



**DENEYSEL SARKOPENİ MODELİNDE
BORİK ASİDİN TERAPÖTİK ETKİNLİĞİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Cem BABA

**Yüksek Lisans Tezi
Moleküler Biyoloji ve Genetik
Danışman: Doç. Dr. Özlem ÖZDEMİR TOZLU
Eş Danışman: Doç. Dr. Mehmet Enes ASLAN**

**2025
Her hakkı saklıdır.**



**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DENEYSEL SARKOPENİ MODELİNDE BORİK ASİDİN TERAPÖTİK
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Cem BABA

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Özlem ÖZDEMİR TOZLU

Eş Danışman: Doç. Dr. Mehmet Enes ASLAN

Anabilim Dalı: Moleküler Biyoloji ve Genetik

Erzurum

2025

Her hakkı saklıdır

T.C.
ERZURUM TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ ONAY FORMU

**DENEYSEL SARKOPENİ MODELİNDE BORİK ASİDİN TERAPÖTİK
ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Doç. Dr. Özlem ÖZDEMİR TOZLU danışmanlığında, Cem BABA tarafından hazırlanan bu çalışma 15 / 01 / 2025 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans tezi olarak **Oy birliği ile (5/5)** kabul edilmiştir.

Başkan: Prof. Dr. Hasan TÜRKEZ

İmza :

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Cemil BAYRAM

İmza:

Üye: Doç. Dr. Ayşenur YAZICI

İmza:

Üye: Doç. Dr. Mehmet Enes ARSLAN

İmza:

Üye: Doç. Dr. Özlem ÖZDEMİR TOZLU

İmza:

Yukarıdaki sonucu onaylıyorum

Doç. Dr. Bünyamin ÖZGERİŞ
Enstitü Müdürü

*Bu tez çalışması tarafından nolu proje ile desteklenmiştir.

ETİK KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Erzurum Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez içindeki tüm bilgilerin doğru ve tam olduğunu, bilgilerin üretilmesi aşamasında bilimsel etiğe uygun davrandığımı, yararlandığım bütün kaynakları atıf yaparak belirttiğimi beyan ederim.

15 / 01 / 2025

İmzası

Cem BABA

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DENEYSEL SARKOPENİ MODELİNDE BORİK ASİDİN TERAPÖTİK ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Cem BABA

Erzurum Teknik Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Moleküler Biyoloji ve Genetik Ana Bilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Özlem ÖZDEMİR TOZLU

Eş Danışman: Doç. Dr. Mehmet Enes ASLAN

Sarkopeni, genellikle 65 yaş üstü bireylerde görülen, ciddi düşmelere, fiziksel bağımlılıklara ve yaşam kalitesinde düşüşlere yol açabilen bir durumdur. Sarkopeni hastalığının ciddiyetine ve yaygınlığına rağmen, henüz ideal bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Bu çalışmada, borik asidin, sarkopeni tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olarak kullanımı incelenmiştir. Borik asit, hücre metabolizmasında önemli roller üstlenen ve yapılan çalışmalarda antioksidan savunma mekanizmasını iyileştirdiği, oksidatif hasarı azalttığı bilinmektedir. Bu araştırma, sarkopeni hastalığına yönelik yeni bir terapötik yaklaşım olarak borik asidin potansiyel faydalarını incelemeyi amaçlamıştır. Çalışmada, 5 aylık 42 dişi Sprague Dawley sıçan kullanılmıştır. Dört ay boyunca sıçanlara deri altından 400 mg/kg dozlarında D-galaktoz uygulanmıştır. Model oluşturma sürecinin ardından, önceden belirlenmiş uygulama gruplarına farklı konsantrasyonlarda (1, 5, 10, 25, 50, 100 mg/L) borik asit içeren temiz içme suyu iki ay boyunca uygulanmıştır. Çalışmanın 112., 140. ve 168. günlerinde, fizyolojik performans testi olarak koşu bandı ve ızgara testi uygulanmıştır. Fizyolojik performans testi sonuçlarına göre, hayvanların kas kuvvetlerinde herhangi bir anlamlı iyileşme gözlenmemiştir. Bununla birlikte, MRI teknikleri kullanılarak yapılan değerlendirmelerde, borik asidin içme suyu ile alınmasının kas hacmini doza bağlı olarak artırdığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, histopatolojik değerlendirmeler ve serum kreatinin miktarındaki değişiklikler ile desteklenmiştir. Sonuç olarak, borik asidin sarkopeni tedavisinde kas hacmini artırıcı etkisiyle potansiyel bir terapötik ajan olabileceği gösterilmiş ve ileri araştırmalar için umut verici bir aday olduğu belirlenmiştir.

2025, 72 sayfa

Anahtar Kelimeler: Borik Asit, D-galaktoz, Fizyolojik Performans, MRI, Sarkopeni

ABSTRACT

MS. Thesis

EVALUATION OF THE THERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF BORIC ACID IN AN EXPERIMENTAL MODEL OF SARCOPENIA

Cem BABA

Erzurum Technical University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Molecular Biology and Genetics

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Özlem ÖZDEMİR TOZLU

Co-Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Mehmet Enes ASLAN

Sarcopenia is a condition commonly observed in individuals over the age of 65, leading to serious falls, physical dependency, and a decline in quality of life. Despite the severity and prevalence of sarcopenia, an ideal therapeutic approach has yet to be established. This study investigated the potential use of boric acid as a therapeutic agent for the treatment of sarcopenia. Boric acid plays significant roles in cellular metabolism and has been shown to enhance antioxidant defense mechanisms and reduce oxidative damage in previous studies. This research aimed to explore the potential benefits of boric acid as a novel therapeutic approach for sarcopenia. In this study, 42 female Sprague Dawley rats, aged 5 months, were used. The rats were administered subcutaneous doses of 400 mg/kg D-galactose for four months. Following the model induction phase, clean drinking water containing varying concentrations of boric acid (1, 5, 10, 25, 50, and 100 mg/L) was administered to predetermined treatment groups for two months. On days 112, 140, and 168 of the study, treadmill and grid tests were conducted as physiological performance assessments. According to the physiological performance test results, no significant improvement in muscle strength was observed in the animals. However, evaluations conducted using MRI techniques revealed that the administration of boric acid through drinking water increased muscle volume in a dose-dependent manner. These findings were supported by histopathological evaluations and changes in serum creatinine levels. In conclusion, boric acid was shown to have a muscle volume-enhancing effect in the treatment of sarcopenia, suggesting its potential as a therapeutic agent and highlighting its promise as a candidate for further research.

2025, 72 page

Keywords: Boric Acid, D-galactose, Physiological Performance, MRI, Sarcopenia

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, anlayışını ve desteğini esirgemeyen danışman hocam Doç. Dr. Özlem ÖZDEMİR TOZLU'ya,

Değerli çalışmalarında bana verdiği yer ile kendimi geliştirmemi sağlayan, bana olan güveni ve desteği için minnettar olduğum sayın Prof. Dr. Hasan TÜRKEZ'e,

Deney hayvanları ile çalışmaya başladığım ilk günden itibaren desteği ve bilgisi ile yanımda olan sayın Dr. Öğr. Üyesi Cemil BAYRAM'a,

Tez çalışmalarımda benim kadar büyük emekleri olan ekip arkadaşlarım Muhammed Melik SARÇOĞLU'na ve Edanur YILDIZ'a,

Tez çalışmamamın radyoloji değerlendirmelerine yardımcı olan sayın Prof. Dr. Fatih ALPER ve ekibine,

Tez çalışmalarımın patolojik değerlendirmelerine yardımcı olan sayın Prof. Dr. Serkan YILDIRIM ve ekibine,

Yüksek lisans eğitimim boyunca yardım ve önerileri ile yanımda olan Öğr. Gör. Dr. Neslişah BARLAK'a, Arş. Gör. Mehmet Ali YÖRÜK'e, Arş. Gör. Abdulmelik AYTATLI'ya ve Dr. Merve YILDIRIM'a

Tüm eğitim hayatım boyunca beni destekleyen babam Gülabi BABA'ya, annem Selvi BABA'ya, beni cesaretlendiren abim Ali BABA'ya, her daim yanımda olan beni yetiştiren biricik ablam Hasgül EROĞLU'na ve uğurum Yağmur Eylül EROĞLU'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarımın gerçekleştirilmesini sağlayan deney hayvanlarını saygı ve minnettarlıkla anıyorum.

Cem BABA
Ocak 2025

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Geriatrik Sendromlar	2
1.2. Yaşlanma	3
1.3. Kas Fizyolojisi	4
1.4. Sarkopeni	6
1.4.1. Sarkopeni prevalansı	8
1.4.2. Sarkopeni klinik teşhisi	9
1.4.3. Sarkopeni patofizyolojisi	11
1.4.4. Sarkopeninin güncel tedavi yaklaşımları	20
1.5. Borik Asit	22
1.5.1. Bor ve terapötik potansiyeli	24
1.6. Deneysel Sarkopeni Modelleri	26
1.6.1. Doğal yaşlanma modelleri	26
1.6.2. Diyet indüksiyonu ile oluşturulmuş sarkopeni modelleri	27
1.6.3. Trasgenik sarkopeni modelleri	28
1.6.4. Kimyasallar ile oluşturulmuş sarkopeni modelleri	28
1.6.5. Arka bacak süspansiyon tekniği ile oluşturulmuş sarkopeni modelleri	29
1.6.6. Denervasyon tekniği ile oluşturulmuş sarkopeni modelleri	30
1.6.7. İmmobilizasyon tekniği ile oluşturulmuş sarkopeni modelleri	30
2. KAYNAK ÖZETLERİ	31
3. MATERYAL ve YÖNTEM	34
3.1. Materyal	34
3.2. Yöntem	35

3.2.1. Deney hayvanları	35
3.2.2. Analizler	37
4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA	43
4.1. Fiziksel Performans Testleri Bulguları	43
4.1.1. Koşu bandı testi bulguları	43
4.1.2. Izgara testi bulguları	44
4.2. MRI bulguları	46
4.3. Kan Parametreleri	48
4.3.1. Biyokimyasal bulgular	48
4.3.2. Hematolojik bulgular	52
4.4. ELISA bulguları	53
4.5. Histopatolojik bulgular	54
5. SONUÇ ve ÖNERİLER	59
KAYNAKLAR	62

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<u>Simgeler</u>	<u>Açıklama</u>
dk	Dakika
kg	Kilogram
L	Litre
mg	Miligram
OD	Optik dansite
°C	Santigrat derece

<u>Kısaltmalar</u>	
GS	Geriatrik Sendromlar
SKD	Sarkopeni Klinik Durumu
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asid
ATP	Adenozin Trifosfat,
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
EWGSOP	Avrupa Yaşlı İnsanlarda Sarkopeni Çalışma Grubu
Mfn2	Mitofusin 2
mTOR	Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi
DSS	Dekstran Sodyum Sülfat
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
NASA	Ulusal Havacılık ve Uzay Dairesi
AWGS	Sarkopeni İçin Asya Çalışma Grubu
MYH	Miyozin Ağır Zinciri
IWGS	Uluslararası Sarkopeni Çalışma Grubu
WHO	Dünya sağlık örgütü
EAA	Esansiyel Amino Asitler
IGF-I	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
MAPK	Mitojenle Etkinleşen Protein Kinaz
GH	Büyüme Hormonu
BIA	Biyoelektrik İmpedans Analizi
DEXA	Dual Enerji X-ray Absorptiometre

ROS	Reaktif Oksijen Türleri
ALP	Alkalen Fosfataz
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
SKr	Serum Kreatinin
StC	Sistatin C
BT	Bilgisayarlı Tomografi
ESPEN	Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği �zel İlgi Grupları
BNCT	Bor Nötron Yakalama Terapisi
MSC	Miyostalit hücreleri
TGF-�	Dönüştürücü büyüme faktörü-beta



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Kas fizyolojisinin hiyerarşik yapıları ve yapıların isimlendirmesi	5
Şekil 1.2. Dr. Rosenberg tarafından sarkopeni çalışmalarında insan uyluklarına ait MR görüntüleri; A: 65 yaşında sarkopenik kadına ait MR görüntüsü; B: 25 yaşında genç kadına ait MR görüntüsü.	7
Şekil 1.3. A: Borik asidin kırystal hali; B: Borik asidin kimyasal yapısı.....	23
Şekil 1.4. FDA tarafından onaylanan Bor içerikli ilaçlar	26
Şekil 3.1. Tez çalışmasının deneysel planın grafiksel gösterimi.	35
Şekil 3.2. Subkutan D-galaktoz uygulaması.	36
Şekil 3.3. Tez çalışmasında kullanılan fizyolojik performans test ekipmanı Koşu bandı cihazı.	37
Şekil 3.4. Tez çalışmasında kullanılan fizyolojik performans test ekipmanı ızgara testi için tasarlanmış ızgara	38
Şekil 3.5. ELISA testlerinin sonucunda standart gruplarının OD değerlerine göre çizilen standart eğrisi grafikleri; A: Kreatinin ELISA testi standart eğrisi; B: Sistatin ELISA testi standart eğrisi.	41
Şekil 4.1. Koşu bandı performans testi sonuçları, üç farklı gün için grupların karşılaştırmalı gösterimi.	44
Şekil 4.2. Koşu bandı performans testi sonuçları, üç farklı gün için grupların karşılaştırmalı gösterimi.....	45
Şekil 4.3. MRI metodu ile ölçülen kas hacimleri; A: Quadriceps femoris kaslarının hacim ölçümleri; B: İliopsoas kaslarının hacim ölçümleri; C: Adduktor kaslarının hacim ölçümleri	47
Şekil 4.4. Histopatolojik değerlendirmeler sonucunda Borik asit uygulanan grupların skor değerlerine ait istatistiksel grafikler; A: Kas liflerinde gözlemlenen atrofinin skor grafiği; B: Kas liflerinde gözlemlenen dejenerasyonun skor grafiği; C: Kas liflerinde gözlemlenen nekrozun skor grafiği	55
Şekil 4.5. 1 mg/L Borik asit uygulaması yapılan gruba ait Histopatoloji görüntüsü ..	56
Şekil 4.6. 5 mg/L Borik asit uygulaması yapılan gruba ait Histopatoloji görüntüsü ...	56
Şekil 4.7. 10 mg/L Borik asit uygulaması yapılan gruba ait Histopatoloji görüntüsü ...	56
Şekil 4.8. 25 mg/L Borik asit uygulaması yapılan gruba ait Histopatoloji görüntüsü .	57
Şekil 4.9. 50 mg/L Borik asit uygulaması yapılan gruba ait Histopatoloji görüntüsü .	57
Şekil 4.10. 100 mg/L Borik asit uygulaması yapılan gruba ait Histopatoloji görüntüsü	57

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1.	Tez çalışmasında kullanılan kimyasal ve kitler listesi	34
Çizelge 3.2.	Tez çalışmasında kullanılan cihazların listesi	34
Çizelge 3.3.	Tez çalışmasında oluşturulan gruplar ve uygulama bilgileri	36
Çizelge 3.4.	Kreatinin miktar tayini için ELSA kiti standartlarının hazırlama tarifi ...	40
Çizelge 3.5.	Sistatin miktar tayini için ELSA kiti standartlarının hazırlama tarifi	41
Çizelge 4.1.	Tez çalışmasında alınan kanlarda çalışılan biyokimyasal parametreler ve grupların değerleri	51
Çizelge 4.2.	Tez çalışmasında alınan kanlarda çalışılan hematolojik parametreler ve grupların değerleri	52
Çizelge 4.3.	ELISA testi ile kan serumundaki Kreatinin ve Sistatin miktarları ve Kreatinin Sistatine oranı	54

1. GİRİŞ

Sarkopeni birçok hastalığın aksine halk tarafından adı çok bilinmeyen ama sıklıkla karşılaşılan bir sağlık sorunudur. Sarkopeni özellikle yaşlanma ile ilişkilendirilmiştir. Yaşlanma birçok organizma için kaçınılmaz bir biyolojik süreçtir ve bu süreç boyunca çeşitli sağlık sorunları ortaya çıkmaktadır. Yaşlanmaya bağlı sağlık sorunlarının her bireyde farklı patolojik nedenlerinin olması, bu sağlık sorunlarını araştıran özel bir tıp dalı olan Geriatri'yi ortaya çıkarmıştır.

Bu tez çalışması ile D-galaktoz uygulaması ile sarkopeni modeli oluşturulan sıçanlarda borik asidin terapötik etkinliğini deneysel olarak değerlendirmeyi ve yeni terapötik stratejileri geliştirmek isteyen çalışmalara referans olması amaçlanmıştır.

Bu doğrultuda belirlenen hedefler şunlardır:

Hedef 1: D-galaktoz kullanımıyla sıçanlarda güvenilir ve tekrarlanabilir sarkopeni hayvan modelinin oluşturulması.

Hedef 2: Sarkopeni modeli oluşturulan sıçanlarda, içme suyu yoluyla farklı dozlarda uygulanan borik asidin kas gücü üzerindeki etkilerinin fiziksel performans testleri aracılığıyla değerlendirilmesi.

Hedef 3: Borik asit uygulamasının kas hacmi üzerindeki etkisinin manyetik rezonans görüntüleme (MRI) tekniği ile tespit edilmesi.

Hedef 4: Sarkopeni modeli sıçanlarda, kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında borik asit uygulaması sonrası kas dokularındaki değişimlerin ve etkinliğin, kan örneklerindeki moleküler belirteçler aracılığıyla (ELISA, biyokimyasal analizler ve hematolojik incelemeler) ortaya konulması.

Hedef 5: Deney sonunda borik asit uygulanan gruplarda kas dokularının patolojik analizlerinin gerçekleştirilerek, borik asidin terapötik etkisinin mikroskopik düzeyde doğrulanması.

1.1. Geriatrik Sendromlar

Yaşlanma, organizmaların yaşamları boyunca geçirdikleri biyolojik bir süreçtir ve birçok faktörün etkisi altındadır. Yaşlanma bir hastalık olarak değerlendirilmese de, birçok hastalığın veya kişilerin yaşam kalitelerini etkileyecek olumsuzlukların ortaya çıkışında rol alan etkenlerin, en önemli sebebi olarak görülmektedir(Karasek, 2004). Üremek, beslenmek ve hareket etmek gibi hayati süreçleri sürdüren, karşılıklı olarak birbirine bağlı parçalardan oluşan biyolojik yapılara organizma denilmektedir(Rochat, 2011). Özellikle çok hücreli organizmaların çok büyük bir kısmının ortak yönlerinden biri yaşlanmadır(Trosko, 2008). Organizmaların çeşitli alt birimleri bulunur ve bu alt birimler uyum içerisinde çalıştığı sürece organizma sağlıklı bir yaşam sürebilmektedir. İnsan vücudunda da birçok yönden birbirinden farklılaşmış molekül, hücre ve doku bulunmaktadır. Bu durum çeşitli görevleri olan organları oluşturmuştur. Günümüz Tıbbı, uyum içinde çalışan ve belirli bir işlev için birbirine bağlı organların oluşturduğu düzeni sistem olarak adlandırmıştır(Peck, 2015). Ancak şu asla göz ardı edilmemelidir ki sistemler sadece kendi içinde çalışan ve diğer sistemlerden kopuk bir yapı asla söz konusu değildir, insan vücudunda bulunan her doku ve organ birbiri ile muntazam bir ilişki içindedir (Bashan et al. 2012). Yaşlanma ile hücrelerimizde oluşan genetik ve metabolik hasarlar artık tamir edilemez olup birikmesi sistemleri ve sistemler arasında kurulan muntazam ilişkiyi bozmaktadır(Shock, 1983). Geriatri, her insanda yaşlılığa bağlı olarak birden fazla sistemin farklı kombinasyonlarda hasar alması ile belirli sınırları olmayan klinik vakaları inceleyen tıp dalıdır(Araki and Ito, 2009).

Geriatrik sendromlar (GS), yaşlanma kaynaklı farklı faktörlerin bir araya gelmesi ile sıklıkla ve yaygın olarak görülmektedir. Belirli bir tanı ve teşhis yöntemi bulunmayan, hastalık olarak kategori edilemeyen, olumsuz klinik sonuçların tamamı GS olarak adlandırılabilir(Van Onna and Boonen, 2022). En bilinen ve ölüme neden olan GS, düşmelerdir(Montero-Odasso, 2016). Yaşlı bireylerde sıklıkla karşılaşılan, iskelet sistemindeki kas kaybı ve kemik erimesi gibi sorunlar, sinir sistemindeki yaşlılığa bağlı oluşan olumsuz durumlar sonucunda; görme kaybı, depresyon ve dengenin sağlanamaması, ani olarak gelişen bilinç kaybı ile beraber düşmelerine neden olabilmektedir(Anpalahan and Gibson, 2008). Buna bağlı olarak ağır kırıklar ve travmaların oluşması, bireyin günlük işlerini yerine getirememesine neden olurken,

ölüm ve ömür boyu yatağa bağımlılık gibi ağır sonuçları da olmaktadır(Fhon et al. 2016).

Dünya genelinde birçok gelişmiş ülkede yaşam standartlarının iyileşmesi ile doğum oranları düşmüş ve ölüm oranları azalmıştır(Soares, 2007). Buna bağlı olarak bu ülkelerin nüfus piramitleri Arı kovanı görünümünü aldığı yorumunu yapabiliriz. Bu durum dünya nüfusunun yaşlandığını bizlere bildirmektedir. 2012 yılında dünya nüfusunun %8'i 65 yaş üstü iken, sadece üç yıl sonra 55 milyon artarak %8,5'lik bir orana ulaşmıştır. Yapılan istatistik analizleri 2050 yılına kadar yaşlı nüfusun 1,6 milyara ulaşacağı tahmin edilmektedir(United States Census Bureau, He et al. 2016). Bu çalışmalar, ilerleyen yıllarda geriatrik vaka sayılarda aşırı artışların olabileceğini bize bildirmektedir. Bu nedenle GS üzerinde yapılacak bilimsel çalışmalar, toplum sağlığı için önem taşımaktadır.

1.2. Yaşlanma

Yaşlanma bir organizmanın ömrünün sonuna geldiğini ya da yaklaştığını gösteren önemli bir belirteçtir. Yaşlanmanın osteoporoz ve sarkopeni gibi birçok geriatrik sendromun başlıca nedeni olduğu bilinmektedir (Edwards et al. 2015). Bunun dışında günümüz için çok korkutucu olan Alzheimer ve Parkinson gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıkların bireylerde tanınması yaşlanma ile ilişkilidir (Turer and Sanlier, 2024). Yaşlanma, hem istenmeyen bir süreç hem de insan sağlığı üzerinde olumsuz etkiler yarattığı için bilim insanları tarafından araştırılması gereken önemli bir konu haline gelmiştir. Yaşlanma henüz tam anlamıyla çözülmemiş bir mekanizmaya sahiptir. Yapılan çalışmalarda bilim insanları önce yaşlanmanın neden gerçekleştiğini bulmayı hedeflemişlerdir. Yaşlanmanın önce hücrelerimizde başladığı çalışmalarla ispatlanmıştır. Hücrelerimizde başlayan mikro yaşlanma, makro etkileri bahsi geçen tedavisi olmayan hastalıkları beraberinde getirmektedir.

Yaşlanmanın mikro etkenleri hakkında yapılan çalışmalarda, birden fazla moleküler yapı ve fonksiyonda oluşan problemlerin rol alabileceği bildirilmiştir. Bu etkenler arasında ilk sırayı telomer ve kromozom yapılarında oluşan değişimler alabilir. Telomerler hücre bölünmesi için önemli olan replikasyon sırasında kaybolan dizilerin

genoma zarar vermemesi için kromozomların uç kısımlarında bulunur ve her replikasyon da bu telomer yapıları kısalır (Shay, 2018). Yapılan çalışmalarda telomer uzunluğu yaşam süresi ile ilişkili bulunmuş ve daha sonrasında bazı yaşa bağlı hastalıkların patogeneğinde rol aldığı görülmüştür(Kong et al. 2013). Hücrelerimizin replikasyonu sınırsız değildir, her hücrenin bölünmesi sınırlıdır ve bir süre sonra bölünerek yeni bir hücreyi oluşturma yeteneğini kaybeder ve bu duruma senesens denir. Bu yapıya sahip hücrelerde, hücre döngüsü kalıcı olarak durur (Kovacik et al. 2011). Hücre döngüsüyle beraber santral dogma gibi çeşitli metabolik aktivitelerde değişimler başlar. Santral dogma hipotezi bir genden başlayarak protein sentezine kadar uzanan karmaşık bir süreçtir. Hücresel süreçlerin neredeyse tamamında santral dogma en önemli kısımdır. Yaşlanmanın hücresel mekanizmalarında, santral dogmanın her aşamasında çeşitli problemler ortaya çıkmıştır. Bu sorunlar, transkripsiyon faktörlerinin eksikliği ya da aşırı bulunması, transkripsiyon işleminin yetersizliği ya da bazı genlerin tamamen ifadesinin durması, nükleustan dışarı çıkması gereken mRNA'ların sitoplazmada oranlarının azalması, protein sentezi ve katlanmasında hata oranlarının artması gibi bir dizi süreci kapsamaktadır (Stegeman and Weake, 2017;Gonskikh and Polacek, 2017).

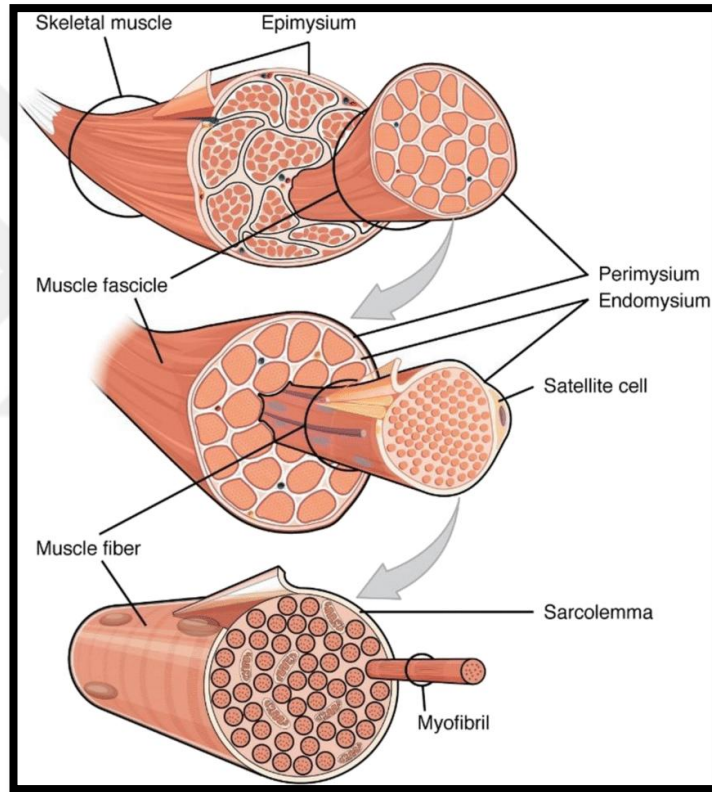
Hücre içinde santral dogma kadar önemli bir diğer aktivite hücrenin yaşamsal faaliyetlerinde kullanması gereken enerjiyi üretmesi içi mitokondri fonksiyonudur(MF) (Bentov et al. 2011). MF hücre için gerekli olan ATP'nin sentezini gerçekleştirirken, aynı zamanda hücre içinde zararlı olabilecek radikallerin ve toksinlerin yan ürün olarak ortaya çıkmasına neden olur. Hücre içi radikaller neredeyse yaşlanmayla ilişkili sarkopeni gibi birçok hastalığın patogeneğinde rol almaktadırlar(Ferri et al. 2020). Yaşlanmanın hücresel boyutunda bireyin yaşamı boyunca genomunda topladığı mutasyonlar, epigenetik mekanizması ve hücre dışı matrikste görülen değişikliklerin önemli rolleri olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (Harman, 1981;Pal and Tyler, 2016).

