmasında, sarkopeninin yaşlı diyabetik bireylerde daha sık olduğu gösterilmiştir (100). Park ve ark. tip 2 DM’u olan yaşlı bireylerde yaptıkları çalışmalarında iskelet kas kütlesinde kayıplar olduğunu bulmuşlardır (17). Hem Tip2 DM, hem de sarkopeni sıklığı yaşlılık döneminde belirgin olarak artarken, aynı zamanda diyabetik yaşlılarda sarkopeni gelişimi de daha fazladır (3). Çalışmamıza sarkopenisi olan ve sarkopenisi olmayan 60 geriatric yaş grubu diyabetik hasta alınarak, oksidatif stres ve antioksidan durum incelendi ve sarkopeni ile ilişkisi değerlendirildi. Bizim bilgilerimize göre bu çalışma diyabetik ve yaşlı sarkopeniklerde oksidan ve antioksidan durumun araştırıldığı ilk çalışmadır. Bu nedenle elde edilen veriler bu konuda ileride yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır.

Çalışmamızda oksidatif stres parametrelerinden plazma ve eritrositlerde MDA, plazmada XO; antioksidan parametrelerden ise plazma ve eritrositlerde GSH-Px, eritrositlerde katalaz ve SOD düzeyleri incelendi. Vaka ve kontrol grubunda yer alan hastalar arasında plazma GSH-Px ve plazma XO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,006$). Vaka grubunda yer alan hastaların plazma GSH-Px değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük iken, plazma XO değerleri anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.5). Literatürde sarkopeni ve oksidatif stres ilişkisini inceleyen çalışmalara baktığımızda; sarkopenik kasta oksidatif stres göstergesi olan XO aktivitesinde artış görülmektedir. Ryan ve ark. tarafından genç ve yaşlı farelerde yapılan çalışmada yaşlı farelerde gastrokinemius kasında %65 daha fazla XO aktivitesi saptanmıştır (101). Lambertucci ve ark. tarafından genç ve yaşlı ratlarda yapılan başka bir çalışmada da yaşlanma ile birlikte soleus kas XO aktivitesinde %35 artış saptanmıştır (102). Yine Hofer ve ark.’nın ratlarda yaptığı çalışmada yukarıdaki çalışma sonuçlarıyla benzer şekilde yaşlı ratlarda gastrokinemius kasında XO aktivite değeri yüksek bulunmuştur (103).

Sonuç olarak bu çalışmalarda artmış XO aktivitesi; oksidatif hasarda artış, kas gücü ve kütlesinde azalma ve maksimum aerobik hızda azalma ile ilişkili saptanmıştır (101-103). Literatüre bakıldığında sarkopeni ve oksidatif stresin araştırıldığı çalışmaların genellikle hayvan çalışmaları olduğu görülmekte, bizim bilgilerinize göre periferik kanda ve insanda XO aktivitesi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu yönden bakıldığında çalışmamız gelecek çalışmalar için literatüre katkı sağlaması yönünden önem arz etmektedir.

Çalışmamızda anlamlı sonuç elde ettiğimiz diğer bir önemli bulgu, antioksidan parametrelerden GSH-Px düzeyinin diyabetik sarkopeniklerde daha düşük bulunmasıdır. Ji ve ark. yaptığı bir çalışmada yaşlı ratlarda GSH-Px aktivitesinde kas sitozolünde 2 kat, kas mitokondrisinde ise %47 artış saptanmıştır (104). Kumaran ve ark.'ları yaşlı ratlarda iskelet kasında GSH-Px aktivitesini genç ratlara göre anlamlı olarak azalmış olarak saptamışlardır (105). Ryan ve ark.'nın genç ve yaşlı ratlarda kas doku örneklerinde GSH-Px aktivitesini inceledikleri başka bir çalışmada ise iki grup arasında fark gösterilememiştir (106). Literatürde ratlarla yapılan çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiş olup insanlar üzerinde yapılan çalışmalar ise az sayıdadır. Pansarasa ve ark.'nın yaptığı insan çalışmasında iskelet kasında yaşlanma ile birlikte kas GSH-Px aktivitesinde değişiklik saptanmamıştır (107). Yine Marzani ve ark. 18 – 90 yaş arası insanlarda rektus abdominis ve vastus lateralis kaslarında GSH-Px aktivitesini değerlendirdikleri çalışmalarında, yaşla GSH-Px aktivitesinde değişiklik saptanmamıştır. Bu çalışmada yaşla birlikte kaslarda tip 2 fibrillerde azalma görülmüştür (108). GSH-Px aktivitesi ile ilgili bugüne kadar yapılan çalışmalar ratlarda ve insanlarda kas dokusu üzerinde yapılmış olup, insanlarda periferik kanda GSH-Px düzeyinin değerlendirildiği ilk çalışma olması açısından çalışmamız önem kazanmaktadır. Literatüre bakıldığında yaşlılar ve sarkopenisi bulunanlarda GSH-Px düzeyleri ile çok farklı sonuçların olduğu görülmektedir. Bu nedenle bu konuyla ilgili daha çok sayıda çalışma yapılmasına gereksinim vardır.

Diyabetin süresi ve kötü glisemik kontrol ile kas kalitesi arasında negatif lineer bir ilişki bulunmaktadır (109). Hiperglisemi sonucu oluşan katabolizmanın şiddetine bağlı olarak yetersiz enerji kullanımı ve kas protein yıkımı gerçekleşmektedir. Bu

ilerleyiş sarkopeni, kas dokusuna yağ infiltrasyonu ve sonucunda kasın fonksiyonel kapasitesinde sınırlandırmaya yol açmaktadır. Kötü glisemik kontrole sahip diyabetik kişilerde TNF- α ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin artışı kas dokuda apoptozisi indüklemekte, bu da kas yapısı üzerine yıkıcı etkide bulunmaktadır (110, 111). Bu çalışmada vaka ve kontrol grubunun diyabet süresi ve glisemik kontrol düzeyleri benzer olduğundan glisemik kontrol ve oksidatif stres ilişkisi değerlendirilememiştir.

İnflamasyon ve katabolik sitokin üretimi sarkopeni gelişiminde önemli rol oynamaktadır (112). İnflamasyon ve katabolik sitokinler ve bunların ilişkili olduğu zararlı metabolik etkiler; kardiyovasküler hastalıklar için iyi bilinen risk faktörleri olan tip 2 DM, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi kronik hastalıkların prevalansının artmasına da neden olmaktadır (113). Ancak sarkopeni ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkinin incelendiği çok çalışma bulunmamaktadır. Sanada ve ark. yaptığı bir çalışmada özellikle kadınlarda sarkopeni arteriyel damar sertliği ile anlamlı olarak ilişkili saptanmıştır. Ancak bu çalışmada sarkopeni ve kardiyovasküler hastalık risk faktörleri arasındaki ilişki değerlendirilmiş olup direkt olarak sarkopeni ve kardiyovasküler hastalık ilişkisi değerlendirilmemiştir (114). Chin ve ark. yaptığı Kore Ulusal Sağlık ve Beslenme Çalışmasında (KNHANES), sarkopeni diğer iyi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler olaylarla ilişkili saptanmıştır (115). Oterdoom ve ark. yaptığı başka bir çalışmada benzer olarak; sarkopeni varlığını gösteren düşük 24 saatlik kreatinin atılım oranı, genel nüfusta majör kardiyovasküler olaylar ve tüm nedenlere bağlı ölümle ilişkili bulunmuştur (116). Diğer yandan Aubertin-Leheudre ve ark. yaptığı bir çalışmada ise sarkopeni, kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin düşüklüğü ile ilişkili bulunmuştur; ancak bu çalışma diğer çalışmalardan farklı olarak sadece postmenapozal kadınlar üzerinde yapılmıştır (117). Bizim çalışmamızda da kardiyovasküler hastalık bulunma durumu anlamlı olarak sarkopenik grupta yüksek saptandı. Ancak çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile bakıldığında kardiyovasküler hastalık bulunma durumunun sarkopeniyi öngörmeye etkili bir belirteç olmadığı görüldü. Bu durum çalışmamızdaki hasta sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Demans bilişsel ve işlevsel kayıpla karakterize bir hastalık olup, demansı olan hastalarda kilo kaybı hastalığın şiddeti ve klinik progresyonu ile ilişkilidir (118). Ayrıca azalmış yağsız kütle oranı da beyin atrofisi ve bilişsel performansta azalma ile ilişkili bulunmuştur (119). Bugüne kadar bilişsel bozukluğu olan hastalarda sarkopeni sıklığı ile ilgili yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Sugimoto ve ark. yaptığı bir çalışmada 60 yaş üstü 418 hasta toplanmış ve EGWSOP kriterlerine göre sarkopeni değerlendirilmesi yapılmış. Bu çalışmada sarkopeni prevalansı bilişsel fonksiyon bozukluğu olmayan hastalarda % 8.6, minimal bilişsel bozukluğu olanlarda % 12.5 ve Alzheimer hastalığı olanlarda %23.3 saptanmış. Alzheimer hastalığı olanlar MMSE sonuçlarına göre de değerlendirilmiş ve sarkopeni sıklığı hastalığın şiddeti ile korele saptanmış (120). Sarabia Cobo ve ark. yaptığı başka bir çalışmada da yine demansı olan hastalarda sarkopeni oranının yüksek olduğu, bunun demans ve malnutrisyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur (121). Bizim çalışmamızda da sarkopenik grupta demans sıklığı anlamlı olarak yüksek ve MMSE sonuçları anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ise sarkopeniyi öngörmede demansın etkili bir belirteç olduğu saptanmıştır.

