



ACIBADEM
MEHMET ALİ AYDINLAR
ÜNİVERSİTESİ

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞININ SARKOPENİ
İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ayşenur HOŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nurdan Tözün

II. TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Müjdat Kara

İSTANBUL-2018

TEZ ONAYI

Kurum: Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi

Programın Seviyesi: Yüksek Lisans () Doktora () Tıpta Uzmanlık (X)

Anabilim Dalı: İç Hastalıkları

Tez Sahibi: Dr. Ayşenur HOŞ

Tez Başlığı: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının sarkopeni ile ilişkisi

Sınav Yeri:

Sınav Tarihi:

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Kurumu

İmza

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Yukarıdaki jüri kararı Tıp Fakültesi yönetim kurulu' nun/...../..... tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: .../.../...

‘Adı Soyadı’ (İmza)

Dr. Ayşenur HOŞ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince gerek mesleki gerekse yaşamsal bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her zaman yanımda hissettiğim, kendisiyle çalışma şerefine nail olmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum değerli hocam Sn. Prof. Dr. Nurdan Tözün'e,

Tez çalışmam süresince takıldığım her anda sorularıma sabır ve sevgisi ile cevap veren, bana her konuda destek olan ve beni her daim cesaretlendiren Sn. Prof. Dr. Berrin Karadağ'a,

Çalışmam süresince gerek vaka toplama aşamasında, gerek istatistiksel analiz aşamasında gerekse de yazım aşamasında öz ağabeyim gibi benden maddi ve manevi yardımlarını esirgemeyen Sn. Yrd. Doç. Dr. Müjdat KARA'ya,

Tüm destekleri için babam Dr. Celal HOŞ, annem Behice HOŞ, ağabeyim Op. Dr. Gültekin HOŞ ve eşi Uzm. Dr. Ülkü Dübüş HOŞ'a, Sn. Prof. Dr. Cevdet ERDÖL'e, Dr. Semih ÖZYURT'a, Dr. Zeynep Elif CAN'a, ve Murat ALTAN'a,

Çalışmamın istatistiksel analizinde Arş. Gör. Neslihan GÖKMEN'e, ismini hatırlayamadığım ama bugüne değin omuz omuza beraber ter döktüğüm tüm hocalarıma, meslektaşlarıma, hemşirelerime, personellerime ve bu çalışmada gönüllü olan/olmayan hasta ve hasta yakınlarıma hepsine teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Ayşenur HOŞ

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	ii
BEYAN	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ.....	x
ÖZET	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER	8
2.1. NAFLD Tanım.....	8
2.2. Metabolik Sendrom.....	8
2.3. NAFLD Patogenezi.....	11
2.4. NAFLD Patoloji.....	12
2.5. NAFLD Tanı.....	12
2.5.1. Ultrasonografi	13
2.5.2. Controlled attenuation parameter (CAP)	14
2.5.3. Elastografi.....	14
2.5.4. Bilgisayarlı Tomografi.....	15
2.5.5. Magnetik rezonans görüntüleme (MRI)	15
2.6. NAFLD Klinik Özellikler	16
2.6.1. Belirti ve bulgular	16
2.6.2. Diğer yaygın ilişkili durumlar	16
2.6.3. Labaratuar anormallikleri	17
2.7. Doğal Süreç ve Progresyon.....	17
2.8. NAFLD Tedavi	18
2.9. Sarkopeni Tanım.....	20
2.10. Sarkopeni Prevalansı.....	22
2.11. Sarkopeni Patofizyolojisi.....	22
2.12. Sarkopeni Sınıflaması ve Evreleri	23
2.13. Sarkopeni Tanısı	25

2.14. Tanı Kriterlerinin Değerlendirilmesi	27
2.14.1. Kas kütlesi değerlendirilme yöntemleri	27
2.14.2. Kas gücü değerlendirme yöntemleri	31
2.14.3. Fiziksel performans değerlendirilme yöntemleri	32
2.15. Sarkopeni Mekanizmaları	36
2.15.1. Nöromusküler yaşlanma	36
2.15.2. Yaşla ilişkili olarak hormon düzeylerinde ve duyarlılıklarında değişimler.	38
2.15.3. İnflamasyon	40
2.15.4. Oksidatif stres	41
2.15.5. İskelet kasının beslenmeye verdiği bozulmuş anabolik cevap	41
2.15.6. İskelet kasındaki anabolik rezistansa karşılık protein alımı ve diyet proteinlerinin kalitesi	42
2.15.7. Günlük protein beslenme paterni	43
2.15.8. Fiziksel egzersize anabolik yanıt	43
2.15.9. İmmobilitate ve yatak istirahatı	44
2.15.10. Sarkopenik obezite	44
2.15.11. Kaşeksi	44
2.16. Sarkopeninin Sonuçları	45
2.16.1. Sarkopeni ve fonksiyonel durum	45
2.16.2. Sarkopeni ve mortalite	46
2.17. Sarkopeni tedavisi	46
2.17.1. Egzersiz ve fiziksel aktivite	47
2.17.2. Nütrisyonel destek tedavisi	47
2.17.3. Hormonal tedaviler	48
2.17.4. Kardiyovasküler ilaçlar	52
2.17.5. Anti-inflamatuvar ajanlar	54
2.17.6. Metabolik ajanlar	55
3. GEREÇ VE YÖNTEM	57
4. BULGULAR	61
4.1. Tanımlayıcı Bulgular VE Parametrelerin Dağılımları	61
4.1.1. NAFLD hasta grubu parametrelerinin dağılımı	61
4.1.2. Sağlıklı kontrol grubu ve parametrelerinin dağılımı	66
4.2. Parametrelerin Karşılaştırılması	69
4.2.1. CAP ile olan karşılaştırma ve korelasyonlar	69

4.2.2. SMI ile olan karşılaştırma ve korelasyonlar	76
4.2.3. El sıkma gücü ile olan karşılaştırma ve korelasyonlar	86
5. TARTIŞMA.....	92
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI ve SONUÇ	92
7. KAYNAKLAR.....	103
8. EKLER	103
EK-1 ETİK KURUL KARARI	127
EK-2: BESİN TÜKETİM SIKLIĞI ANKETİ.....	129
EK-3: SARC-F PERFORMANS SKALASI ANKETİ.....	133
ÖZGEÇMİŞ	134



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1:	İnternational Diabetes Foundation (IDF) – 2005’ e göre Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri.....	9
Tablo 2:	Kas kütlesi, kas gücü ve kas performansı analizinde kullanılan testler.....	26
Tablo 3:	CHS Kriterleri: Her iki cinsten vücut kitle indeksine göre tanımlanan el sıkma kuvveti sınır değerleri	31
Tablo 4:	Hasta grup nicel değişkenlerinin tanımlanması	64
Tablo 5:	Hasta grup kategorik değişkenlerinin tanımlanması.....	65
Tablo 6:	CAP değerine göre nicel parametrelerin korelasyonu	73
Tablo 7:	CAP değerine göre nicel laboratuvar değerlerinin korelasyonu.....	74
Tablo 8:	CAP değerine göre kategorik verilerin karşılaştırılması	74
Tablo 9:	SMI’ ya göre nicel parametrelerin karşılaştırması	81
Tablo 10:	SMI’ ya göre nicel BIA parametrelerinin karşılaştırılması	82
Tablo 11:	SMI ile günlük besin tüketim nicel parametrelerinin karşılaştırılması.....	83
Tablo 12:	Sarkopenik NAFLD’lı hastalar ile sağlıklı grup arasındaki nicel değişkenlerin karşılaştırılması	84
Tablo 13:	El sıkma gücüne göre nicel parametrelerin karşılaştırması	88
Tablo 14:	El sıkma gücüne göre nicel BIA parametrelerinin karşılaştırması	89
Tablo 15:	Sarkopenik NAFLD’lı hastaların sağlıklı grupla olan karşılaştırmasında el sıkma gücü ilişkisi	91

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1:	National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP- III)-2001' e göre Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	9
Şekil 2:	Etyolojiye göre sarkopeni sınıflaması.....	24
Şekil 3:	EWGSOP' un önerdiği yaşlı hastalarda sarkopeniye yaklaşım algoritması.....	27
Şekil 4:	Hasta ve sağlıklı grupta nicel parametrelerin tanımlanması	69
Şekil 5:	CAP ile olan anlamlı kategorik parametreler.....	76
Şekil 6:	SMI' ya göre sarkopenik ve non-sarkopenik gruplarda istatistiksel anlamlı kategorik değişkenler	83
Şekil 7:	SMI'ya göre sarkopenik ve non-sarkopenik hasta gruplarda istatistiksel anlamlı nicel değişkenler	84
Şekil 8:	Sarkopenik NAFLD' lı hastaların sağlıklı kontrol grupla olan anlamlı karşılaştırma sonuçları	85
Şekil 9:	El sıkma gücü ile anlamlı farklılığa sahip ilaçlar ve hastalıklar	88
Şekil 10:	El sıkma gücüne göre istatistiksel anlamlı nicel parametreler.....	91

KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ARFI	Akustik Radyasyon Kuvvet İmpulsu
ASM	Apendiküler İskelet Kası
ASMI	Apendiküler İskelet Kas Kütle İndeksi
BEBIS	Beslenme Bilgi Sistemi Teknolojileri
BMI	Vücut Kütle İndeksi
BIA	Biyoelektrik Empedans Analizi
BMR	Bazal Metabolik Hız
CAP	Kontrollü Zayıflatma Parametresi
CHS	Kardiyovasküler Sağlık Çalışması
dB/m	Desibel / Metre
DEXA	Dual Enerji X – Ray Absorpsiyometri
DHEA	Dehidroepiandosteron
EAA	Esansiyel Aminoasit
ECW	Dücre Dışı Sıvı Hacmi
ESPEN	Avrupa Klinik Nutrisyon ve Metabolizma Birliği
EWGSOP	Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu
FIB-4	Fibrozis Skorlama Sistemi
FM	Yağ Kitle
FFM	Yağsız Vücut Kitle
FFMI	Yağsız Vücut Kitle İndeksi

HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostazis Modeli İnsülin Rezistans Değerlendirilmesi
ISCCWG	Uluslararası Sarkopeni Çalışma Grubu
KFPB	Kısa Fiziksel Performans Bataryası
kHz	Kilohertz
kPa	Kilopaskal
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
NAFL	Non-Alkolik Yağlı Karaciğer (Basit Steatoz)
NAFLD	Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NASH	Non-Alkolik Steatohepatit
NCEP/ATP III	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NFκB	Nükleer Faktör κB
NHANES	Ulusal Sağlık ve Beslenme Grubu
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
PUFA	Poliansature Yağ Asitleri
PPARs	Peroksizom Proliferasyon Aktive Edici Reseptörler
ROS	Reaktif Oksijen Radikalleri
SMI	İskelet Kas Kütle İndeksi
TBW	Total Vücut Suyu
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

ÖZET

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) obezite salgını ile eş zamanlı olarak tüm dünyada kronik karaciğer hastalıklarının önde gelen nedeni haline gelmiştir. NAFLD ve özellikle histolojik fenotipi olan non-alkolik steatohepatit (NASH), siroz, ileri evre karaciğer hastalığı ve hepatoselüler kansere kadar ilerleyebilmekte ve karaciğer nakli gerektirebilmektedir. Metabolik sendromun bir üyesi olarak da karşımıza çıkabilen NAFLD birçok organ hasarı ile birlikte gidebilir. Son yıllarda yapılan çalışmaların odağı bu hastalığa eşlik eden sarkopeni olmuştur. Yağsız vücut kitlesindeki azalma olan sarkopeni, karaciğer sirozu ile ilişkili komorbiditelerden biri olarak kabul edilmiştir. İster obez, ister zayıf hastalarda olsun NAFLD'a eşlik eden sarkopeni yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir. Çalışmamızın amacı ultrasonografi, transient elastografi ve steatozu noninvaziv olarak gösteren (controlled attenuation parameter'(CAP) sonuçlarına göre NAFLD tanısı almış hastalarda; biyoelektirik empedans analiziyle (BIA) antropometrik ölçümlerle birlikte sarkopeni kriterlerinden olan iskelet kas kütle indeksi (SMI) ve el kavrama gücü testini (Hand-Grip) karşılaştırmak ve NAFLD ile sarkopeni arasındaki ilişkiyi belirtmekti. Çalışmaya Nisan 2018 – Ekim 2018 tarihleri arasında check-up, gastroenteroloji ve endokrinoloji polikliniklerine başvuran, öykülerinde alkol alımı ve sekonder nedenler dışlandıktan sonra ultrasonografi bulguları NAFLD ile uyumlu bulunan hastalar dahil edildi. Toplam 100 NAFLD hasta grubu ve 26 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 126 kişi çalışmaya alındı. Tüm katılımcıların BIA ile vücut kompozisyon analizleri, el kavrama gücü analizleri ve antropometrik ölçüm analizleri yapıldı. Fibroscan ile CAP ve elastografi değerleri ölçüldü. Ayrıca açlık kan şekeri, HbA1C, HOMA-IR, ALT, AST, GGT, ürik asit, kreatinin, total protein, albümin, trigliserid, HDL, LDL, total kolesterol ve 25-OH Vitamin D düzeyleri çalışıldı. Her iki gruba da besin tüketim sıklığı ve SARC-F anketi doldurtuldu. Hasta grubun yaş ortalaması 45 ± 15 , sağlıklı grubun yaş ortalaması 29 ± 9 idi. Doğrulanmış sarkopeni ölçüsü olan SMI (%) (apendiküler kas kütlesi (kg)/ağırlık (kg) x 100) BIA ile değerlendirildi. Erkeklerde ≤ 7.26 kg/m², kadınlarda ≤ 5.5 kg/m² olanlar sarkopenik olarak değerlendirildi. El sıkma gücü CHS kriterlerine göre cut-off değerinin altında kalanlar kas gücü zayıf olarak değerlendirildi. Non-alkolik yağlı karaciğeri olan hasta grubun %20'sinde (n=20) SMI değeri sarkopenik, %20'sinde (n=20) el kavrama gücü düşük ve %5'inde (n=5) hem kas kütlesi hem de kas gücü düşük saptandı.

Sarkopenik hastalarda karaciğerde yağlanma ve karaciğer sertlik dereceleri anlamlı yüksek bulundu. Sarkopenik NAFLD'lı hastalar daha yaşlı, daha kısa boylu daha düşük kilolu idi ve bel, kol ve baldır çevreleri, el sıkma kuvvetleri, fizik aktivite skorları ve toplam kemik ağırlıkları non-sarkopenik gruba kıyasla anlamlı düşük saptandı. Labaratuvar tetkiklerinde sarkopenik NAFLD'lı hastalarda ALT, AST, trigliserid, LDL ve total kolesterol düşük ancak HDL kolesterol anlamlı yüksek saptandı. Sonuç olarak NAFLD'da sarkopeni steatozis ve fibrozisle ilişkilidir. Sarkopeninin NAFLD progresyonu üzerindeki etkisini değerlendirebilmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: BIA, CAP, Hand-grip, NAFLD, sarkopeni, SMI



SUMMARY

Concurrent with the obesity epidemic, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is rapidly becoming the leading cause of chronic liver disease worldwide. NAFLD and particularly its histological phenotype non-alcoholic steatohepatitis (NASH), can progress to advanced liver disease, cirrhosis and hepatocellular carcinoma and may necessitate liver transplantation. Over the last years, growing interest has been directed to the involvement of skeletal muscle mass assessment in chronic liver disease. The decline in lean body mass and namely sarcopenia, has been recognized as one of the comorbidities associated with liver cirrhosis. The aim of our study was to evaluate the frequency of sarcopenia in patients with NAFLD diagnosed by ultrasound, transient elastography and ‘controlled attenuation parameter’(CAP); sarcopenia being assessed by means of bioelectrical impedance analysis (BIA), anthropometric measurements together with skeletal muscle mass index (SMI) and hand grip test. After excluding alcohol consumption and secondary causes of hepatosteatosis, patients who applied to the departments of check-up, gastroenterology and endocrinology between April 2018 and October 2018, who had ultrasound findings compatible with NAFLD were included in the study. There was a total of 100 NAFLD patients and 26 healthy controls who were admitted to the study. Body composition, hand-grip strength and anthropometric measurement analyzes were performed with BIA. CAP and elastography values were evaluated simultaneously with fibroscan. In addition, fasting blood glucose, HbA1C, HOMA-IR, ALT, AST, GGT, uric acid, creatinine, total protein, albumin, triglyceride, HDL, LDL, total cholesterol and 25-OH Vitamin D levels were assessed. Food consumption frequency and SARC-F questionnaire were filled in both groups. The mean age of the patient group was 45 ± 15 and the mean age of the healthy group was 29 ± 9 years. The skeletal muscle index (%) (total appendicular skeletal muscle mass (kg)/weight (kg) $\times 100$), a validated measure of sarcopenia, was assessed by bioelectrical impedance analysis. Sarcopenia was defined as a skeletal muscle mass index $\leq 7.26 \text{ kg/m}^2$ in males and $\leq 5.5 \text{ kg/m}^2$ in females. According to CHS criteria, hand-grip tests results under the thresholds were considered as weaks for muscle strength. In 20% (n = 20) of the patients with non-alcoholic fatty liver, the SMI value was sarcopenic, 20% (n = 20) had low hand grip and 5% (n = 5) had both muscle mass and muscle strength. In

patients with sarcopenia, hepatic steatosis and liver stiffness were significantly higher. Patients with sarcopenic NAFLD were found to be older, were short in size, had significantly lower weight, waist, arm and calf circles, hand-grip forces, physical activity scores, and total bone weight. Laboratory tests showed low ALT, AST, triglyceride, LDL and total cholesterol but HDL cholesterol was significantly higher in patients with sarcopenic NAFLD. As a result, sarcopenia is associated with steatosis and fibrosis in NAFLD. Additional studies are needed to evaluate the effect of sarcopenia on NAFLD progression.

Key words: BIA, CAP, Hand-grip, NAFLD, sarcopenia, SMI



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), tanım olarak çok az alkol alan veya alkol almayan hastalarda oluşan klinikohistopatolojik bir durumdur. Tanımlama için görüntülemeyle veya histolojik olarak hepatositlerde yağ birikiminin olması ve alkol, ilaçlar ve kalıtsal hastalıklar gibi sekonder nedenlerin olmaması NAFLD demek için yeterlidir. Dolayısıyla NAFLD bir dışlama tanısıdır. İnflamasyon ya da fibroz olmadan sadece hepatositlerde yağ birikiminden (basit hepatosteatoz, nonalkolik yağlı karaciğer [NAFL]), fibroz olsun ya da olmasın nekroinflamatuvar komponenti olan hepatosteatoza (nonalkolik steatohepatit [NASH]) kadar geniş bir histolojik spektrumu içerir. NASH, %20 kadar hastada siroza ilerleyebilir ve kriptojenik sirozun önde gelen nedenlerinden biri olarak kabul edilir. NASH yerine kullanılan bazı nadir terimler arasında psödoalkolik hepatit, alkol benzeri hepatit, yağlı karaciğer hepatiti, steatonekroz ve diyabetik hepatit bulunur.

NAFLD dünyada bilinen en yaygın karaciğer hastalığıdır. Birkaç çalışmada insidans her 1000 hastada 29 ila 86 arasında bulunmuştur. Prevalans tanım olarak görüntüleme veya histoloji seçimine ve ayrıca incelenen topluma göre değişiklik göstermekle beraber dünya genelinde %6.3 ile %33 arasında olduğu tahmin edilmektedir. NASH sıklığı daha azdır ve %3-%5 arasında tahmin edilmektedir. NASH'e bağlı siroz oranı bilinmemektedir. Son yapılan birkaç çalışmada erkeklerde daha fazla bulunmuştur. Hispanikler beyazlardan, beyazlar da siyahlardan daha fazla prevalansa sahiptir.

NAFLD, metabolik sendromun hepatik bir sonucu olarak düşünülür. Metabolik sendrom; obezite, hipertansiyon, diyabet, hipertrigliseridemi ve düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) değeri ile karakterizedir. Metabolik sendromlu hastaların yaklaşık %80' inde NAFLD ve NAFLD hastalarının %90' ının üzerinde metabolik sendromun komponenti bulunur.

NAFLD patogenezi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Hepatik steatoz karaciğerde fazla trigliserid birikimi ile karakterizedir. Bu; yağ dokusundan fazla yağ asidi alımı, karaciğerden az serbest yağ asidi çıkarılması (VLDL sentezi ya da sekresyonu azalmasına sekonder) veya serbest yağ asidi beta-oksidasyonu bozulması ile olabilir. En çok destek

alan teori hepatik steatoza ve belki de steatohepatite sebep olan temel mekanizmanın insülin direnci olmasıdır.

Batı ülkelerinde, genel popülasyonda NAFLD prevalansının%20-%30 olduğu tahmin edilmektedir; obez popülasyonlarda bu oran %57.5-%74'tür (1). Metabolik sendromun, santral obezite, dislipidemi ve hiperglisemi gibi her bileşeni, NAFLD ile yakından ilişkilidir (2). Buna ilave olarak metabolik sendromdan bağımsız olarak yaşlanmanın NAFLD için ayrı bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (3). Hem karaciğer hem de kas dokusu insülin aktivitesinin hedef organlarıdır ve insülin direnci, hem NAFLD hem de sarkopeninin patofizyolojisinde önemli bir faktör olarak bilinir (4). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada sarkopeni ve NAFLD arasında güçlü bir ilişki bildirilmiştir ve bu da sarkopeniyi NAFLD için yeni bir risk faktörü olarak düşündürmektedir (5). Daha sonra yapılan bir çalışma, obezite ve insülin direncinden bağımsız olarak, sarkopeni ve NAFLD arasındaki ortak paydalar arasında anlamlı bir ilişki olduğunu doğrulamıştır (6). NAFLD artık insülin direncinin bir nedeni ve sonucu olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, insülin direnci, yaşla ilişkili kas proteini kaybına neden olarak, sarkopeniye yol açmaktadır (7). İnsülin direncine ek olarak, NAFLD ve sarkopeni, kronik inflamasyon, D vitamini eksikliği, oksidatif stres ve azalmış fiziksel aktivite gibi benzer patofizyolojik geçmişlere sahip gibi görünmektedir. Düşük serum 25-hidroksi vitamin seviyelerinin yaşlı erkeklerde ve kadınlarda sarkopeni riskini arttırdığı saptanmıştır (8). Yapılan çalışmalar normal serum karaciğer enzimlerine sahip erişkin bir popülasyonda NAFLD ve düşük 25- Hidroksi Vitamin D düzeyleri arasında güçlü bir ilişki bulmuştur. Ayrıca sarkopeni ile indüklenen azalmış fiziksel aktivitenin sarkopenik hastalarda obezite ve hepatik steatoz ile sonuçlanabilecek enerji tüketiminde azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir (9). Bununla birlikte, bildiğimiz kadarıyla, önceki çalışmalarda, sarkopeni olan bireylerin sarkopeni olmayanlardan daha yüksek NAFLD riski olup olmadığı araştırılmamıştır. Bazı araştırmacılar NAFLD lı olgularda sarkopeni derecesi ve fibrotik yük arasında adım adım bir bağlantı olduğunu ileri sürmekte ve fibrozis progresyonu ile sonuçlanan interlökin 6, nükleer faktör kappa B, tümör nekrozis faktör alfa gibi bazı sitokinlerin artması ile eş zamanlı sarkopeni oluşumu hipotezini öne sürmüşlerdir (10). Ancak, sarkopeni'nin NAFLD'li bireylerde karaciğer fibrozisinin ilerlemesi üzerindeki etkisi hakkında henüz çok az şey bilinmektedir.

‘Sarkopeni’ terimi ilk kez Irwin Rosenberg tarafından yaşlılıkla ilişkili kas kitle kaybını tarif etmek amacıyla kullanılmıştır (11). Yaş ilerledikçe orantılı olarak sarkopeni sıklığı da artmaktadır. Sarkopeni gelişimine katkıda bulunan birçok faktör bulunmaktadır. İmmobilite / sedanter yaşam, yaşlanma sürecinin kendisi, optimal diyetle yetersizlikler, kronik hastalıklar ve çok sayıda ilaç kullanımı bunlardan bazıları olarak sayılabilir. Sarkopeni tanısı için kas kütlesi ve fonksiyonuna bakılmalıdır. Sarkopeni tedavisi egzersiz, nutrisyonel destek ve hormonal tedavi seçeneklerini içerir. Ayrıca yeni gelişmekte olan tedavi alternatifleri de mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı sağlık merkezimize başvuran NAFLD lı hastalarda sarkopeni varlığını/yokluğunu saptamak ve sarkopenik NAFLD lı hastaların karaciğer fibrosiz dereceleri ile kas kütleleri ve dahi kas güçlerinin ne derecede bağlantı olduğunu ortaya koymaktır. Aynı zamanda gerek NAFLD gerekse prediksyonunda önemli yeri olan beslenme ile karaciğer yağlanması ve dahi karaciğer sertleşmesi arasındaki ilişki ve beslenme ile sarkopeni arasındaki ilişki de kas kütlesi ve kas gücü alt gruplarında ayrı ayrı incelenecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. NAFLD Tanım

NAFLD basit steatoz ve NASH'i bir arada barındıran bir spektrum halinde klinikohistopatolojik bir durumdur. Tanım gereği bir hastanın NAFLD tanısı alabilmesi için birinci şart biyopsi ile en az %5 yağ oranı ya da güvenilir bir görüntüleme ile karaciğerde steatoz varlığının gösterilmesi gerekmektedir. İkinci şart ise gösterilen yağlanmanın alkol alımına ve ikincil nedenlere bağlı olmaması gerektiğidir. Alkol alımına bağlı olmadığını göstermek için; erkekler için en fazla haftada 140 g, kadınlar için en fazla 70 g etanol alımı genel olarak yeterli kabul görülmektedir. Ayrıca sekonder yağlı karaciğer nedenleri arasında yakın zamanda TPN alımı, hızlı kilo verilmesi, uzun süreli açlık, obezite cerrahisi, HIV enfeksiyonu varlığı, steatoza sebep olabilen ilaç kullanımı (amiodaron, tamoksifen, glukokortikoidler, metotreksat, tetrasiklin grubu, asetaminofen, diklofenak, izoniazid, statin grubu, venlafaksin, kalsiyum kanal blokerleri, valproik asit, L-asparaginaz), abetalipoproteinemi, galaktozemi, Weber-Christian hastalığı, lipodistrofik sendromlar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı vardır.