1.3. Kas Fizyolojisi

İnsan vücudunun tümü için iskelet kasları hareket kabiliyeti ve güç sağlayan önemli yapılardır. İskelet kası dışında insan vücudunda düz kaslar ve kalp kası olmak üzere iki çeşit kas türü daha vardır. Vücut kütlelerinin büyük bir bölümünü oluşturan

1. GİRİŞ

iskelet kasları, tendonlar ile kemiklere bağlanarak fiziksel hareketi gerçekleştirmesini sağlarlar (Bozler, 1973; Dave and Varacallo, 2019). Kas liflerinin diğer adıyla miyositlerin aktifleşerek kısalması kasılması ve uzaması gevşeme olarak tanımlanmıştır, fiziksel hareket kas liflerinin kasılması ve gevşemesi ile oluşmaktadır. Miyositler temel kas hücreleridir ve bu hücreler uzun borular şeklindedirler. Kas kasılmasında görev alan temel proteinler miyositlerin içlerinde yer alırlar ve bir araya gelerek miyofibrilleri oluştururlar. Miyositler kas kütlelerini oluşturmak amacıyla bir araya gelerek kas fasikül yapılarını oluşturmaktadırlar. Bu katmanlı yapı Şekil 1.1. de görsel olarak gösterilmiştir (Kuo and Ehrlich, 2015).



Şekil 1.1. Kas fizyolojisinin hiyerarşik yapıları ve yapıların isimlendirmesi (Zidarič et al. 2020).

Kas kasılmasında en temel yapısı olan miyofibriller, dört temel proteinin başrolü almasıyla kas kasılmasını ve gevşemesinin minor hareketini yaparlar. Bu dört protein aktin, miyozin, troponin ve tropomiyozin olarak adlandırılmışlardır. Beyinden gelen aksiyon potansiyeli omurilikten geçerek ilgili kas hücrelerinin nöromüsküler kavşağa ulaşır. Burada sinaptik boşlukta salgılanan asetilkolinler kas hücrelerinin motor son plaklarında bulunan nikotinik reseptörlere bağlanır. Bu bağlanmanın ardından nikotinik

1. GİRİŞ

reseptörlerde oluşan konformasyonel değişimler miyofibrillerin içinde bir aksiyon potansiyelinin oluşması için sodyum pompası işlevi görürler. Oluşan aksiyon potansiyeli sarkoplazmik retikulumun hücre içine kalsiyum pompalamasını sağlar. Miyofibril içine giren kalsiyum iyonları troponin proteinin C domayinine bağlanarak tropomiyozinin kapattığı aktif bölgenin açılmasını sağlar. Aktin ve miyozin proteinlerinin etkileşime girmeleri ve miyozin başının bir ATP 'yi parçalaması sonucu kayan filamentler teorisine göre ince filamentler kalın filamentler üzerinde kayarlar, bu kayma aksiyon potansiyeli oluşan tüm miyofibrillerde gerçekleşerek ilgili tüm kas liflerinde aynı anda uyumlu bir major hareketi gerçekleştirmesine olanak verir. Sonuç olarak biyokimyasal bir enerji olan ATP, fiziksel bir enerjiye dönüşür. Bu yolla kas bir kuvvet ve hareket oluşturmuş olur (Squire, 2016).

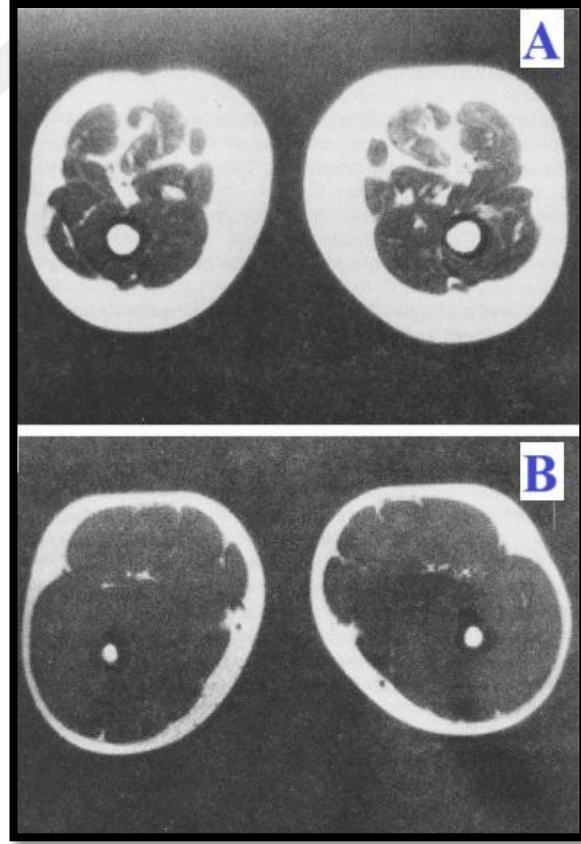
Kas liflerimiz bulundurdıkları miyozinler bakımından 2 farklı tip ile bir birinden ayrılmıştır. Bu ayrımın temel bileşeni kas liflerinin bulundurdıkları mitokondri sayısıdır. Bunlardan ilki Tip I kas lifleridir. Bu kas lifleri çok sayıda mitokondri barındırmaktadır, bu özelliği ona aerobik solunum yapmasına, buna bağlı olarak daha yavaş kasılma ve kondisyon hızlarına sahip olmasına neden olur. Vücudumuzun temel hareketlerinde rol alan Tip I kas lifleri Tip II kas liflerine oranla daha geç yorulurlar. Tip I kas liflerinin enerjiyi uzun vadede kullanmaları enerji depo etmeleri gerektiğini bizlere bildirir, Tip I kas lifleri enerjilerini trigliserit olarak çevre dokularda biriktirirler. Tip I kas lifleri ile yapılan hareketlere yürümek ve ayakta durmak örnek olarak verilebilir. Tip II kas lifleri ise aneorobik solunum yaparlar. Bu nedenle enerjiyi depolamazlar ve o anlık ATP ve keratinin fosfat olarak bulundururlar. Mitokondri sayısı az olan bu lifler hızlı kasılma ve hızlı kondisyon hızına sahip olurlar. Buna karşı bu kas liflerinin yorulmaları Tip I kas liflerine oranla daha çabuk gerçekleşir (Blemker et al. 2024).

1.4. Sarkopeni

Vücudun temel yapı taşı olan hücrelerin, beraber çalışarak oluşturdukları insan vücudu ve metabolizması tamamen kusursuz değildir. İnsan vücudu yaşamı boyunca çeşitli hastalıklarla karşılaşmaktadır. Bu hastalıklar, başka bir organizmadan kaynaklanan enfeksiyon hastalıkları olduğu gibi, bireyin kendi hücrelerindeki hataların

ve bozuklukların neticesinde olabilmektedir. Bu hastalıklar arasında en bilineni kanser, hücrenin büyümesi için hücre içi sinyaller üreten proto-onkogenlerin ve büyümenin kontrollü gerçekleşmesini sağlayan tümör baskılayıcı genlerin aralarındaki uyumu bozan çeşitli mutasyonların bir eseridir (Gariglio, 2012).

Sarkopeni benzer bir şekilde hücre içindeki bir dizi bozuklukların kompleks bir sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Sarkopeni durumunda hasar alan hücrelerimiz kas hücreleridir, bu hücreler kendi içlerinde üretilen ölüm sinyalleri ile bir yıkıma uğrayarak ölmeye ve zayıflamaya başlarlar. Bu kas hücrelerinin yaşa bağlı olarak zaman içinde kaybedilmesinin bir sonucu olarak organizma, kas kütlelerini, fiziksel gücünü, kasların gerçekleştirdiği bazı işlevleri kaybetmeye başlar (Lorenzi et al. 2018). İnsan vücudunun yaşamsal faaliyetlerini ve günlük rutinlerini gerçekleştirmesinde çok büyük yardımları olan kasların zaman içinde kaybedilmesi kişinin ani düşmelerden başlayarak yatağa bağımlı hale gelmesine kadar geçen bir süreci tetikleyebilmektedir.



Şekil 1.2. Dr. Rosenberg tarafından sarkopeni çalışmalarında insan uyluklarına ait MR görüntüleri; A: 65 yaşında sarkopenik kadına ait MR görüntüsü; B: 25 yaşında genç kadına ait MR görüntüsü (Rosenberg, 1997).

Sarkopeni klinik durumunun ilk tanılanması Dr. Irwin Rosenberg tarafından 1989 yılında yapılmıştır. Rosenberg bir beslenme ve tıp profesörüdür. Rosenberg beslenmenin, yaşlanma ve beyin fonksiyonları üzerine oluşturduğu etkileri araştıran bir bilim insanıdır. 1989 yılında sarkopeniyi ilk tanımlayan kişidir, Rosenberg yunanca et ve kas anlamına gelen “sarx” ve kayıp anlamına gelen “penia” kelimelerini kullanarak ilerleyici kas kaybını tanımlamak için Sarkopeni olarak adlandırmıştır. Rosenberg 20’li yaşlarda genç bir kadın ile 64 yaşında hareketsiz bir yaşlı bir kadının uyluklarının Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) görüntüsünü incelemiştir(Şekil 1.2.). Bunun sonucunda, yaşlı kadının uyluk kaslarında küçülme ve kas içindeki intramiyosellüler lipit hacminin belirgin şekilde arttığı gözlemlenmektedir (Şekil 1.2.) (Janssen, 2010).

1.4.1. Sarkopeni prevalansı

Sarkopeni klinik durumunun ortaya çıkmasında birden çok faktörün oluşu bu hastalığın küresel ölçekte ciddiye alınması gereken bir konu olduğunu söylememizi sağlar. Bireylerin yaşlanma şekilleri ve hızları, normal şartlar dışında beslenme davranışları, uzun süreli yatağa bağımlılık ya da hiçbir engel yokken hareketsiz bir yaşam sürmek gibi dünyanın birçok ülkede farklı sıklıklarla görülen faktörlerin etkisi sarkopeni için büyüktür. Yaşlı popülasyonu gelişmiş ülkelerde daha yaygındır. Orta yaşlarda başlayabilen sarkopeni yaşlandıkça şiddetlenir. Sadece yaşlanma ile ilişkili olmayan sarkopeninin diğer önemli risk faktörleri, cinsiyet, zayıf bir vücuda sahip olmak, hormon ve enerji metabolizmalarında erken yaşlardan itibaren sorunların olması ve son olarak bazı kronik hastalıklara sahip olmak şeklinde sıralanabilir(Petermann-Rocha et al. 2022).

Dünyada ortak belirli bir tanı kriterinin olmaması ve tanı kriterlerindeki kesim noktası değerlerinin farklı olması sarkopeninin prevalansını araştırmak isteyen araştırmacılara engel olmuştur. Bu nedenle güncel çalışmalar, yayınlanan konsensüs makalelerinin birini veya birkaçını referans alarak araştırmaları yapmışlardır.

Michele Iannuzzi-Sucich ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları çalışmada yaşlı popülasyonlarda sarkopeni prevalansını belirlemeyi amaçlamışlardır. 64 ile 93 yaş arasında 195 kadın ve 145 erkek gönüllü ile çalışmışlardır. Sonuç olarak sarkopeninin her iki cinsiyette prevalansı kadınlarda %22,6, erkeklerde %26,8 olarak bulduklarını bildirmişlerdir. 80 yaş üstünde kas kaybının birikimi ve hastalığın daha da

şiddetlenmesi nedeniyle 80 yaş ve üstü hastalar ayrı bir alt grup olarak değerlendirilmiştir. Sonuç olarak 80 yaş ve üstü kadınlarda prevalansı %31,0 ve erkeklerde %52,9 olarak bildirilmiştir (Iannuzzi-Sucich et al. 2002) .

Gita Shafiee ve arkadaşları 2017 yılında yayınladıkları çalışmada Asya kıtasında yaşayan insanların sarkopeni prevalansını araştırmışlardır. Bu çalışmada, Avrupa Yaşlı İnsanlarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP), Uluslararası Sarkopeni Çalışma Grubu (IWGS) ve Sarkopeni İçin Asya Çalışma Grubu (AWGS) tanımlarını kullanarak 60 yaş ve üstü sağlıklı yetişkinlerde sarkopeni prevalansını bildiren popülasyon tabanlı çalışmaları incelemişlerdir. Sonuç olarak Asya ülkelerinde yaşayan insanların sarkopeni prevalansı %10 olarak bulunmuştur. Cinsiyet faktörünün Asya ülkelerinde sarkopeni prevalansı için etkili bir risk faktörü olmadığı bildirilmiştir. Her iki cinsiyette de Asya ülkelerinde olmayanların, Asya ülkelerinde yaşayanlara oranla daha yüksek bir prevalansa sahip oldukları görülmüştür. Bu sonucu daha iyi bir diyet ve daha iyi fiziksel aktivite ile açıklamışlardır (Shafiee et al. 2017).

Alfonso J. Cruz-Jentoft ve arkadaşları 2014 yılında yayınlanan çalışmalarında, EWGSOP konsensüs bildirisi referans alınarak, sarkopeni konulu araştırma makaleleri taramışlardır. Çalışmalarda değerlendirilen makalelerin, 50 yaş ve üstü insanlarda kas kütlesi, kas gücü ve işlevini araştırmış olmasına dikkat etmişlerdir. Sonuç olarak sarkopeninin prevalansı için çeşitli dış faktörlere göre değişmekle beraber yaşayan toplumlarda %1-29 olduğunu bildirmişlerdir. Bakıma muhtaç olan hastalarda bu oran %14-33 olarak artmaktadır. Hastanelerde farklı birimlerde yatan hastalarda bu oranın %10 olduğunu bildirmişlerdir (Cruz-Jentoft et al. 2014).

1.4.2. Sarkopeni klinik teşhisi

Sarkopeni klinik durumu 60-70 yaş hastalarda görülme oranının %5-13 olduğu tahmin edilmektedir (Von Haehling et al. 2010). Bu verilerin tahmin olarak kalmasında en büyük neden sarkopeninin klinikte tam olarak teşhis edilmesinin önündeki zorluklarıdır. Sarkopeni bireylerin yaşam tarzı gibi önemli bir değişkenle yakın ilişkili olması her bireyde farklı bir seyir izleyeceği anlamına gelmektedir (Han et al. 2018).

Bu duruma 2010 yılında, EWGSOP, Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği Özel İlgi Grupları (ESPEN), IWGS sarkopeninin tanımlanmasında ilgili kurumlar üç adet konsensüs makalesi yayınlamışlardır. Bu makalelerde ortak olarak yapılan konsensüs tanımında; kas kütlelerinde düşüş, kas kuvvetinde düşüş, düşük kas performansı ve kas kütlelerinin kaybıyla ters orantılı olarak yağ kütlelerini artması bulguları tanımlanmıştır (Rizzoli et al. 2013).

Sarkopeni tanısı alan hastaların hastaneye başvuru hikayeleri incelendiğinde, düşmeye bağlı travma veya yürüme, merdiven çıkma benzeri günlük yaşamsal faaliyetlerinde yaşadıkları güç kaybı, aktivite hızında azalma ve denge problemleri çok sık karşılaşılan durumlardır. Bu hastalar sonraki süreçlerde geriatri bölümüne sevk edilerek sarkopeni için gerekli testler yapılmaktadır (Lima et al. 2023).

Yapılacak testler konsensüs makalelerinin önerdiği şekilde gerçekleştirilmektedir. Bu testlerden ilki normal yürüyüş hızıdır. Bahsi geçen kuruluşların yayınladıkları makalede 4 metrede yürüme hızının 0,8-1 m/s'nin altında olan hastaları el kavrama gücü testlerine yönlendirilmesi önerilmiştir. El kavrama gücü testlerinde kadınlarda 20 kg ve erkeklerde 30 kg'ın altında ise kas kütlesi analiz edilmesi gerektiği bildirilmiştir (Han et al. 2018).

Kas kütlelerinin analiz edilmesi için geliştirilmiş üst düzey teknikler olduğu bildirilmiştir. Bu tekniklerden ilki Biyoelektrik İmpedans Analizi (BIA), insan vücudundan düşük seviyede elektrik akımı geçirerek vücut içinde yağ ve kas dokularının elektrik akımına verdiği geri dönüşü analiz yapılarak kas ve yağ kütleleri için yorum yapılmasını sağlamaktadır (Di Vincenzo et al. 2021). İkinci önemli ölçüm tekniği Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometrisi (DEXA), insan vücudu içinde düşük X-ışını radyasyonu kullanarak kemik, kas ve yağ dokusunun kütlelerini ölçmek için kullanılan önemli bir metottur(Coin et al. 2013;Rubbieri et al. 2014).

Sarkopeni tanısı konulurken, kas kütlesi analizi için kullanılan ileri görüntüleme teknikleri olan MRI ve Bilgisayarlı Tomografi (BT), birçok sağlık kuruluşunda mevcut olmaları nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. MRI manyetik alan ve radyo dalgalarının beraber kullanıldığı ve tıp alanında birçok farklı branşa hizmet eden bir

teknolojidir. Kas kütlesinin analiz edilmesinde, farklı kesit alanlarını görselleştirmesi kas dokusunun yoğunluğu, anatomik yapısı ve hacminin analizi sağladığı gibi; kas dokusunun içinde ve çevresinde bulunan yağ dokusunun oranını ve buna bağlı kas dokusunun kalitesini görülmesini sağlamaktadır. Sarkopeni tanılmasında kas dokusu içinde artan intramiyosellüler lipid artışını net bir şekilde göstermesi MRI tekniğinin sunduğu en iyi avantajlardan biridir. Bir diğer kesitsel görüntü sağlayan BT tekniği MRI'dan farklı olarak X-ışınlarını kullanarak kemik, yumuşak dokuları ve organların görüntülenmesini sağlamaktadır. Yoğun radyasyon maruziyeti yaratması nedeniyle, sarkopeni tanısında kullanımı tercih edilmeyebilir. (Sergi et al. 2016;Rubbieri et al. 2014) .

1.4.3. Sarkopeni patofizyolojisi

Sarkopeni kas gücünde azalma olarak tanımlansa da klinikte kas dokusunun kaybı olarak değerlendirilir. Bir kasın kuvveti o kasın miyofibril sayısı ile doğru orantılıdır (Tarantino et al. 2015). Bu nedenle, aslında yaşanan güç kaybı, kas dokusundaki temel yapı taşlarının yıkılmasına bağlı olarak kas hacminde meydana gelen azalmadan kaynaklanmaktadır ve bu durum sarkopeninin en bilinen temel nedenidir (Larsson et al. 2019). Bu durumu basitçe şöyle anlatabiliriz ağırlık taşımakta kullanılan halatlar aynı kaslarımızdaki miyofibril yapılar gibi ince ipliklerin bir araya gelmesinden oluşur ve halatlar gücünü bu ince ipliklerin bir araya gelmeleri ile kazanmışlardır. Uzun bir zaman diliminde sürekli kullanılan halatlarda iplikler birer birer kopmaya başlamaktadırlar. Sonuç olarak, belirli bir kopma sayısının ardından halatın artık önceden taşıyabildiği ağırlıkları taşıyamaması, sarkopeni klinik durumundaki kasların, miyozin kalın iplikleri ve miyofibril yapıları eksildikçe yaşanan güç kaybına benzetilebilir.

Sarkopeni klinik durumunda, sadece kas gücünün azalması değil, kas dokusunun bileşiminin değişmesi, maddesel değişikliklerin gerçekleşmesi ve bu olgulara bağlı olarak kas kasılma özellikleri ile tendonların çalışma şekillerinde çeşitli bozukluklar görülmesi olağandır (Perkisas et al. 2016). Bu olguların ortaya çıkmasına yol açan çeşitli nedenler tespit edilmiştir. Bunlar arasında, birçok hastalıkla ilişkilendirilen inflamasyon, insülin direnci, mitokondriyal disfonksiyonlar ve oksidatif stres durumları

bulunmaktadır. Ayrıca, sarkopeni klinik durumunun gelişiminde önemli patofizyolojik olaylar da belirlenmiştir

Reaktif oksijen türlerinde artış

Hücre içinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip moleküllere serbest radikaller denilmektedir. Serbest radikaller hücre içinde işlevsel diğer bileşik ve moleküllerin elektron dengelerini bozarak hücreye zarar vermektedirler (Mandelker, 2011). Bir serbest radikal türü olan, Reaktif oksijen türleri (ROS), hücre içinde gerçekleşen bazı metabolik reaksiyonların sonucunda ya da çevresel ajanların etkileri sonucunda oksijen molekülünün indirgenmemesi veya uyarılması ile hücre içinde reaktif etkileri olan moleküllere dönüşmüş halidir (Krumova and Cosa, 2016). Oksijen atomuna tek bir elektron eklenmesi ile oluşan ROS molekülleri hücre içinde DNA, proteinler, lipitler gibi önemli hücre materyallerine ciddi zarar vermektedir. ROS moleküllerinin verdiği bu zarar hücrelerin oksidatif strese girmeleri ile tanımlanmaktadır (Bandyopadhyay et al. 1999). Ayrıca hücre içi metabolizma için önemli olan sinyal iletim yollarını, hücre döngüsü ve hücre savunma mekanizmalarını olumsuz etkilemektedirler. Neredeyse tüm doku ve hücrelerde görülebilen bu yapı birçok hastalığında patogenezinde rol almaktadır (Boonstra and Post, 2004). Hücre içi enerji üretiminden sorumlu, mitokondri organelinde gerçekleşen elektron taşıma zincirinin bir yan ürünü olarak ortaya ROS moleküllerinin çıkması sık karşılan bir durumdur. Doğal olarak hücrelerin ROS molekülleri ile mücadele etmek için antioksidan molekülleri vardır. Antioksidan aktivite, hücre içinde çeşitli enzimlerle sağlandığı gibi, diyet yoluyla alınan vitaminler ve organik bileşikler de bu süreçte önemli roller üstlenir (Zorov et al. 2014).

Yaşlanmanın patogenezinin araştırılan bilim insanları serbest radikallerin ve ROS'un çok önemli etkileri olduğunu bulmuşlardır (Stefanatos and Sanz, 2018). Özellikle miyositlerin diğer dokulara oranla oksijen tüketiminin çok olması, daha fazla ROS miktarı ile doğru orantı göstermiştir. Bunun başlıca sebebi mitokondri sayısının diğer birçok hücre ve dokuya göre fazla olmasıdır. Bu nedenle mitokondriyal işlev bozuklukları hücre içinde ROS konsantrasyonunu arttırmaktadır (Iqbal and Hood, 2014). Yapılan çalışmalarda mitokondriyal DNA'da ve mitokondriyal işlevleri

kodlayan mitofusin 2 (Mfn2) gibi genlerde oluşan hasarların sarkopeni gelişmesinde önemli olabileceği bildirilmiştir. Miyositler ROS tehdidine diğer hücrelerden daha fazla maruz kalmaları, onların daha iyi savunmalar geliştirmelerini sağlamıştır, yapılan çalışmalarda miyosit hücrelerinin diğer hücrelere kıyasla oksidatif strese daha dirençli olduğu bildirilmiştir. Bu duruma rağmen miyositler ilerlen yaşla beraber oksidatif strese yenik düşerek yaşlanmanın önce minör daha sonra majör etkilerini ortaya çıkarırlar. Yapılan ek çalışmalarda düşük miktarda ROS seviyesinin hücre içi sinyallerin aktifleşmesinde aldığı rol ile kas kuvvetinin artışına katkıda bulunduğu bildirilmiştir (Thoma et al. 2020; Fulle et al. 2004).

Miyosit kaybı ile beraber görülen uydu hücrelerinin ve motor son plaklarının sayılarındaki azalışı tetikleyen serbest radikaller ve ROS sarkopeni patogenezin rol alan önemli etkenlerdir. Kaslarda artan bu zararlı moleküller egzersiz sırasında veya kas yaralanmalarında inflamasyona bağlı olarak bir dizi biyokimyasal reaksiyonun bir sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir. Bu durumuma ek olarak antioksidan moleküller bakımından fakir diyetler oksidatif stresin şiddetini ve yıkımını arttırmaktadır. Egzersiz sonucu oluşan ROS vücudun yeni bir işlevsel seviyeye uyum sağlaması için gereklidir, ancak düşük seviyelerde kaldığı sürece (Fulle et al. 2004; Damiano et al. 2019) .

Motor son plaklarında azalma

Motor son plak, ya da nöromüsküler kavşak, motor sinirlerin ve miyofibrillerin birleştiği ve sinyal iletiminin sağlandığı bölgelerdir. Yapılan çalışmalarda sarkopeni patogenezinde motor son plaklarının azalmaya başladığı veya yapılarının değiştiği tespit edilmiştir. Bu değişimler kas liflerinin devernasyonu ile sonuçlanmaktadır. Bu olumsuzluklara ek olarak asetilkolin reseptörlerinin ifadesinde de azalma olduğu bildirilmiştir (Arnold and Clark, 2023).

Bu kapsamda yapılan çalışmalar belirli yokların motor son plakların yapısı ve işlevi için önemli olduğunu göstermiştir. Yapılan çalışmalarda Agrin-MuSK (muscle-specific kinase) yolağının sinaptik farklılaşmada rolünün önemli derecede büyük olduğu görülmüştür. Agrin motor nöronlarda salgılanarak miyofibril zarlarındaki MuSK proteinlerini uyarak nikotinik reseptörlerin daha kümelenmiş bir yapı almalarını sağlamaktadır (Fish and Fallon, 2020). Epidermal büyüme faktörleri ailesine dahil olan

Neuregulin-1 (NRG1) vücut içinde farklı noktalarda önemli etkileri olan bir sinyal molekülüdür. NRG1 sinyal molekülleri ErbB2/4 hücre yüzey proteinlerini aktifleştirerek bir sinyal yolağı oluşturmaktadır. Sinir sisteminde ve kas sağlığında önemli olan bu sinyal yolunun, azalan sinyalizasyonu sarkopeni içinde önemli bir patofizyolojik etkidir (Tintignac et al. 2015).

Kas lif tiplerindeki dönüşüm

Bunlardan ilki kas liflerindeki değişimdir. Sarkopeni klinik durumunda hem Tip I hem Tip II miyofibrillerde kayıplar oluşur. Tip II miyofibrilleri normal bireylere oranla daha hızlı kayıplar gerçekleşir ve ek olarak Tip II liflerinde hacimde ve çapta azalmalarda görülmektedir (Nilwik et al. 2013). Motor son plaklarda sinirsizleşme ile başlayan bir mekanizmada motor son plaklar kaybedilir, bunun neticesinde diğer motor son plaklara büyük bir iş yükü biner. Bu iş yükünün artması sinirsizleşmiş bazı miyofibrillerin lif tiplerini değiştirir (Ciciliot et al. 2013). Burada Tip II lifler Tip I liflere dönüşümü görülür. Sarkopeni klinik durumunda bu nedenle patolojik olarak incelendiğinde tek çeşit lif yapı oranlarında artış görüldüğü bildirilmiştir. Hızlı motor ünitelerinin kaybedilmesi ve onu takip eden Tip II liflerinin azalması, bireylerde özellikle denge kaybına ve denge kaybı sonrasında dengenin sağlanması için gerekli olan hareketi yapamamasına neden olmaktadır (Frontera et al. 2012).

İntramiyosellüler lipid kütlesinin artışı

Yaşlanmanın vücut içinde önemli bir etkisi yağ kütlesi arttırmasıdır. İntramiyosellüler lipidler, kasların kasılma hareketi için kullandıkları önemli enerji kaynağı olan serbest yağ asitleridir. Bu lipidler kas hücrelerinde daha sonra yakılmak için trigliserit olarak depolanırlar (Schrauwen-Hinderling et al. 2006). Ancak sarkopeni klinik durumunda yapılan incelemelerde kas dokusunda bu yağ kürelerinin çokça artışı ve bununla beraber kas dokusunun çeşitli bileşenlerinin infiltrasyonu veya miyosteatozu tespit edilmiştir. Kas dokusunda artan bu yağ molekülleri kas hücrelerinin insülin direnci göstermelerine katkıda bulunur (Capel et al. 2019). Miyositlerde gelişen insülin direnci kas protein dönüşümünü ve kas kasılma fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. Bu durumlara ek olarak miyofibrillerde oluşan mitokondriyal oksidatif fosforilasyonun'da sorumlusu olarak artan intramiyosellüler lipidler olduğu bildirilmiştir

(Muio and Neuffer, 2012). Viserel yağ kütlesindeki artış inflamasyonda artırmaktadır bu artış proinflamatuvar sitokinlerin salınımını etkileyerek kas fizyolojisini olumsuz etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda lipid metabolizmasındaki bu bozuklukların temelinde hidrolik lipazların ve hormona bağlı lipazların oluşturdukları dengenin bozulması olarak gösterilmiştir (Al Saedi et al. 2022).