Sarkopeni tanısında kas kütlelerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılabilen antropometrik ölçüm olan baldır çevresi, kas kütlelerinin belirleyicisi ve sarkopeni belirteci olarak saptanmıştır (122, 123). Rolland ve ark. yaptığı bir çalışmada, baldır çevresinin 31 cm altında olmasının sarkopeninin en iyi klinik göstergesi olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak sarkopenik grupta baldır çevresi anlamlı olarak düşük ve ortalama 29.7 cm olarak saptanmıştır. Yine antropometrik ölçümlerden bel çevresi, üst orta kol çevresi, vücut ağırlığı ve BKİ sarkopenik grupta anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda BKİ sarkopeni ile ilişkili bulunmuştur (124-126). Bizim çalışmamızda da literatürle korele olarak sarkopenik grupta BKİ düşük saptanmış olup, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde de sarkopeniyi öngörmede düşük beden kitle indeksinin etkili bir belirteç olduğu saptanmıştır.

Kas gücünün değerlendirilmesinde pratikte el sıkma gücü kullanılmaktadır. El sıkma gücünün kadınlarda 20 kg ve erkeklerde 30 kg altında olması düşük kas gücü olarak tanımlanmaktadır (124). İzometrik el sıkma gücü; alt ekstremita kas gücü, diz

germe momenti ve baldır kesitsel kas alanı ile güçlü olarak ilişkilidir (127). Yalçın ve ark. huzurevinde yaşayan yaşlılar üzerinde yaptığı çalışmada sarkopenik grupta el sıkma gücü anlamlı olarak düşük bulunmuştur (13). Bizim çalışmamızda ise istatistik olarak anlamlı olmasa da vaka grubunda kontrol grubuna göre el sıkma gücü değerleri daha düşüktü.

EWGSOP algoritmasına göre 65 yas üstü bireylerde sarkopeni taraması için ilk bakılması önerilen kriter yürüme hızı olup 0,8 m/sn'den uzun olması sarkopeni riski ile ilişkilidir (9). Bonnefoy ve ark. yaptığı bir çalışmada alt ekstremita kas kütlesi ile 6 dk yürüme hızı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (128). Visser ve ark. yaptığı başka bir çalışmada alt ekstremita performansı 6 dk yürüme testi ile değerlendirilmiş ve kas kütlesi ile ilişkili saptanmıştır (129). Bizim çalışmamızda da literatür ile korele olarak yürüme hızı sarkopenik grupta ortalama 0,4 m/s ve anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Fonksiyonel kapasite ve bağımlılık değerlendirilmesi amacıyla kullanılan Lawton-Brody ve Katz GYAİ çalışmamıza katılan her iki gruba da uygulanmış ve sarkopenik grupta anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Literatürde de çalışmamızı destekler nitelikte sarkopenik bireylerde günlük yaşam aktiviteleri düşük, bağımlılık oranları yüksek saptanmıştır (7, 130-132).

Yapılan çalışmalarda düşük faz açısının kanser hastalarında kötü sağkalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (133-135). Colin-Ramirez ve ark. kronik kalp yetmezliği olan hastalarda yaptığı bir çalışmada faz açısının $4,2^{\circ}$ altında olmasının kalp yetmezliğine bağlı mortaliteyi öngörmeye etkili olduğu raporlanmıştır (136). Wirth ve ark.'nın geriatrik yatan hastalarda yaptığı bir çalışmada düşük faz açısı ($< 3,5^{\circ}$) mortalite ile ilişkili bulunmuştur (137). Düşük faz açısı ile ilgili çeşitli çalışmalar mevcut olup sarkopeni ve faz açısı arasındaki ilişkinin incelendiği çok az çalışma bulunmaktadır. Basile ve ark.'nın çalışmasında faz açısı ile düşük kas kütlesi ve kas gücü arasında bağımsız bir korelasyon olduğu saptanmıştır (138). Kılıç ve ark. yaptığı başka bir çalışmada da düşük faz açısının sarkopeniyi tespit etmede bağımsız bir değişken olduğunu saptamışlardır. Aynı çalışma, faz açısı seviyesinin $4,55^{\circ}$ altında olmasının sarkopeniden şüphelenen hastalarda tanıyı desteklemek için kullanılabileceğini göstermektedir. (139). Bizim çalışmamızda da literatürü

destekleyecek şekilde sarkopenik hastalarda faz açısı sarkopenik olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

Malnütrisyon sarkopeninin iyi bilinen bir risk faktörüdür. Alva ve ark. yaşlı kadınlar üzerinde yaptığı bir çalışmada sarkopenisi olanlarda yetersiz beslenme sıklığının daha yüksek olduğu saptanmıştır (140). Bahat ve ark. huzurevinde yaşayan erkek hastalarla yaptığı başka bir çalışmada sarkopenik grupta MNA skorları sarkopenik olmayanlara göre daha düşük saptanmıştır (12). Diaz Munoz ve ark. huzurevinde yaşayan yaşlılarla yaptığı bir çalışmada ise sarkopeniyi belirlemede MNA hafif uyumlu saptanmış olup, sarkopeni tanısında uygun bir araç olmadığı gösterilmiştir (141). Bizim çalışmamızda ise MNA sonuçları ve BIA' dan elde edilen nütrisyon indeksi verileri her iki grupta benzer saptanmıştır. Bu durum çalışmaya aşikar malnütrisyonu olan hastaların dahil edilmemesi ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda sarkopenik grupta hastalık belirteci, sarkopenik olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek (sarkopenik grupta hastalık belirteci ortalama 0,88 ve sarkopenik olmayan grupta ortalama 0,84 olup sarkopenik grupta bu oran bire daha yakın) saptanmıştır. Literatürde hastalık belirteci ile yapılmış sadece bir çalışma mevcut olup, kalp yetmezliği olan hastalarda, sarkopeni ile hastalık belirteci ilişkisini araştıran herhangi bir yayın tarafımızca bulunamamıştır (92). Bundan dolayı hastalık belirteci ve sarkopeni ilişkisini tanımlayıcı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yaşlanmayla birlikte vücutta kas kütlesi azalırken yağ kütlesi de artmaktadır (142). Sarkopeni ile yağ kütlesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren Newman ve ark., aşırı kilolu veya obez kadınlarda sarkopeni sıklığını tahmin etmede yağ kütlesinin dikkate alınması gerektiğini ve yağ kütlesinin azalmış alt ekstremitte fonksiyonu ile ilişkili olduğu göstermişlerdir (143). Kyle ve ark. tarafından BKİ 30'un altında olan, sarkopenik bireylerle, sarkopenik olmayanlar karşılaştırıldığında; çalışmada erkeklerde her iki grupta yağ kütlesi benzer saptanırken, kadınlarda sarkopenik grupta yağ kütlesi anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (144). Baumgartner ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise sarkopeninin yağ kütlesinden bağımsız olduğu saptanmıştır (7). Türkiye'de Can ve ark. tarafından yapılan çalışmada sarkopenik grupta yağ kütlesi anlamlı olarak düşük saptanmıştır (145). Bizim çalışmamızda ise yağ kütlesi açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark

saptanmamıştır. Bu durum çalışmaya obez hastaların dahil edilmemesinden kaynaklanıyor olabilir. Ancak literatürde de sarkopeni ve yağ kütlesi ilişkisi açısından farklı sonuçları görmek mümkündür. Bu nedenle bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anemi yaşlılıkta önemli sağlık sorunlarından birisi olup fiziksel performansta ve kuvvette azalma, sakatlık durumu ve mortalitede artış ile ilişkisi bilinmektedir (146, 147). Penninx ve ark. yaptığı bir çalışmada aneminin kas gücü ile korele olduğu saptanmıştır (147). Moon ve ark. Koreli yaşlı erkeklerde yaptıkları çalışmalarında düşük kas kütlesinin anemi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (148). Çalışmamızda ise vaka ve kontrol grupları arasında hemoglobin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Sarkopeni etiyolojisinde böbrek yetmezliği ve D vitamini eksikliğinin etkili olduğu iyi bilinmektedir (1). Çalışmamızda her iki grupta kreatinin düzeyleri, GFH ve D vitamin düzeyleri benzer saptanmıştır.