2.2. Metabolik Sendrom

Obezite, insülinin periferik glukoz ve yağ asidi kullanımına direnç ile ilişkilidir ve sıklıkla diabete sebep olur. İnsülin rezistansı ve ilişkili hiperinsülinemi; vasküler endotel disfonksiyonu, anormal lipid profili ve vasküler inflamasyona sebep olarak aterosklerotik kardiyovasküler hastalığa neden olur. Hem tip 2 diyabet hem de kardiyovasküler hastalığın risk faktörlerinin benzemesi bazı hastalarda metabolik sendrom denen bir antitenin olduğunu düşündürmüştür. NAFLD'nın metabolik sendromun hepatik bir sonucu olduğu artık bilinen bir gerçektir. Metabolik sendrom; obezite, hipertansiyon, diyabet, hipertrigliseridemi ve düşük HDL seviyeleriyle karakterize bir hastalıktır

Metabolik sendromu tanımlayan çok sayıda kriter vardır. Fakat en fazla kullanılanları “The National Cholesterol Education Program (NCEP/ATP III)” ve “International

Diabetes Federation (IDF)” tarafından tanımlananlardır (12). Türk Endokrin Metabolizma Derneği, yerel veriler olmadığından IDF 2005 klavuzunda Avrupalılar için önerilen değerleri baz almıştır.

Aşağıdakilerin en az üçü olmalıdır;



Abdominal obezite	• Bel çevresi erkekte >102 cm • Bel çevresi kadında > 88 cm
Hipertrigliseridemi	• Trigliserid ≥ 150 mg/dl • veya lipid düşürücü ilaç kullanmak
Düşük HDL	• Erkekte < 40 mg/dl • kadında < 50 mg/dl
Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)	
Hiperglisemi (Açlık kan glukozu >110 mg/dl)	

Şekil 1: National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP- III)-2001' e göre Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo 1: International Diabetes Foundation (IDF) – 2005' e göre Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Abdominal Obezite *Bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm *Bel çevresi kadınlarda ≥ 80 cm
Ve aşağıdakilerden en az ikisi:
*Trigliserid ≥ 150 mg/dl *HDL: erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl *Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg *Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM

Bu kriterlere dikkat edilirse diyabeti olan hastalar da beşinci maddeyi karşılayabilmektedir. Dolayısıyla her ne kadar metabolik sendrom diyabet için bir risk faktörü olarak belirlenmiş bir antite olup tedavisi farklı olsa da bir hasta hem diyabetik hem metabolik sendromlu olabilir.

Yağlı bir karaciğerde insülin tam olarak hepatik glukoz yapımını inhibe edemeyebilir. Bu açlık glukozunun yükselmesine ve daha çok insülin yapılmasına neden olur. Böylece göreceli bir insülin direnci oluşur.

Yüksek kilo metabolik sendrom için majör bir risk faktörüdür. NHANES III çalışmasında normal kilolularda %5, kilolularda %22 ve obezlerde %60 metabolik sendrom varlığı tespit edilmiştir. Framingham çalışması 16 yılda 2.25 kg ve üzeri alımın metabolik sendrom riskini %21 ile 45 arasında arttırdığı göstermiştir. Yüksek bel çevresi ölçümü de %46 hastada 5 yılda metabolik sendrom geliştiğini doğrulamıştır (13).

Hipertansiyonun metabolik sendromun bir komponenti olarak sayılmasına karşılık hipertansiyon ile yağlı karaciğerin ilişkisini ortaya koyan bir mekanizma henüz önerilmemiştir. Olabilecek mekanizmalar artmış sempatik tonüs ve hiperinsülineminin uyardığı artmış tuz reabsorbsiyonudur.

NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmaları Meksikalı-Amerikalılarda (%31.9) ve kadınlarda daha fazla metabolik sendrom olduğunu göstermiştir. Yaş, cinsiyet ve etnisite dışında yüksek risk yapan diğer durumlar postmenopozal kadınlar, sigara, düşük sosyo-ekonomik düzey, yüksek karbonhidrat diyeti, alkol almama ve düşük fiziksel aktivite olarak bulunmuştur. Aynı zamanda gazlı içecekler, atipik antipsikotik kullanımı da risk faktörü olarak bildirilmiştir.

Metabolik sendrom tip 2 diyabet ve kalp damar hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olduğundan endokrinoloji dernekleri 3 yılda bir risk faktörü olanların yukarıdaki kriterlere göre taranmalarını istemektedir.

2001 yılında ATPIII metabolik sendrom tedavisinde 2 ana amaç belirlemiştir (14) İlki altta yatan en önemli nedenler için kilo verme ve egzersiz, ikincisi ise yaşam tarzı değişikliğine rağmen devam eden kardiyovasküler riskleri tedavidir. Diyabetin önlenmesinde ve insülin direncini azaltmada en etkili görünen yaklaşım bazı oral

hipoglisemik ajanlardır. Fakat tek başına yaşam tarzı değişikliği kadar etkili değildir. Metformin gibi ajanlar bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransında farmakoterapi olarak düşünülebilir. Kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmak için hipertansiyon tedavisi, diyabetli hastalarda glisemik kontrol, sigaranın bırakılması ve kolesterolün düşürülmesi yapılacaklar arasındadır.

2.3. NAFLD Patogenezi

NAFLD patogenezi tam olarak anlaşılmamıştır. En yaygın teori insülin direncinin hepatik steatozda anahtar mekanizma olduğu, hatta steatohepatit oluşumunda da kilit noktası olduğu yönündedir. Diğerleri ise “ikinci vuruş” ya da ek bir oksidatif hasarın steatohepatitin nekroinflamatuvar komponenti için gerekli olduğunu ileri sürmektedir.

Hepatik steatoz ve NASH gelişmesinde insülin direnci anahtar rol oynar. Obezite, tip 2 diyabet ve periferik insülin direnci ile giden durumlar sıklıkla NAFLD ile beraber bulunur. Ayrıca obez ve glukoz intoleransı olmayan NASH hastalarında da insülin direnci vardır. Bu güçlü ilişkiye rağmen bazen NAFLD hastalarında insülin direnci ile karşılaşmaz. Bu da NAFLD’ ın birçok nedeni olan heterojen bir sendrom olduğunu gösteriyor. İnsülin direncinin oluşması multifaktöryel olup hem genetik hem de çevresel faktörleri ilgilendirir. Artan viseral yağ dokusuyla birlikte yağ dokusu makrofajlar tarafından infiltre edilir. Sonuçta oluşan rölatif hipoksi, spesifik diyet faktörleri, leptin gibi hormonlar ve bağırsak florasından oluşan ürünler bu süreçte suçlanmıştır (15).

Uzun zamandır steatohepatit oluşması için iki vuruş hipotezi geçerliliğini korumuştur. Birincisi insülin direnci ve sonunda ortaya çıkan hepatik steatoz, ikincisi buna ek olarak oksidatif bir hasardır. Fakat sonra yapılan çalışmalar mekanizmanın daha kompleks olduğunu göz önüne sermiştir. İnsülin direncinin sadece hepatik steatoz oluşmasına değil ayrıca hepatosit hasarı, inflamasyon ve fibroza da yol açabildiği bilinmektedir.

İnsan çalışmalarında NAFLD’ ın, oksidatif stres markerı olan lipid peroksidlerin artışı ile korele olduğunu gösterilmiştir (16). Bu lipid peroksidleri hem basit hepatik steatozda hem de NASH’ de görülmüştür. Oksidatif stres artmış reaktif oksijen radikalleri

(ROS) veya artmış azot radikalleri (RNS) ya da azalmış antioksidan mekanizmalarla olur. Potansiyel ROS kaynakları mitokondriler, peroksizomlar, mikrozomal etanol okside edici sistem, demir yükü ve azalmış antioksidasyondur.

2.4. NAFLD Patoloji

Selüler patolojide steatoz (yağlı değişim, yağlı dejenerasyon veya adipoz dejenerasyon) hücrede anormal olarak lipid birikimi anlamına gelmektedir. Fazla trigliserid bir vezikülde toplanarak sitoplazmayı iter. Nükleusu etkileyecek kadar büyük bir vezikül varsa makroveziküler steatoz, yoksa mikroveziküler steatoz adını alır. Makroveziküler steatozun NAFLD dışındaki diğer nedenleri, alkolik karaciğer hastalığı, Wilson hastalığı, lipodistrofi, uzun süreli açlık, jejunoileal bypass, parenteral nutrisyon, abetalipoproteinemi ve bazı ilaçlar (amiodaron, metotreksat, tamoksifen, kortikosteroidler gibi) iken; mikroveziküler steatozun yaygın nedenleri Reye Sendromu, gebeliğin akut yağlı karaciğer hastalığı, HELLP sendromu ve bazı doğuştan metabolik hastalıklardır. Görüldüğü üzere makroveziküler steatoz daha yaygındır, fakat mikroveziküler steatoz daha çok karaciğerin ciddi hastalıkları ile birlikte dir.

NAFLD tanısı için histolojik preparatlarda %5 veya daha fazla makroveziküler steatoz bulunması ve alkol ya da yukarıda anlatılan diğer sekonder steatoz sebeplerinin dışlanması gerekir. NASH tanısı için ise steatoza ek olarak lobular ve portal inflamasyon, balonlaşma şeklinde hepatosit hasarı gerekir. Bu fibrozla birlikte olabilir veya olmayabilir.

Hem alkolik karaciğer hastalığında hem de NASH' de apoptotik hepatositler yaygın olup hastalık ciddiyeti ve fibrozisla korelasyon gösterir. Hafif demir birikimi hem retiküloendotel hücre serisinde hem de hepatositlerde granüller şeklinde gözlenebilir.

2.5. NAFLD Tanı

NAFLD tanısı için yağlanmanın sekonder nedenlerinin dışlanması, alkol tüketiminin olmaması ve bunların yanında steatozun gösterilmesi gerekmektedir. Bu histolojik

olabileceği gibi görüntülemeyle de olabilir. Karaciğer biyopsisi tanıda altın standard olmasına rağmen maliyet yüksekliği, örnekleme hatası, prosedürle ilişkili bir takım morbidite ve mortaliteye sahibilmesi nedeniyle ancak ayırıcı tanının yapılamadığı durumlarda tercih edilmektedir. NAFL' ın selim karakterde olmasına rağmen NASH siroz, hepatik yetmezlik ve hepatik kansere ilerleyebilme potansiyeline sahiptir. Serum aminotransferazları, US, CT, MRI gibi yöntemler doğrudan inflamasyon ya da fibrozu göstermezler. Bu yüzden NAFLD hastalarında steatohepatiti tahmin edecek klinik ve noninvaziv göstergeler geliştirilmeye çalışılmıştır.

2.5.1. Ultrasonografi

Ultrason insan kulağının alamayacağı nitelikte çok yüksek titreşimli ses dalgalarına verilen isimdir. Genellikle 20 kHz – 100 kHz arasında tanımlanmış olmasına rağmen tıptaki kullanımında üst sınır 30 MHz 'e kadar çıkmaktadır. Teşhis amacıyla 2-10 MHz arası frekanslar kullanılmaktadır. Üretilen ultrasonik dalgalar incelenmek istenen yapıya (vücuda, organa) gönderilir ve yansıyan dalgalar algılanarak işlendikten sonra ekranda görüntülenir. Böylece vücudun iç yapısıyla ilgili her farklı ortamda, yapıdan farklı yansımalar olacağı için elde edilen görüntü bilgileri ayırt edilebilir. Ses dalgalarının yayılma hızını ortamın cinsi, yoğunluğu, ısı ve başka faktörler etkiler.

Ultrasonografi güvenli, kolay ulaşılabilen, nispeten ucuz ve önem arz eden bir özellik olan radyasyon içermeyen bir modalite olarak karaciğerdeki yağlı infiltrasyonu gösterebilir. Karaciğer parankimi homojen bir ekojeniteye sahip olup dalak ve renal korteksle aynı ya da onlardan hafif daha fazla bir ekojenite gösterir. Yağlı infiltrasyon olduğunda bu ekojenite artar. Bu özelliğe dayanarak steatoz tanımlaması 3 grade halinde gösterilir. Ekojenite biraz artmışsa grade 1 olarak tanımlanırken; ekojenik karaciğer normalde ekojen olan portal ven ve dallarının duvarını engelliyorsa grade 2 ve ekojenik karaciğer diafram konturunu engelliyorsa grade 3 olarak rapor edilir. Ancak bu bulgular ultrasonik cihazın operatörleri arasında farklılık gösterebilir (interobserver variation). Yapılan çalışmalarda ultrasonun steatozu göstermedeki hassasiyeti %60 ile %94 arasında değişirken, özgünlüğü %84 ile %95 arasında değişmektedir (17).

2.5.2. Controlled attenuation parameter (CAP)

Karaciğer yağlanması ölçmek amacıyla yeni bir yöntem olarak geliştirilen transient elastografi kullanan Fibroscan (Echosens, Paris, Fransa) ultrasonik attenuasyon kullanma temeline dayalı bir metod olarak geliştirilmiştir. Ultrason attenuasyonu, ultrason dalgalarının maddelerin içinden ilerledikçe enerjisini kaybetmesine dayanan bir fiziksel özelliktir. Yağ birikiminin dansite farkı nedeniyle US dalgalarını yavaşlattığı bilinmektedir. Ultrasonik zayıflama katsayısı 3.5 MHz frekansında birim uzaklıkta toplam ultrason attenuasyonu şeklinde hesaplanır ve dB/m birimiyle tanımlanır. Ayrıca CAP ile ölçülen değerler biyopsi ile gösterilen steatoz derecesi ile de uyumlu bulunmuştur. Yüzbir biyopsi ile kanıtlanmış hasta ile yapılan bir çalışmada CAP ile ölçülen karaciğer yağlanma derecesi için en uygun eşik değerler belirlenmiş ve steatoz için en uygun eşik değerler S1 için 263 dB/m, S2 için 281 dB/m, S3 için 283 dB/m olarak hesaplanmıştır (18). Başka bir 50 biyopsili hasta ile yapılan çalışmada S1 steatoz için 215 dB/m, S2-S3 steatoz için 300 dB/m eşik değerleri bulunmuştur (19). Karaciğer biyopsili 112 hasta ile yapılan bir başka çalışmada hassasiyetin %90'ın üzerinde olabilmesi için S1 için 215 dB/m, S2 için 252 dB/m, S3 için 296 dB/m eşik değerleri hesaplanmıştır (20). Yüzelliiki hastadan oluşan ve hasta popülasyonu ile yapılan bir diğer çalışmada bu eşik değer daha da yükseltilmiş ve %76 hassasiyet, %79 özgünlük için eşik değer 283 dB/m bulunmuştur (21). 2017 yılında 2735 NAFLD hastasının ele alındığı bir metaanalizde 248 dB/m eşik değerinin önemli ölçüde steatoz varlığını yokluğundan ayırtedebilmekte olduğu saptanmıştır (22).

2.5.3. Elastografi

Elastografi karaciğerdeki yağlı infiltrasyondan da etkilenen karaciğer sertliğini ölçen bir modalitedir. Elastografide (Fibroscan) ses dalgasının ilerlemesi ve alınan eko ölçülerek shear hızı hesaplanır ve bu da doku sertliği ile doğru orantılıdır. Sonuçlar kilopaskal olarak ölçülür. Fibroscan'de B-mod görüntülenmesi için 4 MHz prob kullanılır. Hasta sırtüstü yatırılarak kollar maksimum abduksiyona getirilir. Prob seçilen interkostal aralığa yerleştirilerek kostaların absorbe edeceği kadar basınç uygulanır. Kostaların oluşturacağı gölgelenmeden kaçınarak karaciğer sağ loba odaklanır ve B-modda görüntü alınır. Bu modda en az büyük damarın olduğu ve karaciğer dokusunun en az 6 cm kalınlıkta olduğu

bölge seçilir. Minimum 10 geçerli ölçüm yapılarak doku sertliği ölçülür ve medyan değeri alınır.

2.5.4. Bilgisayarlı Tomografi

Karaciğerdeki yağlanma arttıkça bilgisayarlı tomografide dansite artmaktadır. Bu, kantitatif olarak kontrastsız görüntülemeye dalak ile karşılaştırılarak anlaşılabilir. Karaciğer dansitesinin dalak dansitesine oranı 0.8' den küçük olduğunda orta-fazla yağlanma için nerdeyse %100 özgünlüğe sahip olur. Bir çalışmada %30' un üzerinde yağlanma için %100 özgünlük ve %82 hassasiyet elde edilmiştir (23).

2.5.5. Magnetik rezonans görüntüleme (MRI)

MRI karaciğerde mikroskobik miktardaki yağ bile gösteren radyasyon içermeyen bir modalitedir. CSI (chemical shift imaging), proton spektroskopisi, MR elastografi gibi teknikler kullanılabilir. Hassasiyet ve özgünlük CSI de %90 ve %91 iken spektroskopide %91 ve %87' dir (24). CSI de yağlı karaciğerde in-phase (IP) görüntülerde sinyal intensitesi yükselirken opposed-phase (OP) görüntülerde düşer. Bu görüntüler arasındaki intensite düşüklüğü hesaplanarak yağ fraksiyonu bulunabilir. CSI' nin avantajı bütün karaciğeri almasıdır.

MR elastografi karaciğer fibrozunu kantitatif olarak ölçmek için kullanılan MR tabanlı bir yöntemdir. Sonoelastografiden farklı olarak karaciğerde sınırlı bir derinlikte ve noktasal ölçümle değil; geniş bir alanda ölçüm sağlar. Ayrıca operatör bağımlı olmayıp çok daha kısa zamanda ölçüm yapabilir. Bir dezavantajı hepatik demirden etkilenmesidir. Bütün bunlara rağmen karaciğer fibrozunu evrelemede veya hafif fibrozun teşhisinde güvenilir bir doğrulukla ölçen tek görüntüleme yöntemidir (25). Bu teknik 20-200Hz arasında değişen mekanik shear dalgalarının sert dokuda daha hızlı, yumuşak dokularda daha yavaş ilerlemesi prensibine dayanarak elde edilen dalga boyu ölçümü ile yapılır. Daha sert dokular daha yüksek dalga boyu verir. Sertlik 3 kPa' dan daha yüksek ise fibroz lehine yorumlanır (26).

2.6. NAFLD Klinik Özellikler

2.6.1. Belirti ve bulgular

NAFLD hastalarının çoğu asemptomatiktir. Böyle bir durumda teşhis genelde karaciğer enzim yüksekliği ya da herhangi başka bir hastalık nedeniyle yapılan karaciğer görüntülemesiyle konur. Bazen de batin cerrahisi sırasında ya da hepatomegaliyi araştırırken tanı konulur. Bu nedenle çoğu kişi NAFLD hastası olduğu halde tanı almamışlardır. Eğer semptom varsa genelde halsizlik, yorgunluk veya sağ üst kadranda ağrıdan ziyade rahatsızlık şeklindedir. Bu durumda hastalar en sık halsizlikten yakınır.

Halsizliğe ek olarak bazı hastalar kronik kırgınlık hali ve gün içinde yorgunluk da çekebilmektedirler. Bu durumda olan hastalar genelde kötü uyku kalitesine sahip oldukları için yorgun uyanma şikayeti taşırlar. Horlama da bu hastalara sık eşlik eden semptomlardan birisidir. Bu anormal uyku paterni insülin direncine de katkıda bulunur (27).

En sık fizik bulgu obezite olup hastaların %50-90' ında bulunur . Ayrıca hastaların yaklaşık üçte ikisinde metabolik sendromun diğer komponentleri de mevcuttur. Hepatomegali karaciğer ile ilişkili olan en sık bulgudur (28).

2.6.2. Diğer yaygın ilişkili durumlar

Yağlı karaciğer hastalığının obezite, diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gibi metabolik sendrom komponentleri ile ilişkisi iyi bilinen bir durumdur. Ayrıca yapılan bir çalışmada %26 hastada değişik allerjiler, %25 hastada kronik depresyon, %10 hastada anksiyete bozukluğu olduğu görülmüş ve yaklaşık %50 hastanın psikotropik ilaç aldığı anlaşılmıştır (28). NAFLD varlığı bağımsız olarak endotelyal disfonksiyon, anormal vasküler reaktivite, karotid intimal kalınlık artışı ve karotidlerdeki plak sayısı ile ilişkilendirilmiştir (29).

Sonuçta bir hastada NAFLD risk faktörleri, sağ üst kadranda rahatsızlık, hepatomegali veya artmış karaciğer enzimleri; NAFLD açısından değerlendirmek için tetikleyici

faktörleri oluşturur. Diğer taraftan başka yaygın karaciğer hastalıkları dışlandıktan sonra karaciğer enzim yüksekliği de değerlendirmeyi gerektirir. Unutmamak gerekir ki NAFLD ve NASH' i ayıracak net bir semptom ya da net bir bulgu yoktur.

2.6.3. Laboratuvar anormallikleri

Yapılan bir çalışmada insanların %7.9' unda viral hepatit ve diğer yaygın karaciğer hastalığı olmadan persistan bir karaciğer enzim yüksekliği görülmüştür (30). Bu hastaların çoğunluğunda NAFLD vardır. Fakat çoğu NAFLD hastasında karaciğer enzimleri sürekli olarak normaldir. En sık görülen karaciğer enzim anormalliği ALT yüksekliğidir. Bu yükseklik orta derecededir ve 300 IU/L' yi geçtiğinde diğer alternatif etiyolojiler araştırılmalıdır. AST daha az derecede yükselir ve genelde ALT' den daha düşüktür. Bazı hastalarda da izole ALP yüksekliği olur ve nadiren üst sınırın 2 katına çıkar.

Hastalık çok ileri safhaya ulaşmadığı sürece hepatik sentez fonksiyonları bozulmaz. Böyle bir durumda da albümin ve protrombin zamanı, bilirubin artışından önce anormalleşir. Kan sayımı ise hipersplenizm ve portal hipertansiyon olmadan bozulmaz.

Metabolik sendromun bir parçası olduğu için kan glukoz seviyesi yüksekliği, hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğü yaygındır. Ferritin yüksekliği nadir olmamakla birlikte daha çok akut fazla ilişkilendirilmektedir.

2.7. Doğal Süreç ve Progresyon

NAFLD progresyonu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bunun en önemli nedeni çoğu çalışmanın kesitsel çalışma olmasıdır. Genellikle basit steatozun daha ileri karaciğer hastalığına progresyonunun nadir olduğuna inanılır. Fakat basit steatoz hastalarının özellikle bariatrik cerrahi ya da jejunoileal bypass sonrası hızlı kilo kaybından sonra steatohepatite ilerlediği bir takım olgu sunumlarında gösterilmiştir (31).

NAFLD hastalarının uzun dönem seyri altta yatan metabolik sendroma ve genetik faktörlere bağlıdır. Ayrıca hayatın değişik dönemlerinde diyabet ve kardiyovasküler

hastalık ile ilgili morbiditelerle de karşılaşabilmektedirler. NAFLD hastalarında ölüm oranı daha çok yaş, bozulmuş glukoz toleransı ve siroz varlığına bağlıdır.

Aynı şekilde NASH hastalarının siroza ilerlemesi ile ilgili sınırlı sayıda çalışma vardır. Fakat bu çalışmalara göre NASH hastalarının %20' si siroza ilerlemektedir (32). Kesitsel çalışmalarda hipertansiyon, yüksek ALT ve insülin direnci kombinasyonu obez hastalarda ileri fibroz olasılığını artırmaktadır (33). Siroz oluştuğunda ise dekompanasyon oranı yıllık %4 civarında bildirilmiştir. Bu oran hepatit C' dekinden düşüktür. Bir çalışmada da 149 NASH' e bağlı siroz hastasının 10 tanesinde hepatoselüler kanser gelişmiş olup bu oran yine hepatit C' den daha düşüktür (34). Bir başka özellik ise siroz geliştikten sonra NASH ve steatoz özelliklerinin histolojik olarak kaybolmasıdır. Bu durumda vakalar “kriptojenik siroz” diye adlandırılır. Karaciğer transplantasyonuna gönderilen hastaların %7-14 arası kriptojenik sirozdur (35). Bir başka karakteristik özellik ise karaciğer naklinden sonra hemen hemen tüm hastalarda karaciğer yağlanması nüksüdür. NASH'e bağlı siroz olup karaciğer nakli uygulanmış hastalarda da zaman içinde HCC oluşabilmektedir.