Uydu hücrelerinin inaktivasyonu

Sağlıklı ve genç bireylerin düzenli anaerobik egzersizler yaparak kas kütlelerinde belirgin bir artış sağladığı bilinmektedir. Günümüzde vücut geliştirme aktiviteleri toplum içinde eğilim oranları artan bir spor dalı olmaktadır. sarkopeni ile mücadelede sağlıklı vücut geliştirmenin değerli olduğu söylenilebilir. Bu nedenle kas hacminin egzersize bağlı olarak artan hacminin moleküler ve histolojik temelleri araştırılmıştır. Bu araştırmalar neticesinde kas kütlesinin artışının birçok faktöre bağlı olduğu görülmüştür. Bu faktörler kas dokusunda artan miyofibril varlığı ve miyofibrillerin kesit alanlarının artması gibi önemli olaylarla ilişkilendirilmiştir (Malina, 1978).

Bunlardan önemli olan bir mekanizma miyostalit hücrelerinin (MSC) aktivasyonudur. MSC'ler kas dokusunun temel kök hücreleridir. Kas kütlesinin korunması için önemli olan MSC'ler farklılaşma ve çoğalma yetenekleri ile sarkopeni patofizyolojisinde önemli bir noktadır (Tatsumi et al. 2006). Kas egzersizleri sırasında oluşan mikro ve makro yaralanmalarda kas dokusunu yenilemek için aktive olurlar, bu olaya kas rejenerasyonu denilmektedir. Kas rejenerasyonunda rol aldığı tespit edilmiş çeşitli moleküler yollar mevcuttur (Forcina et al. 2019). Sarkopeni patofizyolojisinde sıklıkla görülen IGF-I ve PI3K/Akt yollarının inaktivasyonu MSC aktivasyon mekanizmasında da önemli bir yer aldığı görülmüştür. Miyostatin bahsi geçen bu yollardan farklı olarak aktivasyon göstermesi uydu hücrelerinin dönüşüm ve farklılaşmasını kısıtlamaktadır (Gellhaus et al. 2023). Miyostatin dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β) süper ailesinin bir üyesidir ve miyostalit hücrelerinde miyostatin artışı hücresel dönüşümü ve çoğalmayı durdurmaktadır. Doğal olarak miyostatin negatif bir hücre kontrol sisteminin parçasıdır (Lan et al. 2024).

Hormonel değişimler

Yaşlanmayla beraber birçok sistemde moleküler hatalar meydana gelmektedir. Bu sistemler arasında endokrin sistemin aldığı hasar birçok sistemde metabolik sorunların ortaya çıkmasına neden olmuştur (Cheng et al. 2022). Sarkopeni patogeneğinde hipotalamus, hipofiz, testis ve yumurtalıkların salgıladıkları hormonların çok önemli rolleri olduğu birçok araştırma ile ortaya konulmuştur. Bahsi geçen bu anabolik hormonlarda azalmanın görülmesi, artmış inflamatuvar aktivite ve kas katabolizmasına katkıda bulunan oksidatif stresin ortaya çıkmasının başlıca kaynağı olarak görülebilir (Messier et al. 2011).

İnsan hipofizinden doğumdan itibaren organların ve sistemlerin büyümesi için büyüme hormonu (GH) salgılanır. GH sadece gelişme döneminde salgılanmaz erişkinlerde hücre yenilenmenin gerçekleşmesi içinde gereklidir. İnsanlar yaşlandıkça serumda bulunan GH miktarı düşmektedir. Bu durumun direk olarak sarkopeni ile bir ilişkisi yoktur, ancak yapılan araştırmalarda GH insülin direncini ve IGF-I salgılanmasını etkilemektedir (Brioche et al. 2014).

İskelet kaslarının hacim kazanması için miyositler kesit alanının genişlemesi ve çoğalması gerekmektedir. Bunun için, hücrelerin sağlıklı bir metabolizmaya sahip olmaları ve gerekli hücre bölünmesi sinyallerini almaları önemlidir. Bunun Hücre bölünmesinin dışında miyositler içinde miyozin ağır zincirlerinin sentezi de kas hacmi ve kuvveti için önemli biyolojik olaylardır (Short et al. 2005). Araştırmacılar miyositlerin bu biyolojik süreçleri gerçekleştirmesi için gerekli olan en önemli sinyal molekülünün insülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I) olduğunu keşfetmişlerdir (Bian et al. 2020). Yapılan incelemelerde, IGF-I molekülünün miyositlerde IGF-I/Akt/mTOR yolağını aktifleştirerek, miyofibriller protein sentezi için önemli olduğu bulunmuştur. IGF-I molekülünün miyositlerde aktifleştirdiği diğer yolak ise Ras/Raf/ERK yolağıdır. Bu yolak hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması ve hücre hayatta kalma sinyallerinin salgılanmasında rol almaktadır. IGF-I vücut içinde başta karaciğerde salgılanmaktadır ve serum yoluyla vücudun diğer organlarına ulaşmaktadır. Sarkopeni çalışmalarında serum içindeki IGF-I miktarının önemi olduğu söylenebilir, ancak asıl önemli olanın lokal olarak salgılanan IGF-I molekülleri olduğu karaciğerde IGF-I geni çıkarılmış

mutant hayvan çalışmaları ile ortaya konulmuştur. IGF-I'nin hücre içinde otofaji ve PGC-1 yollarıyla olan ilişkisi, nöromusküler kavşağın bütünlüğünü sağlamak ve uydu hücrelerinin proliferasyonu ile doğrudan bağlantılı olması, sarkopeni patogeneğinde önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır (Sakuma and Yamaguchi, 2012).

Tip II diyabet, vücudumuzda bulunan hücrelerin insülin hormonuna karşı oluşturdukları direnç ile tanımlanan bir hastalıktır. Diyabetin sarkopeni ile ilişkili olduğu düşünülmüş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır. Kas kaynaklı sitokinlere dahil olan miyokinler organ sağlığı için önemli olan visceral yağ dokuları üzerinde endokrin etkiler göstermektedir ve anti-enflamatuar özellikler taşıması sarkopeni klinik durumu Tip II diyabet ve obeziteyle ilişkili olduğunu göstermektedir (Priego et al. 2021).

Erkek bireylerde hipofiz bezinin uyarısı neticesinde testislerden salınan testosteron hormonu kas gelişimi için oldukça önemlidir. Araştırmalar kasların serum içindeki testosteron konsantrasyonunun lokal IGF-I salınımını ve IGF tanımlanmasını sağlayan resöptör 4 proteinlerinin ekspresyonlarını etkilediğini ortaya koymuştur. Bu veriler ışığında birçok araştırmacı insanlar üzerinde bazı çalışmalar yürütmüşlerdir (Lambert et al. 2007). Erkek bireylere intramusküler olarak uygulanan testosteronun, yağsız vücut kütlelerini artırdığı bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalar ile testosteronun direk olarak kas kuvvetini artırdığını ortaya koyan bir sonuca ulaşamamışlardır. Testosteronun yaşlı bireylerde aşırı artışı prostat hipertrofisini indükleyebilir hatta agresif davranışlara sahip karsinoma neden olabilir. Bu nedenle testosteron GH gibi yaşlı bireylerde sistemlerin tamamında farklı yanıtlar uyacağı için terapötik yaklaşımlarda detaylı farmakoloji çalışmaları yapılmalıdır (Shin et al. 2018).

Kadın steroid hormonu olan östrojenin yaşlanmayla beraber testosteron gibi kan plazmasındaki konsantrasyonu değişmektedir. Araştırmacılar östrojen hormonundaki bu değişimin sarkopeni patofizyolojisinde rolünü araştırmışlardır. Bu araştırmalar sonucunda östrojenin direk olarak kas hacmi veya kuvvetini artırdığına yönelik bir sonuç bildirmemişlerdir (Priego et al. 2021). Östrojen hormonunun kas metabolizmasındaki interlekin (IL)-1 ve IL-6 sitokinlerinin üretimini etkilemesi östrojenin tamamen kas metabolizmasından ayrı bir hormon olmadığını göstermektedir (Geraci et al. 2021).

Sağlıksız yaşam tarzı

Dünya genelinde insanların yaşam süreleri 73 yıldır. Bu yaşam süresinin ilk 30 yılına kadar vücut kendini yenilemede oldukça başarılıdır, 30 yaşından sonra vücut, kendini yenileme ve oluşan biyolojik hataların giderilmesi gibi özelliklerini giderek artan bir hızla kaybetmeye başlar. Bu durum, yaşlanmayı ve yaşla birlikte ortaya çıkan hastalıkların görülme sıklığının arttığını söylemek mümkündür (Frost et al. 2015). Sarkopeni klinik durumu da bu özelliklerin kaybıyla ilgilidir. Ortalama bir birey 30 yaşını geçtikten sonra her yıl 0,43 kg yağ kazanırken, 0,23 kg kas kaybı yaşar ve bu durum 60 yaşına kadar bu şekilde devam eder. Aynı bireyler 60 yaşını geçtiklerinde kas kaybı hızlanır ve ortalama olarak tüm vücut kas kütlelerinin %3'ünü her yıl kaybeder. Bu kayıpların giderek artması sonucunda kaybedilen kas kütlesi kişinin 20 ile 30 yaş arasında kazandığı kas kütlelerinin %40'ına eşittir (Keller and Engelhardt, 2013).

Kas kütlelerinin yaşla beraber azalması ve farklı derecelerde şiddetini artırması, sarkopeni klinik durumunda bireyin 20 ile 30 yaş, 30 ile 60 yaş aralığında ve 60 yaş ve sonrasında yaşam tarzının ne derece önemli olduğunun görülmesini sağlamıştır. Sarkopeni ile mücadelede ilk dikkat edilmesi gereken hususlardan biri, birçok hastalıkta olduğu gibi beslenme alışkanlıkları nasıl olduğudur. Beslenme durumu sadece bir insanın açlığını gidermesi olarak düşünmek büyük bir hatadır, beslenme ile organizmalar vücutlarının temel yapıtaşları için gerekli olan çeşitli aminoasitler, vitaminler ve organik moleküller kazanılmasıdır. Bu nedenle beslenme dengeli ve düzenli şekilde insan vücudunun temel ihtiyacı olan mikrobeyinleri karşılayacak şekilde yapılmalıdır.

İnsan fizyolojisinde kas kütlesi için gerekli besinlerin başında proteinler gelmektedir. Kas kütlelerinin artışı teşvik etmek için protein alımı önemlidir ve bu durum sarkopeni ile mücadelede protein ağırlıklı diyetleri öne çıkarmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalar ile yetersiz protein alımının moleküler düzeyde protein ekspresyonunu etkileyen, miyozin oluşumunu tetikleyen ve uydu hücrelerinin çoğalması için gerekli genlerin ekspresyonlarında düşüşlerin olduğu tespit edilmiştir (Calvani et al. 2023). Yapılan çalışmalar sonucunda bireylerin yaşlandıkça diyetlerinde protein oranının artırılması gerektiği önerilmiştir. Hücre içinde protein sentezi için, IGF-1

aracılığıyla hücrede repamisin aktivasyonu gereklidir. Burada ara sinyal iletimini mTOR yolağı ile gerçekleşir. Yaşlılığa bağlı olarak mTOR yolağında oluşan sorunlar anabolik direncin oluşmasına neden olur, bu durum yaşlı bireylerin kas içinde protein sentezinin gerçekleşememesini beraberinde getirmektedir. ancak yapılan çalışmalarda doğru öğünde doğru kaynaktan alınacak proteinin bu sorunu çözebileceği bildirilmiştir(Sirago et al. 2022) .

Kas dokusunun korunmasında önemli rolleri olduğu bilenen bir diğer unsur esansiyel aminoasitlerdir (EAA). EAA kas dokusu dışında vücudun diğer sistemleri içinde; enerji metabolizması, endokrin sistem ve bağışıklık sistemi için önemli moleküllerdir. EAA alımının azalması özellikle SKD oluşmasını tetiklediği bilinmektedir. Bu EAA içinde Sarkopeni için en önemli olanı Lösin olduğu yapılan çalışmalar ile belirlenmiştir (J. S. Kim et al. 2010a).

Vücudumuzun dışarıdan alması gereken mikrobelerin diğer bir grubu mineraller ve vitaminlerdir. Vitaminler birçok sistemde kullanılırlar ve biyolojik reaksiyonlarda kofaktör rolleri vardır. Sarkopeni klinik durumu tetikleyen en önemli vitamin D vitaminidir. D vitamini ile yapılan çalışmalarda D vitamini takviyesinin kas gelişimini tetiklediği görülmüştür (Bollen et al. 2022).

Beslenme konusunun işlendiği bir başlıkta obezite değinilmesi gereken bir konudur, sarkopeni klinik durumu oldukça önemli bir yer tutmaktadır. Obezite hastalığı olan yaşlıların kas gücü, obez olmayan yaşlılara göre daha iyi durumdadır ancak vücutta artan yağ, kas içinde yağ kürelerinin artışı sağlayacağı için kas gücünü ve hacmini etkilemektedir (Wannamethee and Atkins, 2015).

Obezite sadece beslenme ile alakalı bir durum değildir, fiziksel aktivitenin az olması obezite ve sarkopeni klinik durumu oluşumunda görülen en önemli nedenlerdendir. Fiziksel aktivite ileri yaşlardaki sarkopeni klinik durumunun önlemek için yapılması gereken önemli bir önlemdir. 20 ile 60 yaş arasında biriktirilecek olan kas kütlesi 60 yaş ve sonrasında gelişmesi beklenen sarkopeni klinik durumu için iyi bir önlem olacaktır. 60 yaşından sonra ise daha fazla fiziksel aktivite yapılması gerekmektedir (Waters and Baumgartner, 2011). Yapılan çalışmalarda yatak

istirahatinin 7 günü geçmesi kas kütleğinde %30'luk bir kayba neden olduğu görülmüştür. Bu nedenle sarkopeni klinik durumu yaşayan hastaların fiziksel aktiviteye ihtiyaçları vardır. Genç yaşlardan itibaren hareketsiz bir yaşam süren ve sağlıklı beslenmeyen bireylerin sarkopeni klinik durumu hızla günlük rutinlerini yerine getiremeyecek bireyler olma ihtimali yüksektir (Rom et al. 2012).

1.4.4. Sarkopeni'nin güncel tedavi yaklaşımları

Sarkopeni tanısı almış olan hastaların kullanabilecekleri bir ilaç henüz bulunmamaktadır. Tıp hekimleri sarkopeni ile mücadele en fazla egzersiz ve besin takviyelerini kullanmışlardır. Ancak sarkopeninin artan insidansı, bilim insanlarını sarkopeni için farklı terapötik stratejileri hedefleyerek araştırma yapmaya itmiştir.

Sarkopeni klinik durumu mücadelede en önemli unsurlardan birisi fiziksel aktivitedir. Fiziksel aktivite miyositlerin hacmini artmasında ve mitokondri hacmi ve enzim aktivitesi gibi hücre içi metabolizmanın da doğru çalışmasını desteklemektedir. Yaşlı bireylerde aerobik egzersizlerin yapılması özellikle hücre içi DNA sentezinde artışı desteklerken, anabolik reaksiyonların arttığı ve katabolik reaksiyonların azaldığını bildirilmiştir (Seo and Hwang, 2020). Genç yaşlarından itibaren direnç uygulanan egzersizlerin yapılması ve bu egzersizlerin yaşlanma döneminde sürdürülmesi lokal IGF-I salınımını artırarak kas hacmini artıran önemli bir unsurdur (Chen et al. 2017). Direnç uygulanan egzersizler kasın uygun dozlarda zorlanması ile zaman içinde gelişmesi ve hacim kazanmasını destekleyen egzersizlerdir. Direnç uygulayan egzersizler hücre içinde sarkopeni klinik durumu için önemli olan mTOR ve MAPK yollarının doğru çalışmasını sağlayarak protein sentezinin artmasını sağlamaktadır. Sarkopeni için hem önleyici hem de hastalığın beraberinde getirdiği olumsuz etkilerini azaltarak sarkopeni için mevcut literatürde en güçlü tedavi yaklaşımıdır (Ziaaldini et al. 2017).

Diyet sarkopeni tanısı alan hastalar için en önemli ikinci tedavi yaklaşımıdır. Klinikte uygulanması egzersizden sonra en çok tercih edilen yoldur. Beslenme doğru ve dengeli yapıldığı sürece yararlıdır. Beslenmenin düzenlenmesi ile sarkopeni hastalarının düşük seviyelerde iyileşme gösterdikleri çeşitli araştırmalar ile gösterilmiştir. Ancak

burada altının çizilmesi gereken önemli bir konu insanların tanı aldıktan sonra değil genç yaşlardan itibaren sağlıklı beslenmeleri gerektiğidir (Yanai, 2015). Sarkopeni patofizyolojisinde rolleri olduğu için bazı vitaminlerin ve esansiyel aminoasitlerin, proteince zengin diyetler ile düzenli olarak alınmasının önemli olduğu bildirilmiştir (Calvani et al. 2023).

Kas hacminin ve gücünün artması için temel yapı taşı olan esansiyel amino asit ve bazı proteinlerin diyet ile alınması gerekmektedir. Bu kapsamda araştırmacılar sarkopeni çalışmaları için protein takviyesinin terapötik etkinliği olmasını ummuşlardır. Bu çalışmaların bazılarında olumlu gelişmeler kaydedilmiştir, ancak bazı çalışmalarda elde edilen sonuçların protein takviyesinin tek başına yetersiz bir etken olduğu görülmüştür (Valenzuela et al. 2019). Protein miktarı yüksek diyet uygulanan sarkopeni hastalarına aynı zamanda egzersiz yaptırılmasının günlük aktivitelerde olumlu etkilerinin olduğu söylenilebilir. Esansiyel amino asitlerin protein sentezinde birincil uyarıcı olduğu düşünülmektedir. Özellikle bir çok çalışma ile lösin amino asidinin miyofibril sağlığı için önemli olduğu bulunmuştur. Lösinin sarkopeni patofizyolojisinde ciddi etkileri olan mTOR yolağını besin sensörü olarak kullandığı ve metabolizmada anabolik reaksiyonların gelişmesini sağladığı görülmüştür (Morley et al. 2010).

Kas gücü ve kuvveti kas liflerinin sayısı ve hacmiyle doğrudan ilişkilidir. D vitamininin miyofibril sayısını artırmasında rol aldığı çalışmalar ile ortaya konmuştur. D vitamini desteği alan yaşlılarda sarkopeninin klinik durumunun getirdiği, kas gücünün azalması ile ilişkili bazı sorunlarda iyileşmeler görülmüştür (Remelli et al. 2019).

Uydu hücreleri kas rejenerasyonunda görev alan önemli bileşenlerdir. Sarkopeni için yeni tedavi yaklaşımları arayan çalışmalarda uydu hücrelerinin hedeflenmesi oldukça çok karşılaşılan bir durum olmuştur. Yapılan çalışmalar ile uydu hücrelerinin hücre içi yolakları hedeflenerek, miyostatinin uydu hücrelerini inaktif hücrelere dönüştürmesinin önüne geçilmek istenmiştir. Bu amaçla miyostatin ifadesini etkileyen monoklonal antikorlar ve reseptör antagonistlerin hedeflendiği çalışmalar mevcuttur (Latres et al. 2015).

Motor son plaklarının sayısı ve yapısı sarkopeni patofizyolojisinde rol daha önce anılmaktadır. Bilim insanları sarkopeni için motor son plakları hedefleyen bazı tedavi yaklaşımları geliştirmeyi düşünmüşlerdir. Bu kapsamda birçok klinik öncesi çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda, asetilkolinesteraz inhibitörleri kullanılarak sinaptik boşlukta sinyal iletimin daha kaliteli sağlanması için nörotransmisyonun artırılması hedeflenmiştir (Moreira-Pais et al. 2022).

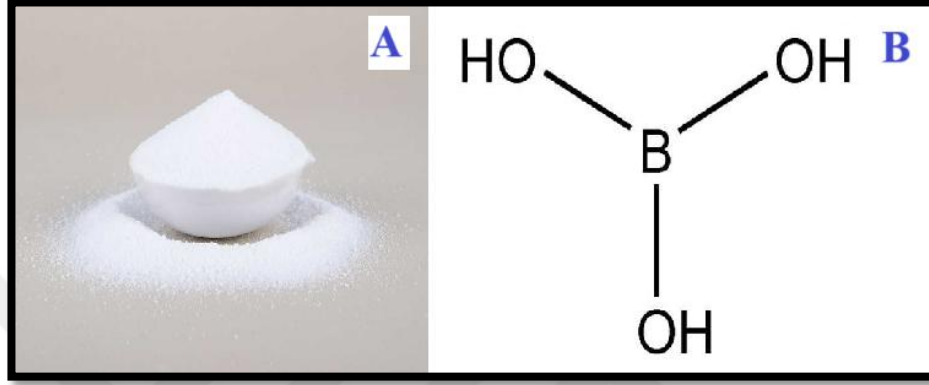
Antioksidanlar hücre içerisinde artan reaktif moleküllerin ortadan kaldırılmasında hücre için bağışıklık istemlerine yardımcı olurlar. Bu nedenle birçok metabolik hastalıkta farklı antioksidanların etkinlikleri *in vivo* ve *in vitro* deneyler ile değerlendirilmiştir. Sarkopeni patogeneğinde hücre içinde oluşan radikaller önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle, bilim insanları antioksidanlar kullanarak sarkopeni tedavisi için terapötik stratejiler geliştirmişlerdir (Fougère et al. 2018). Mevcut literatürde sarkopeni tedavisi için terapötik amaçla kullanılabilecek bir antioksidan bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda A, C ve E vitamin takviyesinin hayvan deneylerinde kas yıkımını inhibe ettiği görülmüştür. Vitaminlere ek olarak doğada önemli işlevleri olan glutatyon, karotenoidler, flavonoidler ve ubikinonlar gibi biyomoleküllerin etkinliğinin yüksek olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (J. S. Kim et al. 2010b). Dışardan alınan antioksidanlar hücre içerisinde kofaktör görevi görerek antioksidan enzimlere yardımcı olurlar. Bakır, demir, manganez, selenyum ve çinko gibi bazı elementlerin antioksidan sistem için önemli olduğu bildirilmiştir (Perna et al. 2020).

1.5. Borik Asit

Borik asit (H_3BO_3) Wilhelm Homberg tarafından 1702'de izole edilmiştir, bazı kaynaklar borik asitten ilk bahsedenin Arap kimyager Geber olduğunu belirtmişlerdir. Tarihte ilk olarak, tıbbi amaçla göz yıkamalarında, diğer cilt yaralanmalarının hafif antiseptik etkinliği için kullanılmıştır (Wisniak, 2005). Boraksın asitler ile işlenmesi sonucu ortaya çıkan borik asit beyaz toz halinde, kokusuz ve kristal yapıdadır (Şekil 1.3.A.) 20. yüz yılda birçok farklı endüstri ve tıp alanında kullanılmaya ve araştırılmaya başlanmıştır (Lenzi et al. 2021). Bor türevleri arasında en kararlı olanıdır ve ortoborik asit olarak adlandırılmıştır. Borik asidin kimyasal yapısı incelendiğinde bir bor atomuna

1. GİRİŞ

bağlı üç asit atomu ve asit atomlarına bağlı hidrojen atomlarından oluşmaktadır (Şekil 1.3.B.). Erime noktası 171 °C'dir ve suda çözünürlüğü çok iyi değildir, çözünmesi için sıcaklığın artırılması yada hidroklorik asit desteği gereklidir. Biyolojik sistemlerde borik asit, ayrılmamış halde bulunabileceği gibi, ortamın pH'ına bağlı olarak tetrahidroksiborat ($B(OH)_4^-$) formuna dönüşebilir ve bu dönüşüm genellikle bir saniyeden kısa bir sürede gerçekleşir (Perelygin and Chistyakov, 2006).



Şekil 1.3. A: Borik asidin kristal hali; B: Borik asidin kimyasal yapısı (Gbiosciences, 2023)

Tıp alanında kullanılmasını sağlayan en önemli özelliği borik asidin bir Lewis asidi gibi davranmasıdır. Bu özelliğini, karbonhidratlar, nükleotitler ve vitaminler ile bağ oluşumunu destekleyen esterleşme reaksiyonları yolunu kullanan, hidroksi grubu taşıyan amino ve karboksilik asitlere borçludur (Huang et al. 1991).

Borik asit insan vücudunda bulunan bir bileşiktir. Daha çok kemiklerde ve ek olarak beyin, karaciğer ve böbreklerde biriktiği görülen borik asit yumuşak dokularda daha az miktarda tespit edilmiştir. Vücuttan atılımı %95'lik bir oranla en fazla idrar yoluyla olduğu görülmüştür. Cilde uygulandığında ve solunduğunda düşük düzeyde toksik olduğu bildirilmiştir (Chapin and Ku, 1994). Bitkiler doğrudan hayvanlar ise dolaylı bir şekilde biyolojik sistemlerine borik asidi ilave ederler. Bitki ve hayvan metabolizmalarında, reaksiyonlarda kullanıldığı ile ilgili bir deneysel bulgu bulunamamıştır, bunun nedeninin kovalet bağın kırılması için gerekli olan yüksek enerji gereksiniminin sebep olduğu sunulmuştur (Goldbach and Wimmer, 2007). Borik asidin anti-inflamatuar etkinliği ve çeşitli antioksidan enzimlerin hücre içindeki miktarlarını artırdığı bildirilmiştir (Gundogdu et al. 2024). Beyin ve akciğer gibi çeşitli dokularda

oluşan kanser türlerinde de antikanser etkinliği tespit edilmiştir (Zumreoglu-Karan and Kose, 2015).

Borik asidin kemikte aldığı rolün gören bilim insanlar osteoporoz için borik asidin terapötik potansiyelini araştırmışlardır. Bu araştırmalar sonucunda borik asit uygulamasının hem mineral hem de D vitamininin metabolizmasını etkilediği ve serumda östrojen ve testosteron hormonunu seviyelerinde olumlu değişimler oluşturmasıyla osteoporozda terapötik bir etkinlik gösterdiği görülmüştür (Xu et al. 2023).

Borik asit ile ilgili yapılan çalışmalarda en önemli keşiflerden biri, Bor Nötron Yakalama Terapisi (Boron Neutron Capture Therapy - BNCT) olmuştur. BNCT, kanser hastalarının tedavisinde kullanılan bir radyoterapi uygulamasıdır. Bu tedavi tekniğinin temelinde yüksek enerjili nötronların ^{10}B izotopunu hedef alması yatmaktadır. Bu teknik için hastalara borik asidin, kanser hücrelerine hedeflenmesi için modifiye edilmiş halleri uygulanır. Kanser hücrelerine özel hedeflenmiş bu modifiye borik asit bileşiklerinin kanserli hücrelerde birikmeleri hedeflenir. Kanserli hücrelerde aratan ^{10}B miktarı, daha sonra hastaya uygulanan düşük enerjili termal veya epikadmiyum nötronlarının ışınlanmasıyla reaksiyona girerler. Reaksiyon sonucu ortaya çıkan alfa parçacıkları ve lityum çekirdeklerinin etkisi yalnızca içinde bulundukları kanserli hücrenin ölümüne neden olmaktadır (Hung et al. 2019; Kato et al. 2004).

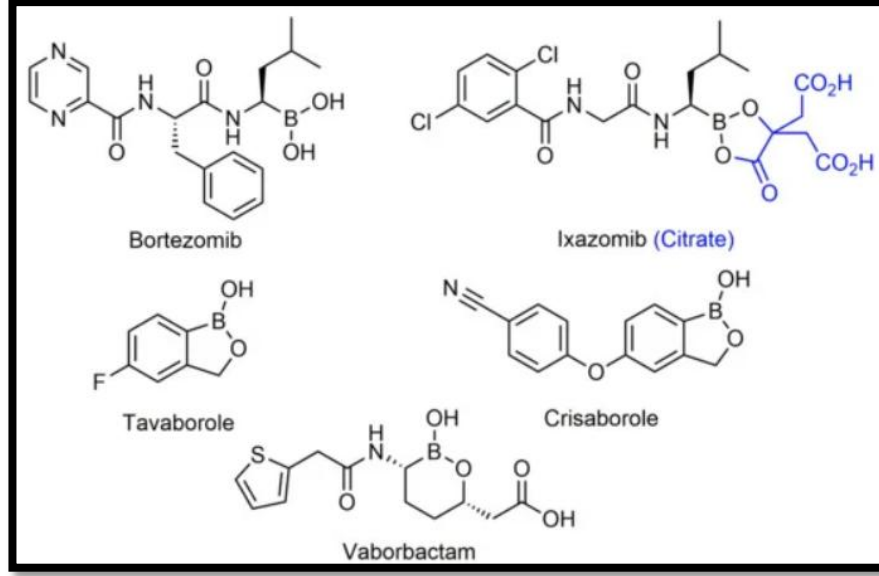
1.5.1. Bor ve terapötik potansiyeli

Bor, kayalarda, toprakta ve suda bulunan metalik olmayan bir elementtir. Periyodik cetvelde B simgesiyle gösterilmektedir, doğada saf olarak bulunmaz. Bor elementinin tarihte kullanımının, antik Babil, Mezopotamya ve Mısır gibi oldukça eski medeniyetlere kadar uzandığı tahmin edilmektedir. Bilinen tarihinde ilk önce boraks olarak tanımlanmıştır, ilaç olarak kullanan ilk toplum Araplardır. 18. Yüz yıllarda borik asidin keşfedilmesi ile borun kullanımı artmıştır. İlerleyen yıllarda insanlar boru et ve süt ürünlerinde koruyucu olarak kullanmışlardır. Bor üzerinde çalışmalar yapan kimyagerler, bor'un işlenmesi sonucunda boraks ve borik asit gibi önemli maddeleri izole etmişlerdir (Woods, 1994).