İnflamatuvar belirteçlerin, kas üzerindeki muhtemel katabolik etkileri ile yaşlı bireylerde fiziksel güçte düşüşle ilişkili olduğunu gösteren, sayıları giderek artan çalışmalar bulunmaktadır. Yapılan kesitsel çalışmalarda yüksek inflamatuvar belirteç düzeylerinin düşük kas kütlesi ve gücü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (111, 149). Schaap ve ark.'nın 5 yıllık izlem ile kas kütlesindeki değişikliği değerlendirdiği çalışmalarında, yüksek inflamatuvar belirteç düzeylerinin uyluk kas alanında azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir (150). Ülkemizden Can ve ark. tarafından yapılan ve inflamatuvar belirteçler ile sarkopeni ilişkisinin araştırıldığı çalışmada, sarkopenik grupta ESH ve CRP düzeyleri anlamlı yüksek raporlanmıştır (145). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sarkopenik grupta ESH ve CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Sarkopeni, insanlarda ve kemirgenlerde iskelet kasında lipid peroksidasyon belirteçlerinin artmış konsantrasyonu ile ilişkilidir (101, 151-155). Ancak literatürde sarkopeni ve lipid peroksidasyonu arasında korelasyon olduğunu gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda da bir lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeylerinde vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Yine çalışmamızda düzeylerini incelediğimiz antioksidan parametrelerden katalaz ve SOD aktivitesi ile ilgili literatürü incelediğimizde; Jang ve ark. SOD enzim defekti

olan farelerle çalışmış ve SOD enzim defekti olan farelerde oksidatif hasarda artış ve sarkopeni oluşumunda hızlanma olduğu gösterilmiştir (156). Sullivan-Gunn ve ark. 6, 12, 18 ve 24 aylık olmak üzere 4 farklı yaş aralığında farelerde yaptıkları çalışmalarında gastrokinemius kasta SOD aktivitesinin yaşla arttığı, katalaz aktivitesinin ise en düşük 18 aylık grupta olduğu saptanmıştır (157). Farelerle yapılan daha eski yayınlarda, çalışmaların çoğunda kas dokusunda katalaz aktivitesinde yaşla birlikte anlamlı bir artış saptanmıştır (101, 104, 106). SOD aktivitesinin değerlendirildiği yine farelerle yapılan çalışmalarda ise farklı sonuçlar elde edilmiştir (104, 106). Ji ve ark. SOD aktivitesinin yaşla arttığını, Ryan ve ark. ise yaşla birlikte SOD aktivitesinde bir değişiklik olmadığını saptamışlardır (104, 106). İnsanlarla yapılan çalışmalara bakıldığında, iskelet kasında yaşla birlikte katalaz aktivitesinde değişiklik saptanmaz iken, SOD aktivitelerinde yine çalışmalar arasında farklı sonuçlar elde edilmiştir (107, 108, 158).

Çalışmamızın kısıtlı yanlarından biri az sayıda hasta ile değerlendirilme yapılmış olmasıdır. Ayrıca çalışmamız kesitsel özellikte ve vaka-kontrol grubu şeklinde tasarlanmıştır. Bu nedenle, araştırdığımız ve anlamlı değişiklikler saptadığımız oksidan ve antioksidan sistemler ve sarkopeni ilişkisindeki nedensellik başka bir deyişle sebep-sonuç ilişkisinin kurulması prospektif kohort çalışmalara oranla daha güçtür. Diğer bir kısıtlılık ise kas kitlesi değerlendirilmesinde altın standart bir değerlendirme aracı olan BT veya DEXA yerine BIA kullanılmış olmasıdır. Ancak BIA'nın klinik pratikte daha kolay uygulanabilmesi, ucuz olması ve pek çok araştırmada sıklıkla kullanılması ve radyasyona maruziyetin bulunmaması da avantajlarıdır.

Çalışmanın güçlü yanı ise literatürde insan ve fare kas dokusunda sarkopeni ve oksidatif stres - antioksidan durumun değerlendirildiği çalışmalar olmasına rağmen, spesifik olarak diyabetik bireylerde ve sarkopenisi bulunanlarda periferik kan örneğinde oksidan-antioksidan parametrelerin değerlendirildiği başka bir çalışma bulunmamasıdır. Çalışmanın diğer güçlü yanı ise son zamanlarda yapılan çalışmaların çoğunda kullanılan ve üzerinde fikir birliği bulunan EGWSOP kriterlerinin sarkopeni tanısında kullanılmasıdır.

6. SONUÇLAR

Yaşlılığa özel hastalıklar olan geriatrik sendromlar yaşam sürelerinin artması ile birlikte sık görülmeye başlamıştır. Sarkopeni de önemli ve son yıllarda pek çok klinik araştırmanın yapıldığı geriatrik sendromlardan bir tanesidir. Ayrıca gerek diyabetin gerekse de sarkopeninin sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Diyabetik hastalarda sarkopeni ile oksidatif stres ve antioksidan durum değerlendirmesi yaptığımız bu çalışmada bir antioksidan olan GSH-Px düzeyi sarkopenik grupta anlamlı olarak düşük iken, oksidatif stres parametrelerinden plazma XO aktivitesi de anlamlı yüksek saptanmıştır. Bunların yanında çalışmamızda kullanılan ilaç sayısı, eşlik eden ek hastalıklardan kardiyovasküler hastalık ve demans görülmesi sarkopenik grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Antropometrik değerlendirmelerden BKİ, baldır çevresi, bel çevresi, üst kol orta çevresi ve yürüme hızı sarkopenik grupta anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

Bu bulgular ışığında günlük pratikte Tip 2 DM olan ve çoklu ilaç kullanan, demans ve kardiyovasküler hastalığı olan yaşlı hastalar sarkopeni gelişimi açısından daha dikkatli izlenmeli ve özellikle BKİ, baldır çevresi, üst kol orta çevresi gibi antropometrik ölçümler aralıklı olarak takip edilmelidir. Bu hasta grubunda ESH, CRP gibi akut faz reaktanları yüksek seyrediyorsa, sarkopeni gelişimi açısından özellikle izlenmelidir. Bulgularımıza göre demansın olması ve düşük BKİ sarkopeni gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olup, demansı olan ve BKİ düşük olan hastalar sarkopeni gelişimi açısından yakından izlenmeli ve düzenli taranmalıdır. Bu sonuçlar sarkopeni etiyolojisinde oksidatif stresin de etkili olduğunu destekler nitelikte olup, özellikle diyabetik yaşlılarda sarkopeninin önlenmesi ve tedavisinde antioksidan tedaviler temelinde yeni yaklaşımlara ışık tutacaktır.

ÖZET

Sarkopenisi Olan Yaşlı Diyabetiklerde Plazma ve Eritrositlerde Oksidatif Stres Parametrelerinin ve Antioksidan Durumunun Değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Sarkopeni fiziksel yetersizliğe neden olan, günlük yaşam aktivitelerinde ve yaşam kalitesinde olumsuz etkileri olan, kas gücü, kütlesi ve fonksiyonunda azalmayla karakterize bir sendromdur. Diyabetin artmış oksidatif stres ile ilişkisi bilinmekte olup; sarkopeni etyopatogenezinde de oksidatif stres ve reaktif metabolitlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmada diyabetik yaşlılarda oksidatif stres ve antioksidan parametrelerin incelenmesi ve sarkopeni ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Araştırma kapsamında 65 yaş üstü tip 2 diyabetes mellitus(DM) olan hastalar EWGSOP kriterlerine göre değerlendirilerek sarkopenisi saptananlar vaka grubuna dahil edildi. Sarkopenisi olmayan, yaş ve cinsiyet olarak benzer özelliklere sahip tip 2 DM olan hastalar ise kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. 30 vaka grubu ve 30 kontrol grubu olmak üzere çalışmaya 60 yaşlı hasta alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların çok yönlü geriatrik değerlendirilmeleri, antropometrik ölçümleri, yürüme hızı ve dinamometre ile el sıkma gücü ölçümleri yapıldı. Kas kütlesi biyoimpedans ile değerlendirildi. Laboratuvar değerlerinde rutin laboratuvar tetkiklerine ek olarak plazma malondialdehit (MDA), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) ve eritrosit MDA, GSH-Px, süperoksid dismutaz (SOD), katalaz, ksantin oksidaz (XO) ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Vaka ve kontrol grupları arasında kullanılan ilaç sayısı, demans ve kardiyovasküler hastalık bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Günlük aktivitelerde fonksiyonel bağımlılık sarkopenik grupta daha fazla olup antropometrik ölçümlerde ise sarkopenik hastalar daha düşük değerlere sahipti. Biyoimpedans analiz verilerinden faz açısı sarkopenik grupta anlamlı olarak düşük saptandı. Rutin laboratuvar incelemelerinde her iki grup arasında anlamlı fark saptanmazken, serum ESH ve CRP düzeyleri sarkopenik grupta anlamlı olarak yüksekti. Oksidatif stres parametrelerinden olan plazma XO aktivitesi sarkopenik grupta anlamlı olarak yüksek iken, antioksidan parametrelerden olan plazma GSH-Px düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu.. Çalışma kapsamında incelenen diğer oksidatif stres ve antioksidan parametrelerde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı.