2.8. NAFLD Tedavi

Tam olarak yerleşmiş bir tedavi seçeneği yoktur. Tedavi esas olarak risk faktörlerinin özellikle de obezite ve insülin direncinin azaltılmasına yöneliktir.

Amaç kiloyu olabildiğince ideal kiloya yaklaştırmak olsa bile hafif-orta derecede bir kilo kaybı insülin direncinde önemli bir azalma sağlamaktadır. Yaşam tarzı değişikliği kısa dönemde etkili olmasına rağmen bunu uzun süre devam ettirmek zordur. Genelde önerilen, günlük alması gereken kalori miktarından 500-1000 kalori daha tüketmeyi sağlayabilmektir. Ayrıca günlük aktivite miktarı da arttırılmalıdır. Kilo kaybı; karaciğer enzimleri, karaciğer histolojisi, insülin direncini ve hayat kalitesini anlamlı derecede düzeltir. Kilo kaybı yavaş yavaş olmalıdır çünkü hızlı kilo kaybı karaciğer hastalığını daha da kötüleştirebilir.

E ve C vitaminlerinin antioksidan özelliklerinin olması, bu vitaminleri NASH için olası bir tedavi yöntemi yapmıştır. Her ne kadar değişik çalışmalar serum ALT seviyeleri,

nekroinflamatuvar özellikler ve fibroz derecesinde düşüş olduğunu gösterse de mortalite artışı kaygısı ve uzun dönem faydası bilinmediğinden bu ajanların önerilmesi şu an için uygun görülmemektedir (36).

Bir insülin duyarlaştırıcı ajan olan metforminin faydalı olduğunu gösteren değişik randomize çalışmalar vardır. Özellikle ALT seviyesinde düşme yaptığı görülen metforminin insülin ve CRP seviyelerini de düşürdüğü gözlenmiştir (37).

Bir başka hipoglisemik ajan olan pioglitazonla yapılmış çalışmalarda biyokimyasal ve histolojik parametrelerde düzelme görülmüşse de ilacın kesilmesiyle bu durum tersine dönmüştür. Fakat thiazolidinedionların kalp hastalığı açısından yan etkileri ve kilo aldirmaları nedeniyle kullanımları uygun olmamaktadır. Benzer etki ve kaygılar rosiglitazon için de geçerlidir.

Antioksidan etkili bir lipid düşürücü ilaç olan probukol, ALT seviyelerinde anlamlı düşüş sağlanmış fakat histolojide anlamlı bir düzelme görülmemiştir (38). İlaveten HDL düzeyini düşürdüğü ve uzun QT sendromuna neden olduğu da bilinmektedir.

Metioninin metabolik döngüsünde normal bir metabolit olan betainin, hayvan modellerinde steatoza karşı koruyucu olduğu gösterilmesi nedeniyle yapılan bir çalışmada steatozu düşürmesine rağmen, diğer parametrelerde anlamlı bir düşüş gözlenmemiştir (39).

40 hastalı bir pilot çalışmada ursodeoksikolik asidin potansiyel faydası olabileceği önerilmiş (40). Daha sonra yapılan iki kontrollü çalışmada faydası gösterilememiştir. Diğer bir çalışmada vitamin E ile birlikte kullanıldığında biyokimyasal fayda sağlandığı gösterilse de tedavide rutin kullanımı önerilmemektedir.

Anjiyotensin II hepatik fibroz patogenezinde ve demir birikimi ile insülin direncinde ilişkili bulunmuştur. Anjiyotensin II reseptör antagonisti olan losartan ile yapılan bir pilot çalışmada hepatik fibrozun serum markerları ve ALT seviyesinde düşme gösterilmesine rağmen daha fazla çalışma gerekli olduğu kanısına varılmıştır (41).

Orlistat gastrointestinal lipaz inhibitörü olup obezite ve tip 2 diyabet tedavisinde kullanılmıştır. NASH hastalarında yapılan bir pilot çalışmada ultrasonografi ile değerlendirme sonucunda karaciğer yağlanmasında düşüş gözlenmiştir (42). Benzer

şekilde aminotransferazlarda ve histolojide de düzelme görülen vaka serileri vardır. Fakat diğer çalışmalarda çelişkili sonuçlar olup faydası kesin kanıtlanmamıştır.

Birkaç rapor omega 3 yağ asitlerinin NASH hastalarında faydalı olduğunu gösterse de daha fazla çalışma gerektiği kanısı mevcuttur (43).

Pentoksifilin, NASH patogeneğinde rolü olduğu bilinen TNF-alfa üretimini inhibe eden bir ajandır. Biyokimyasal parametreleri düzeltmedeki yararı pilot çalışmalarda gösterilmiştir. Fakat çoğu hasta özellikle bulantı yan etkisi nedeniyle çalışmaya devam edememiştir (44).

Epidemiyolojik kanıtlar, kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda fibrozis üzerine kafeinin koruyucu etkisini sürekli olarak ortaya koymuştur. Kesinlikle bir antifibrotik olmasa da, deneysel veriler, kafeinin etkilerinden biri olan adenosin blokajının fibrozis sınırlayabileceğini düşündürmektedir (45).

Silimarin (silybum marianum) deneysel karaciğer hasarında ümit vaat eden antifibrotik aktivite sergileyen ve özellikle kronik HCV hastalığı olan kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda reçetesiz bir madde olarak kullanılan deve dikeninin doğal bir bileşenidir. Silimarin, yapısına bağlı olarak, diğer üyeleri quercetin, baicalin ve baicalein içeren bir grup flavonoid bileşiğine aittir. Bu flavonoidler, antifibrojenik özellikleri nedeniyle dikkat çekmiştir. Silimarin bir antioksidandır ve sitoproteksiyon ve Kupffer hücre fonksiyonunun inhibisyonu yoluyla hepatik hasarı azaltabilir (46).

Özellikle NASH li hastalar için genel hasta yönetimi planlamasında kronik karaciğer hastalığı kapsamında serolojik immünite kanıtı olmayan hastalara Hepatit A virüsü ve Hepatit B virüsü aşılması yapılması önerilmektedir. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalar için ek aşılar, pnömokok aşısı ve genel popülasyona (örneğin, influenza, difteri, tetanoz) verilen standart immünizasyonları da içermektedir.

2.9. Sarkopeni Tanım

Sarkopeni kas kütlesi ve kas gücünün ilerleyici jeneralize kaybıdır. Latince “sarx (kas)” ve “penia (kayıp)” kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır. İlk kez 1931 yılında yaşlanma sonucu kas kütle ve kas gücü kaybı olarak gözlemlenmiş olmakla birlikte

sonrasında 1989 yılında Irwin Rosenberg tarafından bu bulguların tanımı sarkopeni olarak kullanılmıştır (47). Rosenberg sarkopeniyi ‘yaşlanmayla iskelet kas kütlesi ve boyutunda azalma’ olarak tanımlarken, klinik açıdan uygun tanımlama ise Baumgartner ve ark. tarafından ‘kas kütlesinin sağlıklı genç bireylerin kas kütlesi ortalamasının iki standart sapma altında olması’ şeklinde yapılmıştır (48). Her ne kadar hem Rosenberg hem de Baumgartner sarkopeni tanımlamasında kas gücü kaybına değinmeseler de kas gücünün kas kütlesine oranla yaşlılarda fonksiyonellik ile daha güçlü bir ilişkisi olduğu çalışmalarda ortaya konmuştur.

Daha sonraki çalışmalarda kas kitlesi ile major klinik sonlanım noktaları arasında anlamlı ilişki saptanamaması bu tanımlamanın sarkopeni gibi heterojen spektrumu olan bir hastalığı tanımlamada yetersiz kaldığını ortaya koymuştur. Bunun üzerine 2009 yılında birçok farklı kurumun üyelerinden (EUGMS, ESPEN, IANA, IAGG-ER) oluşan Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP) oluşturulmuştur. Bu grup sarkopeni tanımı, tanımlama kriterleri, hangi parametrelerin hangi değerleri ile kullanılması gerektiği ve sarkopeni ve ilişkili hastalıklar başlıkları altında tartışmışlar ve bir konsensus raporu yayımlamışlardır.

Bu rapora göre sarkopeni; iskelet kas kitlesi ve gücünün genel ve ilerleyici kaybı ve buna bağlı fiziksel disabilite, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz sonuçlara neden olma riskiyle karakterize bir sendromdur (11). EWGSOP sarkopeni tanısı için kas kitlesinin değerlendirilmesinin yanında kas fonksiyonelliğinin kas gücü veya kas performansından en az biri ile değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir. Bu gruba ek olarak diğer bazı gruplarda da [International Working Group on Sarcopenia (ISCCWG), Special Interest Groups (SIG)] sadece kas kitlesi yerine kas kalitesinin de (kas gücü ve fonksiyonelliği) kullanılması gerektiğini ve hatta kas kalitesinin kas kitlesinden bağımsız olarak sonlanım noktaları ile kuvvetli ilişkili içinde olduğunu göstermiştir (49).

Yaş ilerledikçe orantılı olarak sarkopeni sıklığı da artmaktadır. Sarkopeniye fiziksel inaktivite, mobilitede azalma, yavaş yürüme ve zayıf fiziksel dayanıklılık eşlik etmektedir (50). Fonksiyonel bağımsızlığın idame ettirilebilmesi için kas fonksiyonlarının idamesi şarttır. İskelet kası total vücut kütlesinin %45-55’ini oluşturmaktadır ve çoğunluğu alt ekstremitelerde lokalizedir. Kas kütlesi ve kas gücü ikinci ve dördüncü dekadlar arasında pik yapıp daha sonra azalmaya başlar. 40-80 yaş arasında toplam kas kütlesinin %30-50’si

kaybedilirken yıllık kayıp oranı 50 yaşından sonra %1-2, 60 yaş üzerinde ise %3'lere çıkmaktadır (50).

2.10. Sarkopeni Prevalansı

Sarkopeni tanımında ve ölçüm yöntem farklılıklarındaki eşik değerler arasında farklılıklar olması sebebiyle veriler oldukça çelişkilidir. Ayrıca sarkopeni prevalansı yaş, cinsiyet, ırk ve yaşam yeri (bakımevi, hastane, ev) açısından farklılık göstermektedir. Kas gücü ve fonksiyonunda kayıp oranı erkeklerde kadınlardan daha fazladır (51). Erişkin dönemde vücudun %60 lık kısmını oluşturan metabolik olarak aktif olan kas yapısının ileri yaşlarda kaybı, istenmeyen sonuçlar doğurmaktadır (52). ABD'de şu an için 3,6 milyon sarkopenili birey olduğu tahmin edilmektedir (53). Ülkemizde Bahat ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise bakımevinde yaşayan 157 yaşlı erkek incelenmiş ve sarkopeni prevalansı %85.4 çıkmıştır (51).

2.11. Sarkopeni Patofizyolojisi

Sarkopeni başlangıcı ve progresyonu ile ilgili olabilecek çeşitli mekanizmalar öne sürülmektedir. Bunlar protein sentezi, proteoliz, nöromusküler bütünlük ve kas yağ içeriği ile ilgili olabilir. Yaşa bağlı sarkopeninin patofizyolojisi anabolik hormonlarda azalma [testosteron, östrojen, büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)], miyofibrillerin apoptotik aktivitesinde artma, proinflamatuvar sitokinlerde artma [tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), interlekin (IL)-6] serbest radikal birikimine bağlı oksidatif stres artışı, mitokondri fonksiyonlarında ve α -motor nöronlarında kaybın rol aldığı ifade edilmektedir (54).

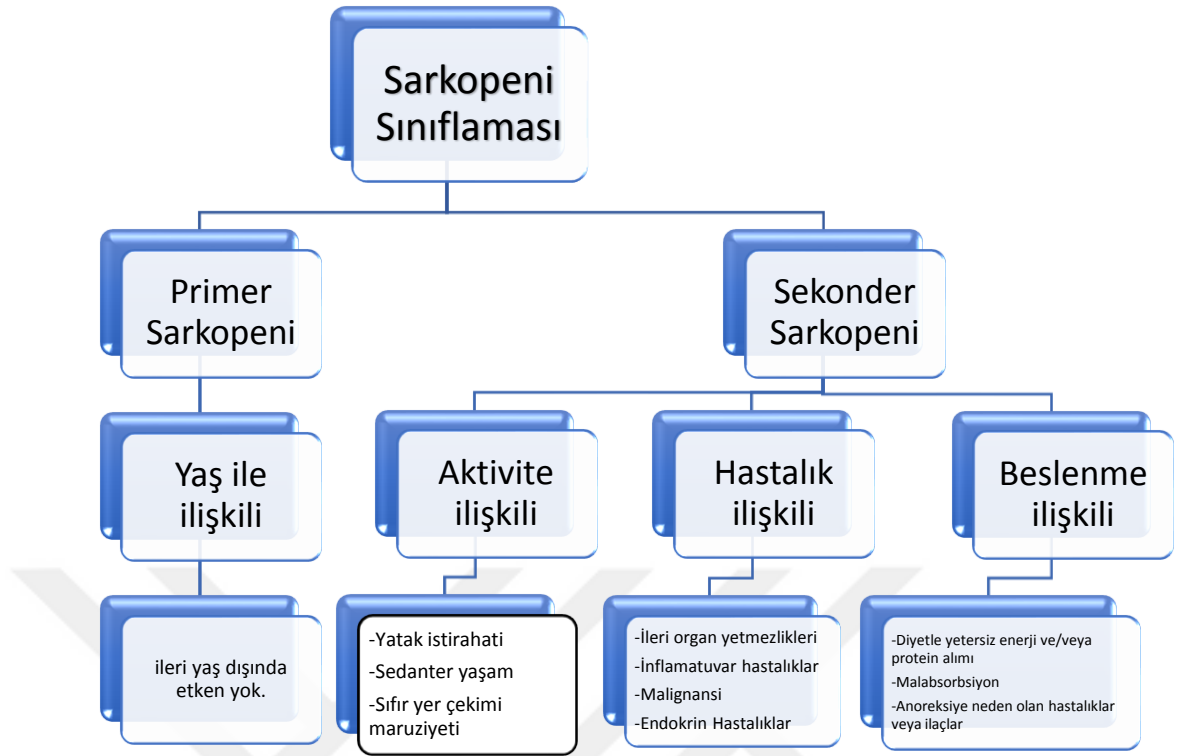
Histolojik olarak incelendiğinde kas kütlesinde kesitsel alanda azalma dikkat çekicidir. Kas dokusunun yağ ve bağ dokusu ile infiltrasyonu, motor üniteler ile tip 2 fibrillerin boyut ve sayısında azalma, internal nükleus ve fibrillerin akümüasyonu, miyofilament ve Z-hattında düzensizleşme, sarkoplazmik retikulum ve t-tübül sisteminde proliferasyon gözlenir.

Farklılaşmamış miyojenik progenitör hücrelere uydu hücre denilmekte olup yeni miyofibrillerin büyümesini desteklemek için proliferer olur ve farklılaşırlar. Bu hücrelerin sayısı özellikle 70 yaşından sonra azalmaya başlar. Uydu hücrelerin aktivasyonları, proliferasyonu ve hücre kökeni tayinleri çentik sinyalleme yolağı ile düzenlenir. Miyostatin primer olarak iskelet kasından eksprese edilen ve kas gelişimini inhibe eden düzenleyici bir faktördür. Yaşlanma ile birlikte büyüme hormonu seviyesinde azalma olurken buna karşın miyostatin seviyelerinde artış olmaktadır. Yaşlanma kas protein yıkımında artıştan ziyade kas protein sentezinde ve kalitesinde azalma ile ilişkilidir. Ayrıca kas içerisine yağ infiltrasyonu kas kalitesi ve gücünde azalma, performans kötüleşmesi, metabolik bozukluklar ve inflamatuvar belirteç düzeyinde artış ile ilişkilidir.

2.12. Sarkopeni Sınıflaması ve Evreleri

Birçok faktör sarkopeni gelişimine katkıda bulunmaktadır. İmmobilite/ sedanter yaşam, yaşlanma sürecinin kendisi, optimal diyetle yetersizlikler, kronik hastalıklar ve çok sayıda ilaç kullanımı bunlardan bazıları olarak sayılabilir (11). Bazı bireylerde, sarkopeni için net bir şekilde tek bir neden tanımlanabilirken bazen belirgin bir neden izole edilemeyebilir. Bu nedenle klinik pratikte yararlı olması adına sarkopeni primer ve sekonder olarak iki gruba ayrılmıştır. Primer sarkopeni diğer nedenler olmaksızın sadece yaşlanmaya bağlı olarak gelişir. Sekonder sarkopenide ise bir veya daha fazla neden vardır.

EWGSOP evreleme için sarkopeniyi 3 gruba ayırmıştır; presarkopeni, sakopeni ve ağır sarkopeni. Presarkopeni evresinde kas gücü ve fiziksel performans etkilenmemiştir ama kas kitlesi azalmıştır. Sarkopeni evresinde kas kitlesinde azalmayla birlikte kas gücü veya performans azalmıştır. Ağır sarkopenide ise 3 kriterde de yani kas kütlesi, kas gücü ve performansın hepsinde azalma vardır (11).



Şekil 2: Etiyolojiye göre sarkopeni sınıflaması

Sarkopeni risk faktörleri her geçen gün yapılan çalışmalar doğrultusunda sayıca artsa da başlıca bilinenler kategorize edildiğinde aşağıdaki gibidir.

- 1.Yapısal: Kadın cinsiyet, düşük doğum ağırlığı, genetik yatkınlık.
- 2.Yaşam tarzı: Malnutrisyon, düşük protein alımı, alkol, sigara, fiziksel inaktivite.
- 3.Yaşam koşulları: Yatak istirahati, immobilité, kondüsyon kaybı.
- 4.Kronik Hastalıklar: Kognitif bozukluk, duygudurum bozukluğu, diabetes mellitus, kalp yetmezliği, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, solunum yetmezliği, osteoartrit, kronik ağrı, obezite.
- 5.Yaşlanma süreci sonuçları:

A -Artmış kas döngüsü; katabolizan uyarıların artıp, anabolizan uyarıların azalması

B -Kas hücre yapısında azalma; apoptoz ve miyostatinde artma

C -Hormonal değişiklikler; testosteron, dehidropiyandrosteron, östrojen, büyüme hormonu, IGF-1 ve 1-25(OH) Vitamin D üretiminde azalma, insülin direnci ve tiroid fonksiyonlarında artış

D -Nöromusküler sistem değişiklikleri

E-Mitokondriyal disfonksiyon

2.13. Sarkopeni Tanısı

Sarkopeni tanısı için kas kütleline ve fonksiyon derecesine bakılmalıdır. Burada ölçülmesi gerekli parametreler kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performanstır.

Sarkopeni tanı kriterleri;

1.Kas kütleline azalma

2.Kas gücünde azalma

3.Fiziksel performansta azalma

EWGSOP; presarkopeni, sarkopeni ve ağır sarkopeni şeklinde bir evreleme yapmıştır. Buna göre presarkopenide sadece kas kütlesi azalmış, sarkopenide kas kütlesi ile birlikte kas gücü ya da fiziksel performans azalmış, ağır sarkopeni ise her üç kriteri içermektedir. Sarkopeni tanısı için kullanılan yöntemler tablo 6' da belirtilmiştir.

Tablo 2: Kas kütlesi, kas gücü ve kas performansı analizinde kullanılan testler

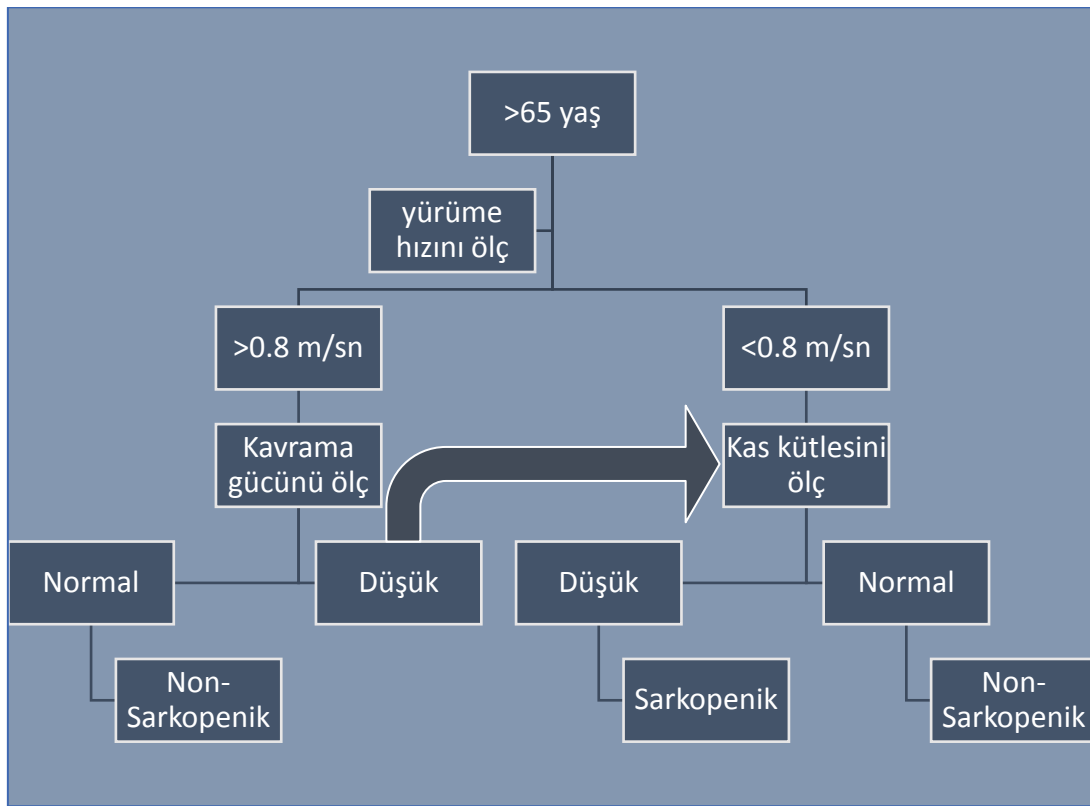
Yöntem	Klinik kullanıma uygun testler	Akademik kullanıma uygun testler
Kas Kütlesi	BIA	BT
	DEXA	MRI
	Antropometri	DEXA
		BIA
		Potasyum/yağsız ağırlık testi
Kas Gücü	El kavrama gücü testi	El kavrama gücü testi
		Diz fleksiyon/ekstansiyon
		Pik ekspiratuvar akım
Fiziksel Performans	KFBP	KFBP
	Yürüme hızı	Yürüme hızı
	Kalk ve yürü testi	Kalk ve yürü testi
		Merdiven tırmanma gücü testi

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

Hem klinik pratikte hem de klinik araştırmalarda sarkopenili bireylerin saptanabilmesi için EWGSOP bir algoritma geliştirmiştir (Şekil 2). Buna göre 65 yaş üstü bireylerde sarkopeni taraması için ilk önce yürüme hızına bakılmasını önermektedir. Eğer yürüme hızı>0.8m/sn ise el sıkma gücü testi ile ileri değerlendirme yapılması gerektiğini söyler. El

sıkma gücü de düşükse kas kitlesi ölçülmesini önermektedir. Yürüme hızı ≤ 0.8 m/sn ise direkt olarak kas kitlesi ölçümünü önermektedir (11).

Çalışmalarda tanımlanan cut-off değerler kullanılan tekniğe, referans çalışmalara göre farklılık göstermektedir. EWGSOP farklı populasyonların cut-off değerleri yerine o populasyonun genç erişkinlerin ortalamalarının 2 standart deviasyon (SD) altındaki değerlerin alınmasını önermektedir (11).



Şekil 3: EWGSOP' un önerdiği yaşlı hastalarda sarkopeniye yaklaşım algoritması

2.14. Tanı Kriterlerinin Değerlendirilmesi

2.14.1. Kas kütlesi değerlendirilme yöntemleri

Vücut kompozisyonunun belirlenmesinde doğrudan ve dolaylı ölçüm yöntemleri olmak üzere iki yaklaşım bulunmaktadır. Doğrudan yöntemler, insan ve hayvan

kadavralarını bir takım kimyasal işlemlerle dokularına ayırarak farklı dokuların miktarını belirleme temeline dayanmaktadır (57). Diğer tüm yöntemler dolaylı olmakla birlikte birçok vücut bileşeni ölçüm tekniğinin iki yönden dolaylı olduğu (doubly- indirect) bilinmektedir. Doğrudan yöntemler hayvan ve insan kadavralarının incelenmesi, dolaylı yöntemler ise laboratuvar yöntemleri ve saha yöntemleri olarak ikiye ayrılmaktadır (58). Laboratuvar yöntemleri; su altı tartma yöntemi, potasyum 40 yöntemi, dilüsyon yöntemleri, ultrasonografi, dual enerji X-ışını absorpsiyometri (DEXA) ve radyolojik tekniklerdir. Saha yöntemleri ise antropometrik ölçümler ve biyoelektrik impedans analizi (BIA) dir.