Bor ve bor bileşikleri dünya çapında 400'den farklı endüstri alanında kullanılmaktadır. Bor bileşikleri arasında metal boratlar, borik asit, borik oksit ve borik asit esterleri bulunur. Bor oksit miktarlarına göre, kolemanit, uleksit, pandermite, tinkal, borasit, szaybelit, kernit, ve hidroborasit gibi farklı formları endüstride kullanılmaktadır (Kurt, 2023).

Ancak insanlar bora genel olarak borik asit veya boratlar şeklinde maruz kalmaktadır. Alınan bor bileşikleri genel olarak borik aside hidrolize olur ve kan, idrar ve diğer biyolojik sıvılarda da borik asit olarak bulunur (Khaliq et al. 2018). Yayınlanmış çalışmalar, borunun insan sinir sistemi, endokrin sistemi, kalsiyum ve D vitamini metabolizması, kemik gelişimi, artrite, osteoporoz, hepatik metabolizma ve oksidatif stres regülasyonu üzerindeki yararlı etkileri olduğunu ortaya koymuştur (Kızılay et al. 2016; Lopalco et al. 2020). Dünya sağlık örgütü (WHO) günlük 0,4 mg/kg bor alımını önermiştir (Meacham et al. 2021).

Bor kimyasal yapısının getirdiği avantajlar ile kimya, enerji, sanayi gibi bir çok endüstri alanında önemli bir element olmasıyla beraber, farmasötik çalışmalarında sıklıkla kullanılmış ve kullanılmaya devam edilmektedir. Borun atom numarası 5'dir bu onun dış enerji seviyesinde bir p elektronu taşıdığını gösterir. Bor bu özelliği ile bir elektron çiftini kabul ettiğinde anyonik sp^3 hibritlenmiş bir forma dönüşür, bu dönüşüm borun Lewis asidi gibi davranmasını sağlar (Leśnikowski, 2016). Boş orbitalin nükleofilik atak özelliği koordineli kovalent bağ kurmasına olanak tanır ve bilim insanlarının, bu özelliği nedeni ile bor'un ilaç molekülerinde, çeşitli modifikasyonlar yapılarak kullanılabilecek cazip bir element olarak görmelerini sağlamıştır. Günümüzde bu çalışmalar meyvesini vermeye başlamıştır ve FDA'nın onayladığı 5 farklı bor içeren ilaç vardır Şekil 1.4. (Messner et al. 2022)



Şekil 1.4. FDA tarafından onaylanan Bor içerikli ilaçlar (Komarnicka et al. 2022).

Türkiye Cumhuriyeti, bor madenleri konusunda dünyanın en büyük rezervlerinden birine sahiptir. Bu nedenle Türkiye Cumhuriyeti için önemli bir stratejik ham madde potansiyeli taşımaktadır. Günümüzde bor madenlerinin işletmesini Eti Maden İşletmeleri Genel Müdürlüğü yapmaktadır (Kar et al. 2006).

1.6. Deneysel Sarkopeni Modelleri

1.6.1 Doğal yaşlanma modeli

Sarkopeni, yaşlanma ile ortaya çıkmaktadır, bu nedenle murinlerde model oluşturulurken, modeller yaşlandırılmakta veya kas denervasyonunu indüklenmektedir. Yapılan araştırmalarda murinlerde insanlara benzer şekilde doğal yaşlanma ile kavrama kuvvetinin, egzersiz dayanıklılığının, kas hacminin ve kas kütlesinde azalmalar olduğu tespit edilmiştir (C. Kim and Hwang, 2020). Sarkopeni araştırmalarında doğal yaşlanma ile oluşturulacak modellerin kullanılabilirliği yüksektir ancak, zaman alıcıdır. Bu nedenle bilim insanları diyet yöntemleri ile hızlı yaşlanmayı ve sarkopeni modeli oluşturmayı hedeflemişlerdir.

Yaşlanma ile hızlı sarkopeni oluşturmak amacı ile farklı fare suşları oluşturulmuştur. Bu fare suşları seçimler ve akraba çiftleştirmeleri ile elde edilmiştir.

Günümüzde The senescence accelerated mouse (SAM) olarak bilinen farelerin birçok suşları ortaya çıkmıştır. Sarkopeni çalışmalarında kullanılmak için SAMP suşları geliştirilmiştir, Sarkopeni çalışmaları için kullanılmaya en uygun SAMP suşu SAMP8 fareleridir. SAMP8 fareleri diğer SAMP farelerine oranla daha hızlı yaşlanmakta ve 10 aylıkken sarkopeni özellikleri göstermektedirler (Guo et al. 2015).

1.6.2 Diyet indüksiyonu ile oluşturulmuş sarkopeni modeli

L. Cornelius Bollheimer ve ark. 2012 yaptıkları çalışmada sarkopeni hayvan modelini oluşturmayı hedeflemiştir. Bu çalışmada sarkopeninin obezite kaynaklı olduğu teorisini göz önüne alarak, yüksek yağlı besleme ile oluşturulan obezite oluşturularak, sarkopeni hayvan modelini oluşturmayı hedeflemişlerdir. Oluşturulacak model için erkek Wistar sıçanları kullanılmıştır ve 2 farklı diyet uygulanan grup oluşturulmuştur. Gruplara uzun zincirli doymuş yağ asitleri (1,2 ila 1 molar orana karşılık gelen, katı bir şekilde standartlaştırılmış domuz yağı ve mısır yağı karışımı) ile yağlandırılmış, düşük yağlı(%25) ve yüksek yağlı (%43) özel kemirgen yemi ile beslenmiştir. Yağ oranından kaynaklanan kantitatif fark karbonhidratlar ile kapatılmış ve protein miktarı her iki grup için eşit tutulmuştur. Deney hayvanlar 8 haftalıkken başlatılmış ve deneyin başlamasında 24 ay sonra diseksiyon yapılmıştır. Deney boyunca sıçanların kuyruk kanları, 2, 12, 18 ve 24 aylıkken, bir gece aç bırakıldıktan sonra (16 saat) alınmıştır. 24. ay alınan kan diseksiyon sırasında kalpten alınmıştır. Alınan kanlar ile, glikoz, trigliseritler, aspartat aminotransferaz aktivitesi (AST), alanin amino transferaz aktivitesi (ALT), kreatinin değerleri için analiz yapılmıştır. Ayrıca sıçana özgü ELISA kitleri ile insülin, leptin ve adiponektin miktarları ölçülmüştür. Bu analizler dışında MR ile kuadriseps kasının kesit alanı (CSA), kas hacmi ve bacağın T1 ağırlığı ölçülmüştür. Diseksiyon sonrasında kuadriseps kasından izole edilen, AMPK, PKB/Akt, GSK3B, FoxO3, S6K1, 4E-BP1 proteinlerine immünoblot analizi yapılmıştır. Son olarak PGC-1 α ' için ekspresyon analizi yapılmıştır. Çalışma sonucunda başarılı olunmuş ve yüksek yağlı beslenen sıçanlar kontrol grubuna oranla kas kütlesinde azalma sağlanmıştır. Ancak yapılan çalışma %50 hayatta kalma oranına sahiptir. Yapılan analizlerde, oluşturulan modelin moleküler ve biyokimyasal temellerinde tam bir tutarlılık gözlenememiştir (Bollheimer et al. 2012). Hayvanlarda obezite ile oluşturulan

Sarkopeni modellerinde deneysel sonuçların gözlem indeksleri gıda alımındaki ve diyet kompozisyonundaki değişikliklerden etkilenebilirler

1.6.3. Transgenik sarkopeni modelleri

Bilim insanları birçok insan hastalıklarını *in vivo* modellere uyarlamada zorluk çekmektedirler. Genetik mühendisliğinin gelişmesi ile DNA hasarı kaynaklı birçok hastalığı transgenik hayvan teknolojisi ile hayvan modelleri oluşturulmuştur. Sarkopeni hastalığına, ilerleyen yıllar ile DNA’da oluşan ve biriken hasarların ve kaybedilen lokusların neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle ilgili genlere yapılacak bir mutasyon ile Sarkopeni havan modelleri oluşmuştur. Yaşlanma ile ilgili yapılmak istenen modellerde, daha çok nakavt fareler kullanılmıştır. Buna örnek olarak İnterlökin 10 geninin nakavt edilmesi ile bu farelerde mitokondride hasarlar oluşmuş veya mitokondriyal işlevlerde bozukluklar olmuştur (Ko et al. 2016).

Yıllar boyu yapılan çalışmalarda farklı hücre metabolizmasına etki eden genlerin nakavt edilmesi ile sarkopeni modelleri oluşturulmuştur. Bu genlerden ikincisi Süperoksit Dismütaz genidir. Bu genin nakavt edilmesi hücre için reaktif oksijen moleküllerinin (ROS) oluşmasına neden olmaktadır. ROS molekülleri, mitokondriyal hasar ortaya çıkmaktadır. Mitokondriyal hasar hücre ölümünü tetiklemesi nedeni ile zamanla kas hücrelerinin yok olması sarkopeni oluşumuna neden olmaktadır (Bhaskaran et al. 2020). Ek olarak Asnsd1, MIP, HtrA2, NLRP3 genlerinin nakavt edilmesi ile Sarkopeni için terapötik çalışmalarda kullanılabilmektedir. Nakavt tekniği dışında TNF- α geninin aşırı ifade edilmesi farelerde ergenlikten sonra sarkopeni oluşturduğu tespit edilmiştir (Li et al. 2020).

1.6.4. Kimyasallar ile oluşturulmuş sarkopeni modelleri

Büyük insan gruplarını etkileyen hastalıklar üzerine çalışan bilim insanları model oluştururken dikkat ettikleri unsurlardan biri de zamandır. Kimyasallar ile indüklenen hastalıkların en büyük avantajı hızlı bir şekilde hastalığı oluşturabilmeleridir. Kullanılan kimyasallar uygulandıkları dokularda DNA hasarına ve çeşitli hücre içi yollarda etki göstererek deney hayvanlarında modelin oluşmasını

sağlamaktadırlar. Sarkopeni hastalığı içinde murinlerde çeşitli kimyasallar ile kas hücrelerinin yıkımını indüklemek mümkündür. Bu kimyasallardan ilki insan Sarkopeni hastalığı ile özdeş Tip II kas lifi kısalması sağlayan, Deksametazondur. Deksametazon, anti-inflamatuar, anti-alerjik ve anti-şok etkileri olan sentetik bir glukokortikoiddir. Uzun süreli deksametazon enjeksiyonu kilo alımı, kas atrofisi ve kalpte yağ birikmesi gibi yan etkileri olduğu bildirilmiştir (Wang et al. 2023). Deksametazonun tespit edilen dezavantajı modellerde yağlanma olmaması durumunda genel olarak aşırı kilo kaybının görülmesidir.

Diğer bir kimyasal ajan yaşlanma için terapötik yaklaşımlarda çokça kullanılan D –galaktozdur. D –galaktoz murinlerin deri altına enjekte edilmektedir. Hücre içinde bir diz enzimin inhibasyonuna neden olarak hücre içinde ROS miktarını artırmaktadır. Vücut hücrelerinde fonksiyonel metabolizmanın hasar alması ile kas hücrelerinde kayıplar gözlemek mümkündür. Doğal yaşlanma ile benzer biyokimyasal özellikler taşınması, Sarkopeni için ideal model olma özelliğini taşımaktadır. Bunun dışında diğer bir avantajı, yaşlı bireylerin doğal yaşlanma sürecini incelemek için daha uygun olan yaşlanma derecesini kademeli olarak artırabilmesidir (Azman and Zakaria, 2019). Sarkopeninin diğer hastalıklarla incelenmesi için yapılmış bir diğer çalışmada, %0.75 dekstran sodyum sülfat (DSS) içeren içme suyu verilen farelerde Tip I ve Tip II kas liflerinin kısaldığı ve kreatin kinazın arttığı rapor edilmiştir (Saul and Kosinsky, 2020). Bu nedenle DSS’de Sarkopeni modeli oluşturmak için ideal bir kimyasal ajandır.

1.6.5.Arka bacak süspansiyonu tekniği ile oluşturulmuş sarkopeni modelleri

1970 yılında NASA, arka bacak süspansiyonu tekniğini geliştirerek, farelerde kas atrofisini incelemek için kullanılan bir model oluşturdu. Bu teknikte murin modellerin arka bacakları 30° yukarı kaldırılarak çalışamaz hale getirilir. Bu metot ile azaltılmış iskelet kası kullanımı ile arka bacaklarda kaslar zayıflamaktadır. Klinik sarkopeniyi modellemede idealdir. Bacakları asılan murinlerin kaslarında, mitokondriyal fonksiyonlarda bozulma, oksidatif stresin oluşması ve hücre yolaklarının durması ile inşalarda yaşlılık ve hareketsizlik ile görülen sarkopeniye benzer bir model oluşturulduğu bildirilmiştir (Palus et al. 2017). 2 haftalık bir sürede bu metot ile

Sarkopeni modeli indüklene bilmektedir. Bu modelin, özellikle yaşlılarda fiziksel aktivite azlığı kaynaklı oluşan sarkopeni için ideal bir model olduğu söylene bilir.

1.6.6. Denervasyon tekniği ile oluşturulmuş sarkopeni modelleri

İskelet kasları fiziksel aktiviteye bağlı olarak büyür ve gelişir. İskelet kaslarının denervasyonu bu kasların moleküler mekanizmalardaki aksaklıklar ve/veya fiziksel aktivite eksikliği nedeni ile oluşmakta. Kasların hareketinin cihaz ve aparatlar ile engellenebildiği gibi sinir uyarısının alınmasını engelleyerek Sarkopeni modeli oluşturula bilmektedir. Oluşturulan bu modeller deverte modeller olarak adlandırılır. Deverte model oluşturmak, kasın hareketi için gerekli sinyalleri sağlayan tibial sinirin ve siyatik sinirin ilgili bölümünün kesilmesi ile gerçekleştirilmektedir. Merkezi sinir sistemi ile ilişkisi kesilen kas dokusu artık hareket edemez. Bu durum kas hücrelerinde protein sentezinin durmasına, giderek küçülmeye ve ölüme neden olur. Sarkopeninin denervasyonlu murin modelinin uygulama kapsamı sınırlıdır ve yalnızca nörojenik sarkopeni (sinir hasarı, hastalıklar ve ilaçlar dahil) üzerine araştırmalar için uygundur (Baek et al. 2020).

1.6.7. İmmobilizasyon tekniği ile oluşturulmuş sarkopeni modelleri

İmmobilizasyon, bir organın sabitlenmesi ve hareketinin engellenmesi için yapılan işlemdir. Bir önceki anlatılan tekniklerde olduğu gibi kasın hareketinin engellenmesi bu kasın büyümesini ve gelişmesini engellemektedir ve sarkopeni modeli için uygun bir model oluşturmaktadır. İmmobilizasyon tekniği, model hayvanın arka ventral kısmını bacağın distal kısmına sabitlemek için alçılama, sipiral iplik ile sabitleme ve cerrahi dikiş çivileri ile hareket etmesi engellenerek model oluşturulmasıdır. Özellikle zımbalama işlemi kısa sürdürmesi ve tekrarlına bilirliliğinin yüksek olması sebebi ile en çok tercih edilen yöntemlerden biridir (You et al. 2015).

2. KAYNAK ÖZETLERİ

Yaşlanmaya bağlı kas kaybını sarkopeni terimiyle adlandıran Rosenberg (1997) makalesinde, 1988 yılında katıldığı yaşlı popülasyonlar ve beslenme konulu bir seminerde sarkopeni klinik durumunun öneminin anlaşılması için adlandırılması gerektiğini düşünmüştür. İlk defa bu toplantı kapsamında et ve kayıp anlamına gelen latince Sarx ve penia kelimelerini kullandığı terimi bilim camiasına sunmuştur. Bu sunumunda, sarkopeni klinik durumunda düşük kas hacmi ve artan yağ kütlesinin, yaşlanmaya bağlı kas kuvvetindeki azalmayı, genç bir kadının ve yaşlı bir kadının uyluk MRI görüntülerini karşılaştırarak ilişkilendirmiştir (Rosenberg, 1997).

Janssen ve arkadaşları (2000) 18-88 yaş aralığında 468 katılımcının MRI bulgularına dayanarak iskelet kası kütlesi ve dağılımı hakkında yaptıkları çalışmalarında, kas kütlesinin yaş ve cinsiyete bağlı olarak değişimini aktarmışlardır. Bu çalışmalarında kadınların kas kütlesinin erkeklerden az olduğu ve insanlarda alt ekstremitelerin ve üst ekstremitelerin kas kütlesinin cinsiyete bağlı olarak değiştiğini göstermişlerdir. Ayrıca 468 denek ile gerçekleştirilen bu çalışmada kas kütlesinin 45 yaşına ciddi bir kayba uğramadığı ancak 50 yaştan itibaren kas kütlesinde ciddi kayıpların başladığını bildirmektedir. Ek olarak bu kaybın kadınlara oranla erkeklerde daha fazla olduğu da görülmüştür. İlerleyen yaşla beraber tüm vücuttaki kas kütlesini inceleyen bu çalışma kas kaybının alt ekstremitelerde daha erken meydana geldiği görülmüştür. İlgili çalışma yaşlanmanın kas kütlesi üzerinde hafife alınmayacak olumsuz etkileri olduğunu bildirmişlerdir (Janssen et al. 2000).

Lauretani ve arkadaşları (2003) İtalyada Toskana bölgesinde yaşlı bireyler ile bir epidemolojik çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında baldır kası kesit alanlarını dikkate alarak orta yaşın geçilmesi ile beraber kas hacminin düştüğünü bildirmişlerdir. Ek olarak yürüyüş hızı ve el kavrama gücü testleri ile kas kuvvetinde yaşlanma ile düştüğünü göstermişlerdir. Yapılan çalışmada cinsiyet faktörünün sarkopeni için etkinliği gözlemlemek istemişlerdir. Ayrıca sarkopeni çalışmalarında dikkat edilmesi gereken önemli bir konunun altını çizmişlerdir, sarkopeninin sadece kas hacmi ile değerlendirilemeyeceği ve kas gücünün ölçülmesi gerektiğini önermişlerdir (Lauretani et al. 2003).

Kosek ve arkadaşları (2006) kaslarda direnç egzersizi sonucu oluşan miyofiber hipertrofinin sarkopenik yaşlılarda bozulduğu hipotezini araştırmak amacıyla genç ve sarkopenik yaşlılardan oluşan deneklerin olduğu bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmalarında 16 hafta boyunca hafta 3 gün deneklere tüm yönleriyle eşit şartların sağlandığı güç egzersizler yapmışlardır. Daha sonra moleküler analizler için her denekten deneyin farklı zamanlarında kas biyopsileri almışlardır, ek olarak fizyolojik değerlendirmelerde yapmışlardır. Sonuç olarak sarkopenik yaşlıların miyofiber hipertrofi yeteneklerinin gençlere oranla azaldığını bildirmişlerdir. Ancak 16. haftada sarkopenik yaşlıların özellikle Tip II liflerinin, genç deneklerin 0. gün boyutlarına ulaştığı kaydedilmiştir. Çalışmanın sonuçlarında miyofibelerin hacminde bir artışın olduğu ve sayılarda bir değişimin olmadığı altı çizildi. Ayrıca kadınların kazandıkları hacim artışının erkeklere oranladığında daha az olduğunu bildirmişlerdir (Kosek et al. 2006).

İnce ve arkadaşları (2010) Sprague Dawley ırkı sıçanlar ile borik asit ve boraksın diyet olarak uygulanması sonucunda antioksidan aktivite, lipid peroksidasyonu, DNA hasarının onarımında ve bu sistemler için önemli olan vitamin metabolizmasında yaratacağı etkiyi biyokimyasal parametreleri inceleyerek araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda literatür ile uyumlu olarak oksidatif stresin belirli dozlarda azaldığı görülmüştür. Böbreklerde borik asidin atılımına bağlı olarak diğer dokulara zıt bir şekilde lipid peroksidasyonu arttığını bildirmiş. Ek olarak yapılan kuyruklu yıldız analizi ile DNA hasarını iyileştirdiği ve C ve A vitaminlerinin konsantrasyonlarında olumlu artışların olduğunu bulgularına eklemişleridir (İnce et al. 2010).

Türkez laboratuvarlarında borik asidin tıbbi kullanım alanını genişletmek amacıyla birçok çalışma yapmıştır. Bu çalışmalardan birinde Türkez ve arkadaşları (2012) bazı bor türevleri ile beraber borik asidin insan kanındaki ağır metallerin oluşturduğu toksisite üzerine etkilerini araştırmışlardır. Yapılan çalışmaları sonucunda Borik asit uygulamasının kandaki ağır metal toksisitesinin getirdiği oksidatif stres, DNA ve kromozom hasarını giderdiğini bildirdiler (Türkez et al. 2012).

Aysan ve arkadaşları (2013) oral yolla borik asit uyguladıkları BALB/c farelerinde doku analizleri yapmışlardır. Borik asidin vücut ağırlığına olan etkisinin

dokulardaki moleküler etkilerini literatüre sunmayı amaçlamışlardır. Bu çalışmada yağ ve kas dokuları incelenmiştir. Hücre içinde ATP üretimine katkı olmadan yağ hücrelerinin yıkımında görev alan ayrışma proteinlerinin (UCP'ler) mRNA ekspresyonlarını yağ ve kas dokuda değerlendirmişlerdir. Bunun neticesinde borik asidin içme suyu ile alınmasının kas hücrelerinde UCP gen ekspresyonlarında artışa neden olduğu görülmüştür (Aysan et al. 2013).

Embriyonik dönemde kas dokusunun oluşumu Miyogenez olarak adlandırılmıştır. Apdik ve arkadaşları (2015) yağ dokusundan elde ettikleri kök hücreler ile borik asidin doza bağlı olarak miyogenez üzerine etkilerini incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonucunda borik asidin doz miktarının miyogenez için önemli bir çizgi olduğu görülmüştür. Düşük dozlarda erken miyogenezde miyozin ağır zinciri (MYH), MyoD, myogenin ve desmin gibi genlerde ekspresyonu artırarak olumlu bazı sonuçlar alınmıştır. Ancak yüksek doz ve düşük dozda ilerleyen miyogenezde olumsuz sonuçlar görülmüştür. Bu nedenle uygun olmayan borik asit dozlarının uygulanmasının doku ve organ gelişimi için zararlı olabileceğini bildirmişlerdir (Apdik et al. 2015).

Najm ve arkadaşlarının (2024) yayınladıkları derlemelerinde sarkopeni için güncel tedavi yaklaşımlarını değerlendirmişlerdir. Sarkopeni klinik durumunu yaşayan bireylerin diyet ve egzersiz dışında kullanabilecekleri onaylanmış bir ilacın olmadığını bildirmişlerdir. Güncel literatürü incelediklerinde exerkinler olarak adlandırılan egzersiz sırasında iskelet kaslarında üretilen ve salınan çeşitli biyokimyasal moleküllerin sarkopeni araştırmalarında kullanıldığını ve olumlu sonuçların alındığını görmüşlerdir. Testosteron takviyesinin sarkopenide kullanılabilir olduğunu ancak prostat kanseri riski nedeni ile aynı işlevi görebileceği düşünülen steroid olmayan ligandlar kullanılmıştır ve çalışmaların başarılı olduğu görülmüştür. Derlemenin devamında lösin, izolösin ve valin gibi dallı zincirli amin asitlerin takviye edilmesi, farklı sarkopeni kriterlerinde iyileşmelere neden olduğu görüldü. Kurkum'ının birçok hastalıkta gösterdiği ROS giderici etkinliğini sarkopeni içinde hedeflendiği ve başarıya ulaşıldığı eklenmiştir. Farklı kök hücre çalışmalarının olduğu ve bu çalışmaların sarkopeni için umut vaat eden sonuçları olduğunun altı çizilirken kök hücre çalışmaların dezavantajı olan hedeflemeyi düzenlemek için doku mühendisliği çalışmalarının da olduğunu bildirmişleridir (Najm et al. 2024).

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyaller

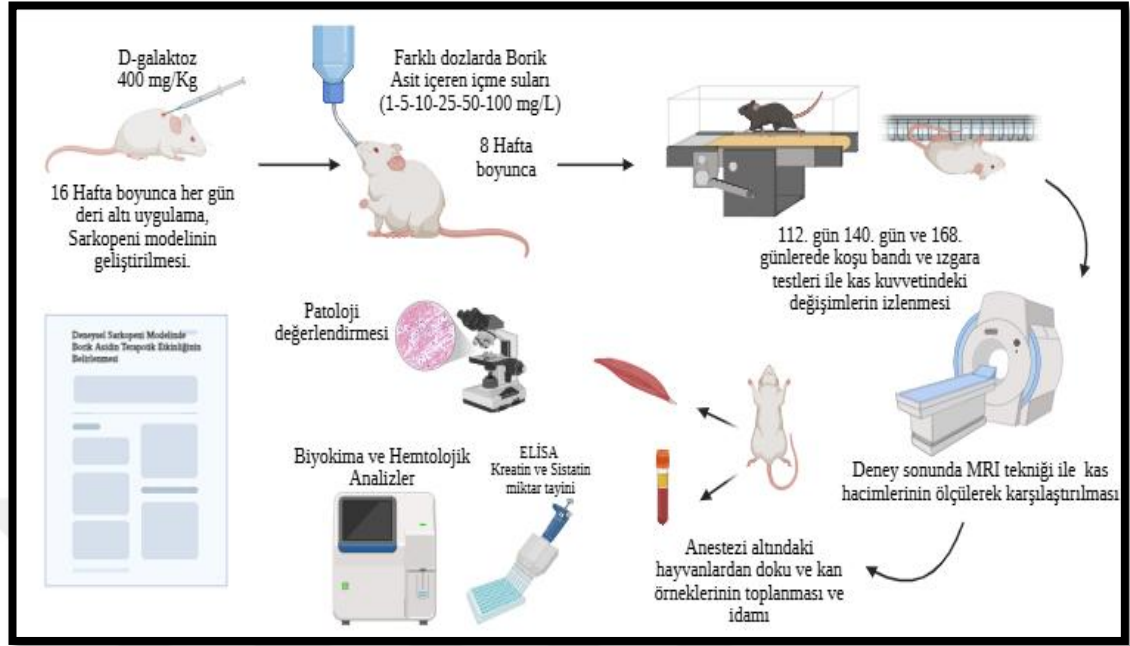
Çizelge 3.1. Tez çalışmasında kullanılan kimyasal ve kitler listesi

Kit ve Kimyasal Adları	Marka Adı
D-galaktoz	BLDpharm (Çin)
Borik Asit	Kimyalab (Türkiye Cumhuriyeti)
Ksilazin	Bioveta (Çek Cumhuriyeti)
Ketamin	Doğa İlaç (Türkiye Cumhuriyeti)
Formaldehit	Apeks Grup A.Ş. (Türkiye Cumhuriyeti)
ELISA Kiti Sistatin	Shanghai YL Biotech Co., Ltd, (Çin)
ELISA Kiti Kreatinin	Shanghai YL Biotech Co., Ltd, (Çin)
Hemotoksilen	Merck (Almanya)
Eosin	Merck (Almanya)

Çizelge 3.2. Tez çalışmasında kullanılan cihazların listesi

Cihaz Adları	Marka Adları
Koşu bandı	MAY TME, 0804
İnsülin enjektörü	Ayset
Isıtıcı manyetik karıştırıcı	Daihan, shr
Santrifüj	Hettich, Universal 320R
Spektrofotometre	Bioteck, EPOCH
Ultra Saf Su Cihazı	Millipore, Q-3W
Vorteks	WisdWisemix VM-10
+4 Buzdolabı	J.P. Selecta
Mikropipetler	Axygen
Mikrotom	LEICA, RM2255
Benmari	SELECTA, Termofil
Işık mikroskobu	OLYMPUS, BX51
-86 Derin dondurucu	ESCO, uss-439b

3.2. Yöntem



Şekil 3.1. Tez çalışmasının deneysel planının grafiksel gösterimi.