Tartışma ve Sonuç: Diyabetik yaşlı popölasyonda sarkopeninin tanınması ve ilişkili faktörlerin ortaya konması izlem ve tedavide önemli sonuçlar doğuracaktır. Bu çalışmada, diyabetik yaşlılarda demans ve düşük BKİ sarkopeni için bağımsız risk faktörüdür. Ayrıca faz açısının düşük değerleri, ESR ve CRP yüksekliği, yüksek plazma XO aktivitesi ve düşük plazma GSH-Px düzeyi sarkopeni ile ilişkili bulunmuştur. Sarkopeni tedavisine de ışık tutabilecek oksidatif stres ve antioksidan tablo ile sarkopeni ilişkisini araştıran daha çok çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Sarkopeni, diyabetes mellitus, oksidatif stres, antioksidanlar



SUMMARY

Evaluation of Oxidative Stress Parameters and Antioxidant Status in Plasma and Erythrocytes in Elderly Diabetic Patients with Sarcopenia

Introduction: Sarcopenia is a syndrome that causes physical insufficiency, has a negative effect on daily living activities and quality of life, characterized by decreased muscle strength, mass and function. It is thought that diabetes is associated with increased oxidative stress; oxidative stress and reactive metabolites also play a role in the etiopathogenesis of sarcopenia. In this study, it is aimed to evaluate oxidative stress and antioxidant parameters in diabetics in geriatric age group and to evaluate its relation with sarcopenia.

Material and Method: Within the scope of the study, diabetic patients over 65 years were evaluated according to EWGSOP criteria and sarcopenic ones included case group. Non-sarcopenic diabetic patients with similar age and gender characteristics were included in the study as control group. A total of 60 elderly patients were enrolled in the study, including 30 case groups and 30 control groups. Multidirectional geriatric assessments, anthropometric measurements, walking speed and hand strength measurement with dynamometer were performed on the subjects included in the study. Muscle mass was assessed by bioimpedance. Plasma malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px) and erythrocyte MDA, GSH-Px, superoxide dismutase (SOD), catalase, xanthine oxidase (XO) measurements were performed in laboratory values in addition to routine laboratory tests.

Results: There was a statistically significant difference in the number of medications, presence of dementia and cardiovascular disease among the case and control groups. Functional dependence in daily activities was higher in sarcopenic group and sarcopenic patients had lower values in anthropometric measurements. Bioimpedance analysis revealed that the phase angle was significantly lower in the sarcopenic group. While no significant difference was found between the two groups in the routine laboratory examinations, serum ESH and CRP levels were significantly higher in the sarcopenic group. Plasma XO activity, which is one of the oxidative stress parameters, was significantly higher and plasma GSH-Px level, which is one of the antioxidant parameters, was significantly lower in the sarcopenic group. There

were no significant differences between the two groups in the other oxidative stress and antioxidant parameters examined in the study.

Discussion and Conclusion: The identification of the sarcopenia in the diabetic population and the identification of related factors will have important consequences in follow-up and treatment. In this study, dementia and low BMI in diabetic ages are independent risk factors for sarcopenia. In addition, low values of phase angle, ESR and CRP elevation, high plasma XO activity and low plasma GSH-Px levels were found to be associated with sarcopenia. There is a need for more studies to investigate the relationship between oxidative stress and antioxidant status and sarcopenia, which may also shed light on sarcopenia treatment.

Keywords: Sarcopenia, diabetes mellitus, oxidative stress, antioxidants

KAYNAKÇA

1. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinkova E, Michel J-P. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2010;13(1):1-7.
2. 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. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2011;12(4):249-56.
3. Morley JE. Diabetes, sarcopenia, and frailty. *Clin Geriatr Med*. 2008;24(3):455-69, vi.
4. Brioché T, Lemoine-Morel S. Oxidative stress, sarcopenia, antioxidant strategies and exercise: molecular aspects. *Current pharmaceutical design*. 2016;22(18):2664-78.
5. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clinical interventions in aging*. 2010;5:217.
6. Critchley M. The neurology of old age. *The Lancet*. 1931;217(5623):1221-31.
7. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *American journal of epidemiology*. 1998;147(8):755-63.
8. 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. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;83(5):1142-8.
9. 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 and ageing*. 2010;afq034.

10. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age and ageing*. 2014;43(6):748-59.
11. Halil M, Ulger Z, Varlı M, Döventaş A, Oztürk G, Kuyumcu M, et al. Sarcopenia assessment project in the nursing homes in Turkey. *European journal of clinical nutrition*. 2014;68(6).
12. 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. *The Aging Male*. 2010;13(3):211-4.
13. Yalcin A, Aras S, Atmis V, Cengiz OK, Varli M, Cinar E, et al. Sarcopenia prevalence and factors associated with sarcopenia in older people living in a nursing home in Ankara Turkey. *Geriatrics & Gerontology International*. 2015.
14. SEO J, KIM S, KIM N, BAIK SH, CHOI DS, CHOI KM. Prevalence and Determinant Factors of Sarcopenia in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1497-9.
15. Muscaritoli M, Anker S, Argiles J, Aversa Z, Bauer J, 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”. *Clinical nutrition*. 2010;29(2):154-9.
16. Shinohara M. Adaptations in motor unit behavior in elderly adults. *Current aging science*. 2011;4(3):200-8.
17. Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, Fiatarone MA, Evans WJ, Roubenoff R. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *Journal of applied physiology*. 2000;88(4):1321-6.
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. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2006;61(10):1059-64.

19. YANOVSKI SZ, HUBBARD VS, HEYMSFIELD SB, LUKASKI HC. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement: National institutes of health technology assessment conference statement. The American journal of clinical nutrition. 1996;64(3):524S-32S.

20. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. Journal of applied physiology. 2000;89(2):465-71.

21. 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):534-41.

22. Roubenoff R, Baumgartner RN, Harris TB, Dallal GE, Hannan MT, Economos CD, et al. Application of bioelectrical impedance analysis to elderly populations. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 1997;52(3):M129-M36.

23. 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.

24. Wielopolski L, Ramirez LM, Gallagher D, Heymsfield SB, Wang Z. Measuring partial body potassium in the arm versus total body potassium. Journal of Applied Physiology. 2006;101(3):945-9.

25. Hughes VA, Roubenoff R, Wood M, Frontera WR, Evans WJ, Singh MAF. Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. The American journal of clinical nutrition. 2004;80(2):475-82.

26. Heymsfield SB, Arteaga C, McManus C, Smith J, Moffitt S. Measurement of muscle mass in humans: validity of the 24-hour urinary creatinine method. The American journal of clinical nutrition. 1983;37(3):478-94.

27. Lukaski H, Mendez J, Buskirk E, Cohn S. Relationship between endogenous 3-methylhistidine excretion and body composition. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 1981;240(3):E302-E7.
28. Stimpson SA, Turner SM, Clifton LG, Poole JC, Mohammed HA, Shearer TW, et al. Total-body creatine pool size and skeletal muscle mass determination by creatine-(methyl-D3) dilution in rats. *Journal of Applied Physiology*. 2012;112(11):1940-8.
29. 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. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(8):1120-4.
30. Al Snih S, Markides KS, Ottenbacher KJ, Raji MA. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging clinical and experimental research*. 2004;16(6):481-6.
31. Scherr DGBPA, Wallace RB. A Short Physical Performance Battery Assessing Lower Extremity Function: Association With Self-Reported Disability and Prediction. *Journal of Gerontology*. 1994;49:2.
32. 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. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(3):323-30.
33. Callahan D, Phillips E, Carabello R, Frontera WR, Fielding RA. Assessment of lower extremity muscle power in functionally-limited elders. *Aging clinical and experimental research*. 2007;19(3):194-9.
34. Kim J, Davenport P, Sapienza C. Effect of expiratory muscle strength training on elderly cough function. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2009;48(3):361-6.
35. Brown M, Sinacore DR, Binder EF, Kohrt WM. Physical and performance measures for the identification of mild to moderate frailty. *The Journals of*

Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. 2000;55(6):M350-M5.

36. Perera S, Mody SH, Woodman RC, Studenski SA. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006;54(5):743-9.

37. Kwon S, Perera S, Pahor M, Katula J, King A, Groessl E, et al. What is a meaningful change in physical performance? Findings from a clinical trial in older adults (the LIFE-P study). *JNHA-The Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2009;13(6):538-44.

38. 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. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2000;55(4):M221-M31.

39. 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. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2009;57(2):251-9.