2.14.1.1. Görüntüleme teknikleri

Maliyet, temin edilebilirlik ve kolay kullanım durumlarına gözden geçirildikten sonra hangi tekniğin klinik kullanım veya araştırma için daha uygun olacağına karar verilmelidir. Kas kütlesi ölçümünde bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) en iyi bilgi sağlamasına rağmen yüksek maliyet ve BT'deki radyasyon maruziyeti nedeniyle araştırmalar dışında tercih edilmemektedir. MRI ile segmental ve total kas kitlesini değerlendirilebilmekte, kas içindeki yağ infiltrasyonu değerlendirilebildiği için kas kalitesi hakkında da yorum yapma imkanı sağlamaktadır. Dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) minimal radyasyon maruziyeti ile yağ, kas ve kemik mineral dokuyu ayırt edebilmektedir. Taşınabilir olmaması epidemiyolojik çalışmalarda kullanımını kısıtlar. Ultrason ile kas kütlesi ölçümü hakkındaki veriler az olmakla birlikte kullanım kolaylığı ve radyasyon maruziyetinin olmaması gibi özellikleri nedeniyle iyi bir ölçüm yöntemi olabilir. Ultrasonografik görüntüleme son zamanlarda kullanılan ve klinik olarak pratik bir yöntemdir.

DEXA oldukça uygun alternatif bir yöntem gibi durmaktadır; moleküler düzeyde vücut kompozisyonu tayininde kullanılan hızlı, kolay, noninvazif bir tekniktir (55). DEXA farklı enerji seviyelerine sahip 70 ve 140 keV' lik iki enerji seviyesinin dokulardaki soğurulma miktarı saptanır ve kemik ve yumuşak doku birbirinden ayrılır. DEXA ile üç kompartman modelinde yer alan yağ, kemik ve yağsız vücut kitlesi tayinleri tüm vücutta veya segmental olarak bir ekstremitede yapılabilir. DEXA ile yapılan vücut yağ tahmini ile su altı ölçümü ve dahi izotop seyreltmesi ile yapılan karşılaştırmalı bir

çaşışmada her iki yöntem arasında da vücut yağ kompozisyon yüzdeleri arasında benzer sonuçlar raporlanmıştır (56).

Bilgisayarlı tomografi, bir cismi vücuttan geçerken zayıflatılmış paralelleştirilmiş bir X ışını demetine maruz bırakır. Bu zayıflamalar incelenen dokuların fiziksel yoğunluğundaki farklılıklarla ilgilidir. Bu fiziksel etki, niceliksel olarak BT numarası olarak gösterilir ve havaya göre doku zayıflamasının bir ölçüsü olan Hounsfield Birimlerinde (HU) ifade edilir.

2.14.1.2. Biyoelektrik empedans analizi (BIA)

Vücut kompozisyonunu belirlemek için kullanılan referans metotlar zaman alıcı, zor ve maliyetlidir. Alternatif bir yöntem BİA'dır. BİA güvenli, hızlı, non-invaziv ve kısmen düşük maliyeti içermesi, etkili bir değerlendirme yöntemi olması nedeniyle kliniklerde, hastaların vücut kompozisyonlarının değerlendirilmesinde sık kullanılan bir yöntemdir. Yağ volümünü ve yağsız vücut kütesini tahmini olarak ölçer. Ucuz, portable ve kolay yapılabilmesi nedeniyle hem ambulator hem de yatan hastalar için uygun görünmektedir. Yıllardır kullanılmakta olup diğer görüntüleme teknikleri ile korele görölmektedir. Bu nedenle BIA, DEXA'ya iyi bir alternatif olarak klinik ve akademik kullanımda yerini almıştır.

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

kompozisyonu ile ilişkilidir (59). Empedansın hesaplanması, uygulanan akımın derecesine bağlıdır.

BIA; ucuz, hızlı, rahatsızlık vermeyen bir yöntemdir. El ve ayak bileğine yerleştirilen elektrotlar vasıtası ile verilen elektrik akımı ile dokuların rezistansı ve reaktansı belirlenir. Empedans dokunun elektrik akımına gösterdiği dirençtir ve iletkenlikle ters orantılıdır. Elektrolitten zengin sıvılar elektrik akımı için, yağ ve kemik dokusundaki minerallere göre daha fazla direnç oluştururlar (60). 50 kHz gibi yüksek akımlar hücre membranlarını geçerek tüm vücut suyunun miktarını verirken, 1 kHz gibi düşük akımlar hücre membranını geçemez ve sadece ekstraselüler sıvı miktarını verirler. Elde edilen empedans değerinin sabit denklemlerde yerine konması ile; vücut yağ yüzdesi ve yağ miktarı (FM kg-%), yağsız vücut kitlesi ve yüzdesi (FFM ve LBM kg- %), vücut su miktarı ve yüzdesi [Total (TBW), ekstrasellüler (ECW) ve intrasellüler (ICW)] gibi vücut bileşenleri hesaplanmaktadır (61). Ucuz olması ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle hem ambulator hem de yatan hastalar için uygun gibi görünmektedir (11). Standart koşullarda BIA çalışmaları 10 yıldan uzun süredir mevcut olup, BIA sonuçları MRI sonuçları ile korelasyon göstermektedir (11). Bu nedenle BIA, DEXA'ya iyi bir alternatif gibi gözükmemektedir (62).

2.14.1.3. Total veya parsiyel vücut potasyumu/ Yağsız yumuşak doku oranı

İskelet kası total vücut potasyumunun %50'den fazlasını içermektedir. Bu nedenle iskelet kasının tahmini için total vücut potasyum miktarı klasik bir metod olabilir. Koldan ölçülen parsiyel potasyum miktarı güvenilir ve ucuzdur, alternatif bir yöntem olabilir. Fakat potasyum ölçümleri ile iskelet kası tahmini için klasik bir yöntem olsa da rutin olarak kullanılmamaktadır (11).

2.14.1.4. Antropometrik ölçümler

Üst orta kol çevresi (MAC) ölçümleri ve deri kıvrım kalınlığı kas kitlesini tahmini için kullanılmaktadır. Baldır çevresi kas kitlesi ile pozitif yönde korele bulunmuştur. Baldır çevresinin 31 cm'nin altında olması engellilik durumu ile korele bulunmuştur (63). Fakat

yaşa bağılı oluşan yağ depozitleri ve cilt elastisitesinin kaybı yaşlılarda tahmini zorlaştırabilir. Antropometrik ölçümler aynı zamanda ölçümü yapan kişiye de çok bağlıdır ve ölçüm hataları olabilir. Bu nedenle sarkopeninin rutin tanısı için önerilmemektedir (11).

2.14.2. Kas gücü değerlendirme yöntemleri

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

2.14.2.1. El sıkma gücü testi

İzometrik el sıkma gücü testi alt ekstremitel kas gücü, diz ekstansiyon kuvveti, baldır kesitsel kas alanı ile kuvvetli derecede koreledir. Düşük el sıkma gücünün düşük kas kitlesine göre bozulmuş mobilite ve istenmeyen klinik sonuçlar ile daha iyi korele olduğu gösterilmiştir. Pratikte aynı zamanda bazal el sıkma gücü ile günlük yaşam aktivitelerinde bağımlı olma arasında lineer bir ilişki bulunmuştur (64). Bu yüzden el sıkma gücü ölçümü kas gücünü değerlendirmek için iyi ve basit bir yöntemdir (11).

Tablo 3. CHS Kriterleri: Her iki cinsten vücut kitle indeksine göre tanımlanan el sıkma kuvveti sınır değerleri

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

2.14.2.2. Diz fleksiyon-ekstansiyon teknikleri

Kas gücü izometrik ve izokinetik olarak ölçülebilir. Kırılgan yaşlılar için bile uygulanabilmekle beraber yaşlı hastaların değerlendirilmesi için ek data'lara ihtiyaç vardır (65). Araştırmalar için kullanılabilir fakat özel araç ve eğitim gerektirmesi nedeniyle klinik pratikte kullanımı kısıtlıdır (11).

2.14.2.3. Pik ekspiratuvar akım

Akciğer hastalığı olmayanlarda pik ekspiratuvar akım solunum kaslarının gücü tarafından belirlenmektedir. Ucuz, kolay uygulanabilen ve prognostik değeri olan bir tekniktir fakat sarkopenide kullanımı ile ilgili araştırmalar kısıtlıdır (66). Şu an için kas kuvvetinin değerlendirilmesinde tek başına önerilmemektedir (11).

2.14.3. Fiziksel performans değerlendirilme yöntemleri

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

2.14.3.1. Kısa fiziksel performans bataryası (KFPB)

Denge, yürüme, güç ve enduransı ölçmektedir. Kırılgan yaşlılarda yapılan klinik çalışmalarda fonksiyonel sonuçların ölçümü için kullanılması önerilmektedir. Fiziksel performansın değerlendirilmesinde hem klinik pratikte hem de araştırmalar için KFPB uygun bir testtir (11).

2.14.3.2. Genel yürüme hızı

Yapılan çalışmalarda bacak gücü ile genel yürüme hızı arasında lineer olmayan bir ilişki bulunmuştur (67). Özellikle 6 metrelik yürüme hızı testinin ciddi mobilite kısıtlanması ve mortalite gibi sonuçlar için prediktör olduğu düşünülmektedir (68). Hem klinik pratikte hem de araştırmalar için tek başına kullanılabilir (11).

2.14.3.3. Zamanlı kalk ve yürü testi

Özellikle dinamik dengenin değerlendirilmesinde önemli bir testtir. Hem geriatrik değerlendirmede hem de performans ölçümünde kullanılabilir (11).

2.14.3.4. Merdiven tırmanma gücü testi

Bacak gücü yetersizliklerinin değerlendirilmesi için daha çok araştırma amaçlı kullanılmaktadır. Kas kitlesinin, kas gücünün ve fiziksel performansın değerlendirilmesi için kullanılan yöntemler tablo 6’ da belirtilmiştir (11).

2.14.4. Tanı metotlarının analizleri

Çalışmalarda sarkopeni tanısında ve değerlendirilmesinde kullanılan metotlar, cut-offlar farklılık göstermektedir bunların çok bilinen ve kabul görmüş olanları aşağıda açıklandığı gibidir.

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

bağımlılık ile anlamlı düzeyde ilişkili saptanmıştır. Bu çalışmada kullanılan metotta ASM'nin DEXA veya BIA ile ölçülmesi gerekmektedir (69).

Janssen ve ark. nin yaptığı ≥ 18 yaş, 14818 hastanın alındığı (bunların 4405'ü 60 yaş üzerinde) kesitsel çalışmada BIA ölçümü ile iskelet kas kitlesini hesaplamışlardır. İskelet kas kitlesi (kg) = $[(\text{boy}^2/\text{BIA rezistans sonucu} \times 0.401) + (\text{cinsiyet} \times 3.825) + (\text{yaş} \times -0.071)] + 5.102$ olarak hesaplanmış. Boy cm, rezistans ohm, cinsiyet erkek=1, kadın=0, yaş yıl olarak değerlendirilerek hesaplanmış. Daha sonra SMI = $[(\text{iskelet kas kitlesi}/\text{vücut kitlesi}) \times 100]$ hesaplanarak 18-39 yaş arası genç erişkin populasyonun SMI ortalamasının 1 SD altını sınıf 1 sarkopeni (ılımlı sarkopeni), 2 SD altını sınıf 2 sarkopeni (ciddi sarkopeni) olarak tarif etmişlerdir. SMI için cut-off değerler erkekler için $\geq 10.76 \text{ kg/m}^2$ normal, 8.51-10.75 kg/m^2 arası ılımlı sarkopeni, ≤ 8.50 ciddi sarkopeni, kadınlar için $\geq 6.76 \text{ kg/m}^2$ normal, 5.76-6.75 kg/m^2 ılımlı sarkopeni, $\leq 5.75 \text{ kg/m}^2$ ciddi sarkopeni olarak saptanmıştır, bu cut-off değerleri Delmonico ve ark.'nın yaptığı çalışmada kullanılmıştır (70). Bu çalışmaya göre 60 yaş üzeri Amerikan kadın ve erkeklerde sırasıyla sınıf 1 sarkopeninin %59 ve %45, sınıf 2 sarkopeninin ise %10 ve %7 olduğu saptanmış ayrıca normal SMI olanlara göre sınıf 2 sarkopenik olan erkeklerin 2 kat, kadınların ise 3 kat fonksiyonelliklerinin bozuk olduğunu saptamışlardır (70).

Newman ve ark. yaşları 70-79 arasında, %52'sinin kadın %41'inin siyah olduğu 2984 bireyin alındığı gözlemsel kohort çalışmalarında, DEXA kullanmışlar ve sarkopeniyi appendiküler yağsız kitlenin vücut boyutuna göre düzeltilmesiyle yani apendiküler yağsız kitlenin boyun karesine bölünmesiyle (ALM/boy²) hesaplamışlardır. 20 persentilin altını cut-off alan araştırmacılar sonuçta erkeklerde sarkopeninin sigara, düşük sağlık durumu, düşük aktivite düzeyi ve bozulmuş alt ekstremitte fonksiyonlarıyla, bayanlarda ise boy ve yağ kitlesinin bozulmuş alt ekstremitte fonksiyonları ile daha kuvvetli ilişkili olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak bayanlarda, aşırı kilolularda ve obezlerde sarkopeni değerlendirilirken yağ kitlesinde göz önünde bulundurulması önerisinde bulunmuşlardır (71).

Norman ve ark. Ortalama yaşları 63.1 olan 363 bireyle BIA ile kas fonksiyonlarının ilişkisini araştırmışlardır, BIA ile ölçülen rezistan ve reaktans boyu (sırasıyla R/H ve Xc/H) göre normalize ettikten sonra el sıkma kuvveti ile ilişkisine bakmışlardır. Buna göre

R/H el sıkma kuvveti ile negatif yönde X_c/H ise el sıkma kuvveti ile pozitif yönde yaş, cinsiyet gibi diğer faktörlerden bağımsız olarak ilişkili saptamışlardır ve çalışma sonucunda el sıkma kuvveti ölçümü yapamayacak hastalar için BIA ile kas fonksiyonlarının ölçümünün klinik olarak anlamlı olacağını belirtmişlerdir (72).

Krause ve ark.'nın 2012 yılında yaptıkları çalışmada kas kitlesini pletismografi ile ölçtükleri yağsız kitle indeksine (FFMI) göre, kas gücünde el sıkma kuvvet ölçününe göre değerlendirmişler. FFMI, yağsız kitlenin (FM) boyun karesine bölünmesiyle hesaplanmıştır. FFMI değeri genç erişkin grubun ortalamasının 2 SD altı olanlar sarkopenik olarak kabul edilmiş ve buna göre erkeklerin %54.5'i, kadınların %36.3'ü sarkopenik olduğu raporlanmıştır. Ayrıca FFMI ile bel çevresi ve maksimum el sıkma kuvveti arasında anlamlı ve orta düzeyde korelasyon olduğunu raporlamışlardır (73). FFM'in kullanıldığı başka bir çalışmada Castillo ve ark. BIA ile FFM ölçümü yapmış ve yine genç erişkin popülasyonun 2 SD altını cut-off almışlardır. Kas gücünü el sıkma kuvveti ile değerlendirmişlerdir. Her ikisine göre sarkopeni tanısı koymuşlardır. Buna göre 70- 75 yaş arasında sarkopeni prevalansı erkeklerde %4, kadınlarda %3 iken 85 yaş ve üzerinde bu oranların erkeklerde %16, kadınlarda %13'lere ulaştığı görülmüştür (74).

Chien ve ark.'nın yaptığı BIA ve MRI ile ölçülen SM indekslerini karşılaştırdıkları çalışmada her iki yöntemle ölçülen SM değerleri arasında istatistiksel fark olmadığı ve BIA'nın SM değerlendirilmesinde uygun olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada hastaların kas kitleleri hem SM/SMI hemde FFM/FFMI ile değerlendirilmiş ve genç erişkin popülasyonun 2 SD altı düşük kabul edilmiştir. SMI ile değerlendirildiğinde sarkopeni prevalansının erkeklerde %23.6 kadınlarda %18.6 olduğu ve SMI kullanıldığında sarkopeni prevalansının FFMI kullanılmasına göre daha yüksek saptandığı belirtilmiştir (75).

Bahat ve ark.'nın huzurevinde kalan yaşlı erkeklerde yaptıkları çalışmada yine BIA ile ölçülen FFM ölçülerek FFMI hesaplanmıştır. Bu çalışmada huzurevinde kalan yaşlı hastalarda sarkopeni prevalansı %85.4 saptanmıştır (76).

2.15. Sarkopeni Mekanizmaları

Bazı kaynaklarda 4. dekattan itibaren bazılarında ise 55 yaş sonrası kas erozyonunun başladığı belirtilmektedir (77). Toplam azalma 20 yaşında 80 yaşına kadar %40-50'lere ulaşmaktadır. Sarkopeninin öncelikle kas liflerininindeki, özellikle tip 2 liflerde atrofi ve kayıba bağlı olduğu düşünülmektedir. Tip2 liflerde kayıp sonucu kas enduransını ve gücünü korumak için tip 1 lif yoğunluğunda relatif olarak artma görülür. Biyokimyasal olarak kas yapısı, fonksiyonelliği ve kompozisyonu kas protein döngüsü ile düzenlenir. Yaşlanma ile kas protein kaybı sonucu bu denge negatif yöne kaymaktadır. Yaşlanma ile farklı kas fraksiyonlarında değişik oranlarda etkilenme olmakta, özellikle miyofibriller ve mitokondriyal fraksiyonlar orta yaştan itibaren etkilenmektedir. Beslenme sırası ve sonrası absorpsiyon problemleri sonucu da protein sentezi etkilenmektedir. Spinal alfa motor nöron kaybına neden olan nörodejeneratif durumlar, insülin, büyüme hormonu (GH) ve seks hormonları gibi anabolik hormonların disregülasyonu ve sitokin üretimi, inflamatuvar olaylara yanıtta değişiklikler, yetersiz besin alınımları ve sedanter yaşam gibi diğer faktörlerde yaşlanma sürecinde kas kaybına katkı sağlamaktadırlar (78).

2.15.1. Nöromuskuler yaşlanma

Yaşlanma ile ilerleyici ve geri dönüşümsüz olarak nöron kaybı olmaktadır. Yaşlanma ile kas liflerini birbirine bağlayan motor birimlerde kayıp olmaktadır. Bu kayıp belli bir düzeyin üzerinde olduğunda etkinliği azalmakta ve bu da yaşlılarda motor duyarlılığın ve koordinasyonun azalmasına sonuçta tremor ve yorgunluk gibi belirtilere neden olmaktadır. Çalışmalar motor birimlerin yaklaşık 60 yaşlarına kadar korunduğunu sonra dramatik bir kaybın olduğunu desteklemektedir (79). Motor nöronlar hareketin başlatılabilmesi için kastan beyine sinyal gönderilmesinden sorumludurlar. Motor birim ise motor nöron ve bu nöron tarafından innerve edilen kas liflerinden oluşmaktadır. Bu kasların motor nöron tarafından innerve edilen lif sayıları o kasın fonksiyonlarına bağlıdır. Örneğin göz kaslarında motor nöron daha az kas lifini innerve ederken quadriceps kası gibi daha güçlü bir hareket gereken durumlarda çok daha fazla lifi innerve etmesi gerekmektedir (80). Kas liflerinin kaybı motor nöron kaybı ile birlikte başlar. Spinal kordun ön boynuzunda aynı zamanda periferik aksonlarda olan yaşlanma ile morfolojik değişiklikler yaşlılarda kas

atrofisinden sorumludur. Yaşlanma ile motor birim ve kas lifleri denerve olduğu için motor nöron zamanla ölür. Bu denervasyon sonucu kas lifleri önce atrofiye olur ve sonra zamanla kas lifleri de ölür. Bunun sonucunda kas kitlesi de azalır. Motor nöron öldükten sonra hemen lateralindeki yavaş kasılma sağlayan motor nöronlar kası atrofiden korumak için kas liflerini tekrar innerve etmeye çalışır. Buna ‘motor birimin yeniden yapılanması’ denir. Yavaş kasılma sağlayan motor nöronların yeniden yapılanması ile oluşturulan hareket hızlılara göre daha az kontraksiyon ve güç oluştururken hareketin kontrol edilmesi de zorlaşır (81). Yaşın ilerlemesi sonucu hareketlerde oluşan denge ve hız problemlerinin sebebi bu yolla açıklanabilir.

İskelet kası iki tip kas lifi içermektedir. Yüksek glikolitik potansiyeli, düşük oksidatif kapasitesi ve tip 1 liflere göre daha hızlı yanıt verme kapasitesi olan tip 2 lifler vardır. Tip 1 lifler yorgunluk-direnç lifleri olarak bilinir ve kapiller, mitokondri yoğunlukları ve miyoglobin içerikleri yüksektir. Birçok kas her iki kas lif tipini de içerirken postural kaslar sadece tip 1 lifleri içermektedirler. Yavaş, düşük yoğunluklu aktivitede gücün çoğu tip 1 liflerden, yüksek yoğunluklu aktivitelerde hem tip 1 hem tip 2 liflerden sağlanır. Yaşlanma ile atrofi daha çok tip 2 liflerde olmaktadır. Tip 2 liflerdeki kayıp daha erken olup asıl 70’li yaşlarda başlamaktadır (82).

Kas kontraksiyonu mitokondride üretilen ATP’ye bağımlıdır. Yaşlanma ile mitokondriyal DNA içeriği ve protein sentezi azalması mitokondriyal proteinlerin azalmasına neden olur. Proteinlerin miktarında azalma olurken ilaveten aktiviteleri de azalmaktadır. Bunun sonucunda kas kontraksiyonu için gerekli oksidatif kapasitede ve ATP aktivitesinde %50 oranında azalmaya neden olur ve buda yaşlanmayla ilişkili aerobik kapasitenin azalmasına etki eder. Yaşlanma ile oluşan mitokondriyal DNA içeriği, protein sentezi ve protein aktivitesindeki azalma; serbest radikal oluşumu ve oksidatif hasar sonucu ortaya çıkıyor olabilir (83). Oksidatif hasar kas hücrelerinin hem nükleer hem mitokondriyal DNA’larına zarar verir. Nükleer DNA’da oluşan zarar hızlıca tamir edilirken, mitokondriyal DNA’da oluşan hasar kolay tamir edilemez (84). Bu hasar mitokondriyal DNA’da uzun süre içinde birikerek oluşur ve fonksiyonel mitokondriyal miktarını azaltmaktadır.

2.15.2. Yaşla ilişkili olarak hormon düzeylerinde ve duyarlılıklarında değişimler

Yaşlanma ile özellikle GH, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1, kortikosteroidler, androjenler, östrojenler ve insülin gibi hormonların salgılanmalarında ve dahi duyarlılıklarında değişiklikler olmaktadır. Bu hormonlar protein sentezini anabolik ve katabolik olarak etkileyebilirler. Yaşlı bireylerde GH ve IGF-1 düzeylerinin azalması ile visceral yağ miktarı artmakta, yağsız kuru ağırlık ve kemik yoğunluğu azalmaktadır. Bu GH enjeksiyonlarının tedavi olarak düşünülebileceğini desteklese de çalışmalarda kas kitlesinde artmalar görülmesine rağmen kas gücünde artma saptanamamıştır (85). Vücut kompozisyonlarındaki benzer değişiklik hiperkortizolizmi olan hastalarda saptanması üzerine kortizol/GH oranının vücut kompozisyonlarını belirlemede önemli bir faktör olduğu öne sürülmüştür (86). Yaşlanma ile erkeklerde akşam kortizol seviyesi yükselmekte fakat hipotalamik-hipofiz-adrenal kas sensitivitesinde de değişiklikler olmakta ve esnekliği azalmaktadır. Bunun sonucunda yaşlanma ile birçok doku artmış glukokortikoid maruziyetine uğramaktadır.

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

İnsülin direnci ile yaşla ilişkili kas kaybı arasında da ilişki olduğu öne sürülmektedir. Bunun nedeni ise yaşlanma ile intramiyoselüler yağ dokusunun arttığı ve insülin direncine neden olduğu düşünülmektedir. İnsülin sinyal yolunda bozulma ya da insülin ilişkili kas kan akımında bozulma sonucu insülin yanıtında azaldığı gösterilmiştir (87).

2.15.2.1. İnsülin

İnsülin aktivitesi yaşlanma sürecinde esas olarak glukoz alımı ve kullanımı için gereklidir. Çalışmalarda öglisemik ve öaminoasidemik durumlarda insüline yanıt olarak minimal bir protein disregulasyonu olmaktadır. İnsülin yaşlı sağlıklılarda protein degradasyonunun inhibisyonunu azaltmakta, bunu yemek sonrası arttırmaktadır (88).