3.2.1. Deney Hayvanları

Deney hayvanları uygulamaları ve hayvanların temin edilmesi Atatürk Üniversitesi Deneysel Araştırma ve Uygulama Merkezinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmalarda Sprague Dawley ırkı yetişkin 200-240g ağırlık aralığında 42 adet dişi sıçan kullanılmıştır. Tüm hayvanlar standart ışık 12 saat aydınlık/12 saat karanlık ve 25°C ısıda, yeteri kadar su ve yem verilerek standart plastik kafeslerde çalışmanın sonuna kadar bekletilmiştir. Çalışmanın tüm uygulamaları Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu (AÜHADYEK) tarafından verilen 27.10.2022 tarihli ve E-75296309-050.01.04-2200366213 sayılı yazısı ve 2022/11/50 numaralı karar ile onaylanmıştır. Çalışma grupları ve hayvan sayıları aşağıda belirtildiği şekilde planlanmıştır (Çizelge 3.3.)

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Çizelge 3.3. Tez çalışmasında oluşturulan gruplar ve uygulama bilgileri.

Deney Grupları	Hayvan Sayısı(n)	Uygulanan Maddeler	Borik Asit konsantrasyonu	Uygulama Suresi
Kontrol	5	-	-	24 Hafta
Sarkopeni	5	D-galaktoz	-	24 Hafta
Borik Asit -1	5	D-galaktoz+BA	1 mg/L	24 Hafta
Borik Asit -5	5	D-galaktoz+BA	5 mg/L	24 Hafta
Borik Asit -10	5	D-galaktoz+BA	10 mg/L	24 Hafta
Borik Asit -25	5	D-galaktoz+BA	25 mg/L	24 Hafta
Borik Asit -50	6	D-galaktoz+BA	50 mg/L	24 Hafta
Borik Asit -100	6	D-galaktoz+BA	100 mg/L	24 Hafta

DeneySEL model oluşturma

Çalışmaya alınan hayvanlar rasgele dağıtılarak 8 farklı grup oluşturulmuştur. Oluşturulan gruplardan bir kontrol grubu olarak seçilmiştir. Geriye kalan 7 grubun tamamına D-galaktoz (400mg/kg) enjeksiyonu subkütan olarak uygulanmıştır. Uygulamalar 16 hafta boyunca her gün aksatılmadan aynı saate yapılmıştır.



Şekil 3.2. Subkütan D-galaktoz uygulaması.

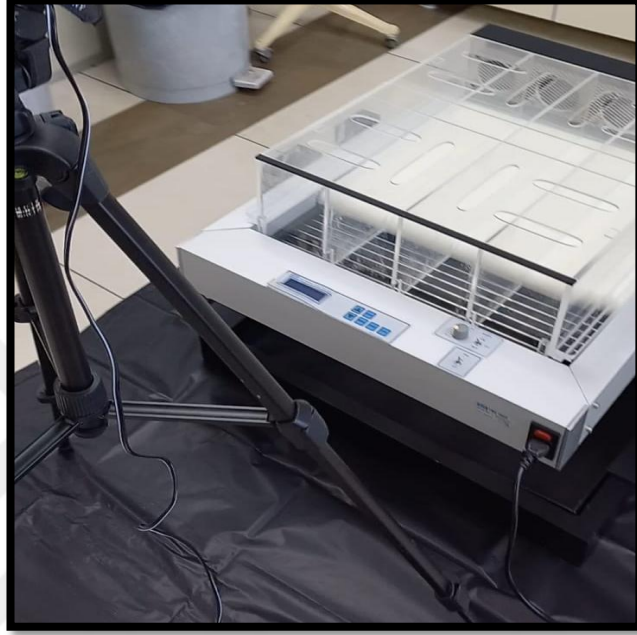
Borik asit uygulaması

Çalışmaların 16. Haftasından itibaren grupların içme sularına borik asit eklenmiştir. Gruplara verilen borik asit derişimi Çizelge 3.3'te verilmiştir. Deney süresince 3 gün arayla suluklar temizlenerek sular yenilenmiştir. D-galaktoz grubuna ve kontrol grubuna normal içme suyu verilmeye devam edilmiştir.

3.2.2. Analizler

Fizyolojik performans testleri

Koşu bandı testi



Şekil 3.3. Tez çalışmasında kullanılan fizyolojik performans test ekipmanı Koşu bandı cihazı.

Koşu bandı (treadmill) egzersizi BA diyet uygulamasının 112. gününde, 140. gününde ve 168. günün sonunda kullanılmıştır. Çalışma için 16 hafta D-galaktoz uygulanan sıçanların tümü işaretlenerek teste sokuldu. Bu çalışmada MAY TME 0804 ANIMAL TREADMİLL cihazı kullanıldı (Şekil 3.3.). Bu cihazda, kademeli olarak hızı artan bir koşu bandı ve bandın bitişinde, hayvanın durması halinde uyarı amacıyla hayvanı tetikleyecek elektrik akımına sahip dinlenme alanı bulunmaktadır. Hayvanların tümüne öncesinde alıştırma koşuları yapıldı bu alıştırma çalışmaları 3 gün boyunca kademeli olarak hızın artırılması ile yapıldı. Birinci gün, 5 dakika boyunca 5 m/dk, 10 dakika boyunca 10 m/dk, ikinci gün 5 dakika boyunca 15 m/dk, 10 dakika boyunca 20 m/dk, üçüncü gün 10 dakika boyunca 20 m/dk koşturulmuş ve ölçüm alınmıştır. Bu program ölçüm alınmadan 1 ay ve 1 hafta öncesinde hayvanlara öğretilmiştir. İkinci ve üçüncü gün yapılan testlerde cihaz %10 eğim ile kullanılmıştır. Deneylerde hayvanların

bant üzerinde hareket ederek geçirdiği süre hesaplanmış ve saniye cinsinden veriler depolanmıştır.

Izgara testi



Şekil 3.4. Tez çalışmasında kullanılan fizyolojik performans test ekipmanı ızgara testi için tasarlanmış ızgara.

Izgara (Grid) Testi için sıçanlarda uzun eforlu bir koşu sonrasında süspansiyon sürelerini etkileyebileceği için koşu bandı testi ile bir gün ara ile yapılmıştır. Gerçekleştirdiğimiz test Qiong Lyu ve ark. (2022) yaptıkları çalışma referans alınarak yapılmıştır (Lyu et al, 2022). Bu test için 50x50 ölçülerinde bir çerçeveye sahip gergin bir ızgara tasarlanmıştır. Izgara telleri 2 mm çapında olup ızgara boşlukları 18 mm'dir Şekil3.4. Testin uygulamasında, BA diyet uygulamasının 112. gün ölçümlerinde hayvanlar bu ızgaraya tutturulmuş ve 55 cm yükseklik oluşacak şekilde hayvanın başı aşağı bakacak şekilde ters çevrilmiştir. Kas kuvvetindeki değişimin fiziksel performans testleri ile izlenebilmesi için 140. günde deney tekrarlanmıştır. Bu test deney hayvanlar idam edilmeden önce 168. günde tekrar yapıldı. Ölçümlerde hayvanların bir önceki deneyimlerine dayanarak pes etme sürelerindeki düşüş nedeni ile her ölçümde ızgaranın

yerden yüksekliği 168. gün ölçümlerinde 110 cm olarak belirlenmiştir. 168. gün ölçümlerinde ızgaranın yerden yüksekliği 200 cm olmuştur. Hayvanların düşeceği alan yumuşatmak amacıyla pamuk ve kumaş kullanılmıştır. Bu çalışmada hayvanın ters süspansiyon süresi ölçüldü, asılı kalma süresi sıçanın asılı kalmasından düştüğü zamana kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır. 30 dakika ara ile her hayvandan 3 ölçüm alındı. Hayvanların düşme sonrasında düşmeyi öğrendikleri düşünüldüğü için 3 ölçümün ortalaması yerine 3 ölçüm içinde en uzun süspansiyon süresi veri olarak kaydedildi. Böylece tüm gruplardaki sıçanların maksimum dayanma kabiliyetlerinin ölçülebilmesi hedeflenmiştir.

Manyetik Rezonans

16 haftalık D-galaktoz enjeksiyonu ve ardından 8 haftalık borik asit diyeti uygulamasının sonunda hayvan sakrifikasyonundan önce MR görüntülemesi yapılmıştır. İşlemler Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi, Radyoloji bilim dalı bünyesinde bulunan 3Tesla MRG cihazı (Siemens MAGNETOM Skyra) kullanılmıştır. MR görüntülemesi yapılacak sıçanlar 52 mg/Kg Ketamin ve 8 mg/Kg Ksilazin ile anestezi altına alınmıştır. hayvanlar sert bir karton üzerine flaster yardımı ile sabitlenmiştir. Sıçanlar prone pozisyonu almaları için, ön ayak ve arka ayakları vücut hizasında uzatılmıştır. İki taraflı kuadriseps, adduktor ve iliopsoas kaslarını koronal planda görüntülemek için T2-space (Sampling Perfection with Application Optimized Contrast Using Different Flip Angle Evolution) sekansı kullanılmıştır (TR: 5000 ms, TE: 396 ms, voxel boyutu: $0.5 \times 0.5 \times 1$ mm, 112 kesit, kesit aralığı: 1.8 mm). Tüm görüntüler Syngo via Workstation üzerinde manuel segmentasyon yöntemi kullanılarak, Siemens Healthineers (versiyon VB60A) serbest el hacim ilgisi (VOI) ile kasların hacim ölçümleri alınmıştır.

Kan örneklerin toplanması

Tüm gruplar gerekli fiziksel performans testleri ve MRI ölçümleri ardından 52 mg/Kg Ketamin ve 8 mg/Kg Ksilazin ile anestezi altına alınmıştır. Tüm gruplardan kardiyak ponksiyon yöntemi ile kan alınmış ve alınan kanlar biyokimyasal analizler için jelli serum ayırma tüpüne ve hematolojik analizler için EDTA (Etilen Diamin Tetra

Asetik Asit) içeren tüplere doldurulmuştur. Yapılacak ELISA testi için 1 ml kan örneği EDTA içeren kan tüplerinde alınarak 1500 RPM’de santrüfuj edilmiştir, ardından plazma mikropipet yardımıyla ayrı eppendorf tüpe aktarılmış ve test yapılana kadar -80 °C’de saklanmıştır. Patoloji incelemeleri için Biceps femoris kasından alınan örnekler %10’luk formaldehit içerisinde fiksasyona tabi tutulmuştur.

Kan örneklerinin biyokimya ve hematolojik analizleri Atatürk Üniversitesi, Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında hizmet alımı yapılarak gerçekleştirilmiştir.

ELISA analizi

Kan plazmasında bulunan kreatinin ve sistatin seviyelerini ölçmek için, ticari olarak satın alınan kit kullanılmıştır (Shanghai YL Biotech Co., Ltd, Shanghai, China). Analiz imalatçının önerdiği protokol izlenerek gerçekleştirilmiştir. ELISA testinin gerçekleştirilmesi amacıyla kreatinin kiti için Çizelge 3.4. , sistatin kiti için Çizelge 3.5. belirtilen dilüsyon işlemleri uygulanmıştır. Kör çalışma kuyusuna kromojen solüsyonu A ve B eklenmiştir. Standart çalışma kuyularına standart solüsyonla beraber streptavidin-HRP eklenmiştir. Örnek kuyularına plazma örneğiyle beraber kreatinin ve sistatin antikoru ve streptavidin-HRP uygulanmıştır. Yıkama işlemleri kit üreticisinin önerdiği şekilde önerdiği şekilde yapılmış, ardından kromojen solüsyonları ve durdurma solüsyonu uygulaması yapılarak 450 nm dalga boyunda spektrofotometrede ölçüm alınmıştır.

Çizelge 3.4. Kreatinin miktar tayini için ELSA kiti standartlarının hazırlama tarifi.

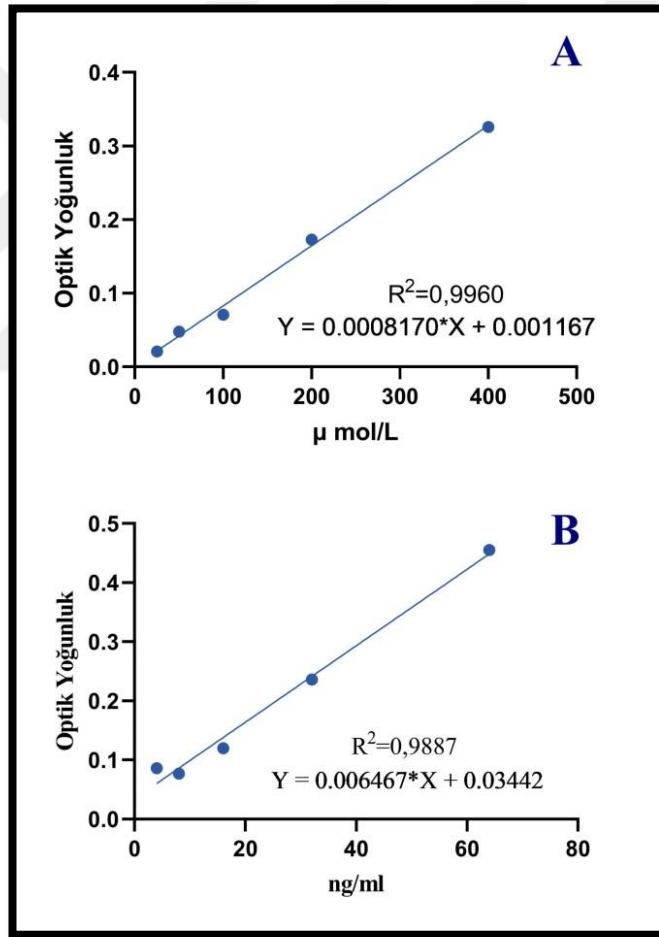
Konsantrasyon	Adlandırılması	Dilüsyon işlemi
400 µ mol/L	Standart No:5	120 µl Orijinal Standart + 120 µl Seyreltici
200 µ mol/L	Standart No:4	120 µl Standart No:5+ 120 µl Seyreltici
100 µ mol/L	Standart No:3	120 µl Standart No:4 + 120 µl Seyreltici
50 µ mol/L	Standart No:2	120 µl Standart No:3 + 120 µl Seyreltici
25 µ mol/L	Standart No:1	120 µl Standart No:2 + 120 µl Seyreltici

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Çizelge 3.5. Sistatin miktar tayini için ELSA kiti standartlarının hazırlama tarifi.

Konsantrasyon	Adlandırılması	Dilüsyon işlemi
64 ng/ml	Standart No:5	120 µl Orijinal Standart + 120 µl Seyreltici
32 ng/ml	Standart No:4	120 µl Standart No:5+ 120 µl Seyreltici
16 ng/ml	Standart No:3	120 µl Standart No:4 + 120 µl Seyreltici
8 ng/ml	Standart No:2	120 µl Standart No:3 + 120 µl Seyreltici
4 ng/ml	Standart No:1	120 µl Standart No:2 + 120 µl Seyreltici

Standart kuyularında ölçülen OD değerlerine göre, her kit için ayrı bir standart eğrisi çizilmiştir (Şekil 3.3.) . Bu standart eğri üzerinden oluşturulan denklem ile serum örneklerinin Kreatinin ve Sistatin miktarları tayin edilmiştir. Sonuçların oranlanması için kreatinin ve Sistatin örnekleri sırasıyla mg/dL ve mg/L birimine çevrilmiştir.



Şekil 3.5. ELISA testlerinin sonucunda standart gruplarının OD değerlerine göre çizilen standart eğrisi grafikleri; A: Kreatinin ELISA testi standart eğrisi; B: Sistatin ELISA testi standart eğrisi.

Histopatolojik değerlendirme

Sıçanlardan alınan ve %10'luk formaldehit solüsyonunda 48 saat fikse edilmiş doku örnekleri patoloji laboratuvarında histopatolojik inceleme için işleme alınmıştır. Formaldehit içindeki dokular çıkarılıp PBS ile muamele edilerek dehidre edilmiştir. Hazırlanan örnekler dondurma işlemi sonrasında kesit alma işlemi için mikrotom cihazı ile bir parçası 4 mikron kalınlığında olan bölümlere ayrılmıştır. Sıcak su ile kırıksıklıkları giderilen örnekler, daha önceden silan kaplanmış lamalar üzerine alınmış ve 60 °C'de 1 saat kurutulmaya bırakılmıştır. Bu işlemleri slaytlardaki mumun uzaklaştırılması, hidrasyon takip etmiştir. Çalışmanın değerlendirilmesi amacıyla Hematoksilen-Eozin (HE) ile boyama basamakları yapılmıştır. Boyama işleminin sonunda slaytlar kurutulup, Permount solüsyonu içerisine alınmıştır. Hazırlanan slaytlar ışık mikroskobu (Olympus BX 51, JAPONYA) ile bir patoloğun değerlendirmesine sunulmuştur, Kesitler histopatolojik özelliklerine göre yok (-), çok hafif (+), hafif (++) , orta (+++) ve şiddetli (++++) olarak değerlendirildi. Kas dokusundaki hücre çekirdeği, kas liflerinin miktar tayini, ve liflerin alan ölçümü dikkate alınarak değerlendirmeler raporlanmıştır.

İstatistiksel Analiz

Izgara, koşu bandı, ELISA, biyokimya ve hematoloji testleri ile MR ölçümlerinin istatistiksel analiz için SPSS yazılımı (IBM SPSS Statistic version 20.0) kullanılmıştır. Grupların karşılaştırılması ve model gelişimin görülmesi için, One Way ANOVA, Post-Hoc Tukey testi kullanılmıştır. Aynı grubun tekrarlayan ölçümleri için Paired Samples Statistics, T testi kullanılmıştır.

Histopatolojik incelemelerde istatistiksel analiz için GraphPad Prism 8.0.2 programı kullanıldı ve $p < 0.05$ anlamlı kabul edilerek veriler değerlendirildi. Grup etkileşiminin saptanmasında non parametrik Kruskal-Wallis testi, gruplar arasındaki farklılıkları belirlenmesi için Mann Whitney U testi kullanıldı.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI Ve TARTIŞMA

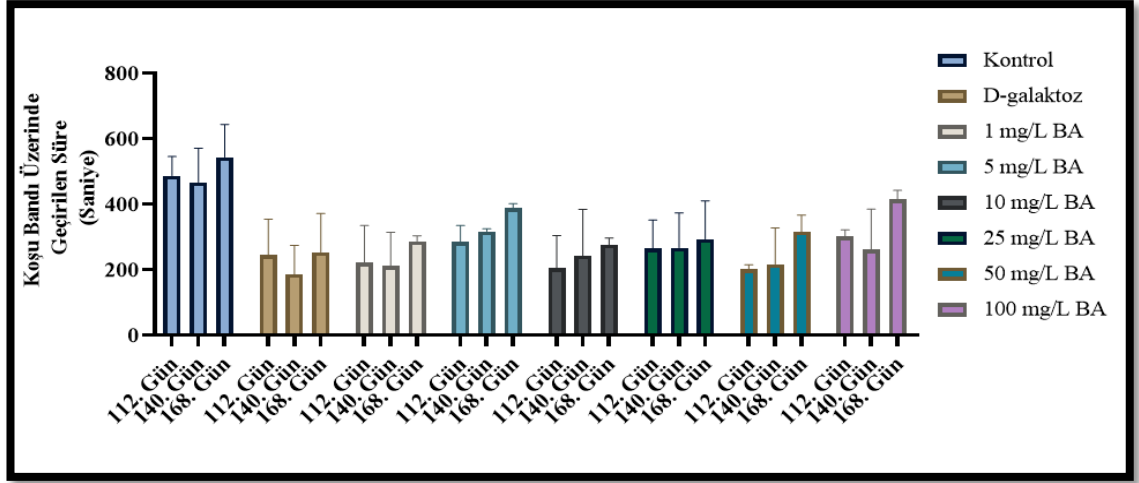
4.1. Fizyolojik Performans Test Bulguları

4.1.1. Koşu bandı testi bulguları

Koşu bandı testleri sıçanların kas kuvvetlerindeki değişimleri ve gruplar arasındaki farkları ölçmek amacıyla yapılmıştır. Her hayvan 10 dakika boyunca koşu bandında tutulmaya çalışılmış ve bu süre içerisinde koşarak geçirdikleri süreler hesaplanmıştır. Bu testler borik asit diyetine başlamadan önce, 28. günde ve son günde yapılmıştır. Deney sonucu grupların ortalama koşu bandında geçirdikleri süreler ve standart sapmaları Şekil 4.1. de verilmiştir. Deneyden çıkan hayvanların çıktıkları süre pes etme olarak değerlendirilmiştir ve çıktığı zamana kadar koşarak geçirdiği süreler hesaba katılmıştır. Koşu bandı bir aerobik egzersizdir bu test ile sıçanlarda Tip I kas lifleri için yorum yapmamızı sağlaması istenmiştir.

Deneylerde alınan ölçümler istatistik analizleri yapılmıştır. İlk değerlendirme modelin oluştuğunu ispatlamak için 112. gün ölçümlerinde gruplar arası kıyaslama yapılmıştır. Yapılan değerlendirmede sağlıklı ve genç sıçanların olduğu kontrol grubunun D-galaktoz ile sarkopeni modeli oluşturulmuş diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamsız bir fark oluşturduğu görülmüştür. Koşu bandı testinde d-galaktoz uygulanan hayvanlar arasında performans ölçüleri için standart sapmaların yüksektir. Bu durum hem sarkopeni modeli için her hayvanda eşit oluşmadığı yorumunu yapılabileceği gibi, koşu bandı testinin sarkopeni için bir belirteç olarak kullanılamayacağını gösterebilir.

Bir sonraki yaklaşım borik asidin farklı diyet dozlarının terapötik potansiyelinin koşu bandı performansına yansımalarının tespit etmek için üç farklı zamanda alınan tekrar ölçümlerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasıdır. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda tekrarlayan ölçümlerde hiçbir grupta anlamlı bir değişim tespit edilmemiştir. Ancak borik asit uygulanan grupların çoğunda anlamlı olmayan bir fark görülebilmektedir. Buna karşı ölçümlerin standart sapmalarındaki yükseklik bu olumlu durumun diğer testler ile beraber değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.



Şekil 4.1. Koşu bandı performans testi sonuçları, üç farklı gün için grupların karşılaştırmalı gösterimi.

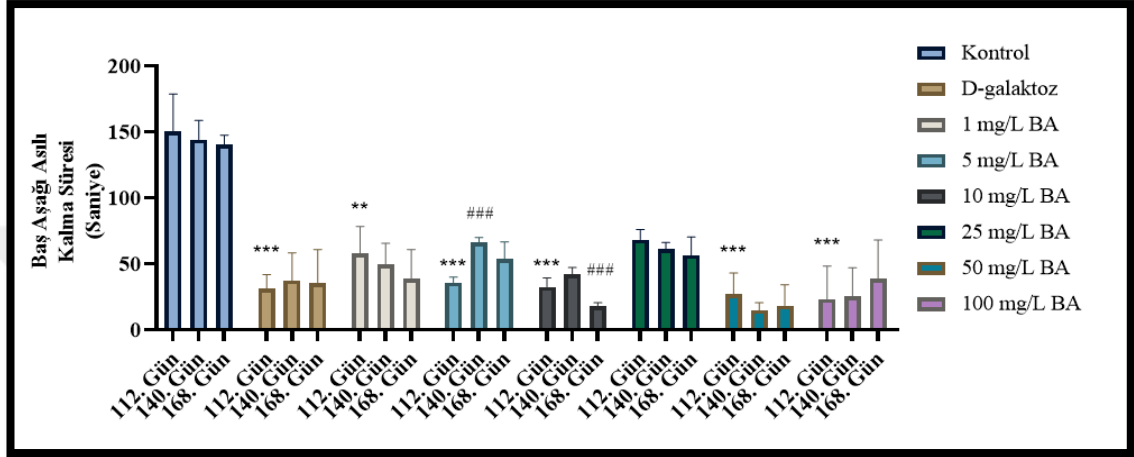
Son olarak yapılan karşılaştırma deneyin son gününde yapılan ölçümlerin D-galaktoz uygulama grubuna göre kıyaslanmasıdır. Yapılan istatistik analizlerinde deneyin son gününde borik asit uygulanan grupların hiç birisi D-galaktoz grubuna göre anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Buna ek olarak kontrol grubu ile anlamsız olan fark devam etmiştir.

Bu veriler sonucunda koşu bandı testinin borik asit gruplarında istatistik analizlerine göre anlamsız etkisinin ızgara testi ve diğer hacim ve biyokimyasal parametreler ile desteklenmesi gerekmektedir. Tek başına koşu bandı performanslarına bakılarak hem sarkopeni modelinin oluşma durumu hem de borik asidin etkinliği hakkında yorum yapmak yanlış bir yorum olacaktır. Deneye sonuçlarının değerlendirmeleri yapılırken, koşu bandı testinin Tip I kas liflerinin sağladığı kas gücü ile alakalı olduğu ve Tip I kas liflerinin sarkopeni klinik durumda etkilenmesinin az olduğu da unutulmamalıdır.

4.1.2. Izgara testi bulguları

Izgara testi ile hayvanların asılı kalma süreleri ölçülmüş ve bu süreler dikkate alınarak kas gücündeki değişimlerin görülmesi hedeflenmiştir. Bu metot ile hayvanların dört uzuvları ile kendi ağırlıklarını taşıma kapasiteleri görülebilmektedir. Bu test ile iskelet kaslarının fonksiyon ve performansını değerlendirmiş çalışmalar mevcuttur. Çalışmalarımızda üç farklı zamanda ölçümler alınmış ve borik asidin kas gücü üzerine

etkinliği karşılaştırmalı olarak değerlendirilmek istenmiştir. Deneyler sonucunda grupların ızgara testi ile ters süspansiyonda kalma süreleri ve standart sapmalarını içeren tablo aşağıda verilmiştir (Şekil 4.2.). Izgara testi ile hayvanlara direnç egzersiz modelinin uygulanması, hayvanların sarkopeni patogenezinde önemli bir faktör olan Tip II kas lifleri için yorum yapmamızı sağlayacağı için önemli görülmüştür.



Şekil 4.2. Izgara testi sonuçları, üç farklı gün için grupların karşılaştırmalı gösterimi. “***” simgesi, ölçümleri aynı gün yapılan kontrol grubuna kıyasla D-galaktoz uygulanan diğer grupların anlamlılığını ($p < 0,001$) göstermektedir. “###” simgesi aynı grubun bir önceki ölçümlerine oranla anlamlı ($p < 0,001$) değişimleri göstermektedir.