40. Mathias S, Nayak U, Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1986;67(6):387-9.

41. 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? *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2007;88(5):604-9.

42. Yarasheski KE, Pak-Loduca J, Hasten DL, Obert KA, Brown MB, Sinacore DR. Resistance exercise training increases mixed muscle protein synthesis rate in frail women and men ≥ 76 yr old. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 1999;277(1):E118-E25.

43. Fiatarone MA, Marks EC, Ryan ND, Meredith CN, Lipsitz LA, Evans WJ. High-intensity strength training in nonagenarians: effects on skeletal muscle. *Jama*. 1990;263(22):3029-34.
44. Liu Cj, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *The Cochrane Library*. 2009.
45. Wolfe RR, Miller SL, Miller KB. Optimal protein intake in the elderly. *Clinical Nutrition*. 2008;27(5):675-84.
46. 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. *Clinical nutrition*. 2010;29(1):18-23.
47. Chevalier S, Gougeon R, Nayar K, Morais JA. Frailty amplifies the effects of aging on protein metabolism: role of protein intake. *The American journal of clinical nutrition*. 2003;78(3):422-9.
48. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(5):1630-7.
49. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ, Pour HRN, Aleman A, Lock TM, Bosch JR, 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.
50. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(2):639-50.

51. Rhoden EL, Morgentaler A. Risks of testosterone-replacement therapy and recommendations for monitoring. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(5):482-92.
52. Dalton JT, Barnette KG, Bohl CE, Hancock ML, Rodriguez D, Dodson ST, et al. The selective androgen receptor modulator GTx-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2011;2(3):153-61.
53. Papanicolaou DA, Ather S, Zhu H, Zhou Y, Lutkiewicz J, Scott B, et al. A phase IIA randomized, placebo-controlled clinical trial to study the efficacy and safety of the selective androgen receptor modulator (SARM), MK-0773 in female participants with sarcopenia. *The journal of nutrition, health & aging*. 2013;17(6):533-43.
54. 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.
55. Giannoulis MG, Martin FC, Nair KS, Umpleby AM, Sonksen P. Hormone replacement therapy and physical function in healthy older men. Time to talk hormones? *Endocrine reviews*. 2012;33(3):314-77.
56. 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. *Annals of Internal Medicine*. 2008;149(9):601-11.
57. White HK, Petrie CD, Landschulz W, MacLean D, Taylor A, Lyles K, et al. Effects of an oral growth hormone secretagogue in older adults. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(4):1198-206.

58. Bischoff-Ferrari H. Validated treatments and therapeutic perspectives regarding nutritherapy. *JNHA-The Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2009;13(8):737-41.
59. 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. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2010;58(11):2063-8.
60. Di Bari M, De Poll-Franse V, Lonneke V, Onder G, Kritchevsky SB, Newman A, et al. Antihypertensive medications and differences in muscle mass in older persons: the Health, Aging and Body Composition Study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52(6):961-6.
61. Sorg O. Oxidative stress: a theoretical model or a biological reality? *Comptes rendus biologiques*. 2004;327(7):649-62.
62. Cappola TP, Kass DA, Nelson GS, Berger RD, Rosas GO, Kobeissi ZA, et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2001;104(20):2407-11.
63. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clinical chemistry*. 2006;52(4):601-23.
64. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annual review of nutrition*. 1996;16(1):33-50.
65. Aydın A, Sayal A, Işımer A. Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi. *Gülhane Askeri Tıp Akademisi Ayın Kitabı*, Ankara. 2001.
66. MatÉs JM, Pérez-Gómez C, De Castro IN. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clinical biochemistry*. 1999;32(8):595-603.
67. Fulle S, Protasi F, Di Tano G, Pietrangelo T, Beltramin A, Boncompagni S, et al. The contribution of reactive oxygen species to sarcopenia and muscle ageing. *Experimental gerontology*. 2004;39(1):17-24.

68. Chabi B, Ljubicic V, Menzies KJ, Huang JH, Saleem A, Hood DA. Mitochondrial function and apoptotic susceptibility in aging skeletal muscle. *Aging cell*. 2008;7(1):2-12.
69. Peterson CM, Johannsen DL, Ravussin E. Skeletal muscle mitochondria and aging: a review. *Journal of aging research*. 2012;2012.
70. Maritim A, Sanders a, Watkins rJ. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Journal of biochemical and molecular toxicology*. 2003;17(1):24-38.
71. Kassab A, Piwowar A. Cell oxidant stress delivery and cell dysfunction onset in type 2 diabetes. *Biochimie*. 2012;94(9):1837-48.
72. Smith C. Marks' temel tıbbi biyokimyası, klinik yaklaşım. İkinci basıktan çeviri İnal ME, Atik U, Aksoy N, Haşimi A, çeviri editörleri GüneşTıp Kitabevleri, Ankara. 2007:473-577.
73. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414(6865):813-20.
74. Channon K, Guzik T. MECHANISMS OF SUPEROXIDE PRODUCTION IN HUMAN BLOOD. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2002;53(4):515-24.
75. Gillery P, Monboisse J, Maquart F, Borel J. Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabete & metabolisme*. 1987;14(1):25-30.
76. Bierhaus A, Chevion S, Chevion M, Hofmann M, Quehenberger P, Illmer T, et al. Advanced glycation end product-induced activation of NF- κ B is suppressed by α -lipoic acid in cultured endothelial cells. *Diabetes*. 1997;46(9):1481-90.
77. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radical Biology and Medicine*. 2011;50(5):567-75.
78. Moussa S. Oxidative stress in diabetes mellitus. *Romanian J Biophys*. 2008;18(3):225-36.

79. Casellini C, Vinik A. Clinical manifestations and current treatment options for diabetic neuropathies. *Endocrine Practice*. 2007;13(5):550-66.
80. Guttridge DC. Signaling pathways weigh in on decisions to make or break skeletal muscle. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2004;7(4):443-50.
81. GOLDSPINK G. Age-Related Muscle Loss and Progressive Dysfunction in Mechanosensitive Growth Factor Signaling. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2004;1019(1):294-8.
82. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2006;61(6):575-84.
83. Cesari M, Penninx BW, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Williams GR, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2004;59(3):M242-M8.
84. Alexandraki K, Piperi C, Kalofoutis C, Singh J, Alaveras A, Kalofoutis A. Inflammatory process in type 2 diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1084(1):89-117.
85. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged: the index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function. *Jama*. 1963;185(12):914-9.
86. Graf C. The Lawton instrumental activities of daily living (IADL) scale. *The gerontologist*. 2009;9(3):179-86.
87. Lawton M, BRODY EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Nursing Research*. 1970;19(3):278.
88. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12(3):189-98.

89. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of psychiatric research*. 1983;17(1):37-49.
90. Kaiser MJ, Bauer J, Ramsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, et al. Validation of the Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA®-SF): A practical tool for identification of nutritional status. *JNHA-The Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2009;13(9):782-8.
91. Guigoz Y, Jensen G, Thomas D, Vellas B. THE MINI NUTRITIONAL ASSESSMENT (MNA®) REVIEW OF THE LITERATURE-WHAT DOES IT TELL US?/DISCUSSION. *The journal of nutrition, health & aging*. 2006;10(6):466.
92. Bozó RK, Lelovics Z. P246 PRELIMINARY RESULTS FOR USE OF ILLNESS MARKER IN HEART FAILURE PATIENTS. *Clinical Nutrition Supplements*. 2009;4(2):128-9.
93. Barbosa-Silva MCG, Barros AJ, Post CL, Waitzberg DL, Heymsfield SB. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition*. 2003;19(5):422-6.
94. Dahle LK, Hill EG, Holman RT. The thiobarbituric acid reaction and the autoxidations of polyunsaturated fatty acid methyl esters. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 1962;98(2):253-61.
95. Durak I, Canbolat O, Kavutçu M, Öztürk HS, Yurtarslani Z. Activities of total, cytoplasmic, and mitochondrial superoxide dismutase enzymes in sera and pleural fluids from patients with lung cancer. *Journal of clinical laboratory analysis*. 1996;10(1):17-20.
96. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1967;70(1):158-69.
97. Aebi H. Catalase In: Bergmeyer U (ed) *Methods of enzymatic analysis*. Academic Press, New York; 1974.