2.15.2.2. GH ve IGF

Yaşlanma ile dolaşımdaki GH seviyesi ve karaciğerde GH sinyal yolu ile stimule edilen IGF-1 düzeyi azalmaktadır. Buna ek olarak yaşlı kaslarda GH'nun lokal üretiminde azalma olduğu için IGF-1 m-RNA düzeyi de azalmaktadır (89). IGF-1 protein sentezinin arttırılması, miyofibroblast proliferasyonunun ve diferansiyasyonunun arttırılması ve tekrar innerve edilen kas liflerinin arttırılması gibi birçok anabolik etkisi vardır. Düşük IGF-1 düzeyleri sağlıklı ve kırılğan yaşlı kadınlarda zayıf diz ekstensor gücü ve yavaş yürüme hızı ile ilişkilidir (90). Yaşlı sağlıklı bireylere rekombinan GH verildiğinde IGF-1 düzeylerinin arttığı ve total yağsız kuru ağırlık, kas kitlesi ve kas gücünün de arttığı raporlanmıştır (85). GH ile yağsız kuru ağırlık artarken buna kas gücü artımı eşlik etmemiştir bu yüzden GH ile protein sentezinin mi yoksa visseral kompartmandaki kuru ağırlığın mı arttığı net değildir (92). Lange ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 12 hafta GH uygulanması sonrası izokinetik quadriceps kas gücü, kesitsel alan ve lif yapısında değişim olmadığını miyozin hafif zincirinin arttığı saptanmıştır (92). Ek olarak 60 yaş ve üzeri erkek ve kadınlarda GH enjeksiyonundan 10 saat sonra iskelet kası biopsi örneklerinde IGF-1 m-RNA düzeylerinde artma olmadığı saptanmıştır (93). Bu datalar yaşlılarda GH'nun etkinliği için IGF-1 m-RNA'nın artması gerektiği hipotezini desteklememektedir.

GH uygulanmasının karpal tünel sendromu gibi istenmeyen yan etkilerinden kurtulmak için yaşlılarda GH salgılanma paternine etki edecek GH salgılatıcı hormon (GHRH) uygulanan çalışmalar dizayn edilmiştir. 4 ay GHRH enjeksiyonları ile noktürnal GH seviyesi arttırılması ile IGF-1 düzeyinin arttığı ve plaseboya göre bu hastaların yağsız kuru ağırlıklarının ve nitrojen dengelerinin iyileştiği saptanmış (94). Başka bir çalışmada 6 hafta uygulama ile yağsız kuru kitlede değişiklik olmadan kas gücü ve enduransında artma olduğu saptanmıştır (95). İki çalışmada da GHRH ile belirli bir yan etki görülmediği ama daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir.

Araştırmacılar GH'nun yan etkilerinden kaçınmak için IGF-1 replasmanının etkilerini de test etmişler. Farelerde kasta lokal olarak IGF-1 over ekspresyonu sağlanmasıyla yaşla ilişkili kas kitle ve güç azalmasından korunduğu belirtilmiş (96).

2.15.2.3. Testosteron

Erkeklerde 25 ile 75 yaşları arası serbest testosteron seviyesi yaklaşık %40 düşmektedir. Dolaşımdaki testosteron düzeyi yaşlı sağlıklı bireylerde kas gücü ve miyozin hafif zincir sentez oranı ile korele olduğu saptanmıştır (97). Yaşlı erkeklere tedavi verildiğinde testosteron seviyelerinin gençlere yakın düzeyde arttığı 3 ay sonra anlamlı olarak yağsız kuru kitle ve kas güçlerinin arttığı belirtilmiştir. Bir yıl boyunca haftada iki kez 200 mg testosteron verilerek yapılan çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada bilateral el sıkma kuvvetlerinin arttığı belirtilmiştir (98).

Çalışmalar sonucu testosteron seviyesi düşük olan erkeklerde fizyolojik testosteron replasmanı ile kas kitlesi ve gücü artmaktadır. Yaşlı erkelerde testosteron tedavisi ile düşmeler ve kırıklar azalabilirken, hayat kalitesi artabilmektedir (99).

2.15.3. İnflamasyon

Proinflatuar sitokinler protein sentezini azaltarak ve miyofibriller protein degradasyonunu arttırarak kas kaybına neden olmaktadır (100). IL-6 protein döngüsünde katabolik rol oynayan sitokindir (101). TNF- α indirekt olarak insülin kas protein sentezi arttırımı ve proteolizi azaltıcı etkisini inhibe etmektedir (102). Bugün birçok inflamatuvar faktörün kas üzerine buna benzer etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Leptin verilmesi iskelet kasında miyofibriller protein sentez oranını azaltabilmektedir (103).

Yaşlanmayla oluşan kas kaybı ile kilo kaybı olmamakta çünkü bunun yerine yağ birikimi olmaktadır. Yaşlanmayla oluşan abdominal yağ doku artımı sonucu oluşan düşük düzeydeki inflamasyon sonucu kas protein metabolizması ve fonksiyonları etkilenebilmektedir. Aslında yaşlanma ile kanda TNF- α , IL-6, IL-1 reseptör antagonisti, çözünen TNF reseptörü, CRP ve nötrofil sayısı gibi akut faz reaktanları seviyeleri artmaktadır. Yaşlanma ile oluşan kronik düşük düzey inflamasyon yaşlıların birçoğunu etkileyen sarkopeni, osteoporoz, ateroskleroz, immun fonksiyonlarda azalma ve insulin rezistansında artma ile ilişkili patolojik bir fenomendir.

2.15.4. Oksidatif stres

Yaşlanma ile reaktif oksijen ürünlerine maruziyetin artması sonucu biyomoleküller oksidatif hasara uğramakta ve buna bağlı olarak kas kitlesi ve gücü azalmaktadır. Birçok çalışmada oksidatif stresin artması sonucu kas kaybı olduğu iyi bir şekilde dokumante edilmiştir fakat oksidatif stresin değişik durumlardaki doğal seyri ve in-vivo birleşenlerinin etkileşimi çok iyi bilinmemektedir (104). Geri dönüşümsüz biçimde oksidasyona uğrayan protein ve lipidler gibi makromoleküllerin birikimi sonucu oluşan lipofuksin yaşlanan dokuları gösteren klasik bir belirteçtir. Reaktif oksijen radikallerinin diğer formları bazı proteinlerin reversible olarak oksidasyonuna neden olmakta bu da birçok proteinin fonksiyonlarını module etmektedir (sinyal yollarında protein sentezinin düzenlenmesi ve degradasyonu, kas kontraksiyonu gibi). Farklı durumlarda farklı oksijen radikalleri görev aldığı için sarkopenik hastalarda hangilerinin arttığını bilmek terapötik ilaç veya destek tedavi seçiminde çok önemlidir (104).

2.15.5. İskelet kasının beslenmeye verdiği bozulmuş anabolik cevap

Yaşlılarda kas kaybı hem yaşlıların yetersiz beslenmeleri hem de iskelet kasının esansiyel aminoasitler gibi alınan nutrientlere bozulmuş adaptasyonu sonucu ortaya çıkabilir. Volpi ve ark. 'nın yaptığı çalışmada femoral katater ile hastalara karışık aminoasit suspansiyonu verildiğinde ve sonuçta quadriceps kası biopsi ile değerlendirildiğinde hastalarda yaştan bağımsız olarak kasa geçen aminoasit miktarında, kas protein sentezinin ve amino asit transportunda artma olduğu rapor edilmiştir. Yazarlar yaşlılarda kas kitlesinin azalmasına rağmen yüksek aminoasit alımı sonrası kas protein anabolizmasının stimüle edilebileceğini belirtmişlerdir (105). Aynı sonuç, oral olarak yüksek doz aminoasit karışımı alındığında da görülmüştür (106). Bu çalışmalar ışığında kas protein anabolizmasının hem gençlerde hem de yaşlılarda stimüle edilebileceği desteklenmiştir. Ayrıca sağlıklı yaşlılarda dengelenmiş aminoasit ya da esansiyel aminoasitlerin oral alımı sonrası kas protein sentezinin benzer oranda arttığı görülmüştür (107). Bu yüzden yaşlılarda esansiyel olmayan aminoasitler kas protein anabolizmasını stimüle etmek için gerekli değil gibi görünmekte, özellikle aminoasit alımı yaşlılarda kasın nutrientlere verdiği cevapta gençlerden daha önemlidir. Diyet proteinin miktarı ve kalitesi yanında

buna yeterli enerji alınımının da eklenmesi daha da önemlidir. Aslında verilen oral aminoasit karışımının yanına glukoz da eklendiğinde amino asit transportu artmakta ve kas protein yıkımı azalmaktadır (108).

2.15.6. İskelet kasındaki anabolik rezistansa karşılık protein alımı ve diyet proteinlerinin kalitesi

Rand ve ark.'nın yaptığı metaanalizde erişkin erkek ve kadınlarda tüm yaşlarda ortalama gerekli diyet protein miktarının 0.66 g/kg/gün olduğu, bunun 0.83 g/kg/güne kadar güvenle önerilebileceği belirtilmiştir (109). Bununla beraber yaşlanma ile vücut kompozisyonları özellikle de kas kitlesinde değişim olduğu için gençler ve yaşlıların protein ve aminoasit gereksinimleri arasında farklılıklar olması gerekmektedir. Nitrojen dengesi ölçümüne dayanan çalışmalarda yaşlılarda protein gereksiniminin arttığı saptanmıştır, bunun da ortalama 0.89 g/kg/gün olduğu hesaplanmıştır (110). Çalışmalarda kullanılan yöntemler farklı olduğu için yaşlı popülasyonda protein alımı önerileri hala tartışmalıdır.

Farklı tip diyet proteinlerinin protein metabolizmasına etkileri de aynı değildir. Yaşlı bayanlara 3 farklı protein kaynağının verildiği ve sonra protein metabolizmalarının incelendiği bir çalışmada; ilk diyet tipi yarısı hayvansal yarısı bitkisel proteinlerden, 2. diyet tipi 1/3 bitkisel, 2/3 hayvansal proteinden, 3. diyet tipinde ise 1/3 hayvansal, 2/3 bitkisel proteinden oluşan diyet verilmiş. Sonuçta nitrojen dengeleri arasında anlamlı fark saptanmasa da protein yıkımının engellenmesinde bitkisel proteinin et ile kıyaslandığında aynı oranda olmadığı görülmüştür. Bu çalışma yaşlılarda yüksek kaliteli protein alınımının önemli olduğunu göstermektedir (111).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar yaşlılarda iskelet kasının aminoasit duyarlılığında azalma olduğu mekanizmasını desteklemektedir (112). Dallı zincirli aminoasit aktivasyonundaki defekt bu değişimden sorumlu olabilir. Sonuç olarak anabolik sinyale kas protein sentezindeki değişen yanıt, dallı zincirli aminoasit alınabilmesinin sağlanması için bir nutrisyonel strateji olabilir. Kas anabolizması için diyetle esansiyel aminoasit alımı

çok önemlidir. Örneğin in-vivo ve in-vitro yüksek doz lösin uygulanması yaşlı kemirgenlerde kas protein yapımını stimule etmektedir (113).

2.15.7. Günlük protein beslenme paterni

Günlük protein dağılımı protein anabolizmasının daha iyi olmasına etki edebilmektedir. Arnal ve ark.'nın yaptığı çalışmada gün içinde beslenmenin proteinden zengin veya fakir olması yaşlılarda protein retansiyonunu iyileştirebiliyor olduğunu göstermiştir. Protein alımının gün içinde 4 öğün şeklinde ve 12 saatten daha uzun süreye yayılmış şekli ve gün ortasında günlük protein alımının %80'i bir öğünde verilmesi şekliyle karşılaştırılmış olan bir çalışmada bir öğünde verildiğinde yaşlılarda nitrojen dengesinin ve total vücut protein retansiyonunun daha iyi olduğu görülmüştür. Böyle pulse protein diyeti aminoasit konsantrasyonunu arttırarak protein sentezini daha fazla stimule etmekte ve yüksek karbonhidrat düşük proteinli diyetle oluşan hiperinsulinemi sonucu kas yıkımı burada oluşmamaktadır. Pulse protein diyetin protein sentezi üzerine hızlandırıcı faydalı etkileri diyet bittikten günler sonra da devam etmektedir (114).

2.15.8. Fiziksel egzersize anabolik yanıt

Birçok çalışmada yaşlıların kısa süre yüksek yoğunlukta direnç egzersizleri sonrası kas güçlerinin ve performanslarının arttığı gösterilmiştir (115). Yine bu gözlemler sonucu ileri yaşlarda dirençli fiziksel aktivite sonrası kas kapasitesinin adapte olduğu, hatta kırılğan yaşlılarda kontraktıl aktivite artmasına protein sentez mekanizmasının hızlıca uyum sağladığı görülmüştür. Yarasheski ve ark.'nın genç ve yaşlı erkeklerde öncesi ve 2 haftalık direnç egzersizleri sonrası vastus lateralis kasında protein sentezini intravenöz C-lösin uygulanması ile ölçtükleri çalışmada; yaşlılarda egzersiz öncesi kas fraksiyonlarının sentezi düşük iken 2 hafta egzersiz sonrası gençlerle kıyaslanacak seviyeye kadar yükseldiği saptanmıştır (116). Bunlara zıt olarak Welle ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise ne genç ne de yaşlılarda 12 haftalık direnç egzersizleri sonrası miyofibriller protein sentezinde artma olmadığını saptamışlardır (117). Bu farklı sonuçlar çalışma dizaynlarından

kaynaklanabileceği gibi Welle ve ark.'nın yaptığı çalışmada direnç egzersizleri protein döngüsünü etkinleştirecek düzeye ulaşmamasından, farklı kas fraksiyonları ölçülmesinden (miyofibriller ve karışık kas proteinleri) olabilir.

2.15.9. İmmobilite ve yatak istirahati

Yatak istirahati ve immobilite hastalıklar ve travma sonrası kaçınılmaz durumlardır. Çalışmalarda yaşlılarda 10 günlük yatak istirahati ile yağ kitlesi miktarında anlamlı bir değişim olmadan protein sentezinin azaldığı, benzer değişimlerin gençlerde 28 gün yatak istirahati sonucu olduğu saptanmıştır (118). Bu da özellikle yaşlıların yatak istirahati sonrası protein kaybına yatkın olduklarını göstermektedir.

2.15.10. Sarkopenik obezite

Sarkopenik obez olan hastalar kas kitleleri düşükken yağ kitleleri fazla olan hastalardır ve sadece obez veya sadece sarkopenik olan hastalardan daha fazla mobilite problemleri ve disabiliteye yatkınlardır (119). Yaşlanma ile kas kitlesi azalmakta yağ kitlesi artmaktadır. Otuz ile 60 yaş arası her yıl 0.23 kg kas kaybedilirken 0.45 kg yağ kazanılmaktadır. Kilonun sabit kalmasıyla bu değişim maskelenebilir ve bunun sonucunda sarkopenik obezite fenotipi oluşur. Obezlerde intramuskuler yağ infiltrasyonu olduğu için kas kalitesi azalmıştır bu da kas yorgunluğu, kırılabilirlik ve disabilite gelişmesine katkı sağlar.

2.15.11. Kaşeksi

Latince kakos (kötü) ve hexis (durum) kelimelerinden köken alan kaşeksi yıllar önce tanımlanmış kompleks bir metabolik sendromdur. Altta yatan hastalıkla ilişkili olarak kas kaybı olur ve buna yağ doku kaybı da eşlik edebilir. Kaşeksi inflamasyon, insulin direnci, anoreksi ve protein katabolizmasının azalması ile ilişkilidir. Kaşekside major faktör inflamasyon major semptom da kilo kaybıdır. Birçok kaşektik hasta sarkopenik iken,

birçok sarkopenik hasta kaşektik değildir. Kaşeksi herhangi bir yaşta görülebilmekle beraber, sarkopenin hızlanmış bir modeli olarak da görülebilmektedir. Tedavi açısından açlık ve kaşeksi gibi durumları sarkopeniden ayırmak önemlidir çünkü bunların her biri kas kitlesi ve güç kaybı yapan durumlardır. Kaşeksi nutrisyonel yaklaşımlara ciddi derecede dirençli olabilirken sarkopenide yanıt çok daha iyidir (118).

2.16. Sarkopeninin Sonuçları

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

2.16.1. Sarkopeni ve fonksiyonel durum

Birçok çalışmada sarkopeni ile hareket performansı, fonksiyonel kısıtlanma ve disabilite gibi fonksiyonel durum ölçümleri arasında ilişki saptanmıştır (70). New Mexico Sağlık Araştırması'nda erkek ve kadınlarda sarkopeni ile fiziksel disabilite riskinin 3-4 kat arttığı belirtilmiştir (69). Ulusal Sağlık Ve Nutrisyon Değerlendirme Çalışmasında (NHANES) sarkopenik hastaların kendi bakımlarında ve işlerinde daha fazla bakıma ihtiyaç duydukları saptanmıştır (70). Yine bu çalışmadan elde edilen verilerde BT ile değerlendirilen düşük orta kol çevresi olanların 6 m yürüme ve merdiven çıkma test performanslarının hem yaşlı erkek hem yaşlı kadınlarda düşük olduğu raporlamıştır (120). Rantanen ve ark.'nın yaşam sürecinde kas gücünün durumu ve fonksiyonel durum arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada el sıkma kuvvetinin 25 yıl sonraki fonksiyonel kısıtlanma ve disabilitayı öngörebileceğini belirtmişlerdir (121). Bu çalışmalar ışığında sarkopeninin (bazı çalışmalarda dinapeni olarak isimlendirilmiş) ileri yaşlarda mobilite kısıtlanması ve disabilite için major risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Bunun tersini savunan çalışmalar da mevcuttur. 72 ile 95 yaş arası 753 erkeğin alındığı Framingham Sağlık Çalışmasında DEXA ile değerlendirilen tüm vücut ve alt ekstremita kas kitlesi ile disabilite arasında ilişki saptanmamıştır (122). 55 yaş ve üzeri 1655 erkek ve kadının

alındığı BIA ile yağsız kuru kitlenin hesaplandığı bir çalışmada yağsız kuru kitle ile hastanın kendi tarif ettiği fonksiyonel kısıtlanma arasında ilişki saptanamamıştır (123).

2.16.2. Sarkopeni ve mortalite

Yetmiş yaş ve üzeri 1396 yaşlı bayan hastanın alındığı bir çalışmada yaş, cinsiyet, evlilik durumu, sigara içimi, sağlık durumu, günlük yaşam aktiviteleri, komorbiditeleri, kognitif performansı ve depresyon varlığı gibi durumlar ayarlandığında düşük kol kas alanı ile 8 yıllık mortalitede artma arasında ilişki saptanmıştır (124). Heitman ve ark.'nın 60 yaş ve üzeri 787 erkekte yaptıkları bir çalışmada 22 yıllık izlemde düşük yağsız kitlenin mortalite artması ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (125).

Sağlık, Yaşlanma ve Vücut Kompozisyonu çalışmasında 70-79 yaş arasında fonksiyonelliği iyi olan 2292 hasta 4.9 yıl izlenmiş. Bu sürede 286'sı (%12.5) ölmüş. DEXA ile ölçülen bacak iskelet kas kitlesi ve BT ile ölçülen alt ekstremita kas kesitsel alanı değerlendirildiğinde, mortalite ile bacak kas kitlesi arasında ilişki saptanamaz iken, düşük kas kesitsel alanı ile erkeklerde mortalitenin arttığı, kadınlarda ise anlamlı ilişkinin olmadığı belirtilmiştir. Yazarlar kas gücünün mortaliteyi belirlemede kas kitlesinden daha önemli olduğunu raporlamışlardır (126). Altmışbeş ila 101 yaş arası 919 orta-ciddi derecede bağımlı olan yaşlı kadının alındığı bir başka çalışmada el sıkma gücü düşük olanların el sıkma gücü yüksek olanlara göre kardiyovasküler hastalıklardan ölüm riskinin fazla olduğu saptanmıştır (127).

2.17. Sarkopeni tedavisi

Sarkopeni kompleks multifaktöriyel bir durum olduğu için multidisipliner yaklaşımlar tedavi seçeneği olabilmektedir. Hiçbir farmakolojik ajanın sarkopeni tedavisinde ve sarkopeniden korunmada, beslenme (yeterli protein ve enerji alımı) ve egzersiz (özellikle direnç egzersizleri) kombinasyonundan daha etkili olduğu ispatlanmamıştır (128). Sarkopeni tedavisi başlıca egzersiz, nütrisyonel tedavi ve hormonal tedavi olmak üzere ACE inhibitörleri ve yeni gelişmekte olan diğer tedavileri de içerir.

2.17.1. Egzersiz ve fiziksel aktivite

Fiziksel aktivite iskelet kası kontraksiyonları ile oluşan ve enerji harcanmasını arttıran vücut hareketleridir. Çalışmalar daha az fiziksel aktivitesi olan yaşlı bireylerin iskelet kas kitlesi ve güçlerinin daha az olduğunu ve sarkopeniye daha yatkın olduklarını göstermektedir (129).

Aerobik egzersizde geniş kas grupları belirli bir zaman periyodunda ritmik bir düzende hareket ederken, direnç egzersizleri uygulanan bir kuvvete ya da ağırlığa karşı yapılır (ağırlık kaldırma gibi). Hem aerobik hem de direnç egzersizlerinin ile yaşlanmayla birlikte gelişen kas kitlesi ve gücündeki düşüşü azalttığı gösterilmiştir (130). Aerobik egzersizlerin (yüzme, koşma ve yürüme) kardiyovasküler zindelik ve dayanıklılık kapasitesi ile ilişkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Aerobik egzersizin kas hipertrofisine katkısı pek olmasa da kas liflerinin kesitsel alanını artırabilmektedir (131). Aerobik egzersiz sonrası mitokondriyal volüm ve enzim aktivitesi artar, bu da yaştan bağımsız olarak kas protein sentezi ve kas kalitesinin düzeldiğini göstermektedir. Aerobik egzersiz aynı zamanda vücut yağını (intramüsküler yağ da dahil olmak üzere) azaltmaktadır (132).

Aerobik egzersizlerin tersine direnç egzersizlerinin kas kitlesi ve gücünün artırılması ve sarkopeni gelişiminin azaltılması üzerine etkileri çok daha fazlaymış gibi görünmektedir (133). Haftada bir yapılan direnç egzersizinin bile kas gücünde düzelmeye neden olduğu gösterilmiştir (133). Daha yoğun ve düzenli yapılan direnç egzersizleri ile hem kas kesitsel alanında hem de kas gücünde çok daha fazla artışlar sağlanabilmektedir.

2.17.2. Nütrisyonel destek tedavisi

Birçok yaşlı birey diyetle gerektiği kadar protein almamakta, bu durum da yağsız vücut kitlesinde azalmaya ve artmış fonksiyonel bozukluğa neden olmaktadır (134). Günlük protein alımının gün içinde öğünlere orantılı bir şekilde dağıtılması gerekmektedir. Protein ve enerji suplementasyonu ile çok yaşlı bireylerde kısa dönemde kas gücünün

arttığı belirtilirken Cochrane derlemesinde nutrisyonel desteğin belirgin fonksiyonel faydasının olmadığı söylenmiştir (135).

Malafarina ve ark.'nın yaşlı bireylerde sarkopeni tedavisinde nutrisyonel suplementasyonun etkinliğini değerlendirdikleri sistemik derlemede diyetin ve fiziksel olarak aktif yaşam tarzının yaşlılarda sarkopeni gelişimini azaltacak en önemli iki faktör olduğunu söylemişlerdir (136).

2.17.3. Hormonal tedaviler

2.17.3.1. Testosteron

Testosteron erkeklerde leyding hücrelerinden kadınlarda ovaryum teka hücrelerinden sekrete edilmektedir (137). Testosteron kas protein sentezini ve kas gücünü arttırmakla beraber kas fonksiyonları için gerekli olan satellit hücre sayısını da arttırdığı belirtilmiştir (138).

Testosteron suplementasyonu ile ilgili çalışmaların sonuçları farklılık arz etmektedir. Hipogonadal yaşlı erkeklerde testosteron uygulanması ile kas kitlesi ve kas gücünün arttığı ve yağ kitlesinin azaldığı bulunmuştur (128). Gruenewald ve Matsumoto yaşlı erkeklerde testosteron replasmanının etkinliğini 29 randomize kontrollü çalışma üzerinden değerlendirmişler. Çalışmaların bazılarında yağsız kuru ağırlık ve el sıkma kuvveti artarken diz fleksiyon ve ekstansiyon kuvvetlerinin artmadığı saptanmıştır. Bazılarında 4 hafta tedavi verildiğinde bacak kuvvetinde %25'lik artış saptanırken bazılarında yağsız kuru kitle iyileşirken kas gücü ve fonksiyonelliğinde iyileşme olmadığı saptanmıştır (119). Testosteron suplementasyonu ile erkeklerde prostat bezinin boyutunda artış olduğu bu yüzden erken evre prostat kanseri sıklığının zaten yüksek olduğu 60 yaş üzeri erkeklerde bu tedavinin zararlı olabileceği belirtilmiştir (139).

2.17.3.2. Büyüme hormonu

Kas ve kemik kitlesinin idamesi için GH gereklidir. GH anabolizan etkisini karaciğerden salgılanan ve sistemik dolaşıma verilen IGF1 aracılığı ile gösterir. IGF- 1 kas

kontraktil proteinlerinin üretimini sağlayan satelit hücre üretimini arttırarak etki eder (140). GH ayrıca kas mitokondriyal fonksiyonlarını iyileştirerek kas oksidatif enzimlerinde ve yorgunluğa direncinde artma sağlamaktadır (128). Yaşlanmayla birlikte hem GH hem de IGF-1'in pulsatil frekansında ve amplitüdünde anlamlı derecede azalma olmaktadır (141).