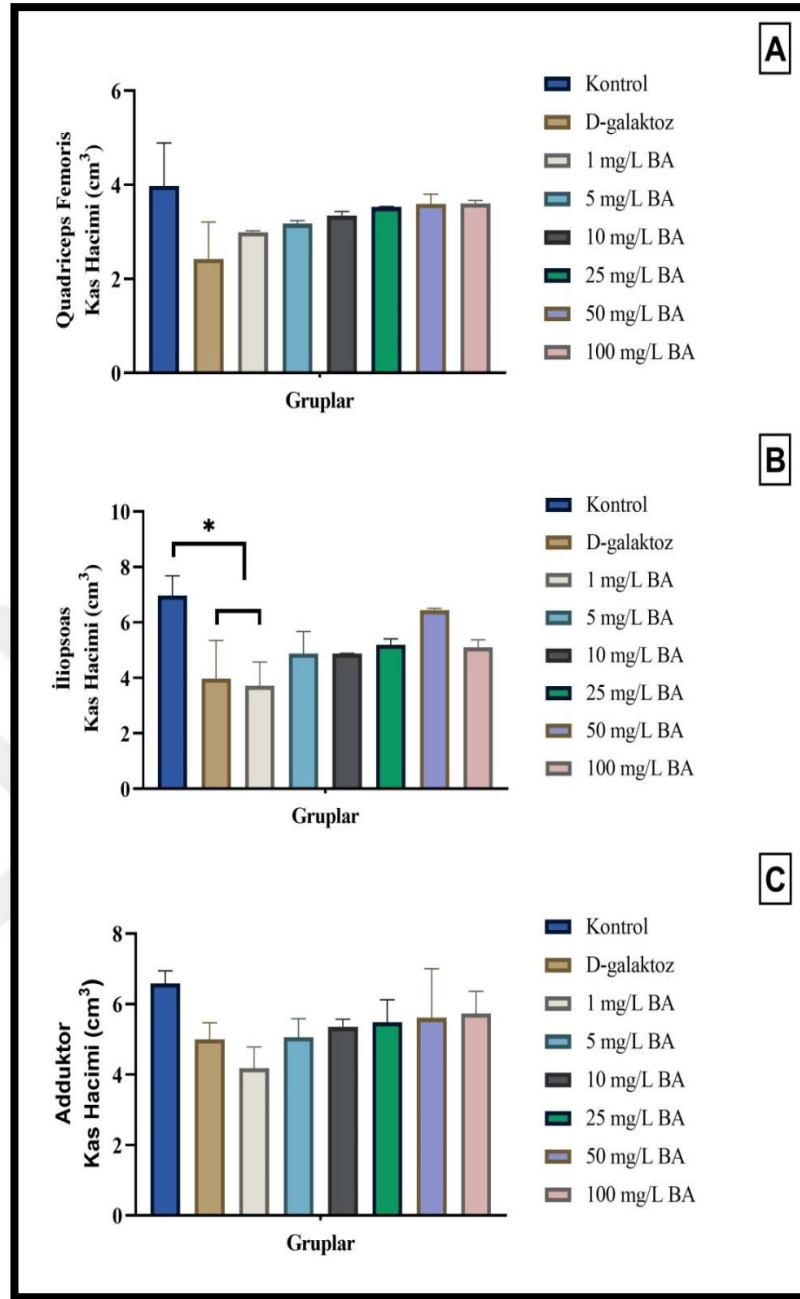
Yapılan ızgara testi sonucunda 4 aylık subkütan D-galaktoz uygulamasının kas kuvveti üzerinde oluşturduğu etki, istatistiksel hesaplamalar sonunda genç yaşta olan kontrol grubu hayvanlarına oranla anlamlı bir fark yaratmıştır (Nagaraju et al. 2024). Grafikte anlamlı şekilde fark oluşan gruplar “*” ile gösterilmiştir ve p değerine göre yıldız sayısı farklılık göstermektedir. Bu fark sadece 25 mg/L borik asit uygulaması yapılacak olan grupta görülmemiştir. D-galaktoz uygulamasının ızgara testine yansması, kontrol grubuna göre belirgin bir şekilde gözlemlenirken, farklı gruplar arasında eşit bir ters süspansiyon süresi gözlemlenmemiştir. Bu durum, D-galaktoz uygulamasının her hayvanda eşit kas dejenerasyonuna neden olmadığı şeklinde yorumlanabileceği gibi, aynı zamanda fiziksel performans testlerinde hayvanların deney koşullarına gösterdiği bireysel farklılıkların da rol oynayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Her ölçüm gününde, her hayvan için üç farklı ölçüm alınmıştır. Tekrarlayan üç ölçümde hayvanların ters süspansiyon süreleri arasında oluşan farkın çok büyük olması hayvanların bireysel duygu durumunun ve kararlarının deneyi etkileyebileceğinin kanıtı olarak sunulabilir. Özellikle düşme deneyimi yaşayan

hayvanların, ilk düşmenin ardından ızgaraya tutunmak için motivasyonlarını kaybettikleri tespitini yaptığımızı bildirebiliriz. Bu durumu önlemek için tekrarlayan ölçümlerde ızgaranın yerden yüksekliğini artırdık, bu yöntemin hayvanların tutunma motivasyonlarını artırdığını gördüğümüzü bildiriyoruz.

Yapılan tekrarlı ölçümler sonucunda borik asit diyet uygulamasının ızgara testi ile ölçülen kas kuvveti üzerine istatistiksel anlamlı bir etki görülmemiştir. Sağlıklı ve genç hayvanlardan oluşan kontrol grubu üç tekrarlı ölçümleri boyunca ızgara testinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan performans düşüşü görülmüştür. Bu durum zaman içinde sağlıklı hayvanlarda görülebilecek kas içindeki düşüş ile açıklanabileceği gibi, hayvanların tutunma motivasyonlarındaki düşüşle de açıklanabilir. D-galaktoz uygulanan ve uygulamaya devam edilen sarkopeni modeli hayvanlarının oluşturduğu grup ise anlamlı olmayan bir performans artışı göstermiştir. Bu durum beklemediğimiz bir sonuçtur ve kas gücündeki değişim için bir gösterge olamaz. Oluşan artışın istatistiksel olarak anlamsız oluşu deneyin hata payı içerisinde bir artış olarak yorumladık. İçme sularına farklı konsantrasyonlarda borik asit uygulaması yapılan gruplar için tedavinin sıfıncı günü olan 112. gün ile deneyin bitirildiği gün olan 168. gün karşılaştırıldığında, 1-10-25-50 mg/L Borik asit uygulanan gruplar ters süspansiyonda kalma sürelerinde anlamlı olmayan bir düşüş görülmüştür. 5 mg/L ve 100 mg/L Borik asit uygulaması yapılan gruplarda anlamlı olmayan bir artış görüldüğünü bildirebiliriz.

4.2. MRI bulguları

MRI tekniği, sarkopeni durumunu ve Borik asidin sarkopeni için terapötik etkinliğini bağlı aratan kas hacmini belirlemek için kullanılmıştır. MR görüntüleme için her gruptan yalnızca iki hayvan kullanılmıştır ve kas hacmi ölçülecek sıçanlar rasgele seçilmiştir. MRI yapılan tüm sıçanların Adduktor, İliopsoas ve Quadriceps femoris kaslarının hacimleri ölçülmüştür. Tüm grupların ölçümleri alınması ardından karşılaştırma ve yorumlamalar yapılmıştır. Yapılan ölçümler ve istatistik analizleri Şekil 4.3. de verilmiştir.



Şekil 4.3. MRI metodu ile ölçülen kas hacimleri; A: Quadriceps femoris kaslarının hacim ölçümleri; B: İliopsoas kaslarının hacim ölçümleri; C: Adductor kaslarının hacim ölçümleri. “*” simgesi, kontrol grubuna kıyasla diğer grupların arasındaki istatistiksel anlamlı farklılığı ($p < 0,05$) göstermektedir.

Yapılan incelemelerde kontrol ve D-galaktoz grubu karşılaştırıldığında sadece İliopsoas kasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmüştür. D-galaktoz uygulamasının sonucunda Adductor ve Quadriceps femoris kaslarında anlamlı olmayan kas hacmi düşüşleri görülmüştür (Chen et al. 2024). Bu durum D-galaktoz uygulamasının sarkopeni klinik durumuna benzer bir şekilde MR görüntülerinde kas hacmini etkilediği ve model oluşumunda başarılı olduğu söylenebilir.

Borik asidin sarkopeni modellerinde kas hacmi üzerine olan etkisinin incelenmesi için borik asit uygulama gruplar ve D-galaktoz grubu karşılaştırılmıştır. Yapılan istatistik analizlerinde borik asit uygulama dozlarının hiçbirisi D-galaktoz grubu ile anlamlı bir fark oluşturmamıştır. Şekil 4.3. incelendiğinde 50 mg/L ve 100 mg/L Borik asit dozlarının anlamlı olmayan bir kas hacmi artışını destekledikleri görülmektedir. 1 mg/L borik asit dozu uygulanan grubun kas hacimlerinin D-galaktoz grubuna göre anlamsız bir düşüş göstermesi ise düşük borik asit dozunun kas hacmi üzerine oluşturduğu etkilerin daha detaylı analiz edilmesi gerektiğini göstermektedir.

4.3. Kan Parametreleri

4.3.1. Biyokimyasal bulgular

Tez çalışması sonunda kan serumları ile biyokimyasal analizler yapılmıştır. Bu biyokimyasal analizler sonucunda grupların biyokimyasal analiz sonuçları ve çalışılan parametreler Çizelge 4.1. verilmiştir. Elde edilen sonuçlar hem sağlıklı ve genç hayvanların oluşturduğu kontrol grubu ile hem de sarkopeni modeli oluşturulmuş ve tedavi edilmemiş D-galaktoz grubu ile istatistiksel hesaplamalar yapılarak karşılaştırılmıştır.

Serum biyokimya sonuçları incelenip istatistikleri yapıldığında sağlıklı hayvanların ve sarkopeni modeli hayvanların bulunduğu gruplara göre borik asit uygulaması yapılan gruplar karşılaştırılmıştır. Karşılaştırmanın sonucunda Alkalen Fosfataz (ALP) ve kreatinin borik asit uygulama dozuna bağlı anlamlı farklar görülürken Glikoz, Trigliserit, Aspartat Aminotransferaz (AST), Laktat Dehidrogenaz (LDH) ve Alanin aminotransferaz (ALT) parametrelerinde borik asit dozuna bağlı olmayan anlamlı farklılıklar görülmüştür.

ALP işlevsel olarak fosfat esterlerinin hidrolizini sağlayan bir enzimdir. Kan serumunda rutin kontrol edilen parametreler arasındadır. İnsanlarda karaciğer enzimi olarak bilinse de birçok doku ve organda bulunabilir. Literatür incelemelerinde sarkopeni için yeni tedavi ajanları arayan çalışmalarda kullanılmamış bir parametredir. Bu tez çalışmasında, ALP serum düzeyleri, borik asit uygulanan tedavi gruplarında

kontrol ve D-galaktoz gruplarına kıyasla incelenmiştir. Borik asit uygulanan 50 mg/kg ve 100 mg/kg dozlarındaki gruplarda, ALP serum düzeylerinde anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Diğer doz gruplarında ise, kontrol ve D-galaktoz gruplarına kıyasla herhangi bir anlamlı değişiklik gözlemlenmemiştir. Borik asit uygulamasının ALP serum düzeylerinde yarattığı artış, özellikle 50 ve 100 mg/Kg dozlarında, bu dozların toksikolojik etkilerini düşündürmektedir. Bu bulgu, borik asit toksisitesine bağlı olarak karaciğer veya kemik dokusunda bir hasar meydana gelmiş olabileceğini göstermektedir. Ancak, diğer dozlarda anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiş olması, borik asidin belirli bir doz aralığında toksik etkiler oluşturduğunu, fakat daha düşük dozların bu tür etkiler yaratmadığını ortaya koymaktadır. Literatürde, borik asidin serum ALP seviyeleri üzerindeki etkilerine dair çelişkili sonuçlar bulunmaktadır (Türkez et al. 2011;Ince et al. 2012;Ismail 2022;Kar et al. 2024).

Bazı çalışmalarda, borik asidin ALP seviyelerini düşürdüğü bildirilirken, bu çalışmadaki bulguların tam tersine, yüksek dozların ALP seviyelerinde artışa yol açtığı görülmüştür. Bu durum, borik asidin toksikolojik etkilerinin doz bağımlı olabileceğini ve ALP seviyelerindeki değişimlerin, borik asidin organlara olan etkisine bağlı olarak farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar, borik asidin toksik etkilerinin belirli dozlarda daha belirgin hale geldiğini ve bu etkilerin organ spesifik olabileceğini gösteriyor. Gelecekteki çalışmalarda, farklı dozlarda borik asidin toksik etkilerinin mekanizmalarının daha ayrıntılı incelenmesi, bu etkilerin tedavi yaklaşımlarına nasıl entegre edilebileceği konusunda daha fazla bilgi sağlayacaktır.

Borik asidin toksik etkilerinin elenmesinin ardından, sarkopeni durumunun giderilmesine bağlı olarak serum ALP düzeyinin bir biyokimyasal belirteç olma olasılığı üzerinde literatür taraması yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada, serum ALP düzeyinin kas kütlesi, kas gücü veya fiziksel performans ile ters orantılı olduğu bildirilmiştir. Bu bulgu, ALP seviyelerinin kas sağlığı ve fonksiyonlarıyla ilişkili olabileceğini ve özellikle sarkopeni gibi kas kaybı ile ilişkilendirilen durumlarda ALP'nin potansiyel bir biyomarker olarak kullanılabileceğini göstermektedir. (Kang et al. 2021). Başka bir çalışma serum ALP düzeyinin sarkopeni için bir belirteç olabileceğini söyleyerek, artan ALP miktarının düşük kas kütlesi ile ilişkilendirilmiştir (Lee et al. 2021). Ancak, bu çalışmaların çoğunun gönüllü insanlar üzerinde yapıldığı

ve doğrudan hedeflerinin sarkopeni olmadığı dikkate alınmalıdır. Dolayısıyla, elde edilen bulguların sarkopeniyle olan ilişkisi daha geniş bir bağlamda değerlendirilmelidir. Sonuç olarak, borik asidin sarkopeni üzerindeki etkilerini ve ALP'nin bu bağlamdaki rolünü daha iyi anlamak için ileri düzeyde çalışmaların yapılması gerektiği vurgulanmalıdır.

Biyokimya parametrelerinde diğer bir anlamlı farklılık olan kreatinin olarak görülmektedir. Kreatinin rutin kan serumunda böbrek sağlığı için bakılan bir parametredir. Kanda bulunana kreatinin miktarına göre böbreklerin kanı süzme performansları hakkında yorum yapılabilmektedir. Vücut içinde %95'i kaslarda bulunan kreatinin, kas dokularındaki protein metabolizmaları ile olan ilişkisi nedeni ile sarkopeni ve diğer kas dejenerasyonu hastalıkları için kullanılabilir bir belirteç adayıdır. Kreatinin seviyesini etkileyen diğer biyolojik unsurlar nedeni ile direkt olarak bir belirteç olarak kullanılması için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Schutte ve arkadaşlarının (1981) yaptıkları çalışma ile vücuttaki çizgili kas hacmi ile kas serumundaki kreatinin miktarının doğru orantılı olduğunu yorumlamışlardır (Schutte et al. 1981) .

Çalışmalarımızda D-galaktoz uygulanan grubun kreatinin miktarları, kontrol grubuna göre anlamlı olmayan bir şekilde düşmüştür. Bu durum literatür ile uyumaktadır (Keshaviah et al. 1994). Borik asit uygulanan gruplarda ise, D-galaktoz grubuna oranla kreatinin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlenmiştir. Bu sonuç, borik asidin böbrek hasarına yol açarak serum kreatinin seviyelerini artırabileceği hipotezini desteklemektedir. Ancak, serumdaki ürik asit seviyelerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark göstermemesi, borik asidin böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisinin sınırlı olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, serum kreatinin seviyelerindeki artış, borik asidin sarkopeni modeli oluşturulmuş hayvanlarda çizgili kas kütlesini artırıcı etkilerini işaret edebilir. Bu bulgu, borik asidin kas dokusu üzerindeki potansiyel etkilerini ve kreatininin kas kütlesiyle ilişkisinin daha derinlemesine incelenmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI ve TARTIŞMA

Çizelge 4.1. Tez çalışmasında alınan kanlarda çalışılan biyokimyasal parametreler ve grupların değerleri.

Parametreler	Kontrol	D-galaktoz	1 mg/L Borik Asit	5 mg/L Borik Asit
ALP (U/L)	79.00±6.55	95.26±20.02	113.75±36.27	137.25±10.75
AST (U/L)	169.60±27.21	152.86±39.81	197.5±8.58	246.25±27.77 ^{*#}
ALT (U/L)	68.60±9.34	70.10±6.27	72.25±6.80	80.50±12.50
LDH (U/L)	1312.20±246.04	689.04±282.11	2544.00±1275.92 [#]	1957.80±812.94
TRİGLİ. (mg/dL)	88.20±17.48	79.18±10.36	107.00±2.83 [#]	94.25±4.35
T. KOLES. (mg/dL)	67.18±15.52	64.58±11.73	59.00±7.39	69.75±17.84
HDL K. (mg/dL)	46.26±13.28	47.4±11.62	45.50±8.66	50.25±15.90
LDL KOL. (mg/dL)	5.48±1.04	5.14±1.22	5.00±1.41	8.25±0.50 ^{*#}
GLİKOZ (mg/dL)	182.56±13.20	233.46±4.37 [*]	222.75±45.70	188.50±13.99
KREATİN (mg/dL)	0.31±0.03	0.26±0.05	0.39±0.04 [#]	0.43±0.05 ^{*#}
ÜRİK ASİT (mg/dL)	1.10±0.20	0.76±0.16	1.38±0.71	1.28±0.45

“*” simgesi, kontrol grubuna kıyaslandığında diğer grupların istatistiksel olarak anlamlılığını ifade eder.
“#” simgesi, D-galaktoz grubuna kıyaslandığında borik asit uygulaması yapılan gruplarının istatistiksel olarak anlamlılığını ifade eder.

Çizelge 4.1. (Devam) Tez çalışmasında alınan kanlarda çalışılan biyokimyasal parametreler ve grupların değerleri.

Parametreler	10 mg/L Borik Asit	25 mg/L Borik Asit	50 mg/L Borik Asit	100 mg/L Borik Asit
ALP (U/L)	131.60±35.04	141.50±19.23	232.00±43.52 ^{*#}	232.20±35.17 ^{*#}
AST (U/L)	202.20±29.58	257.75±37.17 ^{*#}	160.83±28.20	152.60±18.88
ALT (U/L)	54.80±5.26 [#]	73.00±5.35	58.33±4.08	61.40±4.56
LDH (U/L)	1851.00±1363.71	1896.25±572.98	1215.67±734.72	1122.4±592.80
TRİGLİ. (mg/dL)	64.00±7.65 [*]	73.25±3.40	46.00±7.48 ^{*#}	79.00±14.68
T. KOLES. (mg/dL)	56.80±14.01	56.50±11.47	47.50±7.64	56.60±9.94
HDL K. (mg/dL)	41.60±11.13	28.50±16.13	35.17±4.96	41.20±10.73
LDL KOL. (mg/dL)	6.60±1.82	6.50±0.58	4.67±0.52	4.60±0.89
GLİKOZ (mg/dL)	191.80±22.25	160.67±18.48 [#]	226.17±26.81	217.40±19.64
KREA. (mg/dL)	0.43±0.05 ^{*#}	0.38±0.03 [#]	0.43±0.07 ^{*#}	0.39±0.03 [#]
ÜRİK ASİT (mg/dL)	1.57±0.40 [#]	1.14±0.26	1.51±0.41	1.11±0.31

“*” simgesi, kontrol grubuna kıyaslandığında diğer grupların istatistiksel olarak anlamlılığını ifade eder.
“#” simgesi, D-galaktoz grubuna kıyaslandığında borik asit uygulaması yapılan gruplarının istatistiksel olarak anlamlılığını ifade eder.

4.3.2. Hematolojik bulgular

Tüm çalışma gruplarındaki sıçanlardan alınan kanlar ile hematoloji çalışmaları yapılmıştır. Analiz sonucunda elde edilen değerler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Hematoloji analizlerinde, gruplar arasında borik asit dozuna bağlı olarak anlamlı fark gösteren tek parametrenin trombosit (PLT) olduğu tespit edilmiştir. Özellikle 10 mg/L borik asit uygulama grubunda gözlemlenen diğer anlamlı farklılıkların ise borik asit dozundan bağımsız olduğu görülmüştür.

Hematoloji analizleri kan, kan proteinleri ve kan üreten organlar için önemli parametrelerdir. Gholizade ve arkadaşlarının (2022) yaptığı çalışmada beyaz kan hücre sayısı WBC ve trombosit (PLT) oranının sarkopeni ile olan ilişkisini araştırmışlardır. Yaptıkları araştırmaların sonucunda, WBC'nin sarkopeni ile ilişkili olmadığı, kadın katılımcılar değerlendirildiğinde PLT miktarındaki artışın kas kuvveti ile ilişkili olduğu ve sarkopeni durumunda miktarının arttığı bildirilmiştir. Erkek katılımcılar istatistiğe sokulduğunda bu anlamlılığın bozulduğunu eklemiştir (Gholizade et al. 2022). Tez çalışmamızın sonuçlarının bu literatür ile uyumlu olduğunu görebilmekteyiz. İstatistik analizlerinde anlamlı farklılık görülmemiş olmasına karşı D-galaktoz grubunun PLT değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna kıyasla arttığı görülmektedir. Borik asit uygulama gruplarında D-galaktoz grubuna kıyasla anlamlı PLT farkı görülmemiştir.

Çizelge 4.2. Tez çalışmasında alınan kanlarda çalışılan hematolojik parametreler ve grupların değerleri.

Parametreler	Kontrol	D-galaktoz	1 mg/L Borik Asit	5 mg/L Borik Asit
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	4.95±2.39	4.21±1.86	3.46±1.04	4.72±2.85
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	8.37±0.31	8.31±0.59	8.27±0.61	8.55±0.59
HGB (g/dL)	15.00±1.32	14.34±0.74	14.75±1.10	14.78±0.61
HCT (%)	47.24±3.98	45.88±2.42	48.05±2.68	48.26±3.10
MCV (fL)	56.40±3.23	55.26±1.80	58.18±1.81	56.50±1.80
MCH (pg)	17.90±1.08	17.28±0.48	15.35±2.05*	17.30±0.60
MCHC (g/dL)	31.74±0.76	31.26±0.27	30.68±0.79	30.68±0.88
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	601.6±63.58	806.80±59.17*	831.75±29.56*	865.40±75.83*

“*” simgesi, kontrol grubuna kıyaslandığında diğer grupların istatistiksel olarak anlamlılığını ifade eder.

“#” simgesi, D-galaktoz grubuna kıyaslandığında borik asit uygulaması yapılan gruplarının istatistiksel olarak anlamlılığını ifade eder.

Çizelge 4.2. (Devam) Tez çalışmasında alınan kanlarda çalışılan hematolojik parametreler ve grupların değerleri.

Parametreler	10 mg/L Borik Asit	25 mg/L Borik Asit	50 mg/L Borik Asit	100 mg/L Borik Asit
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	6.50±2.24	3.67±2.49	4.32±1.81	3.82±2.04
RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	9.86±2.43	7.45±1.35	8.41±0.45	9.00±0.78
HGB (g/dL)	21.73±2.26 ^{*#}	13.00±2.38	14.5±0.70	15.24±1.28
HCT (%)	52.3±4.12	41.6±8.53	46.35±2.08	49.22±4.14
MCV (fL)	48.10±7.13 ^{*#}	55.67±2.40	55.15±1.10	54.72±1.59
MCH (pg)	20.38±0.57 ^{*#}	17.47±0.75	17.23±0.37	16.92±0.55
MCHC (g/dL)	29.85±1.35 [*]	31.37±0.96	31.27±0.34	30.98±0.41
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	860.75±22.32 [*]	555.67±32.19 [#]	699.83±52.88 [#]	799.60±30.48 [*]

“*” simgesi, kontrol grubuna kıyaslandığında diğer grupların istatistiksel olarak anlamlılığını ifade eder.

“#” simgesi, D-galaktoz grubuna kıyaslandığında borik asit uygulaması yapılan gruplarının istatistiksel olarak anlamlılığını ifade eder.

4.4. ELISA bulguları

Serum Kreatinin (SKr) ve Sistatin C (StC) gibi kan parametrelerinin sarkopeni için biyokimyasal belirteç olarak kullanılabileceğine dair çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Lin ve arkadaşları (2024), sarkopeni teşhisini kolaylaştırmak amacıyla SKr/StC oranının potansiyelini değerlendiren bir derleme yayımlamışlardır. Bu derlemenin sonuçlarına göre, SKr ve StC oranlamasının orta düzeyde bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (Lin et al. 2024). Bu tez çalışmasında, borik asidin terapötik etkilerini ve sıçanlarda oluşturulan sarkopeniyi değerlendirmek amacıyla, deney gruplarımızda SKr/StC oranı incelenmiştir. Elde edilen bulgular, Çizelge 4.3'te sunulmuştur. Bu veriler, SKr ve StC oranının sarkopeni modellerinde potansiyel bir biyokimyasal belirteç olarak kullanımını araştırmaya yönelik önemli bir katkı sağlamaktadır.

Çizelge 4.3. ELISA testi ile kan serumundaki Kreatinin ve Sistatin miktarları ve Kreatinin /Sistatine oranı.

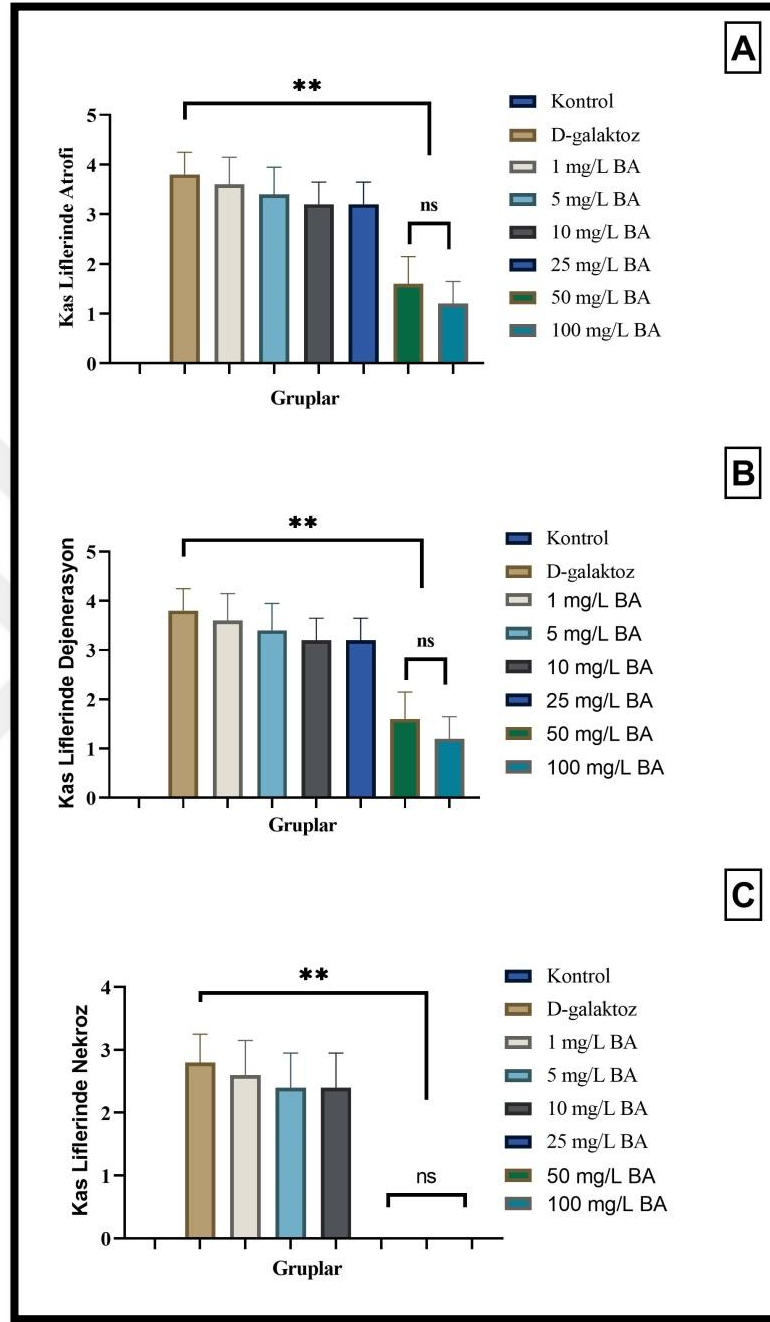
Gruplar	Kreatinin (mg/dL)	Sistatin (ng/mL)	Kreatinin/Sistatinin
Kontrol	3.67±0.38	0.08±0.00	45.87
D-galaktoz	1.88±0.39	0.08±0.01	23.50
1 mg/L Borik Asit	1.40±0.61	0.02±0.00	70.00
5 mg/L Borik Asit	1.56±1.33	0.02±0.00	78.00
10 mg/L Borik Asit	1.64±0.22	0.01±0.01	164.00
25 mg/L Borik Asit	0.81±0.06	0.01±0.01	81.00
50 mg/L Borik Asit	0.82±0.08	0.01±0.01	82.00
100 mg/L Borik Asit	1.65±0.40	0.01±0.00	165.00

ELISA testi ile elde edilen kreatinin miktarları, biyokimya analizleriyle tutarlılık göstermemiştir. Ancak, SKr/StC oranı, biyokimya cihazından elde edilen kreatinin verileriyle gruplar arasında tutarlı bir ilişki sergilemiştir. ELISA testinin sonuçlarına göre, D-galaktoz uygulamasının SKr/StC oranını etkilediği gözlemlenmiştir. Sarkopeni modeli oluşumuna bağlı olarak SKr/StC oranında meydana gelen düşüş, mevcut literatürle uyumlu bulunmuştur. Borik asit uygulanan deney gruplarında ise, SKr/StC oranı hem kontrol grubuna hem de D-galaktoz grubuna kıyasla anlamlı bir artış göstermiştir. Bu bulgu, borik asidin kas hacmini etkileyerek SKr seviyelerini düzenlediğini göstermektedir. D-galaktoz uygulamasının sistatin C (StC) miktarına önemli bir etkisi olmadığı gözlemlenmiştir. Bu durum, D-galaktoz uygulamasının vücut kitle indeksi üzerindeki etkisinin sınırlı olabileceğini düşündürmektedir. Borik asit uygulamasının ise vücut kitle indeksi üzerinde olumlu etkiler yarattığı, bununla birlikte StC miktarındaki değişikliklerle de desteklenmiştir. Bu bulgular, borik asidin kas kütlesi ve vücut kompozisyonu üzerinde potansiyel olarak faydalı etkiler yaratabileceğini ve sarkopeni tedavisinde rol oynayabileceğini göstermektedir (Aysan et al. 2013).