98. Hashimoto S. A new spectrophotometric assay method of xanthine oxidase in crude tissue homogenate. *Analytical biochemistry*. 1974;62(2):426-35.
99. Kuo C-K, Lin L-Y, Yu Y-H, Wu K-H, Kuo H-K. Inverse association between insulin resistance and gait speed in nondiabetic older men: results from the US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2002. *BMC geriatrics*. 2009;9(1):1.
100. DeFronzo R. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53(7):1270-87.
101. Ryan MJ, Jackson JR, Hao Y, Leonard SS, Alway SE. Inhibition of xanthine oxidase reduces oxidative stress and improves skeletal muscle function in response to electrically stimulated isometric contractions in aged mice. *Free Radical Biology and Medicine*. 2011;51(1):38-52.
102. Lambertucci RH, Levada-Pires AC, Rossoni LV, Curi R, Pithon-Curi TC. Effects of aerobic exercise training on antioxidant enzyme activities and mRNA levels in soleus muscle from young and aged rats. *Mechanisms of ageing and development*. 2007;128(3):267-75.
103. Hofer T, Marzetti E, Xu J, Seo AY, Gulec S, Knutson MD, et al. Increased iron content and RNA oxidative damage in skeletal muscle with aging and disuse atrophy. *Experimental gerontology*. 2008;43(6):563-70.
104. Ji L, Dillon D, Wu E. Alteration of antioxidant enzymes with aging in rat skeletal muscle and liver. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1990;258(4):R918-R23.
105. Kumaran S, Savitha S, Devi MA, Panneerselvam C. L-carnitine and DL- α -lipoic acid reverse the age-related deficit in glutathione redox state in skeletal muscle and heart tissues. *Mechanisms of ageing and development*. 2004;125(7):507-12.
106. Ryan MJ, Dudash HJ, Docherty M, Geronilla KB, Baker BA, Haff GG, et al. Aging-dependent regulation of antioxidant enzymes and redox status in chronically

loaded rat dorsiflexor muscles. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2008;63(10):1015-26.

107. Pansarasa O, Bertorelli L, Vecchiet J, Felzani G, Marzatico F. Age-dependent changes of antioxidant activities and markers of free radical damage in human skeletal muscle. *Free Radical Biology and Medicine*. 1999;27(5):617-22.

108. Marzani B, Felzani G, Bellomo RG, Vecchiet J, Marzatico F. Human muscle aging: ROS-mediated alterations in rectus abdominis and vastus lateralis muscles. *Experimental gerontology*. 2005;40(12):959-65.

109. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, de Rekeneire N, Harris TB, Schwartz AV, et al. Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes The Health, Aging, and Body Composition Study. *Diabetes*. 2006;55(6):1813-8.

110. Helmersson J, Vessby B, Larsson A, Basu S. Association of type 2 diabetes with cyclooxygenase-mediated inflammation and oxidative stress in an elderly population. *Circulation*. 2004;109(14):1729-34.

111. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α with muscle mass and muscle strength in elderly men and women The Health ABC Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2002;57(5):M326-M32.

112. Schrager MA, Metter EJ, Simonsick E, Ble A, Bandinelli S, Lauretani F, et al. Sarcopenic obesity and inflammation in the InCHIANTI study. *Journal of Applied Physiology*. 2007;102(3):919-25.

113. Karakelides H, Nair KS. Sarcopenia of aging and its metabolic impact. *Current topics in developmental biology*. 2005;68:123-48.

114. Sanada K, Miyachi M, Tanimoto M, Yamamoto K, Murakami H, Okumura S, et al. A cross-sectional study of sarcopenia in Japanese men and women: reference

values and association with cardiovascular risk factors. *European journal of applied physiology*. 2010;110(1):57-65.

115. Chin SO, Rhee SY, Chon S, Hwang Y-C, Jeong I-K, Oh S, et al. Sarcopenia is independently associated with cardiovascular disease in older Korean adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) from 2009. *PLoS One*. 2013;8(3):e60119.

116. Oterdoom LH, Gansevoort RT, Schouten JP, de Jong PE, Gans RO, Bakker SJ. Urinary creatinine excretion, an indirect measure of muscle mass, is an independent predictor of cardiovascular disease and mortality in the general population. *Atherosclerosis*. 2009;207(2):534-40.

117. Aubertin-Leheudre M, Lord C, Goulet ED, Khalil A, Dionne JJ. Effect of sarcopenia on cardiovascular disease risk factors in obese postmenopausal women. *Obesity*. 2006;14(12):2277-83.

118. Johnson DK, Wilkins CH, Morris JC. Accelerated weight loss may precede diagnosis in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*. 2006;63(9):1312-7.

119. Burns JM, Johnson DK, Watts A, Swerdlow RH, Brooks WM. Reduced lean mass in early Alzheimer disease and its association with brain atrophy. *Archives of neurology*. 2010;67(4):428-33.

120. Sugimoto T, Ono R, Murata S, Saji N, Matsui Y, Niida S, et al. Prevalence and associated factors of sarcopenia in elderly subjects with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. *Current Alzheimer Research*. 2016;13(6):718-26.

121. Cobo CS, Pérez V, Hermosilla C, Nuñez M, de Lorena P. PREVALENCE OF SARCOPENIA IN ELDERLY WITH DEMENTIA INSTITUTIONALIZED: A MULTICENTER STUDY.

122. Kawakami R, Murakami H, Sanada K, Tanaka N, Sawada SS, Tabata I, et al. Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women. *Geriatrics & gerontology international*. 2015;15(8):969-76.

123. Kim H, Suzuki T, Kim M, Kojima N, Yoshida Y, Hirano H, et al. Incidence and predictors of sarcopenia onset in community-dwelling elderly Japanese women: 4-year follow-up study. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2015;16(1):85. e1-. e8.
124. Landi F, Liperoti R, Fusco D, Mastropaolo S, Quattrociocchi D, Proia A, et al. Prevalence and risk factors of sarcopenia among nursing home older residents. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2012;67(1):48-55.
125. Bastiaanse LP, Hilgenkamp TI, Echteld MA, Evenhuis HM. Prevalence and associated factors of sarcopenia in older adults with intellectual disabilities. *Research in developmental disabilities*. 2012;33(6):2004-12.
126. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2002;57(12):M772-M7.
127. 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. *Journal of applied physiology*. 2003;95(5):1851-60.
128. Bonnefoy M, Jauffret M, Jusot J. Muscle power of lower extremities in relation to functional ability and nutritional status in very elderly people. *The journal of nutrition, health & aging*. 2007;11(3):223.
129. 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. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(5):897-904.
130. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2002;50(5):889-96.

131. Tanimoto Y, Watanabe M, Sun W, Hirota C, Sugiura Y, Kono R, et al. Association between muscle mass and disability in performing instrumental activities of daily living (IADL) in community-dwelling elderly in Japan. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2012;54(2):e230-e3.
132. Tanimoto Y, Watanabe M, Sun W, Sugiura Y, Tsuda Y, Kimura M, et al. Association between sarcopenia and higher-level functional capacity in daily living in community-dwelling elderly subjects in Japan. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2012;55(2):e9-e13.
133. Paiva SI, Borges LR, Halpern-Silveira D, Assunção MCF, Barros AJ, Gonzalez MC. Standardized phase angle from bioelectrical impedance analysis as prognostic factor for survival in patients with cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2011;19(2):187-92.
134. Santarpia L, Marra M, Montagnese C, Alfonsi L, Pasanisi F, Contaldo F. Prognostic significance of bioelectrical impedance phase angle in advanced cancer: preliminary observations. *Nutrition*. 2009;25(9):930-1.
135. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF, et al. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC cancer*. 2008;8(1):1.
136. Colín-Ramírez E, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Vázquez-Durán M, Rodríguez AE, Keirns-Davis C. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic marker in chronic heart failure. *Nutrition*. 2012;28(9):901-5.
137. Wirth R, Volkert D, Rösler A, Sieber C, Bauer J. Bioelectric impedance phase angle is associated with hospital mortality of geriatric patients. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2010;51(3):290-4.
138. Basile C, Della-Morte D, Cacciatore F, Gargiulo G, Galizia G, Roselli M, et al. Phase angle as bioelectrical marker to identify elderly patients at risk of sarcopenia. *Experimental gerontology*. 2014;58:43-6.

139. Kilic MK, Kizilarlanoglu MC, Arik G, Bolayir B, Kara O, Varan HD, et al. Association of Bioelectrical Impedance Analysis–Derived Phase Angle and Sarcopenia in Older Adults. *Nutrition in Clinical Practice*. 2016;0884533616664503.
140. Alva MdCV, Camacho MEI, Velázquez JD, Lazarevich I. The relationship between sarcopenia, undernutrition, physical mobility and basic activities of daily living in a group of elderly women of Mexico City. *Nutrición hospitalaria: Organó oficial de la Sociedad española de nutrición parenteral y enteral*. 2013;28(2):514-21.
141. Muñoz GAD, Zuluaga DMC, Jimenez AM. Consistencia del mini nutritional assessment para identificar la sarcopenia en adultos mayores de hogares geriátricos de Bogotá, Colombia. *Nutrición Hospitalaria*. 2015;32(n01):270-4.
142. Chen CCH, Schilling LS, Lyder CH. A concept analysis of malnutrition in the elderly. *Journal of advanced nursing*. 2001;36(1):131-42.
143. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003;51(11):1602-9.
144. Kyle UG, Genton L, Hans D, Karsegard VL, Michel JP, Slosman DO, et al. Total body mass, fat mass, fat-free mass, and skeletal muscle in older people: cross-sectional differences in 60-year-old persons. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001;49(12):1633-40.
145. Can B, Kara O, Kizilarlanoglu MC, Arik G, Aycicek GS, Sumer F, et al. Serum markers of inflammation and oxidative stress in sarcopenia. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2016:1-8.
146. Cesari M, Penninx BW, Lauretani F, Russo CR, Carter C, Bandinelli S, et al. Hemoglobin levels and skeletal muscle: results from the InCHIANTI study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2004;59(3):M249-M54.