GH suplementasyonu ile ilgili birçok çalışma olmasında rağmen kas kitlesi, kas gücü ve fiziksel performans için GH kullanımı konusu hala tartışmalıdır. GH replasmanının güçlü kanıt düzeyi ile önerildiği durum genç erişkinlerdeki GH eksikliğidir. GH eksikliği olan genç erişkinlerde 3 yıl GH replasmanı ile kas kitlesi, kas gücü ve egzersiz kapasitesinin arttığı saptanmıştır (142). GH replasmanı ile egzersiz kombinasyonunun kas fonksiyonlarını iyileştirmede sinerjik etki gösterebileceği düşünülmüş fakat egzersizle tek başına elde edilen iyileşmenin üzerine ek katkı sağlamadığı görülmüştür (92).

2.17.3.3. Ghrelin

Ghrelin açlığa cevap olarak mideden salgılanan bir peptit hormondur. Ghrelin kan seviyesi yükseldiğinde açlık hissi ve gıda alımı artmaktadır. Bu etkisi kısmen melanokortin reseptör antagonizması ile ilişkilidir ve gıda alımını modüle eder (128). Ghrelin'in santral melanokortin sistemini inhibe etmesi ratlarda kaşeksi patogenezisinde bulunmaktadır (143). Bu etkilerinden dolayı ghrelin veya ghrelin agonistinin kaşeksi ve kronik hastalıklara bağlı tükenmeyi azaltmada kullanılabileceği hipotezi öne sürülmüştür (144). Yaşlı hastalarda ghrelin ve ghrelin agonisti ile ilgili çok az çalışma vardır. Sarkopenik olmayan sağlıklı yaşlılarda, 2 yıl oral ghrelin mimetik verilmesiyle GH ve IGF-1 kan düzeylerinin ve yağsız kuru kitlelerinin arttığı fakat kas gücü ve fonksiyonlarında anlamlı bir değişikliğin olmadığı ve tedavinin iyi tolere edildiği belirtilmiştir (145). Yaşlılara 6 ay boyunca bir GH sekretogogu olan kapromorelin verildiğinde yağsız kuru ağırlığın ortalama 1.4 kg arttığı buna ek olarak fiziksel performansında anlamlı düzeyde iyileştiği görülmüştür (146).

2.17.3.4 Melanokortin-4 reseptör antagonistleri

Santral melanokortin sistemi kaşeksi patogenezinde önemli gibi görünmektedir. Yeme tutumu ve metabolik hız düzenlenmesine özellikle beyinde bulunan melanokortin-4 reseptörü (MC4R) etki etmektedir. MC4R stimülasyonu anoreksiya, kilo kaybı ve metabolik hızda artmaya neden olmaktadır. MC4R mutasyonu insanlarda ciddi derecede obezite ile sonuçlanmaktadır (147). Santral melanokortin sinyali bloke edildiğinde sıçanlarda hem kuru ağırlığın hemde yağ kitlesinin arttığı görülmüştür (148). MC4R antagonistinin kaşeksiye bağlı vücut kompozisyon değişikliklerine faydalı etkileri olduğu raporlanmıştır (p41, p48). İnsanlarda bu konudaki klinik çalışmalar devam etmektedir (128).

2.17.3.5. Dehidroepiandrosteron

Dehidroepiandrosteron (DHEA), androjen ve östrojen biyosentezi ve fonksiyonellikleri için önemli bir hormondur. Son veriler ise DHEA'nın diğer seks hormonlarında bağımsız olarak kendi başına da biyolojik aktivitelerinin olduğunu belirtmektedir (149). DHEA Amerika'da diyet suplemanları içinde legal şekilde satıldığı için kas gücünü arttırmak için kullanılmaktadır. Düzenli egzersiz ile vücutta DHEA seviyesinde artma olduğu saptanmış (150) fakat yapılan bir randomize kontrollü çalışmada orta yaş erkeklerde kas kuru ağırlığında ve kas gücünde iyileşme sağlamadığı görülmüştür ve yaşlılarda DHEA'nın kas gücüne etkisi üzerine bulgularda net sonuç olmadığı yönündedir (151).

2.17.3.6. Östrojen ve tibolon

Menapoz dolaşımdaki östrodiol konsantrasyonunun azalması sonucu ortaya çıkmaktadır. Postmenapoz dönemde ovaryan hormon üretimi azaldığı için bu dönemde kas performansının da bozulduğu görülmektedir (152). Çalışmalarda menopoz döneminde kas kitlesinde ve gücünde kaybın hızlandığı raporlanmıştır (128). Bu dönemdeki yaşam tarzı değişiklikleri (daha düşük fiziksel aktivite) ve hormonal değişimler kas gücü ve kitlesi

kaybından sorumlu iki önemli faktördür. Fakat östrojen ve östrojenik, progestajenik ve androjenik aktivitesi olan sentetik bir steroid olan tibolonun postmenapozal kadınlarda kas üzerine etkileri hakkında bilgiler çelişkilidir (128). Perimenapozal süreçte hormon replasman tedavisinin (HRT) kas kitle kaybını azaltabileceği belirtilmiştir (153). Östrojen replasmanı ile kas kompozisyonunda orta düzeyde yararlı etki sağlanırken kas fonksiyonelliğinde olumlu bir etki sağlanamadığı görülmüştür (154). HRT ile direnç egzersizlerinin kombine edilmesiyle alt ekstremitte fonksiyonlarının düzelebileceği fakat daha fazla kanıtı ihtiyaç duyulduğu belirtilmiştir (155). Östrojenin kas gücü üzerine etkisinin araştırıldığı beş klinik çalışmadan üçünde istatistiksel olarak anlamlı iyileşme sağlanırken ikisinde negatif etki görüldüğü raporlanmıştır (138).

2.17.3.7. Leptin

Leptin adipoz dokudan sekrete edilen bir adipokindir ve doygunluğu ve adipoz doku kitlesini azaltır (156). İskelet kas protein sentezi gibi birçok fizyolojik olayı düzenler. Leptin'in sarkopenideki rolü çok iyi anlaşılmamıştır. Fakat leptin eksikliği olan farelerin obez ve iskelet kas kitlelerinin azalmış olduğu raporlanmıştır (158). Bu farelere leptin verilmesiyle kas kitlelerinin arttığı görülmüştür. Bununla beraber leptinin yatak istirahati veya kaşeksi sırasında oluşan kas kaybını önlemede tedavi yaklaşımı olabileceği umudu bulunmaktadır (128).

2.17.3.8. D vitamini

D vitamin seviyesi yaşlanma ile azalmaktadır ve kütanöz D vitamin seviyesi genç bireylere göre yaşlılarda 4 kat daha düşüktür (158). D vitamini kas ve kemik metabolizmasında önemli rol oynamaktadır. İskelet kası fonksiyonları ve vitamin D arasında birçok mekanizma üzerinde durulmaktadır. Vitamin D iskelet kasındaki reseptörüne bağlandığı zaman kas protein sentezi artmakta ve hücre zarından kalsiyum alımı artmaktadır (159). Düşük vitamin D düzeyleri özellikle tip 2 kas liflerinde atrofi ve sarkopeni ile ilişkilidir (160). Son nutrisyonel önerilerde sarkopeni tanı ve tedavi

yönetiminde her hastanın 25 (OH) vitamin D düzeylerinin ölçülmesi ve replasman ile vitamin D düzeylerinin 100 nmol/L olması sağlanmalıdır (161,162). Proksimal kas güçsüzlüğü vitamin D eksikliğinin klinik olarak en sık semptomudur ve yaşlılarda vitamin D eksikliği prevelansı yüksektir (11).

Buna zıt olarak bazı çalışmalarda D vitamin eksikliği olanlara D vitamini suplemantasyonunun fiziksel fonksiyonlar, düşme riski veya hayat kalitesine faydalı etkilerinin olmadığı söylenmiştir (119). Bu farklı sonuçlar çalışmalarda kullanılan dozların farklılığından ve cinsiyet farklılıklarından kaynaklanabilmektedir.

2.17.3.9. Miyostatin

Miyostatin transforming growth faktör- β (TGF- β) ailesindendir, iskelet kasından salgılanır ve GH'un natural inhibitörüdür (163). Kas büyümesinin düzenlenmesi üzerine en potent negatif düzenleyicidir. Hayvan modellerinde miyostatin aşırı salınması ile aşırı kas kaybının indüklendiği görülmüştür. İnsanlarda miyostatin gen polimorfizmleri kas kitlesi, kas gücü ve performans ölçümleri ile korele saptanmıştır (164). Miyostatin yolağını etkileyecek ajanların kullanımı kas kitlesi artımında etkili olabilir ve yaşlanma ile ortaya çıkan sarkopeni gibi kas kaybı ile giden hastalıklarda önemli rol oynayabilirler.

2.17.4. Kardiyovasküler ilaçlar

2.17.4.1. ACE (Anjiotensin Dönüştürücü Enzim) inhibitörleri

ACE inhibitörleri konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda prognostik önemi olan ve hastaların fonksiyonel düşkünlüğünü azaltabilen ilaçlardır. Bu olumlu etkileri kardiyovasküler etkilerinden olduğu gibi iskelet kas dokusuna da direkt etkileri bulunmaktadır (11). Bunlar arasında endotelial fonksiyonda düzelme, antiinflamatuvar etki, anjiogenezin düzenlenerek iskelet kası kan akımının düzenlenmesi, mitokondri sayısı ve IGF-1 düzeylerinde artma sarkopeni açısından olumlu etkiler olarak sayılabilir (165). Renin-anjiotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonu sarkopeni progresyonunda bir etken

olabilir, son zamanlarda ACE inhibitörlerinin sarkopeniden koruyabileceğini destekleyen birçok çalışma yayınlanmıştır.

Gözlemsel çalışmalarda anti-hipertansif amaçla uzun dönem ACE inhibitörü kullananlarda kas gücündeki ve yürüme hızındaki azalma diğer anti-hipertansif ajan kullananlara göre daha düşük bulunmuştur (166). Birçok çalışmada kalp yetmezliği olan hem gençlerde hemde yaşlılarda ACE inhibitörleri ile egzersiz kapasitelerinde iyileşme olurken el sıkma kuvvetlerinde iyileşme saptanamamıştır (166). Tabi burada iyileşme çoğunlukla kardiyak fonksiyonların iyileşmesine bağlanmaktadır ve yine kalp yetmezliği olanlarda kas atrofisi olduğu bilinmektedir. Health ABC çalışmasında kesitsel olarak ACE inhibitörü kullanmanın alt ekstremitte yağsız kuru kitleleri ile ilişkili olduğu, diğer anti-hipertansiflerde bu ilişkinin olmadığı raporlanmıştır (167).

2.17.4.2. Statinler

Birçok çalışmada statinlerin major kardiyovasküler olay sıklığını azalttığı fakat ara sıra iskelet kası üzerine yan etkilerinin olduğu raporlanmıştır (168). Statinler mitokondriyal fonksiyonları bozarak, mitokondriyal içeriği azaltarak ve apoptotik mekanizmalar üzerinden aerobik egzersiz toleransını azaltmaktadır. Toplumda yaşayan yaşlılarda yapılan bir çalışmada statin tedavisi ile yaşlıların güçlerinde azalma olduğu ve düşme eğilimlerinin arttığı belirtilirken, diğer çalışmalarda statinlerin kas gücünü azalttıklarına yönelik veri olmadığı veya zamanlı sandalyeden kalkma testinde kötüleşme olabileceği raporlanmıştır (11). Statinlerin iskelet kası gücü, enduransı ve aerobik kapasitesine etkisinin anlaşılabilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.17.4.3. β -Bloklerler

Kas dokusunun perfüzyonu kas protein metabolizmasına etki etmektedir. Vazodilatasyon kasın kan akımını ve mikroperfüzyonunu arttırmakta ve bu da kas anabolizmasına olumlu etki etmektedir. İskelet kası arteriollerinin vazodilatasyonu kısmen nitrik oksit sinyali ile olmaktadır. İnsülin iskelet kası damarlarında nitrik oksite bağımlı

vazodilatasyonu indüklemekte ve kas perfüzyonu artmaktadır (169). Fakat vazodilatatör ilaçların kas üzerine etkisini anlamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (11).

2.17.4.4. Vazodilatatörler

Kas dokusunun perfüzyonu kas protein metabolizmasına etki etmektedir. Vazodilatasyon kasın kan akımını ve mikroprefüzyonunu arttırmakta ve buda kas anabolizmasına olumlu etki etmektedir. İskelet kası arteriollerinin vazodilatasyonu kısmen nikrit oksit sinyali ile olmaktadır. İnsülin iskelet kası damarlarında nitrik oksite bağımlı vazodilatasyonu indüklemekte ve kas perfüzyonu artmaktadır (169). Fakat vazodilatatör ilaçların kas üzerine etkisini anlamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (11).

2.17.5. Anti-inflamtuar ajanlar

2.17.5.1. Sitokin inhibitörleri

Yaşla ilişkili inflamatuvar süreç miyofibriller protein yıkımında ve protein sentezinde azalmaya neden olarak sarkopeni gelişiminde rol oynar. Anti-inflamatuvar ilaçlar bu sürecin oluşumunu geciktirebilirler. Yeni ilaçlar özellikle kaşekside denenmektedir. Kardiyak kaşeksi modellerinde, anti-TNF tedavisi ile iskelet kas kitle kaybının azaldığı raporlanmıştır (170). Tabi ilaçların fayda/ zarar oranları iyi değerlendirilmeli ve incelenmelidir bu yüzden ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.17.5.2. Poliansature yağ asitleri

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

İnsanda, randomize kontrollü çalışmalarda pankreatik kanser veya KOAH olan hastalara PUFAs suplementasyonu ile egzersiz kapasitelerinin iyileştiği belirtilmiştir (11). Omega-3'den zengin olan beslenme ile el sıkma kuvvetinin arttırıldığı belirtilmiştir. 3 tip omega-3 yağ asiti vardır: α -linolenik asit (ALA), dokosaheksaenoik asit (DHA), eikosapentaenoik asit (EPA). EPA ve DHA uzun zincirli omega-3 asit çeşitleri olup balık, bazı alg ekstrakterinde ve balık yağı ekstrakterinde, ALA ise kısa zincirli form olup soya yağı, kanola, keten tohumu ve cevizde bulunur. Omega-3 asitler anti-inflamatuar etkileri olan ajanlar olarak bilinirler.

2.17.5.3. Siklooksijenaz İnhibitörleri

Siklooksijenaz İnhibitörlerinin (asetaminofen veya ibuprofen) yaşlılarda kas kitlesi, kas gücü ve direnç egzersizleri ile kombine edildiğinde protein döngüsünü arttırıcı etkilerinin olduğu raporlanmıştır. Yakın zamanda yayınlanan birkaç çalışmada araşidonik asitten siklooksijenaz yoluyla sentezlenen prostoglandin-E2'nin inflamasyona, ateşe ve kas rejenerasyonuna verilen fizyolojik cevabın modulatorü olduğu ve kemik-kas arasındaki iletişimde görev aldığından bahsetmektedir (171). Bu sonuçları konfirmasyon için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.17.6. Metabolik ajanlar

2.17.6.1. Kreatinin

Genç bayan ve erkeklerde kreatinin suplementasyonunun kas gücüne etkileri hakkında birçok çalışma varken yaşlı bireylerde ki çalışma sayısı azdır. Bazı çalışmalarda kreatinin suplementasyonunun kas gücü ve fonksiyonlarına faydası olmadığı söylenirken diğerlerinde yan etki olmadan kas kitlesini ve gücünü arttırdığı belirtilmiştir (119). Bazı çalışmalarda direnç egzersizlerine kreatinin suplementasyonu eklemenin ek fayda getirmediği bazıları ise minimal yağsız kuru kitle artımı sağladığı söylenmiştir (119).

Kreatinin günde yaklaşık 1 gr özellikle de et ürünlerinden alınan günlük diyetin bir parçasıdır. Kreatinin suplementasyonu intertisyel nefrit yaptığı için özellikle yaşlılarda kullanımı sıkıntılı olabilir. Bu yüzden güncel sarkopeni tedavisinde önerilmemektedir (119).

2.17.6.2. Bikarbonat

Dawson-Hughes ve ark.'nın yaptığı çift kör, randomize kontrollü bir çalışmada 163 sağlıklı yaşlının bir kısmına bikarbonat diğerlerine plasebo verilmiş. 3 ay sonra bikarbonat kullanan kadınlarda plaseboya göre anlamlı düzeyde ortalama alt ekstremitte performansında %10'luk artışın olduğu saptanmıştır. El sıkma kuvvetinde de artma görülmüştür fakat istatistiksel olarak fark olmadığı belirtilmiştir (172).

2.17.6.3. Ginkgo biloba

Standardize Ginkgo biloba ekstresi olan EGb 761'in Caenorhabditis elegans'larda sarkopeni oluşumunu geciktirdiği belirtilmiştir. Yine yaşlı sıçanlarda yapılan bir çalışmada Ginkgo biloba'nın kas kitlesini, kas gücünü arttırdığı ve kas protein metabolizmasını iyileştirdiği raporlanmıştır (11). Fakat şu an için kapsamlı ve insan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

2.17.6.4. Koenzim Q

Koenzim Q10, kreatinin ve ginseng karışımının yaşlı sıçanlarda fiziksel performansın korunmasında etkisi olduğu raporlanmıştır. Koenzim Q10, elektron transport zincirinin bir komponentidir ve mitokondriyal biyoenerjide önemli rolü vardır. Yaşlanma ile etkinliği değişmektedir, yaşlı sıçanlarda suplementasyonu sağlandığında etkinliği gösterilememiştir. Ek olarak bazı çalışmalarda uzun süre koenzim Q10 alan farelerin kognitif fonksiyonlarında bozulma olduğu raporlanmıştır (11).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Yapılan araştırma, evrenini non alkolik yağlı karaciğer hastalarının oluşturduğu kesitsel tipte bir araştırmadır. Örnekleme belirli bir dönemde başvuran hastalardan seçilerek yapılmıştır.

Çalışma bir insan çalışması olması nedeniyle, Acıbadem Üniversitesi Tıbbi Araştırmaları Değerlendirme Etik Kurulu'nun 05/04/2018 tarihli ve 2018-5/17 sayılı kararı ile etik kuruldan onay almıştır (Bkz. Ek 1).

Araştırmaya Altunizade Acıbadem Hastanesi'nin Gastroenteroloji ve Endokrinoloji polikliniklerine Nisan 2018 – Ekim 2018 tarihleri arasında başvuran NAFLD tanılı her yaş grubundan hastalar alındı. İncelenen hastadan dışlanma kriterleri uygulandıktan sonra kalan 100 hasta ve 26 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Bu hastaların hiçbirinde yapılan testlerden başarısız sonuç alınmadı.

Çalışmaya retrospektif olarak ultrasonografi ve laboratuvar tetkikleri sonucunda NAFLD tanısı almış olup hali hazırda kontrole gelen hastalar ile prospektif olarak yeni tanı koyduğumuz erkek ve kadın NAFLD hastaları gönüllülük esasına dayanarak alındı. Dışlanma kriterleri olarak herhangi bir malignite'den dolayı kemoterapi, radyoterapi veya cerrahi görmüş olan hastalar ile çalışma esnasında aktif kemoterapi alan hastalar; uzun süreli ve yüksek doz (30-100 mg /gün ve üstü dozun bir aydan fazla süreyle) steroid kullanımı olan ve pulse steroid (250 mg/gün ve üstü dozun bir veya birkaç gün süreyle verilmesi) kullanımı olan hastalar; çalışma esnasında gebe olan hastalar ve çalışır durumda kalp pili olan hastalar belirlendi ve çalışma kapsamına alınmadı.

Hastaların yaş, boy, kilo, vücut kütle indeksi, sigara kullanımı, günlük besin tüketimleri, ek hastalıkları ve sürekli kullandıkları ilaçları ayrı ayrı kaydedildi. Boy ölçümü kişi ayakkabısız ve çorapsız yalın ayak dik duracak şekilde her iki skapula duvar ile temas halinde olacak şekilde duvara dayalı çelik metre ile ölçüldü. Kol çevresi hasta ayakta duruş halinde iken vücudun sağ tarafından biceps kasının en geniş kısmı hizasından mezura ile ölçüldü. Bel çevresi kişiler ayakta durur vaziyette her iki kolu yanlara açılmış halde iken karın normal gevşek tonusta, bacaklar bitişik durumda, kaburgalar ile iliac krest arasındaki

en dar bölge hizasından mezura ile ölçüldü. Baldır çevresi kişiler ayakta duruş pozisyonunda ayakları arası 20 cm açıklık halinde iken, vücudun sağ tarafından *gastrocnemius* kasının en bombeli olduğu hizadan mezura ile ölçüldü. Antropometrik ölçümlerde yer alan triceps kas kalınlığı ölçümü Erkemed marka dijital kaliper cihazı ile ölçüldü.

Sarkopeni tanısı için gerekli olan Biyoimpedans analizi(BIA) Tanita BC545N marka *innerscan segmental body composition analyser* cihazı ile yapıldı. Gönüllüler en az 6 saatlik açlıkla, üzerlerinde herhangi bir metal madde barındırmadan kuru el ve yalın ayak ile cihaza alınarak ölçümleri rapor edildi. BIA ile kilo, BMI, visceral yağlanma, vücut toplam su yüzdesi, vücut toplam kemik ağırlığı, uzuvların ve tüm vücudun yağ yüzdeleri, uzuvların ve tüm vücudun kas yüzdeleri, metabolik yaş ve bazal metabolizma hızı ayrı ayrı kaydedildi.

Kas gücü fonksiyonu ölçümü Baseline marka *hand dynamometer* cihazı ile değerlendirildi. Gönüllülerin herhangi bir bilek, el ve kol bölgelerine ait geçirilmiş operasyonu yok ise dominant elden var ise diğer taraf elden en az 3 kez ve her seferinde 30 saniye dinlendirilerek üç ölçüm alınıp ortalamaları hesaplanarak rapor edildi. Fonksiyonel kas gücü kaybı için özel bir değerlendirme yöntemi olan SARC-F skalası kullanıldı, hastalar bu anketleri kendi işaretlemeleri ile doldurdular. Fonksiyon değerlendirmesi için ilaveten bir yürüme hızı vb. teknik çalışmaya düşkün hastaların alınmaması ve ayaktan başvuru olmaları nedeniyle yapılması gerek görülmedi.

Hastalardan eş zamanlı alınan kan tetkiklerinden hemogram, ALT, AST, GGT, total protein, albümin, ürik asit, kalsiyum, kreatinin, glukoz, HbA1C, HOMA-IR, total kolesterol, Ldl kolesterol, Hdl kolesterol, trigliserid ve 25 Hidroksi vitamin-D tetkikleri laboratuvar ortamında çalışıldı. Karaciğer enzimleri yüksek kişilerde viral ve diğer etyolojiler, ilgili testlerle dışlandı.

Tüm gönüllülere yüzün üzerinde farklı besin maddesinden oluşan besin tüketim sıklığı anketi doldurtuldu ve BeBiS yazılım programı paketi sisteminde veriler vaka bazında ayrı ayrı işlenerek günlük protein, yağ ve karbonhidrat alımları hesaplandı. Tüm bu materyallerin toplanma sıklığı ardışık hastaların bireysel başvuru sıklığına göre yapıldı.

Hastaların bir kısmında kemik mineral dansite ölçümleri yapıldı ya da 6 ay içinde yapılmış olan Dual Energy X-Ray Absorbsiometry (DEXA) sonuç değerleri dikkate alındı.

Sağlıklı kontrol grubu çoğunlukla genç hasta popülasyonundan ve de herhangi bir nedenden dolayı sürekli olarak kullandığı herhangi bir ilaç kullanımı olmayan kişilerden oluşturuldu. Gerek NAFLD tanımı için şart olan karaciğer yağlanması alkol alımına veya sekonder nedenlere bağlı olmadığını göstermek için gerekse sağlıklı kontrol grubunda; son iki yılda erkekler için haftada 140 g, kadınlar için haftada 70 g dan fazla etanol alanlar araştırmaya alınmadı. Ayrıca genel bilgilerde tanımlanan sekonder yağlı karaciğer nedenlerinden en az birini taşıyanlar da araştırmaya alınmadı. Bu nedenler: Yakın zamanda TPN alımı, hızlı kilo verilmesi, uzun süreli açlık, obezite cerrahisi, abetalipoproteinemi, galaktozemi, Weber-Christian hastalığı, lipodistrofik sendromlar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, çölyak hastalığı olarak tanımlandı. Yaygın karaciğer hastalıklarından en az birini taşıyanlar da dışlandı. Bu bilgiler hastalara verilen soru-cevap şeklindeki anket verileri ile değerlendirildi.

CAP ve elastografi için Fibroscan 502 (Echosens, Paris, Fransa) makinesi kullanıldı ve aynı anda ölçülen fibroz derecesi Kilopascal (kPa) birimiyle, steatoz ise CAP (dB/m) birimiyle gösterildi. Hastalar en az 4 saatlik açlık sonrası sırtüstü yatırılarak sağ el ense altına gelecek şekilde kollar başının üstüne abdukte edildi. Daha sonra hastanın subkütan yağ dokusu kalınlığına göre M prob (3.5 Mhz) ve/ veya XL prob (5 Mhz) kullanılarak karaciğer vasküler yapılardan ve kostadan temiz olan en uygun interkostal aralık seçilerek midaksiller çizgi üzerinde ölçümler yapıldı. Bütün hastalara en az 10 geçerli ölçüm uygulanarak elde edilen değerlerin medyan değeri hesaplandı. Ölçümlerin IQR değeri %30'un altında idi.