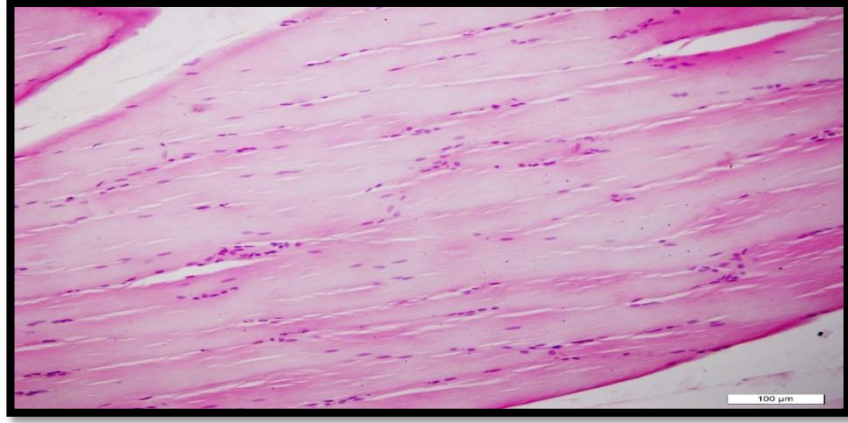
4.5. Histopatolojik bulgular

Tüm sıçanlar sakrifiye edildikten sonra bekletilmeden Biceps femoris kaslarından alınan örnekler %10'luk formaldehit ile fiksasyona tabi tutulmuştur. Dikine kesitler alınan kas dokusu Hematoksilen-Eozin ile boyanarak kas dejenerasyon, atrofisi

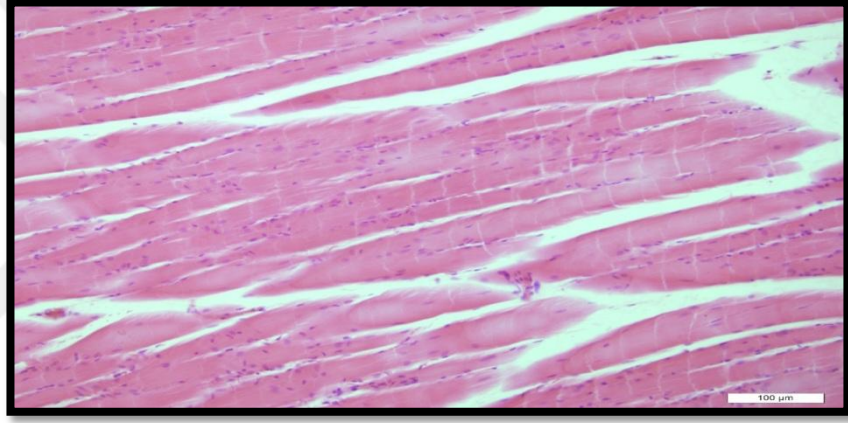
ve nekroz durumları değerlendirilmiş ve skorlanmıştır. Skor sonuçları Şekil 4.4. de gösterilmiştir.



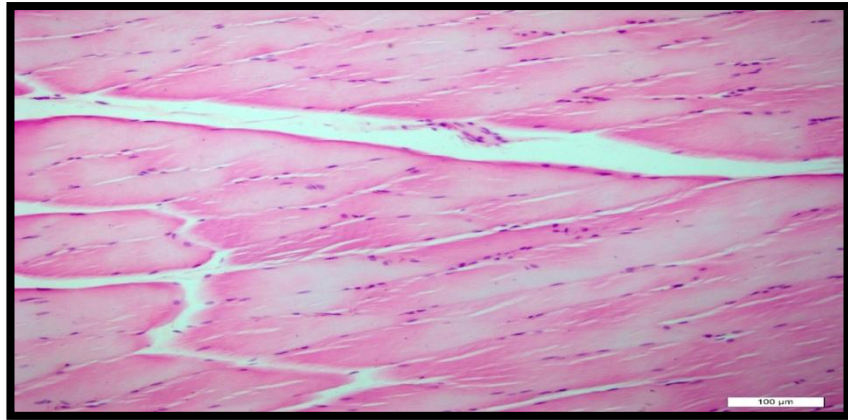
Şekil 4.4. Histopatolojik değerlendirmeler sonucunda Borik asit uygulanan grupların skor değerlerine ait istatistiksel grafikler; A: Kas liflerinde gözlemlenen atrofının skor grafiği; B: Kas liflerinde gözlemlenen dejenerasyonun skor grafiği; C: Kas liflerinde gözlemlenen nekrozun skor grafiği. “***” simgesi, grupların kendi aralarında oluşan istatistiksel anlamlı farklılığı ($p < 0,01$) göstermektedir.



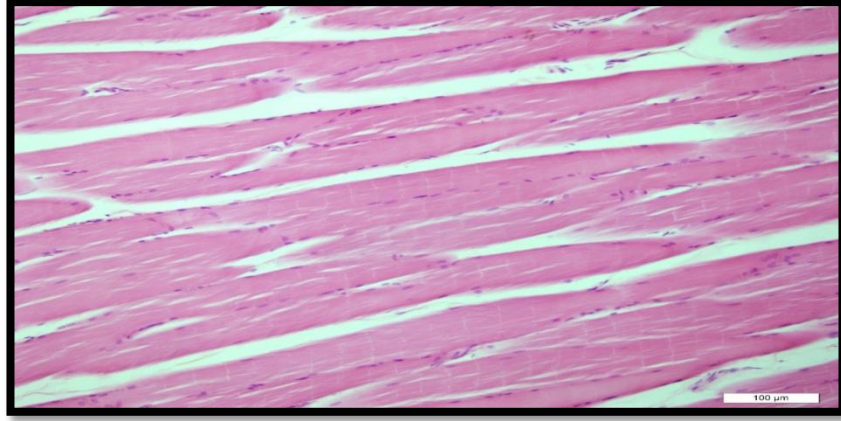
şekil 4.5. 1 mg/L Borik asit uygulaması yapılan gruba ait histopatoloji görüntüsü.



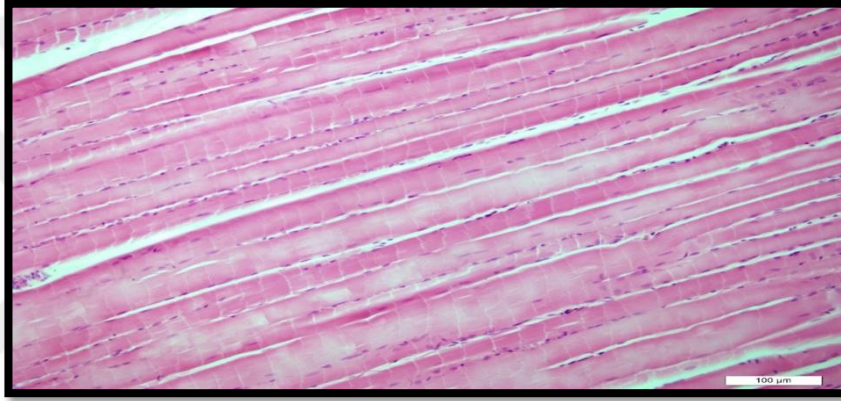
şekil 4.6. 5 mg/L Borik asit uygulaması yapılan gruba ait histopatoloji görüntüsü.



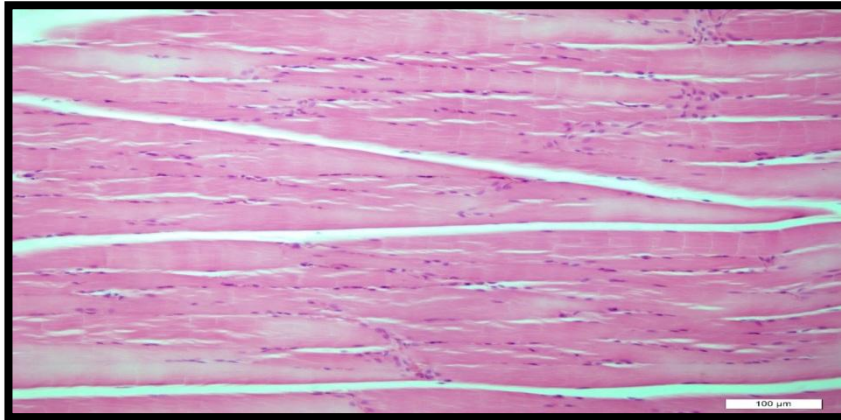
şekil 4.7. 10 mg/L Borik asit uygulaması yapılan gruba ait histopatoloji görüntüsü.



Şekil 4.8. 25 mg/L Borik asit uygulaması yapılan gruba ait histopatolojik görüntüsü.



Şekil 4.9. 50 mg/L Borik asit uygulaması yapılan gruba ait histopatoloji görüntüsü.



Şekil 4.10. 100 mg/L Borik asit uygulaması yapılan gruba ait histopatoloji görüntüsü.

Kas dokularının histopatolojik olarak incelenmesinde, 1 mg/L Borik asit diyetine maruz kalan grupta, kas liflerinde orta düzeyde atrofi, orta düzeyde dejenerasyon, hafif düzeyde nekroz, damarlarda hiperemi gözlenmiştir (Şekil 4.5.). 5 mg/L Borik asit diyetine maruz kalan grupta, kas liflerinde orta düzeyde atrofi, orta düzeyde dejenerasyon, hafif düzeyde nekroz, damarlarda hiperemi belirlendi (Şekil 4.6.). 10 mg/L Borik asit diyetine maruz kalan grupta, kas liflerinde orta düzeyde atrofi, orta düzeyde dejenerasyon, hafif düzeyde nekroz, damarlarda hiperemi görüldü (Şekil 4.7.) 25 mg/L Borik asit diyetine maruz kalan grupta, kas liflerinde orta düzeyde atrofi, orta düzeyde dejenerasyon, damarlarda hiperemi belirlendi (Şekil 4.8.). 50 mg/L Borik asit diyetine maruz kalan grupta, kas liflerinde hafif düzeyde atrofi, hafif düzeyde dejenerasyon, damarlarda hiperemi gözlemlendi (Şekil 4.9.). 100 mg/L Borik asit diyetine maruz kalan grupta, kas liflerinde hafif düzeyde atrofi, hafif düzeyde dejenerasyon, damarlarda hiperemi belirlendi (Şekil 4.10.).

Yapılan incelemeler sonucunda borik asit dozunun yükselmesi ile D-galaktozun kas dokusunda oluşturduğu atrofi, dejenerasyon ve nekrozun azaldığı görülmüştür. Kas dokusunda atrofi görülmesi kas miyofibril yapılarında çap ölçümlerinde veya en ölçümlerinde düşüş görülmesi durumudur. Histopatolojik incelemelerde miyofibril yapısını myoplazma sayısı ve sarkoplazma içerisinde damlacıkları, glikojen ve nukleusların artması takip eder. Borik asit uygulamasının, atrofi durumunu gidererek kas dokusundaki bu yapısal değişiklikleri iyileştirdiği gözlemlenmiş olsa da, bu durumu destekleyen literatürde mevcut bir çalışma bulunmamaktadır. Bu bulgu, borik asidin sarkopeni ve kas atrofisi üzerindeki potansiyel terapötik etkilerini incelemek için daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir.

Tez çalışmalarında nekroz durumun geliştiğini ve bu durumun borik asit uygulaması ile giderildiği görülmüştür. Cheema ve arkadaşları (2015) yaptıkları histopatoloji çalışmaları sonucunda yaşlanma ile çeşitli mitokondriyal enzim aktivitelerinin nekroza neden olduğunu bildirmişlerdir (Cheema et al. 2015). İçme sularına 25, 50 ve 100 mg/L borik asit eklenmiş gruplarda nekroz oluşumu görülmemiştir. Bu durum borik asidin antioksidan etkinliğinin, yaşlanma kaynaklı bozulmuş mitokondriyal enzim aktiviteleri iyileştirdiğini yorumlamamızı sağlayabilir.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

Sarkopeni kas gücünün ve kas hacminin kaybedilmesi ile tanımlanmaktadır. Kas kuvveti ve hacmi doğru orantılı bir durumdur. Sağlıklı iskelet sistemlerinde artan kas hacmine bağlı olarak kas kuvvetinde bir artış görülmektedir. Ancak şu bilinmelidir kas hacmi miyositlerin çap ölçüleri, miyosit miktarı ve miyositlerin aralarındaki boşlukla ilişkili bir durum olurken, kas kuvveti miyofibrillerin ve miyofibril bileşenlerinin sağlıklarına, yapılarına ve organizasyonlarına bağlı bir durumdur. Sarkopeni çalışmalarında bu durum dikkate alınmalıdır, çünkü kas hacminden bağımsız olarak kas fonksiyonunu belirleyen çeşitli faktörler bulunmaktadır. Kas dokusunda bulunan lif tipleri, motor son plakların organizasyon kapasitesi ve kas hacmindeki artışın hangi mekanizmalar aracılığıyla gerçekleştiği, kas gücü ve dayanıklılığı üzerinde belirleyici rol oynamaktadır. Bu nedenle, sarkopeninin önlenmesi ve tedavisine yönelik araştırmalarda sadece kas hacmi değil, aynı zamanda kas lifi kompozisyonu, nöromusküler bağlantılar ve biyokimyasal süreçler de kapsamlı şekilde değerlendirilmelidir. Bu tez çalışmasında sıçanlarda oluşturulan sarkopeni modelinde borik asidin terapötik etkinliği araştırılmıştır. Bu araştırmalar yapılırken fiziksel performans testleri ile kas kuvvetinin değerlendirmesi yapılırken MRI tekniği ile kas hacmi için değerlendirme yapılmıştır. Daha sonrasında serum kreatinin, sistatin, ALP gibi kan parametreleri ve histopatolojik değerlendirmeler ile kas kuvveti ve hacmini analizlerini desteklenmek istenmiştir.

Bu tez çalışmasında sarkopeni sıçan modelinde kas kuvvetinin ölçülmesi amacıyla koşu bandı testi ve ızgara testi uygulanmıştır. Koşu bandı testi bir aerobik egzersiz modelidir. Aerobik egzersizler Tip I kas lifleri ile ilişkili egzersizlerdir ve uzun süreli, yavaş kas gücü ile ilgili bilgiler vermesi beklenmiştir. Izgara testinde ise hayvanların tutunduruldukları ızgarada ters süspansiyonda kalma süreleri incelenmiştir. Izgara testi anaerobik egzersiz modelini taklit eden bir test olması nedeniyle hedeflenmiş ve Tip II kas lifleri hakkında bilgi vermesi ile kısa süreli ve hızlı kas gücü için yorum yapmamızı sağlamıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda D-galaktoz uygulamasının kas kuvvetinde düşüş sağlayarak sarkopeni model oluşturmada başarılı olduğu görülmüştür. Ancak borik asit uygulamasının sarkopeni modelinde kas kuvveti üzerine olumlu bir etkisi her iki testte de görülmemiştir.

Çalışmalarımız süresince koşu bandının kas kuvvetini ölçmek için uygun bir cihaz olmadığı tespit edilmiştir. Koşu bandı, sarkopeni araştırmalarında egzersiz amaçlı kullanılabilmesine rağmen, kas kuvvetine yönelik doğrudan nicel veriler sağlamakta yetersizdir. Bu nedenle, koşu bandı ile elde edilen sonuçların doğruluğu konusunda şüpheler oluşabilir.

Öte yandan, ızgara testi kas kuvveti ölçümü için uygun bir yöntem olarak değerlendirilmiştir. Ancak, yalnızca ızgara testi sonuçlarına dayanarak sarkopeni hakkında kesin yorumlar yapmak yeterli bilimsel kanıt sağlamayabilir ve etik açıdan sınırlı olabilir. Bu nedenle, sarkopeni çalışmalarında daha kapsamlı ve güvenilir sonuçlar elde edebilmek için, imkanlar dahilinde pençe kavrama testleri, rotorod testleri, ızgara testi kapsamında tırmanma ve inme ölçümleri gibi ek değerlendirme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir.

MRI tekniği ile yapılan ölçümler, 112 günlük D-galaktoz uygulamasının kas hacminde anlamlı düşüslere yol açtığını göstermiştir. Bu bulgu, histopatolojik incelemeler ve serum kreatinin seviyeleri ile de desteklenmiştir. Histopatolojik analizler, kas dokusunda dejeneratif değişiklikleri ortaya koyarken, serum kreatinin seviyelerindeki düşüş kas kaybı ile ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçlar, D-galaktozun uzun süreli uygulanmasının sarkopeni modeli oluşturmadaki etkinliğini desteklemektedir. İçme suyu ile birlikte farklı dozlarda borik asit uygulanan sarkopeni modeli oluşturulmuş hayvanlarda, MRI bulgularına göre sarkopeni modeli gruba kıyasla kas hacminde anlamlı olmayan artışlar gözlemlenmiştir. Özellikle 50 mg/L ve 100 mg/L borik asit dozlarında elde edilen bu artış, histopatolojik değerlendirmeler ve serum kreatinin seviyeleri ile de desteklenmiştir. Ancak yapılan MRI ve histopatolojik incelemelerde enine kesitlerin değerlendirilmemiştir. Özellikle histopatolojik analizlerde enine kesitlerin incelenerek miyofibril yapılarının belirlenmesi ve PAS boyama yöntemi ile kas lifi tiplerinin karşılaştırılması, sarkopeni araştırmalarında daha kapsamlı ve değerli veriler sağlayabileceği için önerilmektedir.

Bu tez çalışması, borik asidin sarkopeni modeli oluşturulmuş hayvanlarda kas hacminde artışa neden olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak, bu etkinliğin mekanizmasını açıklayabilecek moleküler analizler gerçekleştirilmemiştir. Özellikle

borik asidin antioksidan özellikleri hedeflendiğinden, dokulardaki antioksidan seviyeleri, reaktif oksijen türleri (ROS) ve mitokondriyal enzim aktivitelerini ölçebilecek analizlerin yapılması önerilmektedir. Ayrıca, 112 gün boyunca uygulanan D-galaktozun kas hacmi ve kas kuvvetinde anlamlı düşüslere yol açtığı gözlemlenmiş olup, elde edilen bulgular bu protokolün tekrarlanabilir bir sarkopeni modeli oluşturduğu yönündeki literatür verilerini desteklemektedir.

Çalışmalarımızda borik asidin kas kuvveti üzerindeki etkileri konusunda kesin ve somut verilere ulaşılamamıştır. Bu nedenle, borik asit uygulamasının kas kuvveti üzerindeki olası etkilerini daha iyi değerlendirebilmek için ek analizlerin yapılması gerekmektedir. Sarkopeni patofizyolojisinde uydu hücre aktivasyonu ve motor son plakların sayısındaki değişimler önemli rol oynamaktadır. Ancak, bu tez çalışmasında bu iki temel unsur incelenmemiştir. Bu nedenle, borik asidin sarkopeni üzerindeki etkilerini daha kapsamlı bir şekilde ortaya koyabilmek için gen ve protein ifadelerinin araştırılmasını öneriyoruz.

KAYNAKLAR

- Al Saedi, A., Debruin, D. A., Hayes, A., and Hamrick, M. 2022. Lipid metabolism in sarcopenia. *Bone*, 164, 116539.
- Anpalahan, M., and Gibson, S. J. 2008. Geriatric syndromes as predictors of adverse outcomes of hospitalization. *Internal Medicine Journal*, 38(1), 16–23.
- Apdik, H., Doğan, A., Demirci, S., Aydın, S., and Şahin, F. 2015. Dose-dependent Effect of Boric Acid on Myogenic Differentiation of Human Adipose-derived Stem Cells (hADSCs. *Biological Trace Element Research*, 165(2), 123–130.
- Araki, A., and Ito, H. 2009. Diabetes mellitus and geriatric syndromes. In *Geriatrics and Gerontology International*, 9(2), 105–114.
- Arnold, W. D., and Clark, B. C. 2023. Neuromuscular junction transmission failure in aging and sarcopenia: The nexus of the neurological and muscular systems. In *Ageing Research Reviews*, 89, 101966.
- Aysan, E., Sahin, F., Telci, D., Erdem, M., Muslumanoglu, M., Yardmc, E., and Bektasoglu, H. 2013. Mechanism of Body Weight Reducing Effect of Oral Boric Acid Intake. *International Journal of Endocrinology*, 2013(1), 914651.
- Azman, K. F., and Zakaria, R. 2019. d-Galactose-induced accelerated aging model: an overview. In *Biogerontology*, 20(6), 763–782.
- Baek, K. W., Jung, Y. K., Kim, J. S., Park, J. S., Hah, Y. S., Kim, S. J., and Yoo, J. Il. 2020. Rodent Model of Muscular Atrophy for Sarcopenia Study. *Journal of Bone Metabolism*, 27(2), 97.
- Bandyopadhyay, U., Das, D., and Banerjee, R. K. 1999. Reactive oxygen species: Oxidative damage and pathogenesis. *Current Science*, 77(5), 658–666.
- Bashan, A., Bartsch, R. P., Kantelhardt, J. W., Havlin, S., and Ivanov, P. C. 2012. Network physiology reveals relations between network topology and physiological function. *Nature Communications*, 3(1), 1–9.
- Bentov, Y., Yavorska, T., Esfandiari, N., Jurisicova, A., and Casper, R. F. 2011. The contribution of mitochondrial function to reproductive aging. In *Journal of assisted reproduction and genetics*, 28(9), 773–783.
- Bhaskaran, S., Pollock, N., C. Macpherson, P., Ahn, B., Piekarz, K. M., Staunton, C. A., Brown, J. L., Qaisar, R., Vasilaki, A., Richardson, A., McArdle, A., Jackson, M. J., Brooks, S. V., and Van Remmen, H. 2020. Neuron-specific deletion of CuZnSOD leads to an advanced sarcopenic phenotype in older mice. *Aging Cell*, 19(10), 1–15.
- Bian, A., Ma, Y., Zhou, X., Guo, Y., Wang, W., Zhang, Y., and Wang, X. 2020. Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the elderly. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 21(1), 1–9.
- Blemker, S. S., Brooks, S. V., Esser, K. A., and Saul, K. R. 2024. Fiber-type traps: revisiting common misconceptions about skeletal muscle fiber types with application to motor control, biomechanics, physiology, and biology. In *Journal of Applied Physiology*, 136(1), 109–121.
- Bollen, S. E., Bass, J. J., Fujita, S., Wilkinson, D., Hewison, M., and Atherton, P. J.

2022. The Vitamin D/Vitamin D receptor (VDR) axis in muscle atrophy and sarcopenia. *Cellular Signalling*, 96, 110355.
- Bollheimer, L. C., Buettner, R., Pongratz, G., Brunner-Ploss, R., Hechtel, C., Banas, M., Singler, K., Hamer, O. W., Stroszczynski, C., Sieber, C. C., and Fellner, C. 2012. Sarcopenia in the aging high-fat fed rat: A pilot study for modeling sarcopenic obesity in rodents. *Biogerontology*, 13(6), 609–620.
- Boonstra, J., and Post, J. A. 2004. Molecular events associated with reactive oxygen species and cell cycle progression in mammalian cells. *Gene*, 337(SUPPL.), 1–13.
- Bozler, E. (1973. Smooth muscle physiology, past and future. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 265(867), 3–6.
- Brioche, T., Kireev, R. A., Cuesta, S., Gratas-Delamarche, A., Tresguerres, J. A., Gomez-Cabrera, M. C., and Viña, J. 2014. Growth hormone replacement therapy prevents sarcopenia by a dual mechanism: Improvement of protein balance and of antioxidant defenses. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 69(10), 1186–1198.
- Calvani, R., Picca, A., Coelho-Júnior, H. J., Tosato, M., Marzetti, E., and Landi, F. 2023. Diet for the prevention and management of sarcopenia. In *Metabolism: Clinical and Experimental*, 146, 155637.
- Capel, F., Pinel, A., and Walrand, S. 2019. Accumulation of intramuscular toxic lipids, a link between fat mass accumulation and sarcopenia. *OCL*, 26, 24.
- Chapin, R. E., and Ku, W. W. 1994. The reproductive toxicity of boric acid. *Environmental Health Perspectives*, 102(SUPPL. 7), 87–91.
- Cheema, N., Herbst, A., McKenzie, D., and Aiken, J. M. 2015. Apoptosis and necrosis mediate skeletal muscle fiber loss in age-induced mitochondrial enzymatic abnormalities. *Aging Cell*, 14(6), 1085–1093.
- Chen, D., Wu, Y., Zhang, Y., Yang, H., & Xiao, Q. 2024. Effects of Astragalus polysaccharide on the structure and function of skeletal muscle in D-galactose-induced C57BL/6J mice. *American Journal of Translational Research*, 16(12), 7983.
- Chen, H. T., Chung, Y. C., Chen, Y. J., Ho, S. Y., and Wu, H. J. 2017. Effects of Different Types of Exercise on Body Composition, Muscle Strength, and IGF-1 in the Elderly with Sarcopenic Obesity. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(4), 827–832.
- Cheng, C. H., Chen, L. R., and Chen, K. H. 2022. Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover. In *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3), 1376.
- Ciciliot, S., Rossi, A. C., Dyar, K. A., Blaauw, B., and Schiaffino, S. 2013. Muscle type and fiber type specificity in muscle wasting. In *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*, 45(10), 2191–2199.
- Coin, A., Sarti, S., Ruggiero, E., Giannini, S., Pedrazzoni, M., Minisola, S., Rossini, M., Del Puente, A., Inelmen, E. M., Manzato, E., and Sergi, G. 2013. Prevalence of Sarcopenia Based on Different Diagnostic Criteria Using DEXA and Appendicular Skeletal Muscle Mass Reference Values in an Italian Population Aged 20 to 80.