147. Penninx BW, Guralnik JM, Onder G, Ferrucci L, Wallace RB, Pahor M. Anemia and decline in physical performance among older persons. *The American journal of medicine*. 2003;115(2):104-10.
148. Moon J-H, Kong M-H, Kim H-J. Relationship between low muscle mass and anemia in Korean elderly men: Using the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV–V). *Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics*. 2015;6(4):115-9.
149. Taaffe DR, Harris TB, Ferrucci L, Rowe J, Seeman TE. Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and C-reactive protein with physical performance in elderly persons MacArthur Studies of Successful Aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2000;55(12):M709-M15.
150. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Harris TB, Kritchevsky SB, Newman AB, et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2009;64(11):1183-9.
151. Kovacheva EL, Sinha Hikim AP, Shen R, Sinha I, Sinha-Hikim I. Testosterone supplementation reverses sarcopenia in aging through regulation of myostatin, c-Jun NH2-terminal kinase, Notch, and Akt signaling pathways. *Endocrinology*. 2010;151(2):628-38.
152. Safdar A, Tarnopolsky MA. Dysfunctional Nrf2–Keap1 redox signaling in skeletal muscle of the sedentary old. *Free Radical Biology and Medicine*. 2010;49(10):1487-93.
153. Barreiro E, Coronell C, Laviña B, Ramírez-Sarmiento A, Orozco-Levi M, Gea J. Aging, sex differences, and oxidative stress in human respiratory and limb muscles. *Free Radical Biology and Medicine*. 2006;41(5):797-809.
154. Muller FL, Song W, Liu Y, Chaudhuri A, Pieke-Dahl S, Strong R, et al. Absence of CuZn superoxide dismutase leads to elevated oxidative stress and

acceleration of age-dependent skeletal muscle atrophy. *Free Radical Biology and Medicine*. 2006;40(11):1993-2004.

155. Kim J-H, Kwak H-B, Leeuwenburgh C, Lawler JM. Lifelong exercise and mild (8%) caloric restriction attenuate age-induced alterations in plantaris muscle morphology, oxidative stress and IGF-1 in the Fischer-344 rat. *Experimental gerontology*. 2008;43(4):317-29.

156. Jang YC, Lustgarten MS, Liu Y, Muller FL, Bhattacharya A, Liang H, et al. Increased superoxide in vivo accelerates age-associated muscle atrophy through mitochondrial dysfunction and neuromuscular junction degeneration. *The FASEB Journal*. 2010;24(5):1376-90.

157. Sullivan-Gunn MJ, Lewandowski PA. Elevated hydrogen peroxide and decreased catalase and glutathione peroxidase protection are associated with aging sarcopenia. *BMC geriatrics*. 2013;13(1):1.

158. Gianni P, Jan KJ, Douglas MJ, Stuart PM, Tarnopolsky MA. Oxidative stress and the mitochondrial theory of aging in human skeletal muscle. *Experimental gerontology*. 2004;39(9):1391-400.

EKLER

EK 1. KATZ GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTE İNDEKSİ

Etkinlikler	Bağımsız (1 Puan)	Bağımlı (0 Puan)
	Gözetim,yönlendirme ve yardım ihtiyacı YOK	Gözetim,yönlendirme ve yardım ihtiyacı VAR
Banyo	Tamamen kendi başına yıkanabiliyor veya vücudunun tek bir parçasının (sırt, genital bölge, disabilitesi olan ekstremiteler gibi) yıkanması için yardım alıyor	Kendi başına yıkanamıyor veya vücudunun birden fazla parçasının yıkanmasında başkasına ihtiyaç duyuyor
Giyinme	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 bir başkası olmadan yapamıyor ya da tamamen bağımlı
Kontinans	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
TOPLAM PUAN : / 6		

EK 2. LAWTON BRODY GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTE İNDEKSİ

TELEFONU KULLANABİLME

Telefonu rahatlıkla kullanabilir	1
Birkaç iyi bilinen numarayı çevirebilir	1
Telefona cevap verir ancak arayamaz	1
Telefonu hiç kullanamaz	0

ALIŞVERİŞ

Tüm alışverişlerini bağımsız kendisi yapar	1
Küçük alışverişlerini kendisi yapar	0
Tüm alışverişlerinde yardıma ihtiyaç duyar	0
Alışveriş yapmaz	0

YEMEK HAZIRLAMA

Yeteri kadar yemeği planlar, hazırlar ve servis edebilir	1
Kullanacak malzeme sağlanırsa yeteri kadar yemek hazırlayabilir	0
Hazır yemeği ısıtır, sunar, yemek hazırlar, yeteri diyeti sağlayamaz	0
Yemeklerin 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 işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	1
Hiçbir ev temizliği işine katılamaz	0

ÇAMAŞIR

Kişisel çamaşırlarını tamamen kendisi yıkar	1
Çorap, mendil gibi küçük malzemeleri yıkayabilir	1
Tüm çamaşır işleri 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 otomobille sınırlıdır	0

Yolculuk yapamaz	0
------------------	---

İLAÇLARINI KULLANABİLME SORUMLULUĞU

İlaçlarını zamanında ve belirtilen dozda alabilir	1
---	---

İlaçlarını önceden farklı dozlarda hazırlanırsa düzenli kullanabilir	0
--	---

İlaçlarını kendi başna 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. MİNİ MENTAL DURUM DEĞERLENDİRME TESTİ (MMSE)

Standardize Mini Mental Test

Eğitim (yıl):

Aktif el:

Meslek:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz?

Hangi mevsimdeyiz?

Hangi aydayız?

Bugün ayın kaç?

Hangi gündeiz?

Hangi ülkede yaşıyoruz?

Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?

Şu an bulunduğunuz semt neresidir?

Şu an bulunduğunuz bina neresidir?

Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız?

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (masa, bayrak, elbise) (20 sn süre tanınır, her doğru isim 1 puan)

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

100' den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin.

Her doğru işlem 1 puan (100, 93, 86, 79, 72, 65)

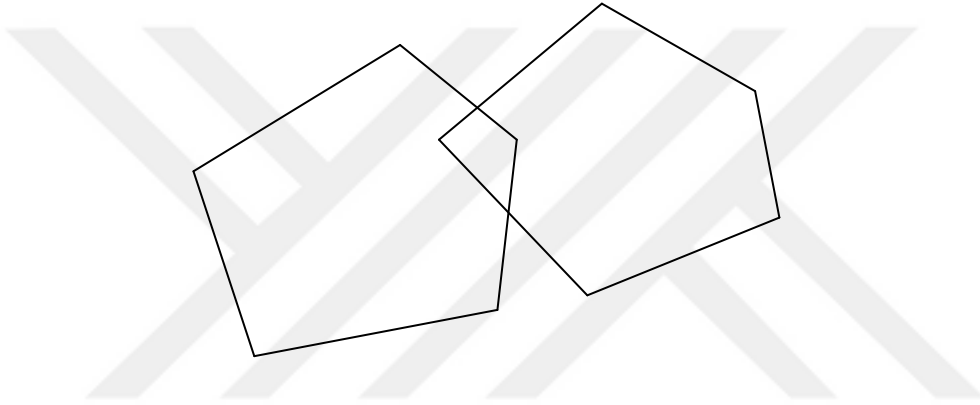
HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınız söyleyin (masa, bayrak, elbise) (Her doğru isim için 1 puan verilir)

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nelerdir? (saat, kalem) (20 sn süre tanınır, her doğru isim için 1 puan verilir, toplam puan 2)
- b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. ' Eğer ve fakat istemiyorum.' (10 sn süre tanınır, doğru ve tam cümle için 1puan verilir)

- c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. ‘ Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen’ (30 sn süre tanınır, her doğru işlem için 1 puan verilir, toplam puan 3)
- d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) ‘GÖZLERİNİZİ KAPATIN’ (arka sayfada)
- e) Şimdi vereceğim kağıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)
- f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin (arla sayfada) (1 puan)



Eğitimsizler İçin Standardize Mini Mental Test

Eğitim (yıl):

Aktif el:

ORYANTASYON (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz?

Hangi mevsimdeyiz?

Hangi aydayız?

Hangi gündeyiz?

Şu anda sabah mı, öğlen mi, akşam mı?

Hangi ülkede yaşıyoruz?

Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?

Şu an bulunduğunuz semt neresidir?