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 4.0 (2018) istatistik programı ile analiz edildi. Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanılmıştır (ortalama, standart sapma, minimum, medyan, maksimum). Normal dağılıma uygunluğun test edilmesi için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır ve $p>0.05$ olan parametreler normal dağılıma uygun olarak değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki sürekli değişken arasındaki ilişkiyi analiz etmek için Spearman's rho korelasyon analizi kullanılmıştır. Bağımsız ve normal dağılan iki sürekli değişkenin karşılaştırması Student t testi ile, bağımsız ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki değişkenin karşılaştırması

Mann Whitney u testi ile yapılmıştır. Bağımsız ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen ikiden fazla sürekli değişkenin karşılaştırması Kruskal Wallis testi ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla Ki-Kare (ya da uygun yerlerde Fisher Exact test) kullanılmıştır. İki sürekli değişkenin tutarlılığı ve uyumu Cronbach's Alpha analizi ile test edilmiştir.

Çalışma kesitsel olduğu için neden-sonuç ilişkisi tam olarak elde edilemez. Hastalardan alınan bilgiler ve laboratuvar ile radyolojik sonuçlar daha çok araştırmanın yapıldığı zamanda elde edilen sonuçlar olduğu için geçmiş hakkında bilgi vermedi. Ayrıca anket bilgileri öznel cevaplar içerdiği için özellikle alkol ile ilgili nesnel cevap alınamadı.



4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Bulgular VE Parametrelerin Dağılımları

4.1.1. NAFLD hasta grubu parametrelerinin dağılımı

Çalışmaya 100 adet non alkolik yağlı karaciğer hastalığı tanılı hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 45 ± 15 olup en genç hasta 16, en yaşlı hasta 80 yaşında idi. Hastaların %51' i (n=51) erkek, %49' u (n=49) kadındı. Kas kütle indeksi (SMI) sarkopenik değerlerde olan 20 kişi (%20) saptandı. Aynı zamanda SMI değeri sarkopenik sınırın altında saptanan bu kişilerin %25'inde (n=5) eş zamanlı el kavrama gücünde düşüklük saptandı. Karaciğer ultrasonografik görüntüleme sonuçlarına göre grade 1 yağlanması olanlar %19 (n=19), grade 2 yağlanması olanlar %31 (n=31) ve grade 3 yağlanması olanlar %50 (n=50) olarak raporlandı. Bütün hastaların ortalama CAP değeri 308 ± 49 dB/m olup minimum 198, maksimum 400 dB/m olarak ölçüldü. Fibroscan sonuçlarına göre ortalama fibrozis skoru (E) 7.3 ± 6.2 kPa, minimum 2.1 ve maksimum 46.4 olarak bulundu. Hastaların bakılan laboratuvar değerlerinden biyokimyasal parametrelerde ortalama ALT 50.6 ± 39 U/L, ortalama AST 32.1 ± 24 U/L, ortalama GGT 39 ± 24 U/L, ortalama Glukoz 103.9 ± 22.6 mg/dL, ortalama Hba1c 5.72 ± 0.71 , ortalama HOMA skoru 3.8 ± 3.08 , ortalama trigliserid 169 ± 113 mg/dL, ortalama total kolesterol 207 ± 50 mg/dL, ortalama HDL kolesterol 47.4 ± 13.6 mg/dL, ortalama LDL kolesterol 132.6 ± 40.6 mg/dL, ortalama total protein düzeyi 7.34 ± 0.49 gr/dL, ortalama albümin 4.2 ± 0.39 gr/dL, ortalama kreatinin 0.79 ± 0.16 mg/dL, ortalama ürik asit seviyesi 5.31 ± 2.99 mg/dL, ortalama kalsiyum değeri 9.26 ± 0.68 mg/dL ve ortalama 25 Hidroksi Vitamin D düzeyi 24.53 ± 19.36 ng/mL olarak saptandı. Hemogram değerlerinden beyaz küre sayısı ortalama 7.31 ± 2.07 , eritrosit sayısı ortalama 4.96 ± 0.5 , hemoglobin değeri ortalama 14.09 ± 1.58 , trombosit değeri ortalama 261 ± 71 gr/dL ve ortalama eritrosit hacmi (MCV) ortalaması 85 ± 5 fL olarak ölçüldü.

ALT ve AST üst limitleri laboratuvarımızda 40 u/L olarak belirlendiğinden hastaların %48' inde ALT yüksekliği, %20' sinde de AST yüksekliği bulundu. GGT için üst sınır 55 u/L alındığında hastaların %24' ünde (n=24) GGT yüksekliği saptandı. Ürik asit için erkeklerde üst sınır 7.1 mg/dL, kadınlarda 5.7 mg/dL alındığında hastaların %14' ü pozitif

olarak saptandı. İnsülin direnci için HOMA değeri 2.7 olarak alındığında hastaların %54'ünde insülin direnci olduğu anlaşıldı. Optimal vitamin – D düzeyi olan 40-100 ng/mL aralığında 8 kişi (%8) mevcut olup 25 ng/mL cut off değeri olarak alındığında 74 kişinin 25-OH Vitamin- D değeri negatif saptandı.

Hastaların doldurduğu besin skalasından elde edilen değerlerin istatistiksel analizine göre hastaların 1 günde aldıkları enerji miktarı kilokalori cinsinden 1863.85 ± 863.81 kcal idi. Hastaların günlük tükettikleri su miktarı ortalaması 1269.59 ± 669.86 gr/gün, günlük tüketilen protein miktarı ortalaması 68.11 ± 33.42 gr/gün, günlük tüketilen yağ miktarı ortalaması 80.46 ± 33.59 gr/gün, günlük tüketilen karbonhidrat miktarı ortalaması 212.44 ± 138.69 gr/gün, günlük tüketilen lif miktarı ortalaması 20.28 ± 13.62 gr/gün, günlük tüketilen çoklu doymamış yağ miktarı ortalaması 16.56 ± 11.95 gr/gün ve günlük tüketilen kolesterol miktarı ortalaması 292.98 ± 158.4 mg/gün olarak saptandı. Yüzde olarak ifade edilecek olduğunda ise günlük tüketimde sırası ile protein, yağ ve karbonhidrat ortalamaları $\%16 \pm 5$ protein, $\%40 \pm 10$ yağ ve $\%44 \pm 13$ oranında saptandı.

BIA ile elde edilen verilerde hastaların ortalama kilosu 90.9 ± 18.5 kg, ortalama boyları 169 ± 9 cm saptanırken hastaların ağırlık ve boylarıyla elde edilen vücut kitle indeksi (BMI) ortalaması $\%31.44 \pm 5.23$ kg/m² olarak ölçüldü. Hastaların tüm yağ yüzde oran ortalaması $\%32.9 \pm 8.4$, sağ kol yağ yüzde ortalaması $\%30.7 \pm 11.5$, sol kol yağ yüzde ortalaması $\%31.9 \pm 11.5$, gövde yağ yüzde ortalaması $\%32.1 \pm 6.7$, sağ bacak yağ yüzde ortalaması $\%33.2 \pm 11$, sol bacak yağ yüzde ortalaması, $\%32.9 \pm 11.1$ ve tüm vücut ölçülen yağ kilogram cinsinden ortalaması 30.35 ± 12.22 kg olarak saptandı. BIA ile ölçülen kas kompartmanında tüm vücut kas yüzde oran ortalaması $\%57.3 \pm 12.6$, sağ kol kas yüzde ortalaması $\%3.6 \pm 2.3$, sol kol kas yüzde ortalaması $\%3.6 \pm 2.2$, gövde kas yüzde ortalaması $\%31.45 \pm 6.37$, sağ bacak kas yüzde ortalaması $\%9.77 \pm 2.88$, sol bacak kas yüzde ortalaması $\%10 \pm 2.8$ ve kilogram cinsinden tüm vücut kas ortalaması 53.79 ± 21.72 kg olarak ölçüldü. Total vücut suyu (TBW) ortalaması $\%48.3 \pm 6$ ve total kemik kütlesi ortalaması 3 ± 0.6 kg olarak ölçüldü. Hastaların visceral yağlanma oran ortalaması 10.8 ± 4.3 ve ortalama metabolik yaş 52 ± 13 olarak saptandı. Tüm hastaların ortalama fizik aktivite skoru 3 ± 1 düşük egzersiz düzeyi olarak raporlandı. Ortalama bazal metabolik hız joule cinsinden 7640 ± 1627 J ve kilokalori cinsinden 1876 ± 573 kcal bulundu. Ortalama yağsız

kas kütlesi (FFM) 60.58 ± 12.34 , ve ortalama kas kütle indeksi (SMI) 8.65 ± 3.6 kg/m² olarak bulundu. Minimum kas kütle indeksi 3.57 kg/m² iken maksimum kas kütle indeksi 23.04 kg/m² idi. Vücut kütle indeksleri alt sınıflamasında BMI değeri 20-25 kg/m² arasında olan 7 kişi (%7) normal, BMI değeri 25-30 kg/m² arasında olan 36 kişi (%36) kilolu ve BMI değeri 30 kg/m² üzerinde olan 57 kişi de (%57) obez sınıfında yer aldı. Hastaların %66' sında (n=66) metabolik sendrom vardı.

Antropometrik alınan ölçümlerde ortalama bel çevresi 100.1 ± 13.1 cm, ortalama kol çevresi 32 ± 4 cm ve ortalama baldır çevresi 39.5 ± 3.6 cm olarak raporlanırken kaliper ile ölçülen triceps kas kalınlığı ortalaması 14.6 ± 7.1 mm olarak raporlandı. Hastaların el sıkma kuvvetlerine bakıldığında minimum 11 kg ve maksimum 70.7 kg olmakla birlikte ortalama el sıkma g    32.97 ± 11.87 kg olarak saptandı. Vücut kitle indeksine g  re el sıkma g    sınır değerleri esas alındığında 20 kişide (%20) el sıkma g    d ş  k olarak raporlandı.

Çalışma popülasyonunda en sık g  r len kronik hastalıklar sırasıyla hipertansiyon (HT) (%30), insülin direnci ( D) (%21), diabetes mellitus (DM) (%17), koroner arter hastalığı (KAH) (%14), hashimoto tiroiditi (%12), hiperlipidemi (HL) (%12), hipotiroidi ve osteoporoz (OP) (%1) idi. Tüm hastaların ortalama sistolik kan basıncı değeri 128 ± 15 mmHg ve ortalama diyastolik kan basıncı değeri de 81 ± 10 mmHg olarak saptandı. Hastaların %75 i hiç sigara kullanmaz iken %8'i günde bir paketten az, %17 si de günde bir paket ve üstünde sigara kullanımına sahipti. Günde 3 farklı gruptan ilaç kullanan hasta (polifarmasi) 19 kişi (n=19) iken %21' i hiçbir ilaç kullanmamaktaydı. Kullanılan ilaçların sıklık dağılımları ise %39 metformin, %22 ACE/ARB ve anti-tiroid ajanlar, %15 beta blokörler, %14 dipeptidil peptidaz- 4 inhibitörleri ve asetil salisilik asit ile %13 oranında statinler şeklinde saptandı.

Tablo 4: Hasta grup nicel değişkenlerinin tanımlanması

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Yaş	100	16	80	45	15
BMI	100	22.1	52.47	31.44	5.23
CAP	100	198	400	308	49
E (kpa)	100	2.1	46.4	7.3	6.2
SMI	100	3.57	23.04	8.65	3.6
FFM	100	40.37	94.8	60.58	12.34
El Gücü	100	11	70.7	32.97	11.87
Bel Çevresi	100	70	148	100.1	13.1
Kol Çevresi	100	25	41	32	4
Baldır Çevresi	100	31	48	39.5	3.6
Triceps Kalınlığı	100	0.1	40	14.6	7.1
ALT	100	11	231	50.6	39.1
AST	100	11	174	32.1	24
GGT	100	8	132	39	24
Tot. Koles.	100	102	327	207	50
HDL	100	15	95	47.4	13.6
LDL	100	32	236	132.6	40.6
Trigliserid	100	29	816	169	113
Homa-IR	100	0.7	23.63	3.8	3.08
HbA1c	100	4	8.6	5.72	0.71
25- OH vit. D	100	9.5	158.8	24.53	19.36

Tablo 5: Hasta grup kategorik değişkenlerinin tanımlanması

		N (%)
Cinsiyet	Erkek	51 (51.0)
	Kadın	49 (49.0)
	Total	100 (100)
USG Skoru		
	1	19 (19)
	2	31 (31)
	3	50 (50)
	Total	100 (100)
BMI Sınıfı		
	Normal	7 (7)
	Kilolu	36 (36)
	Obez	57 (57)
	Total	100 (100)
Sarkopeni varlığı		
	Var	20 (20)
	Yok	80 (80)
	Total	100 (100)
Metabolik sendrom varlığı		
	Var	66 (66)
	Yok	34 (34)
	Total	100 (100)
ALT yüksekliği		
	Pozitif	48 (48)
	Negatif	52 (52)
	Total	100 (100)
AST yüksekliği		
	Pozitif	20 (20)
	Negatif	80 (80)
	Total	100 (100)
GGT yüksekliği		
	Pozitif	24 (24)
	Negatif	76 (76)
	Total	100 (100)
HOMA yüksekliği		
	Pozitif	54 (54)
	Negatif	46 (46)
	Total	100 (100)

Tablo 5: Hasta grup kategorik değişkenlerinin tanımlanması (devam)

		N (%)
Ürik asit fazlalığı	Pozitif	13 (13)
	Negatif	87 (87)
	Total	100 (100)
25-OH Vit. D eksikliği	Pozitif	48 (48)
	Negatif	52 (52)
	Total	100 (100)
Sigara kullanımı	Var	25 (25)
	Yok	75 (75)
	Total	100 (100)
Polifarmasi	Var	19 (19)
	Yok	81 (81)
	Total	100 (100)

4.1.2. Sağlıklı kontrol grubu ve parametrelerinin dağılımı

Çalışmaya 26 adet sağlıklı kontrol katılımcı alındı. Yaş ortalaması 29 ± 9 olarak saptandı ve en genç hasta 18, en yaşlı hasta 56 yaşında idi. Grubun %23.1'i (n=6) erkek, %76.9'u (n=6) kadındı. Kas kütle indeksi (SMI) ortalaması 17.42 ± 7.04 olarak saptandı ve sarkopenik değerde hiçkimse yoktu. Katılımcıların USG raporlarında yağlanma %0 dı. Grubun CAP ortalaması 225 ± 43 dm/m idi ve minimum değer 154 maksimum değer ise 304 olarak bulundu. Fibroscan sonuçlarına göre karaciğer sertlik derecesi (E) 4.2 ± 1.2 kpa , minimum 1.7 ve maksimum 7.6 olarak saptandı.

Grubun biyokimyasal parametrelerinde ortalama ALT 23.4 ± 13.6 u/L, ortalama AST 19.8 ± 4.7 u/L, ortalama GGT 25 ± 14 u/L, ortalama glukoz 90.5 ± 9.1 mg/dL, ortalama HbA1c 5.24 ± 0.45 , ortalama HOMA skoru 1.71 ± 1.11 , ortalama trigliserid 96 ± 74 mg/dL, ortalama total kolesterol 189 ± 38 mg/dL, ortalama LDL kolesterol 115.6 ± 33.8 mg/dL, ortalama HDL kolesterol 53.6 ± 14.2 mg/dL, ortalama total protein 7.32 ± 0.49 gr/dL, ortalama albümin 4.18 ± 0.38 gr/dL, ortalama kreatinin 0.67 ± 0.14 mg/dL, ortalama ürik asit 4.13 ± 0.99 mg/dL, ortalama kalsiyum 9.16 ± 0.44 mg/dL ve ortalama 25-OH Vitamin D düzeyi 19.89 ± 9.48 ng/mL olarak saptandı.

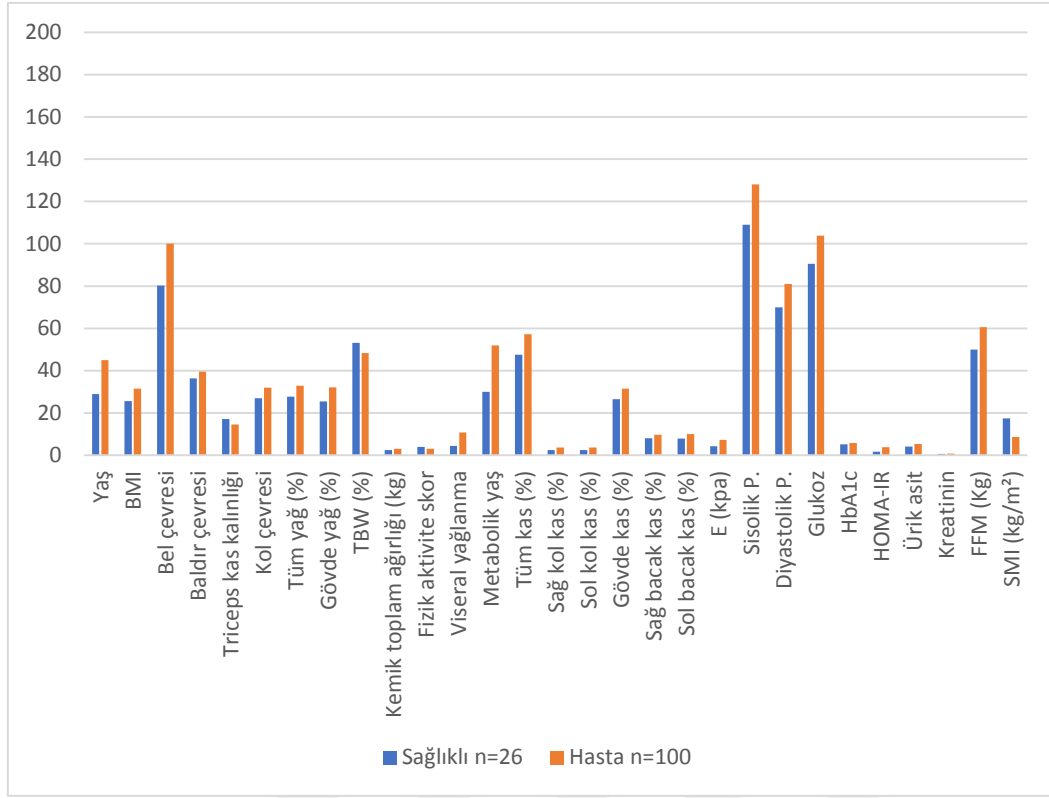
ALT ve AST üst limitleri laboratuvarımızda 40 u/L olarak belirlendiğinden kontrol grubunun %7.7' sinde (n=2) ALT yüksekliği, %0 AST yüksekliği bulundu. GGT için üst sınır 55 u/L alındığında grubun %3.8' inde (n=1) GGT yüksekliği saptandı. Ürik asit için erkeklerde üst sınır 7.1 mg/dL, kadınlarda 5.7 mg/dL alındığında kontrol grubunun %3.8' i (n=1) pozitif olarak saptandı. İnsülin direnci için HOMA değeri 2.7 olarak alındığında grubun %11.5'inde (n=3) insülin direnci olduğu anlaşıldı. Kontrol grubunun %50' sinde (n=13) Vitamin-D değeri 20 ng/mL'nin altında saptandı.

Katılımcıların doldurduğu besin skalasından elde edilen değerlerin istatistiksel analizine göre deneklerin 1 günde aldıkları enerji miktarı kilokalori cinsinden 1751.22 ± 629.24 kcal idi. Katılımcıların günlük tükettikleri su miktarı ortalaması 1081.2 ± 564.88 gr/gün, günlük tüketilen protein miktarı ortalaması 62.35 ± 21.57 gr/gün, günlük tüketilen yağ miktarı ortalaması 73.14 ± 21.18 gr/gün, günlük tüketilen karbonhidrat miktarı ortalaması 208.08 ± 122.42 gr/gün, günlük tüketilen lif miktarı ortalaması 16.5 ± 9.74 gr/gün, günlük tüketilen çoklu doymamış yağ miktarı ortalaması 19.14 ± 12.51 gr/gün ve günlük tüketilen kolesterol miktarı ortalaması 287.87 ± 111.51 mg/gün olarak saptandı. Yüzde olarak ifade edilecek olduğunda ise günlük tüketimde sırası ile protein, yağ ve karbonhidrat ortalamaları $\%16 \pm 7$ protein, $\%39 \pm 8$ yağ ve $\%45 \pm 14$ karbonhidrat oranında saptandı.

BIA ile elde edilen verilerde sağlıklı grubun ortalama kilosu 69.9 ± 15.9 kg, ortalama boyları 165 ± 8 cm saptanırken katılımcıların ağırlık ve boylarıyla elde edilen vücut kitle indeksi (BMI) ortalaması $\%25.57 \pm 5.15$ kg/m² olarak ölçüldü. Vücut kütle indeksleri alt sınıflamasında BMI değeri normalin altında 20 kg/m² altında olan 1 kişi ($\%3.8$), $\%20$ - $\%25$ kg/m² arasında 14 kişi ($\%53.8$) normal, BMI değeri 25-30 kg/m² arasında olan 7 kişi ($\%26.9$) kilolu ve BMI değeri 30 kg/m² üzerinde olan 4 kişi de ($\%15.4$) obez sınıfında yer aldı. Katılımcıların $\%15.4$ ' ünde (n=4) metabolik sendrom vardı. Kontrol grubundaki katılımcıların tüm yağ yüzde oran ortalaması $\%27.8 \pm 8.3$, sağ kol yağ yüzde ortalaması $\%27.6 \pm 10.4$, sol kol yağ yüzde ortalaması $\%28.5 \pm 10.3$, gövde yağ yüzde ortalaması $\%25.4 \pm 8.7$, sağ bacak yağ yüzde ortalaması $\%31.4 \pm 8.8$, sol bacak yağ yüzde ortalaması, $\%31 \pm 9$ ve tüm vücut ölçülen yağ kilogram cinsinden ortalaması 19.93 ± 9.64 kg olarak saptandı. BIA ile ölçülen kas kompartmanında tüm vücut kas yüzde oran ortalaması

%47.5±10.3, sağ kol kas yüzde ortalaması %2.5±0.9, sol kol kas yüzde ortalaması %2.5±0.9, gövde kas yüzde ortalaması %26.47±5.23, sağ bacak kas yüzde ortalaması %8.02±1.74, sol bacak kas yüzde ortalaması %7.9±1.7 ve kilogram cinsinden tüm vücut kas ortalaması 34,45±14,79 kg olarak ölçüldü. Total vücut suyu (TBW) ortalaması %53.1±5.6 ve total kemik kütlesi ortalaması 2.5±0.5 kg olarak ölçüldü. Katılımcıların visceral yağlanma oran ortalaması 4.4±3.6 ve ortalama metabolik yaş 30±13 olarak saptandı. Tüm sağlıklıların ortalama fizik aktivite skoru 4±2 normal egzersiz düzeyi olarak raporlandı. Ortalama bazal metabolik hız (BMR) 6371±1218 kcal bulundu. Ortalama yağsız kas kütlesi (FFM) 49.98±10.84 olarak bulundu.

Antropometrik alınan ölçümlerde ortalama bel çevresi 80.2±15.1 cm, ortalama kol çevresi 27±3 cm ve ortalama baldır çevresi 36.3±3.4 cm olarak raporlanırken kaliper ile ölçülen triceps kas kalınlığı ortalaması 17.1±5.2 mm olarak raporlandı. Katılımcıların el sıkma kuvvetlerine bakıldığında minimum 19.5 kg ve maksimum 47.8 kg olmakla birlikte ortalama el sıkma gücü 28.66±8.34 kg olarak saptandı. Vücut kitle indeksine göre el sıkma gücü sınır değerleri esas alındığında el sıkma gücü düşük saptanan kimse saptanmadı.



Şekil 4: Hasta ve sağlıklı grupta nicel parametrelerin tanımlanması

4.2. Parametrelerin Karşılaştırılması

4.2.1. CAP ile olan karşılaştırma ve korelasyonlar

1. Cinsiyet ve CAP arasında yapılan karşılaştırmalı analizde (Student t test) istatistiksel anlamlı fark saptandı. Erkek olma durumunun CAP ortalaması kadın olma durumuna kıyasla yüksek bulundu ($p=0.025$). CAP ortalaması baz alınarak yapılan karşılaştırmalı analizde CAP değeri ortalamasının üzerinde ($>308,45$) olanların erkek cinsiyet olması oranı yüksek bulundu (Ki-Kare test, $p=0.047$).

2. CAP ile ölçülen karaciğer yağlanma miktarı ile ultrason ile elde edilen karaciğer yağlanma skoru arasında yapılan karşılaştırmalı analizde çok iyi derecede anlamlı istatistiksel fark saptandı (Kruskal Wallis test, $p=0.001$). Ultrason ile elde edilen gradeleme sisteminin fibroscan ile karşılaştırılmasında ultrasona göre grade-1 yağlanması olan

hastaların fibroscan ile CAP ortalamaları 267.4 dm/m, ultrason ile grade-2 yağlanması olan hastaların fibroscan ile CAP ortalaması 289 dm/m ve ultrason ile grade-3 yağlanma düzeyi saptanan hastaların da fibroscan ile CAP değeri ortalaması 335. 5 dm/m olarak bulundu (Cronbach's Alpha, $p < 0.001$).