- Journal of the American Medical Directors Association, 14(7), 507–512.
- Cruz-Jentoft, A. J., Landi, F., Schneider, S. M., Zúñiga, C., Arai, H., Boirie, Y., Chen, L. K., Fielding, R. A., Martin, F. C., Michel, J., Sieber, C., Stout, J. R., Studenski, S. A., Vellas, B., Woo, J., Zamboni, M., and Cederholm, T. 2014. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: A systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS. *Age and Ageing*, 43(6), 48–759.
- Damiano, S., Muscariello, E., La Rosa, G., Di Maro, M., Mondola, P., and Santillo, M. 2019. Dual role of reactive oxygen species in muscle function: Can antioxidant dietary supplements counteract age-related sarcopenia. In *International Journal of Molecular Sciences*, 20(15), 3815.
- Dave, H. D., and Varacallo, M. 2019. Anatomy, Skeletal Muscle. In *StatPearls, Lihtenştayn*
- Di Vincenzo, O., Marra, M., Di Gregorio, A., Pasanisi, F., and Scalfi, L. 2021. Bioelectrical impedance analysis (BIA) -derived phase angle in sarcopenia: A systematic review. *Clinical Nutrition*, 40(5), 3052–3061.
- Edwards, M. H., Dennison, E. M., Aihie Sayer, A., Fielding, R., and Cooper, C. 2015. Osteoporosis and sarcopenia in older age. *Bone*, 80, 126–130.
- Ferri, E., Marzetti, E., Calvani, R., Picca, A., Cesari, M., and Arosio, B. 2020. Role of age-related mitochondrial dysfunction in sarcopenia. In *International Journal of Molecular Sciences*. 21(15), 1–12.
- Fhon, J. R. S., Rodrigues, R. A. P., Neira, W. F., Huayta, V. M. R., and Robazzi, M. L. do C. C. 2016. Fall and its association with the frailty syndrome in the elderly: Systematic review with meta-analysis. In *Revista da Escola de Enfermagem*, 50(6), 1003–1010.
- Fish, L. A., and Fallon, J. R. 2020. Multiple MuSK signaling pathways and the aging neuromuscular junction. In *Neuroscience Letters*, 731,135014.
- Forcina, L., Miano, C., Pelosi, L., and Musarò, A. 2019. An Overview About the Biology of Skeletal Muscle Satellite Cells. *Current Genomics*, 20(1), 24–37.
- Fougère, B., van Kan, G. A., Vellas, B., and Cesari, M. 2018. Redox Systems, Antioxidants and Sarcopenia. *Current Protein and Peptide Science*, 19(7), 643–648.
- Frontera, W. R., Rodriguez Zayas, A., and Rodriguez, N. 2012. Aging of Human Muscle: Understanding Sarcopenia at the Single Muscle Cell Level. In *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 23(1), 201–207.
- Frost, M., Nielsen, T. L., Brixen, K., and Andersen, M. 2015. Peak muscle mass in young men and sarcopenia in the ageing male. *Osteoporosis International*, 26(2), 749–756.
- Fulle, S., Protasi, F., Di Tano, G., Pietrangelo, T., Beltramin, A., Boncompagni, S., Vecchiet, L., and Fanò, G. 2004. The contribution of reactive oxygen species to sarcopenia and muscle ageing. *Experimental Gerontology*, 39(1), 17–24.
- Gariglio, P. 2012. Oncogenes and tumor suppressor genes. In *Molecular Oncology Principles and Recent Advances*, 64–82, Mexico
- Gbiosciences, 2023, Web Sitesi: <https://www.gbiosciences.com>, Erişim Tarihi:

04.12.2024

- Gellhaus, B., Böker, K. O., Schilling, A. F., and Saul, D. 2023. Therapeutic Consequences of Targeting the IGF-1/PI3K/AKT/FOXO3 Axis in Sarcopenia: A Narrative Review. In *Cells*, 12(24), 2787.
- Geraci, A., Calvani, R., Ferri, E., Marzetti, E., Arosio, B., and Cesari, M. 2021. Sarcopenia and Menopause: The Role of Estradiol. In *Frontiers in Endocrinology*, 12, 682012.
- Gholizade, M., Farhadi, A., Marzban, M., Mahmudpour, M., Nabipour, I., Kalantarhormozi, M., Shafiee, G., Ostovar, A., Larijani, B., Darabi, A. H., and Safavi, E. 2022. Association between platelet, white blood cell count, platelet to white blood cell ratio and sarcopenia in community-dwelling older adults: focus on Bushehr Elderly Health (BEH) program. *BMC Geriatrics*, 22(1), 1–15.
- Goldbach, H. E., and Wimmer, M. A. 2007. Boron in plants and animals: Is there a role beyond cell-wall structure? In *Journal of Plant Nutrition and Soil Science*, 170(1), 39–48.
- Gonskikh, Y., and Polacek, N. 2017. Alterations of the translation apparatus during aging and stress response. In *Mechanisms of Ageing and Development*, 168, 30–36.
- Gundogdu, K., Gundogdu, G., Demirkaya Miloglu, F., Demirci, T., Tascı, S. Y., and Abd El-Aty, A. M. 2024. Anti-Inflammatory Effects of Boric Acid in Treating Knee Osteoarthritis: Biochemical and Histopathological Evaluation in Rat Model. *Biological Trace Element Research*, 202(6), 2744–2754.
- Guo, A. Y., Leung, K. S., Siu, P. M. F., Qin, J. H., Chow, S. K. H., Qin, L., Li, C. Y., and Cheung, W. H. 2015. Muscle mass, structural and functional investigations of senescence-accelerated mouse P8 (SAMP8). *Experimental Animals*, 64(4), 425–433.
- Han, A., Bokshan, S. L., Marcaccio, S. E., Depasse, J. M., and Daniels, A. H. 2018. Diagnostic criteria and clinical outcomes in sarcopenia research: A literature review. In *Journal of Clinical Medicine*, 7(4), 70.
- Harman, D. 1981. The aging process. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 78(11), 7124–7128.
- Huang, H., Hsiang, C. C., Lee, S. C., and Ting, G. 1991. The sorption behavior of boric acid on weak-base anion exchange resin. *Solvent Extraction and Ion Exchange*, 9(2), 319–335.
- Hung, Y. H., Lin, Y. C., Lin, Y. T., Shih, G. W., Liao, J. W., Chen, K. S., Liu, H. M., Chen, Y. W., Chuang, Y. J., Yang, C. M., Peir, J. J., Yang, C. H., and Chou, F. I. 2019. Therapeutic Efficacy and Radiobiological Effects of Boric Acid-mediated BNCT in a VX2 Multifocal Liver Tumor-bearing Rabbit Model. *Anticancer Research*, 39(10), 5495–5504.
- Iannuzzi-Sucich, M., Prestwood, K. M., and Kenny, A. M. 2002. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 57(12), 772–777.
- Ince, S., Keles, H., Erdogan, M., Hazman, O., and Kucukkurt, I. 2012. Protective effect of boric acid against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. *Drug and*

Chemical Toxicology, 35(3), 285–292.

- Ince, S., Kucukkurt, I., Cigerci, I. H., Fatih Fidan, A., and Eryavuz, A. 2010. The effects of dietary boric acid and borax supplementation on lipid peroxidation, antioxidant activity, and DNA damage in rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 24(3), 161–164.
- Iqbal, S., and Hood, D. A. 2014. Oxidative stress-induced mitochondrial fragmentation and movement in skeletal muscle myoblasts. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 306(12), 1176–1183.
- Ismail, H. T. H. 2022. Toxic effects of excess exposure to boric acid on serum biochemical aspect, hematology and histological alterations and ameliorative potential role of melatonin in rats. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(10), 103425.
- Janssen, I. 2010. Evolution of sarcopenia research. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 35(5), 707–712.
- Janssen, I., Heymsfield, S. B., Wang, Z. M., and Ross, R. 2000. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *Journal of Applied Physiology*, 89(1), 81–88.
- Kang, S. H., Do, J. Y., and Kim, J. C. 2021. Association Between Alkaline Phosphatase and Muscle Mass, Strength, or Physical Performance in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Frontiers in Medicine*, 8, 657957.
- Kar, E., Kar, F., Can, B., Çakır Gündoğdu, A., Özbayer, C., Koçak, F. E., and Şentürk, H. 2024. Prophylactic and Therapeutic Efficacy of Boric Acid on Lipopolysaccharide-Induced Liver and Kidney Inflammation in Rats. *Biological Trace Element Research*, 202(8), 3701–3713.
- Kar, Y., Şen, N., and Demirbaş, A. 2006. Boron Minerals in Turkey, Their Application Areas and Importance for the Country's Economy. *Minerals and Energy - Raw Materials Report*, 20(3–4), 2–10.
- Karasek, M. 2004. Melatonin, human aging, and age-related diseases. *Experimental Gerontology*, 39(11–12), 1723–1729.
- Kato, I., Ono, K., Sakurai, Y., Ohmae, M., Maruhashi, A., Imahori, Y., Kirihata, M., Nakazawa, M., and Yura, Y. 2004. Effectiveness of BNCT for recurrent head and neck malignancies. *Applied Radiation and Isotopes*, 61(5), 1069–1073.
- Keller, K., and Engelhardt, M. 2013. Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. *Muscles, Ligaments and Tendons Journal*, 3(4), 346–350.
- Keshaviah, P. R., Nolph, K. D., Moore, H. L., Prowant, B., Emerson, P. F., Meyer, M., ... & Collins, A. 1994. Lean body mass estimation by creatinine kinetics. *Journal of the American Society of Nephrology*, 4(7), 1475-1485.
- Khaliq, H., Juming, Z., and Ke-Mei, P. 2018. The Physiological Role of Boron on Health. *Biological Trace Element Research*, 186(1), 31–51.
- Kim, C., and Hwang, J. K. 2020. The 5,7-Dimethoxyflavone Suppresses Sarcopenia by Regulating Protein Turnover and Mitochondria Biogenesis-Related Pathways. *Nutrients* 2020, 12(4), 1079.
- Kim, J. S., Wilson, J. M., and Lee, S. R. 2010. Dietary implications on mechanisms of sarcopenia: roles of protein, amino acids and antioxidants. In *Journal of Nutritional*

- Biochemistry, 21(1), 1–13.
- Kızılay, Z., Erken, H. A., Çetin, N. K., Aktaş, S., Abas, B. İ., and Yılmaz, A. 2016. Boric acid reduces axonal and myelin damage in experimental sciatic nerve injury. *Neural Regeneration Research*, 11(10), 1660–1665.
- Ko, F., Abadir, P., Marx, R., Westbrook, R., Cooke, C., Yang, H., and Walston, J. 2016. Impaired mitochondrial degradation by autophagy in the skeletal muscle of the aged female interleukin 10 null mouse. *Experimental Gerontology*, 73, 23–27.
- Komarnicka, K., Lesiów, M., Jaros, S., Messner, K., Vuong, B., and Tranmer, G. K. 2022. The Boron Advantage: The Evolution and Diversification of Boron's Applications in Medicinal Chemistry. *Pharmaceuticals*, 15(3), 264.
- Kong, C. M., Lee, X. W., and Wang, X. 2013. Telomere shortening in human diseases. In *FEBS Journal*, 280(14), 3180–3193.
- Kosek, D. J., Kim, J. S., Petrella, J. K., Cross, J. M., and Bamman, M. M. 2006. Efficacy of 3 days/wk resistance training on myofiber hypertrophy and myogenic mechanisms in young vs. older adults. *Journal of Applied Physiology*, 101(2), 531–544.
- Kovacic, J. C., Moreno, P., Nabel, E. G., Hachinski, V., and Fuster, V. 2011. Cellular senescence, vascular disease, and aging: Part 2 of a 2-part review: Clinical vascular disease in the elderly. In *Circulation*, 123(17), 1900–1910.
- Krumova, K., and Cosa, G. 2016. Chapter 1. Overview of Reactive Oxygen Species, Singlet Oxygen, 1–21, United Kingdom
- Kuo, I. Y., and Ehrlich, B. E. 2015. Signaling in muscle contraction. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(2), 006023.
- Kurt, Ü. 2023. Bor madenleri nedir? nerelerde kullanılır? türkiye ekonomisine etkileri ve dünyadaki yeri. *International Journal of Social Humanities Sciences Research (JSHSR)*, 10(94), 937–946.
- Lambert, C., Bopp, M., Johnson, L., and Sullivan, D. 2007. Resistance training and testosterone replacement induced changes in body composition, free testosterone, IGF-1, and IGFBP-3 in the frail elderly. *Journal of Exercise Physiology Online*, 10(1), 48–56.
- Lan, X. Q., Deng, C. J., Wang, Q. Q., Zhao, L. M., Jiao, B. W., and Xiang, Y. 2024. The role of TGF- β signaling in muscle atrophy, sarcopenia and cancer cachexia. *General and Comparative Endocrinology*, 353, 114513.
- Larsson, L., Degens, H., Li, M., Salviati, L., Lee, Y. Il, Thompson, W., Kirkland, J. L., and Sandri, M. 2019. Sarcopenia: Aging-related loss of muscle mass and function. *Physiological Reviews*, 99(1), 427–511.
- Latres, E., Pangilinan, J., Miloscio, L., Bauerlein, R., Na, E., Potocky, T. B., Huang, Y., Eckersdorff, M., Rafique, A., Mastaitis, J., Lin, C., Murphy, A. J., Yancopoulos, G. D., Gromada, J., and Stitt, T. 2015. Myostatin blockade with a fully human monoclonal antibody induces muscle hypertrophy and reverses muscle atrophy in young and aged mice. *Skeletal Muscle*, 5(1), 1–13.
- Lauretani, F., Russo, C. R., Bandinelli, S., Bartali, B., Cavazzini, C., Di Iorio, A., Corsi, A. M., Rantanen, T., Guralnik, J. M., and Ferrucci, L. 2003. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: An operational diagnosis

- of sarcopenia. *Journal of Applied Physiology*, 95(5), 1851–1860.
- Lee, J. H., Cho, A. R., and Lee, Y. J. 2021. Relationship between Serum Alkaline Phosphatase and Low Muscle Mass Index Among Korean Adults: A Nationwide Population-Based Study. *Biomolecules* 2021, Vol. 11, Page 842, 11(6), 842.
- Lenzi, A., Paci, M., Giudetti, G., and Gambini, R. 2021. Tracing ancient carbon dioxide emission in the larderello area by means of historical boric acid production data. *Energies*, 14(14), 4101.
- Leśnikowski, Z. J. 2016. Challenges and Opportunities for the Application of Boron Clusters in Drug Design. In *Journal of Medicinal Chemistry*, 59(17), 7738–7758.
- Li, J., Yi, X., Yao, Z., Chakkalakal, J. V., Xing, L., and Boyce, B. F. 2020. TNF Receptor-Associated Factor 6 Mediates TNF α -Induced Skeletal Muscle Atrophy in Mice During Aging. *Journal of Bone and Mineral Research*, 35(8), 1535–1548.
- Lima, A. B. de, Baptista, F., Henriques-Neto, D., Pinto, A. de A., and Gouveia, E. R. 2023. Symptoms of Sarcopenia and Physical Fitness through the Senior Fitness Test. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20(3), 2711.
- Lin, T., Jiang, T., Huang, X., Xu, P., Liang, R., Song, Q., Tu, X., Zhao, Y., Huang, L., Yue, J., and Wu, C. 2024. Diagnostic test accuracy of serum creatinine and cystatin C-based index for sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing*, 53(1), 1–11.
- Lopalco, A., Lopodota, A. A., Laquintana, V., Denora, N., and Stella, V. J. 2020. Boric Acid, a Lewis Acid With Unique and Unusual Properties: Formulation Implications. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 109(8), 2375–2386.
- Lorenzi, M., Bonassi, S., Lorenzi, T., Giovannini, S., Bernabei, R., and Onder, G. 2018. A review of telomere length in sarcopenia and frailty. In *Biogerontology*, 19(3–4), 209–221.
- Lyu, Q., Wen, Y., He, B., Zhang, X., Chen, J., Sun, Y., Zhao, Y., Xu, L., Xiao, Q., & Deng, H. 2022. The ameliorating effects of metformin on disarrangement ongoing in gastrocnemius muscle of sarcopenic and obese sarcopenic mice. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1868(11), 166508.
- Malina, R. M. (1978. Growth of Muscle Tissue and Muscle Mass. In *Human Growth*, 273–294.
- Mandelker, L. 2011. Oxidative Stress, Free Radicals, and Cellular Damage, 1–17.
- Meacham, S., Karakas, S., Wallace, A., and Altun, F. 2021. Boron in Human Health: Evidence for Dietary Recommendations and Public Policies. *AACE Clinical Case Reports*, 7(1), 1.
- Messier, V., Rabasa-Lhoret, R., Barbat-Artigas, S., Elisha, B., Karelis, A. D., and Aubertin-Leheudre, M. 2011. Menopause and sarcopenia: A potential role for sex hormones. In *Maturitas*, 68(4), 331–336.
- Messner, K., Vuong, B., and Tranmer, G. K. 2022. The Boron Advantage: The Evolution and Diversification of Boron’s Applications in Medicinal Chemistry. In *Pharmaceuticals*, 15(3), 264.
- Montero-Odasso, M. M. 2016. Falls as a geriatric syndrome: Mechanisms and risk identification. In *Osteoporosis in Older Persons: Advances in Pathophysiology and*

Therapeutic Approaches: Second Edition ,171–186.

- Moreira-Pais, A., Ferreira, R., Oliveira, P. A., and Duarte, J. A. 2022. A neuromuscular perspective of sarcopenia pathogenesis: deciphering the signaling pathways involved. *GeroScience*, 44(3), 1199–1213.
- Morley, J. E., Argiles, J. M., Evans, W. J., Bhasin, S., Cella, D., Deutz, N. E. P., Doehner, W., Fearon, K. C. H., Ferrucci, L., Hellerstein, M. K., Kalantar-Zadeh, K., Lochs, H., MacDonald, N., Mulligan, K., Muscaritoli, M., Ponikowski, P., Posthauer, M. E., Fanelli, F. R., Schambelan, M., ... Anker, S. D. 2010. Nutritional Recommendations for the Management of Sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 11(6), 391–396.
- Muoio, D. M., and Neufer, P. D. 2012. Lipid-induced mitochondrial stress and insulin action in muscle. In *Cell Metabolism*, 15(5), 595–605.
- Nagaraju, M., Savitikadi, P., Kalahasti, K. K., Addi, U. R., Reddy, G. B., & Reddy, S. S. 2024. Functional Food Mixture Extricates D-Galactose-Induced Skeletal Muscle Impairment in Rats. *Rejuvenation Research*, 27(6), 181-190.
- Najm, A., Niculescu, A. G., Grumezescu, A. M., and Beuran, M. 2024. Emerging Therapeutic Strategies in Sarcopenia: An Updated Review on Pathogenesis and Treatment Advances. In *International journal of molecular sciences*, 25(8), 4300.
- Nilwik, R., Snijders, T., Leenders, M., Groen, B. B. L., van Kranenburg, J., Verdijk, L. B., and Van Loon, L. J. C. 2013. The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size. *Experimental Gerontology*, 48(5), 492–498.
- Pal, S., and Tyler, J. K. 2016. Epigenetics and aging. In *Science Advances*, 2(7), 1600584.
- Palus, S., Springer, J. I., Doehner, W., von Haehling, S., Anker, M., Anker, S. D., and Springer, J. 2017. Models of sarcopenia: Short review. *International Journal of Cardiology*, 238, 19–21.
- Peck, M. 2015. Discovering Human Physiology. *Physiology*, 30(5), 334–335.
- Perelygin, Y. P., and Chistyakov, D. Y. 2006. Boric acid. *Russian Journal of Applied Chemistry*, 79(12), 2041–2042.
- Perkisas, S., De Cock, A., Verhoeven, V., and Vandewoude, M. 2016. Physiological and architectural changes in the ageing muscle and their relation to strength and function in sarcopenia. *European Geriatric Medicine*, 7(3), 201–206.
- Perna, S., Alalwan, T. A., Al-Thawadi, S., Negro, M., Parimbelli, M., Cerullo, G., Gasparri, C., Guerriero, F., Infantino, V., Diana, M., D’Antona, G., and Rondanelli, M. 2020. Evidence-Based Role of Nutrients and Antioxidants for Chronic Pain Management in Musculoskeletal Frailty and Sarcopenia in Aging. *Geriatrics* 2020, Vol. 5, Page 16, 5(1), 16.
- Petermann-Rocha, F., Balntzi, V., Gray, S. R., Lara, J., Ho, F. K., Pell, J. P., and Celis-Morales, C. 2022. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 13(1), 86–99.
- Priego, T., Martín, A. I., González-Hedström, D., Granado, M., López-Calderón, A., and Cardalini, D. 2021. Role of hormones in sarcopenia. In *Vitamins and*

Hormones, 115, 535–570.

- Remelli, F., Vitali, A., Zurlo, A., and Volpato, S. 2019. Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons. *Nutrients* 2019, Vol. 11, Page 2861, 11(12), 2861.
- Rizzoli, R., Reginster, J. Y., Arnal, J. F., Bautmans, I., Beaudart, C., Bischoff-Ferrari, H., Biver, E., Boonen, S., Brandi, M. L., Chines, A., Cooper, C., Epstein, S., Fielding, R. A., Goodpaster, B., Kanis, J. A., Kaufman, J. M., Laslop, A., Malafarina, V., Mañas, L. R., ... Bruyère, O. 2013. Quality of life in sarcopenia and frailty. In *Calcified Tissue International*, 93(2), 101–120.
- Rochat, P. 2011. The self as phenotype. *Consciousness and Cognition*, 20(1), 109–119.
- Rom, O., Kaisari, S., Aizenbud, D., and Reznick, A. Z. 2012. Lifestyle and Sarcopenia – Etiology, Prevention and Treatment. *Rambam Maimonides Medical Journal*, 3(4), 0024.
- Rosenberg, I. H. 1997. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *The Journal of Nutrition*, 127(5), 990–991.
- Rubbieri, G., Mossello, E., and Di Bari, M. 2014. Techniques for the diagnosis of sarcopenia. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 11(3), 181–184.
- Sakuma, K., and Yamaguchi, A. 2012. Sarcopenia and age-related endocrine function. In *International Journal of Endocrinology*, 2012(1), 127362.
- Saul, D., and Kosinsky, R. L. 2020. Dextran Sodium Sulfate-induced Colitis as a Model for Sarcopenia in Mice. *Inflammatory Bowel Diseases*, 26(1), 56–65.
- Schrauwen-Hinderling, V. B., Hesselink, M. K. C., Schrauwen, P., and Kooi, M. E. 2006. Intramyocellular lipid content in human skeletal muscle. *Obesity*, 14(3), 357–367.
- Schutte, J. E., Longhurst, J. C., Gaffney, F. A., Bastian, B. C., and Blomqvist, C. G. 1981. Total plasma creatinine: an accurate measure of total striated muscle mass. *Jappl* 1981 51(3), 762–766.
- Seo, D. Y., and Hwang, B. G. 2020. Effects of exercise training on the biochemical pathways associated with sarcopenia. In *Physical Activity and Nutrition*, 24(3), 32–38.
- Sergi, G., Trevisan, C., Veronese, N., Lucato, P., and Manzato, E. 2016. Imaging of sarcopenia. *European Journal of Radiology*, 85(8), 1519–1524.
- Shafiee, G., Keshtkar, A., Soltani, A., Ahadi, Z., Larijani, B., and Heshmat, R. 2017. Prevalence of sarcopenia in the world: A systematic review and meta- analysis of general population studies. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 16(1), 1–10.
- Shay, J. W. 2018. Telomeres and aging. In *Current Opinion in Cell Biology*, 52, 1–7.
- Shin, M. J., Jeon, Y. K., and Kim, I. J. 2018. Testosterone and Sarcopenia. *The World Journal of Men's Health*, 36(3), 192.
- Shock, N. W. (1983. Aging of physiological systems. *Journal of Chronic Diseases*, 36(1), 137–142.
- Short, K. R., Vittone, J. L., Bigelow, M. L., Proctor, D. N., Coenen-Schimke, J. M., Rys, P., and Nair, K. S. 2005. Changes in myosin heavy chain mRNA and protein expression in human skeletal muscle with age and endurance exercise training.

- Journal of Applied Physiology, 99(1), 95–102.
- Sirago, G., Picca, A., Calvani, R., Coelho-Júnior, H. J., and Marzetti, E. 2022. Mammalian Target of Rapamycin (mTOR) Signaling at the Crossroad of Muscle Fiber Fate in Sarcopenia. In *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 13823.
- Soares, R. R. 2007. On the determinants of mortality reductions in the developing world. *Population and Development Review*, 33(2), 247–287.
- Squire, J. M. 2016. Muscle contraction: Sliding filament history, sarcomere dynamics and the two Huxleys. *Global Cardiology Science and Practice*, 2016(2), 201611.
- Stefanatos, R., and Sanz, A. 2018. The role of mitochondrial ROS in the aging brain. In *FEBS Letters*, 592(5), 743–758.
- Stegeman, R., and Weake, V. M. 2017. Transcriptional Signatures of Aging. In *Journal of Molecular Biology*, 429(16), 2427–2437.
- Tarantino, U., Scimeca, M., Piccirilli, E., Tancredi, V., Baldi, J., Gasbarra, E., and Bonanno, E. 2015. Sarcopenia: a histological and immunohistochemical study on age-related muscle impairment. *Aging Clinical and Experimental Research*, 27(1), 51–60.
- Tatsumi, R., Liu, X., Pulido, A., Morales, M., Sakata, T., Dial, S., Hattori, A., Ikeuchi, Y., and Allen, R. E. 2006. Satellite cell activation in stretched skeletal muscle and the role of nitric oxide and hepatocyte growth factor. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 290(6), 1487–1494.
- Thoma, A., Akter-Miah, T., Reade, R. L., and Lightfoot, A. P. 2020. Targeting reactive oxygen species (ROS) to combat the age-related loss of muscle mass and function. In *Biogerontology*, 21(4), 475–484.
- Tintignac, L. A., Brenner, H. R., and Rüegg, M. A. 2015. Mechanisms regulating neuromuscular junction development and function and causes of muscle wasting. *Physiological Reviews*, 95(3), 809–852.
- Trosko, J. 2008. Role of Diet and Nutrition on the Alteration of the Quality and Quantity of Stem Cells in Human Aging and the Diseases of Aging. *Current Pharmaceutical Design*, 14(26), 2707–2718.
- Turer, B. Y., and Sanlier, N. 2024. Relationship of Curcumin with Aging and Alzheimer and Parkinson Disease, the Most Prevalent Age-Related Neurodegenerative Diseases: A Narrative Review. *Nutrition Reviews*.
- Türkez, H., Geyikoğlu, F., and Çolak, S. 2011. The protective effect of boric acid on aluminum-induced hepatotoxicity and genotoxicity in rats. *Turkish Journal of Biology*, 35(3), 293–301.
- Turkez, H., Geyikoglu, F., Tatar, A., Keles, M. S., and Kaplan, I. 2012. The effects of some boron compounds against heavy metal toxicity in human blood. *Experimental and Toxicologic Pathology*, 64(1–2), 93–101.
- United States Census Bureau, He, W., Goodkind, D., and Kowal, P. 2016. An Aging World: 2007. *Census Bureau*, 9(1), 1–155.
- Valenzuela, P. L., Morales, J. S., Emanuele, E., Pareja-Galeano, H., & Lucia, A. 2019. Supplements with purported effects on muscle mass and strength. *European journal of nutrition*, 58(8), 2983–3008.

- Van Onna, M., and Boonen, A. 2022. Challenges in the management of older patients with inflammatory rheumatic diseases. In *Nature Reviews Rheumatology*, 18(6), 326–334.
- Von Haehling, S., Morley, J. E., and Anker, S. D. 2010. An overview of sarcopenia: Facts and numbers on prevalence and clinical impact. In *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 1(2), 129–133.
- Wang, B. Y. H., Hsiao, A. W. T., Wong, N., Chen, Y. F., Lee, C. W., and Lee, W. Y. W. 2023. Is dexamethasone-induced muscle atrophy an alternative model for naturally aged sarcopenia model? *Journal of Orthopaedic Translation*, 39, 12–20.
- Wannamethee, S. G., and Atkins, J. L. 2015. Muscle loss and obesity: The health implications of sarcopenia and sarcopenic obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*, 74(4), 405–412.
- Waters, D. L., and Baumgartner, R. N. 2011. Sarcopenia and Obesity. In *Clinics in Geriatric Medicine*, 27(3), 401–421.
- Wisniak, J. 2005. Borax, boric acid, and boron - From exotic to commodity. In *Indian Journal of Chemical Technology*, 12(4), 488–500.
- Woods, W. G. (1994). An introduction to boron: History, sources, uses, and chemistry. *Environmental Health Perspectives*, 102(7), 5–11.
- Xu, B., Dong, F., Yang, P., Wang, Z., Yan, M., Fang, J., and Zhang, Y. 2023. Boric Acid Inhibits RANKL-Stimulated Osteoclastogenesis In Vitro and Attenuates LPS-Induced Bone Loss In Vivo. *Biological Trace Element Research*, 201(3), 1388–1397.
- Yanai, H. 2015. Nutrition for Sarcopenia. *Journal of Clinical Medicine Research*, 7(12), 926.
- You, J. S., Anderson, G. B., Dooley, M. S., and Hornberger, T. A. 2015. The role of mTOR signaling in the regulation of protein synthesis and muscle mass during immobilization in mice. *DMM Disease Models and Mechanisms*, 8(9), 1059–1069.
- Ziaaldini, M. M., Marzetti, E., Picca, A., and Murlasits, Z. 2017. Biochemical pathways of sarcopenia and their modulation by physical exercise: A narrative review. In *Frontiers in Medicine*, 4, 290797.
- Zidarič, T., Milojević, M., Vajda, J., Vihar, B., and Maver, U. 2020. Cultured Meat: Meat Industry Hand in Hand with Biomedical Production Methods. *Food Engineering Reviews*, 12(4), 498–519.
- Zorov, D. B., Juhaszova, M., and Sollott, S. J. 2014. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. In *Physiological Reviews*, 94(3), 909–950.
- Zumreoglu-Karan, B., and Kose, D. A. 2015. Boric acid: A simple molecule of physiologic, therapeutic and prebiotic significance. *Pure and Applied Chemistry*, 87(2), 155–162.