Şu an bulunduğunuz bina neresidir?

Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız?

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (masa, bayrak, elbise) (20 sn süre tanınır, her doğru isim 1 puan)

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

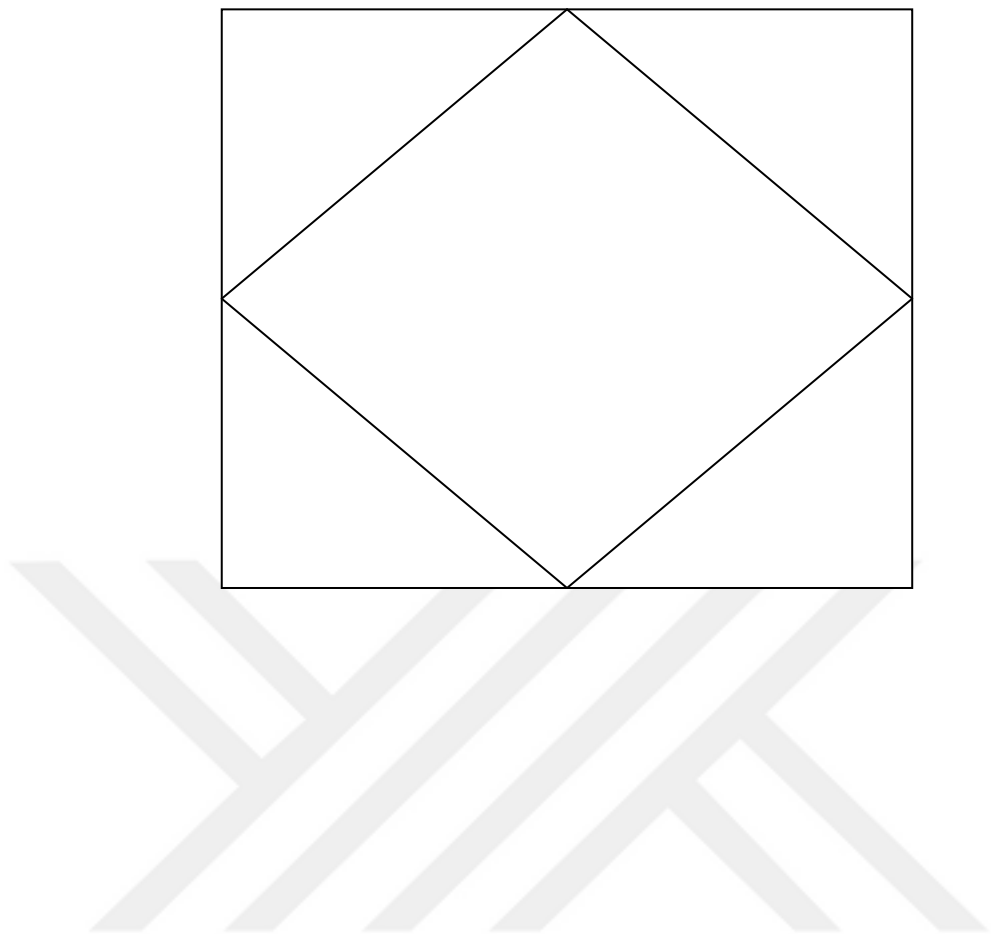
Haftanın günlerini geriye doğru sayar mısınız? Örneğin PAZAR’ dan önce CUMARTESİ gelir, ondan önce ne gelir? Devam edin (Toplam 5 günü sırayla doğru sayması gerekir, her doğru için 1 puan verilir)

HATIRLAMA (Toplam puan 3)

Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınız söyleyin (masa, bayrak, elbise) (Her doğru isim için 1 puan verilir)

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nelerdir? (saat, kalem) (20 sn süre tanınır,her doğru isim için 1 puan verilir, toplam puan 2)
- b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. ‘ Eğer ve fakat istemiyorum.’ (10 sn süre tanınır, doğru ve tam cümle için 1puan verilir)
- c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. ‘ Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen’ (30 sn süre tanınır, her doğru işlem için 1 puan verilir, toplam puan 3)
- d) Şimdi yüzüme bakın ve yaptığımın aynısını yapın. (Gözlerinizi kapatın) (Doğru işlem için 1 puan verilir)
- e) Şimdi evinizle ilgili bir şey söyleyin. (30 sn süre tanınır, anlamlı bir cümle için 1 puan verilir)
- f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin (1 dk süre tanınır, kenar sayısı tam şekil için 1 puan verilir)



EK 4: GERİATRİK DEPRESYON SKALASI

Evet / Hayır

- 1) Yaşamınızdan temelde memnun musunuz?
- 2) Kişisel etkinlik ve ilgi alanlarınızın çoğunu halen sürdürüyor musunuz?
- 3) Yaşamınızın bomboş olduğunu hissediyor musunuz?
- 4) Sık sık canınız sıkılır mı?
- 5) Gelecekte umutsuz musunuz?
- 6) Kafanızdan atamadığınız düşünceler nedeniyle rahatsızlık duyduğunuz olur mu?
- 7) Genellikle keyfiniz yerinde midir?
- 8) Başınıza kötü bir şey geleceğinden korkuyor musunuz?
- 9) Çoğunlukla kendinizi mutlu hissediyor musunuz?
- 10) Sık sık kendinizi çaresiz hissediyor musunuz?
- 11) Sık sık huzursuz ve yerinde duramayan biri olur musunuz?
- 12) Dışarıya çıkıp yeni bir şeyler yapmaktansa, evde kalmayı tercih eder misiniz?
- 13) Sıklıkla gelecekte endişe duyuyor musunuz?
- 14) Hafızanızın çoğu kişiden daha zayıf olduğunu hissediyor musunuz?
- 15) Sizce şu anda yaşıyor olmak çok güzel bir şey midir?
- 16) Kendinizi sıklıkla kederli ve hüzünlü hissediyor musunuz?
- 17) Kendinizi şu andaki halinizle değersiz hissediyor musunuz?
- 18) Geçmişle ilgili olarak çokça üzülüyor musunuz?
- 19) Yaşamı zevk ve heyecan verici buluyor musunuz?
- 20) Yeni projelere başlamak sizin için zor mudur?
- 21) Kendinizi enerji dolu hissediyor musunuz?
- 22) Çözumsuz bir durum içinde bulunduğunuzu düşünüyor musunuz?
- 23) Çoğu kişinin sizden daha iyi durumda olduğunu düşünüyor musunuz?
- 24) Sık sık küçük şeylerden dolayı üzülür müsünüz?
- 25) Sık sık kendinizi ağlayacakmış gibi hisseder misiniz?
- 26) Dikkatinizi toplamakta güçlük çekiyor musunuz?
- 27) Sabahları güne başlamak hoşunuza gidiyor mu?
- 28) Sosyal toplantılara katılmaktan kaçınır mısınız?
- 29) Karar vermek sizin için kolay oluyor mu?
- 30) Zihniniz eskiden olduğu kadar berrak mıdır?

EK 5: MİNİ NUTRİSYONEL DEĞERLENDİRME TESTİ- KISA FORM

Aşağıdaki soruları uygun rakamları işaretleyerek yanıtlayın. Yazdığınız rakamları toplayın.

A. Son üç ay içerisinde iştah kaybı, sindirim sorunları, çiğneme veya yutma problemleri nedeniyle besin alımında azalma oldu mu?

0 = besin alımında şiddetli düşüş

1 = besin alımında orta derece düşüş

2 = besin alımında düşüş yok

B. Son üç ay içindeki kilo kaybı durumu

0 = 3 kg'dan fazla kilo kaybı

1 =Bilinmiyor

2 =1-3 kg arasında kilo kaybı

3 = Kilo kaybı yok

C. Hareketlilik

0=Yatak veya sandalyeye bağımlı

1 = Yataktan, sandalyeden kalkabiliyor ama evden dışarıya çıkamıyor

2 = Evden dışarı çıkabiliyor

D. Son üç ay içerisinde psikolojik stres veya akut hastalık geçirdi mi?

0 = Evet 2 = Hayır

E. Nöropsikolojik problemi var mı?

0 = Ciddi bunama veya depresyon

1 = Hafif düzeyde bunama

2 = Hiçbir psikolojik problem yok

F. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (Vücut ağırlığı-kg) / (Boy'un metre cinsinden kare'si)

0 = VKİ 19'dan az (19 dahil değil)

1 = VKİ 19'la 21 arası (21 dahil değil)

2 = VKİ 21'le 23 arası (23 dahil değil)

3 = VKİ 23 ve üzeri

VKİ bilinmiyorsa veya ölçüm yapılamıyorsa soru F1 yerine soru F2 cevaplanır

F2. Baldır çevresi(CC) ölçümü- cm

0 = CC 31 cm' den küçük

1 = CC 31 veya daha büyük

12 puan ve üzeri: Normal

8 - 11: Malnütrisyon riski

0 -7 :Malnütrisyon