3.Hastaların CAP değerleri ve yaşları arasında yapılan korelasyon analizinde (Spearman's Rho) istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($r=0.098$, $p=0.33$). Bu durum CAP ortalaması baz alınarak yapıldığında da benzer sonuç oluşturdu. Hastaların yaşı ve ortalama CAP değeri ile elde edilen karaciğer yağlanma oranı arasında yapılan karşılaştırmalı test analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (Mann-Whitney U test, $p=0.289$)

4.Hastaların sigara kullanımı ve CAP değer ortalamaları arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Fisher's Exact test, $p=0.420$).

5.Hastaların kiloları ile CAP arasında yapılan korelasyon analizinde zayıf düzeyde pozitif yönde anlamlı istatistiksel fark saptandı (Spearman's Rho, $r=0.271$, $p=0.006$).

6.CAP ile BMI arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak zayıf düzeyde pozitif yönde anlamlı fark saptandı (Spearman's Rho, $r=0.214$, $p=0.032$). BMI' ya göre yapılan normal, kilolu ve obez sınıflandırmalarında ayrı ayrı bakılan CAP ile karşılaştırmalı analizde hastaların obez olma yönünde eğilimleri arttıkça CAP ortalamalarının da arttığı ancak bunun istatistiksel anlamlı bir sonuç yaratmadığı görüldü (Kruskal Wallis test, $p=0.245$).

7. CAP ile bel çevresi arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel olarak orta düzeyde pozitif yönde anlamlı fark saptandı (Spearman's Rho $r=0.371$, $p < 0,001$). Ayrıca bel çevresi ve CAP ortalama değeri baz alınarak yapılan karşılaştırmalı test analizinde de istatistiksel anlamlı fark görüldü. CAP değeri ortalama değer üzerinde olan hastaların ortalamanın altında kalan hastalara oranla bel çevreleri yüksek bulundu (Mann-Whitney U test, $p=0.008$).

9. CAP ile kol çevresi arasında yapılan korelasyon analizinde zayıf düzeyde pozitif yönde anlamlı istatistiksel fark saptandı. Kol çevresi arttıkça CAP değerinin de arttığı görüldü (Spearman's Rho $r=0.216$, $p=0.031$).

10. CAP ile baldır çevresi arasında yapılan korelasyon analizinde zayıf düzeyde pozitif yönde istatistiksel anlamlı fark saptandı. Baldır çevresi arttıkça CAP değerinin de arttığı görüldü (Pearson $r=0.202$, $p=0.044$).

11. CAP ile triceps kas kalınlığı arasında yapılan korelasyon analizinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Pearson $r=0.137$, $p=0.174$). Triceps kas kalınlığı ile CAP ortalama değer baz alınarak yapılan karşılaştırmalı analizde ise CAP değeri ortalamasının üzerinde olan hasta grubunda CAP değeri ortalama sınır değer altındaki hasta grubuna oranla triceps kas kalınlık ortalaması daha düşük sonuçlandı ancak bu istatistiksel anlamlı bir fark yaratmadı (Student t test, $P=0.714$).

13. CAP ile bakılan BIA yağ ve kas kompartmanları arasında yapılan karşılaştırmalı test ve korelasyon analizlerinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak CAP ile BIA'dan alınan visceral yağlanma oranı arasında yapılan tam korelasyon analizinde düşük düzeyde pozitif yönde istatistiksel anlamlı fark saptandı. CAP değeri arttıkça vücut iç organ yağlanmasının da artma eğiliminde olduğu görüldü (Spearman's Rho $r=0.262$, $p=0.007$).

14. CAP ile bakılan karaciğer sertlik derecesi (E) arasında bakılan tam korelasyon analizinde zayıf düzeyde pozitif yönde istatistiksel anlamlı fark saptandı (Sperman's Rho $r=0.340$, $p=0.001$). Karaciğer sertlik derecesi ve CAP ortalaması arasında yapılan karşılaştırmalı test analizinde de istatistiksel anlamlı fark saptandı. CAP değeri ortalama sınır değer üzerinde olan hastaların CAP değeri ortalama değer altındaki hasta grubuna kıyasla karaciğer sertlik dereceleri yüksek olarak bulundu (Mann-Whitney U test).

15. CAP ile metabolik sendrom varlığı karşılaştırmalı analizinde metabolik sendromu olan hastaların CAP değer ortalamaları olmayanlara kıyasla daha yüksek raporlansa da bu sonuç istatistiksel anlamlı fark yaratmadı (Student t test, $p=0.332$).

16. CAP ile bakılan sistolik ve diyastolik kan basıncı korelasyon analizinde her iki parametre için de istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sistolik basınç için $p=0.207$, diyastolik basınç için $p=0.544$).

17. CAP ile ALT arasında bakılan tam korelasyonlu test analizinde zayıf derecede pozitif yönde korelasyon saptandı (Spearman's Rho, $r=0.201$, $p=0.045$). * ALT sınır değer baz alınarak CAP ile yapılan karşılaştırmalı analizde istatistiksel anlamlı fark saptandı. Buna göre ALT seviyesi sınır değerinin üzerinde olan hastaların CAP değerleri yüksek bulundu (Student t test, $p=0.003$). CAP ortalaması ve ALT yüksekliği arasındaki kategorik değişken parametrelerle bakılan karşılaştırmalı analizde CAP ortalaması sınır değerinin altında olan hastaların ALT değerlerinin de sınır değerinin altında olma durumu istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturdu (Ki-Kare test, $p=0.044$).

18. CAP ve AST arasında yapılan tam korelasyon analizinde zayıf derecede pozitif yönde istatistiksel anlamlı fark saptandı. CAP değeri arttıkça AST değerinin de pozitif yönde arttığı görüldü (Spearman's Rho, $r=0.225$, $p=0.024$).

19. CAP ile GGT değerleri arasında yapılan tam korelasyon analizinde zayıf derecede pozitif yönde istatistiksel anlamlı fark saptandı. CAP değeri arttıkça GGT değerinin de pozitif yönde artmakta olduğu görüldü (Spearman's Rho, $r=0.201$, $p=0.045$).

20. CAP ortlaması ve HOMA-IR değerleri arasında yapılan karşılaştırmalı test analizinde istatistiksel anlamlı sonuç saptanmadı (Mann-Whitney U test, $p=0.096$).

21. CAP ile Glukoz (Spearman's Rho test $p=0.188$), HbA1c (Spearman's Rho test $p=0.618$), trigliserid (Spearman's Rho test $p=0.122$), total kolesterol (Pearson $p=0.804$), HDL (Spearman's Rho test $p=0.098$), LDL (Pearson $P=0.781$), total protein (Spearman's

Rho test $p=0.854$), albümin (Spearman's Rho test $p=0.407$), kreatinin (Spearman's Rho test $p=0.229$) ve kalsiyum (Spearman's Rho test $p=0.496$) değerleri arasında yapılan tam korelasyon analizinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 6: CAP değerine göre nicel parametrelerin korelasyonu

CAP	r	p
Yaş	0,098	0,33
Boy*	0,172	0,086
Kilo	0,271	0,006
BMI	0,214	0,032
El sıkma gücü*	0,187	0,063
Bel çevresi	0,371	<0,001
Baldır çevresi*	0,202	0,044
Triceps kas kalınlığı*	0,137	0,174
Kol çevresi	0,216	0,031
Tüm yağ (%)	0,011	0,913
Sağ kol yağ (%)	-0,051	0,616
Sol kol yağ (%)	-0,033	0,741
Gövde yağ (%)	0,045	0,656
Sağ bacak yağ (%)	-0,043	0,674
Sol bacak yağ (%)	-0,053	0,597
TBW (%)	0,023	0,82
Kemik toplam ağırlığı (kg)	0,191	0,056
Fizik aktivite skor	0,041	0,688
Viseral yağlanma	0,267	0,007
Metabolik yaş*	0,180	0,074
BMR (Joul)	0,15	0,136
Tüm kas (%)	0,178	0,076
Sağ kol kas (%)	0,19	0,058
Sol kol kas (%)	0,196	0,05
Gövde kas (%)	0,156	0,122
Sağ bacak kas (%)	0,199	0,047
Sol bacak kas (%)	0,176	0,08
E (dm/m)	0,340	0,001
Sistolik kan basıncı (mmHg)	0,127	0,207
Diastolik kan basıncı (mmHg)	0,061	0,544

Spearman's rho, *Pearson korelasyon testi

Tablo 7: CAP değerine göre nicel laboratuvar değerlerinin korelasyonu

CAP		
	r	p
Glukoz	0,133	0,188
HbA1c	-0,05	0,618
HOMA-IR	0,166	0,099
Kolesterol total*	-0,025	0,804
Trigliserid	0,156	0,122
HDL	-0,166	0,098
LDL*	-0,028	0,781
ALT	0,201	0,045
AST	0,225	0,024
GGT	0,201	0,045
Protein total	-0,019	0,854
Albumin	0,084	0,407
Ürik asit	0,145	0,15
Kreatinin	0,121	0,229
Kalsiyum	-0,069	0,496
25-OH Vitamin D	-0,02	0,843

Spearman's

rho,

*Pearson

korelasyon testi

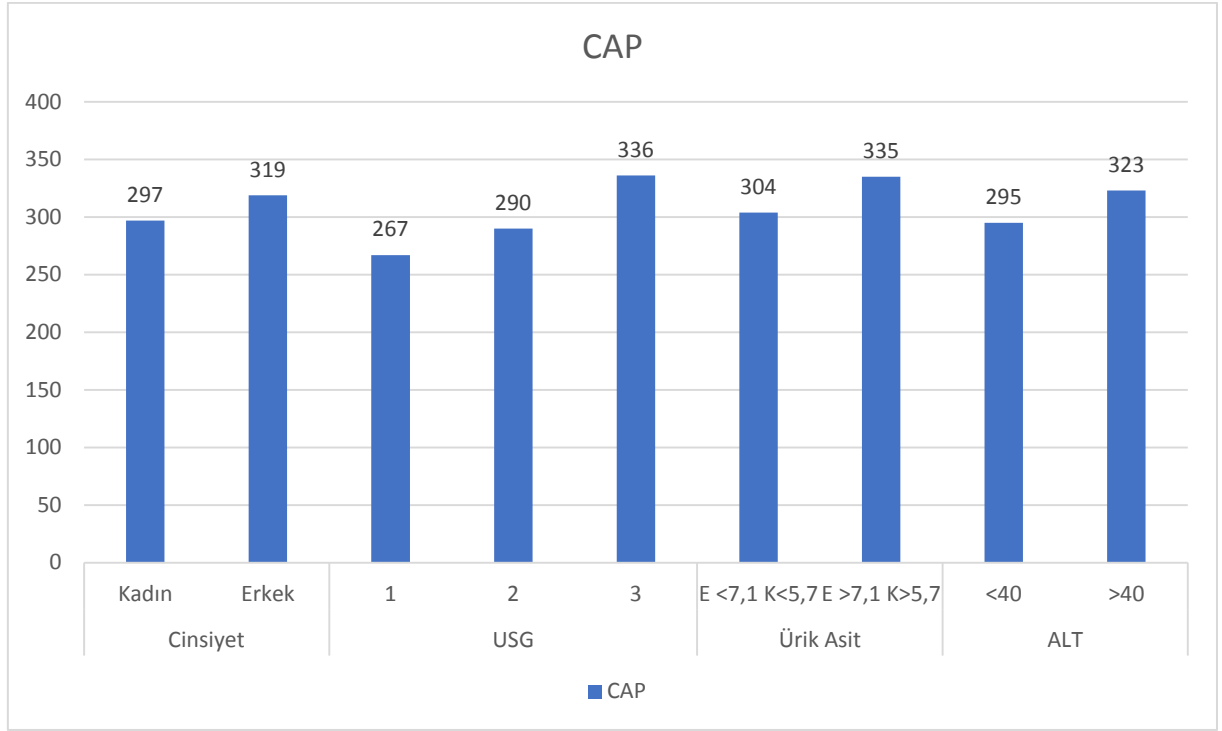
Tablo 8: CAP değerine göre kategorik verilerin karşılaştırılması

		CAP	
		Ort.±SS	p
Cinsiyet	Kadın	297±43 295- (219-398)	0.025
	Erkek	319±53 327- (198-400)	
USG	1	267±39 268- (198-333)	<0.001**
	2	290±46 283- (219-400)	
	3	336±38 333- (258-400)	

Tablo 8: CAP değerine göre kategorik verilerin karşılaştırılması (devam)

		CAP	
Sigara	Hiç	308±50	0,579**
	kullanmayan	305- (198-400)	
	Çeyrek paket	334±25	
	gün	334- (316-352)	
	Yarım paket	298±43	
	gün	301- (240-347)	
	1 paket	332±53	
	1,5 paket	329- (258-400)	
İlaç sayısı	2 paket	297±54	0,280
		284- (236-375)	
	≤3	280±16	
	3>	289- (262-290)	
BMI	Normal	311±51	0,245**
		306- (198-400)	
	Kilolu	298±44	
	Obez	298- (219-400)	
Metabolik Sendrom	Yok	294±63	0,332*
		276- (204-400)	
	Var	300±49	
		295- (219-400)	
Ürik Asit	E <7,1 K<5,7	315±47	0,047
		306- (198-400)	
	E >7,1 K>5,7	302±51	
		295- (204-400)	
GGT	<55	312±49	0,562*
		306- (198-400)	
	>55	304±49	
		299- (198-400)	
25-OH Vitamin D	>20	335±45	0,716*
		347- (261-398)	
	<20	307±50	
		314±48	
HOMA-IR	<2,7	315- (225-398)	0,501*
		307±54	
	>2,7	299- (198-400)	
		310±44	
ALT	<40	306- (232-400)	0,003*
		305±47	
	>40	296- (219-400)	
		312±51	
AST	<40	315- (198-398)	0,594*
		295±47	
	>40	293- (198-400)	
		323±48	

Mann-Whitney U test, *Student t test, **Kruskal Wallis test



Şekil 5: CAP ile olan anlamlı kategorik parametreler

4.2.2. SMI ile olan karşılaştırma ve korelasyonlar

1.SMI değeri ile cinsiyet arasında yapılan karşılaştırmalı analizde (Ki-Kare test) kadın cinsiyetin %60'ında (n=12), erkek cinsiyetin de %40'ında (n=8) SMI değeri sarkopenik sınırın altında saptandı. Cinsiyet ve SMI değeri arasındaki bu bulgular istatistiksel açıdan anlamlı fark yaratmadı (p=0.323)

2.SMI değerine göre hastaların yaşı ile yapılan karşılaştırmalı analizde (Mann-Whitney U test) istatistiksel anlamlı fark tespit edildi. Sarkopenik olmayan grubun yaş ortalaması 44 ± 15 iken, SMI değeri sarkopenik olan gruptaki yaş ortalaması daha yüksek şekilde 52 ± 15 olarak saptandı (p=0.031). Aynı sonuç sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında da bulundu. Sağlıklı kontrol grubunda yaş ortalaması 29 iken yağlı sarkopenik hastalarda 52 bulundu (Mann-Whitney U test, p=<0.001).

3.SMI ile boy ve kilo arasında yapılan karşılaştırmalı analizde (Mann-Whitney U test) istatistiksel anlamlı fark saptandı. SMI değeri sarkopenik sınır altında olanları boy ve kilo

ortalamları sarkopenik olmayan gruba göre daha düşük ortalama bulundu (boy için $p=0.001$, kilo için $p<0.001$).

4.SMI ve BMI arasında yapılan karşılaştırmalı analizde (Mann-Whitney U test) istatistiksel anlamlı fark saptandı. Sarkopenik grupta olan hastaların BMI ortalamları daha düşük bulundu ($p<0.001$). SMI ve BMI alt kategorik grupları arasında yapılan karşılaştırmalı analizde (Fisher's Exact test) istatistiksel anlamlı fark saptandı. Sarkopenik grupta kilolu olma oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$).

5.SMI ve ultrasonografik steatoz gradeleme evrelemeleri arasında yapılan karşılaştırmalı analizde (Fisher's Exact test) istatistiksel anlamlı fark saptandı. SMI değeri sarkopenik grupta olan hastaların USG Evre 1 steatoz olma oranı Evre-2 ve Evre-3'e göre yüksek bulundu ($p<0.001$).

6.SMI ile CAP ve karaciğer sertlik derecesi (E) arasında yapılan karşılaştırmalı analizde (Mann-Whitney U test) istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı CAP için $p=0.839$, fibrozis için $p=0.113$). Fakat sağlıklı grup kontrol karşılaştırılmasında sarkopenik yağlı karaciğere sahip olan hasta grubunun CAP ortalaması sağlıklı grubun CAP ortalamasına oranla yüksek bulundu (Mann- Whitney U test, $p<0.001$). Diğer yandan yağlı sarkopeniklerin karaciğer sertlik derecesi ile sağlıklı grubun karaciğer sertlik derecesi arasında yapılan karşılaştırmalı analizde istatistiksel anlamlı fark saptandı. Buna göre sarkopenik yağlı karaciğeri olan hasta grubunun karaciğer sertlik derece ortlaması sağlıklı gruba kıyasla anlamlı yüksek saptandı (Mann-Whitney U test, $p=0.030$).

7.Sarkopenik yağlı karaciğer hastaları ve sağlıklı grubun SMI değerleri arasında yapılan karşılaştırmalı test analizinde istatistiksel anlamlı fark saptandı. Buna göre sarkopenik yağlı karaciğer hasta grubunda SMI ortalaması sağlıklı hasta grubun ortalamasına oranla anlamlı derecede düşük bulundu (Mann- Whitney U test, $p<0.001$).

8.SMI ile el sıkma gücü arasında yapılan karşılaştırmalı analizlerde (Mann-Whitney U test) el sıkma gücü düşük olan grupta SMI ortalaması da düşük olarak saptandı. SMI ile el sıkma gücü arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.057$). Aynı

parametre için sağlıklı kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmada ise sarkopenik yağlı karaciğeri olan hasta grubunda el sıkma gücü sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı derecede düşük bulundu (Fisher's Exact test, $p=0.011$).

9.SMI ile metabolik sendrom arasında yapılan karşılatırmalı analizde istatistiksel anlamlı fark saptandı. Sarkopenik grupta olan hastaların metabolik sendrom olma olasılığı düşük saptandı (Ki-Kare test, $p=0.002$).

10.SMI ile bel çevresi, kol çevresi ve baldır çevresi arasında yapılan karşılaştırmalı analizde (Mann-Whitney U test) istatistiksel anlamlı fark saptandı. SMI değeri sarkopenik grupta saptanan hastaların her üç parametrede de ortalama değerleri sarkopenik olmayan gruptaki hastalara oranla düşük bulundu (bel çevresi için $p<0.001$, kol çevresi için $p=0.002$, baldır çevresi için $p<0.001$). Aynı parametreler için sağlıklı kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalarda sarkopenik yağlı karaciğeri olan hastaların bel ve kol çevresi ortalamaları sağlıklı kontrol grubuna oranla anlamlı yüksek saptandı (bel çevresi için $p=0.022$, kol çevresi için $p=0.006$).

11.SMI değeri ile FFM (kg) arasında yapılan karşılaştırmalı analizde istatistiksel anlamlı fark saptandı. Sarkopenik grupta FFM (kg) ortalamasının sarkopenik olmayan gruba göre düşük olduğu saptandı (Mann-Whitney U test, $p<0.001$).

12.SMI ile BIA vasıtası ile elde edilen vücut kas kompartmanları arasında yapılan karşılaştırmalı analizde (Mann-Whitney U test) tüm vücut kas yüzdesi, tüm vücut kas kütlesi (kg), sağ kol kas yüzdesi, sol kol kas yüzdesi, gövde kas yüzdesi, sağ bacak kas yüzdesi ve sol bacak kas yüzdesi arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. Sarkopenik olan grupta sarkopenik olmayan gruba göre tüm vücut kas yüzdesi (Spearman's Rho, $r=0.590$, $p<0.001$), tüm vücut kas kütlesi ($p<0.001$), sağ kol kas yüzdesi ($p<0.001$), sol kol kas yüzdesi ($p<0.001$), gövde kas yüzdesi ($p<0.001$), sağ bacak kas yüzdesi ($p<0.001$) ve sol bacak kas yüzdesi ($p<0.001$) ortalamaları anlamlı derecede düşük bulundu.

13.SMI ile vücut yağ kompartmanları arasında yapılan karşılaştırmalı analizde gövde yağ yüzdesi ile istatistiksel anlamlı fark saptandı. Sarkopenik grupta gövde yağ yüzdesinin düşük olduğu bulundu (Mann-Whitney U test, $p=0.05$). Diğer yağ kompartman parametreleri ile SMI arasında yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

14.SMI ile metabolik yaş ve fizik aktivite skor karşılaştırmalarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U test, metabolik yaş için $p=0.415$, fizik aktivite skor için $p=0.598$). Metabolik yaş için sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan analizlerde ise istatistiksel anlamlı fark saptandı. Sarkopenik yağlı karaciğeri olan hasta grubunun sağlıklı kontrol grubuna oranla metabolik yaş ortalamaları anlamlı yüksek saptandı ($p<0.001$).

15.SMI ve visceral yağlanma oranı ile yapılan karşılaştırmalı analizde (Mann-Whitney U test) istatistiksel anlamlı fark saptandı. Sarkopenik grupta olan hastaların visceral yağlanma oranları sarkopenik olmayan gruptaki hastalara kıyasla düşük bulundu ($p<0.001$). * Bu parametre ile kontrol grubu arasında yapılan analizlerde sarkopenik yağlı karaciğeri olan hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna oranla visceral yağlanma ortalaması anlamlı yüksek bulundu (Mann- Whitney U test, visceral yağlanma için $p<0.001$).

16.SMI ve BIA ile ölçülen tüm vücut kemik ağırlığı arasında yapılan karşılaştırmalı analizde istatistiksel anlamlı fark saptandı. Sarkopenik grupta tüm vücut kemik ağırlığı sarkopenik olmayan gruptaki hastalara oranla anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.001$).

17.SMI ve TBW arasında yapılan karşılaştırmalı analizde istatistiksel anlamlı fark bulundu. SMI değeri sarkopenik sınıfında olan hastaların toplam vücut su yüzdesi sarkopenik sınıfta olmayan hastalara göre yüksek bulundu ($p=0.043$).

18.SMI ve bazal metabolik hız (BMR) arasında yapılan analizde istatistiksel olarak iyi derecede anlamlı fark saptandı. Sarkopenik grupta olan hastaların BMR ortalamaları sarkopenik grupta olmayan hastalarinkine kıyasla düşük bulundu ($p<0.001$).

19.SMI ve ALT arasında yapılan karşılaştırmalı analizde (Mann-Whitney U test) istatistiksel anlamlı fark saptandı. Sarkopenik grupta serum ALT düzey ortalaması sarkopenik olmayan gruba oranla düşük bulundu ($p=0.001$). Serum ALT düzeyleri için 40 u/L sınır değeri alındığında SMI ile yapılan karşılaştırmalı analizde istatistiksel olarak iyi derecede anlamlılık saptandı. Sarkopenik grubun kan ALT seviyesinin sınır değeri altında çıkma oranı yüksek bulundu (Fisher's Exact test, $p<0.001$).

20.SMI ve AST arasında yapılan karşılaştırmalı analizde (Mann-Whitney U test) istatistiksel anlamlı fark saptandı. Sarkopenik grupta serum AST seviyeleri ortalaması sarkopenik olmayan gruba kıyasla düşük bulundu ($p=0.031$).

21.SMI ve GGT ile yapılan karşılaştırmalı analizde sarkopenik gruptaki hastaların %95'inin ($n=19$) serum GGT seviyesi normal sınırdaki saptandı (Fisher's Exact test, $p=0.037$). GGT için sınır değeri bağımsız SMI ile yapılan karşılaştırmalı test analizinde (Mann-Whitney U test) istatistiksel anlamlı fark saptandı. Sarkopenik gruptaki hastaların GGT serum seviye ortalaması sarkopenik olmayan gruptaki hastalara kıyasla düşük bulundu ($p=0.025$).

22. SMI değeri ile günlük tüketilen protein, yağ ve karbonhidrat miktarları arasında yapılan karşılaştırmalı analizde (Mann-Whitney U test) istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (protein yüzdesi için $p=0.176$, yağ yüzdesi için $p=1.000$, karbonhidrat yüzdesi için $p=0.605$).

23. İskelet kas kütle indeksi ve SARC-F skor arasında bakılan incelemelerde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Mann-Whitney U test, $p=0.308$). Sarkopenik yağlı karaciğeri olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubu arasında SARC-F skor açısından yapılan karşılaştırmalı analizde yağlı sarkopenik hastaların SARC-F skor ortalamaları 2 iken sağlıklı kontrol grubunda bu oran 1 olarak bulundu ama bu fark istatistiksel anlam yaratmadı (Mann-Whitney U test, $p=0.050$).

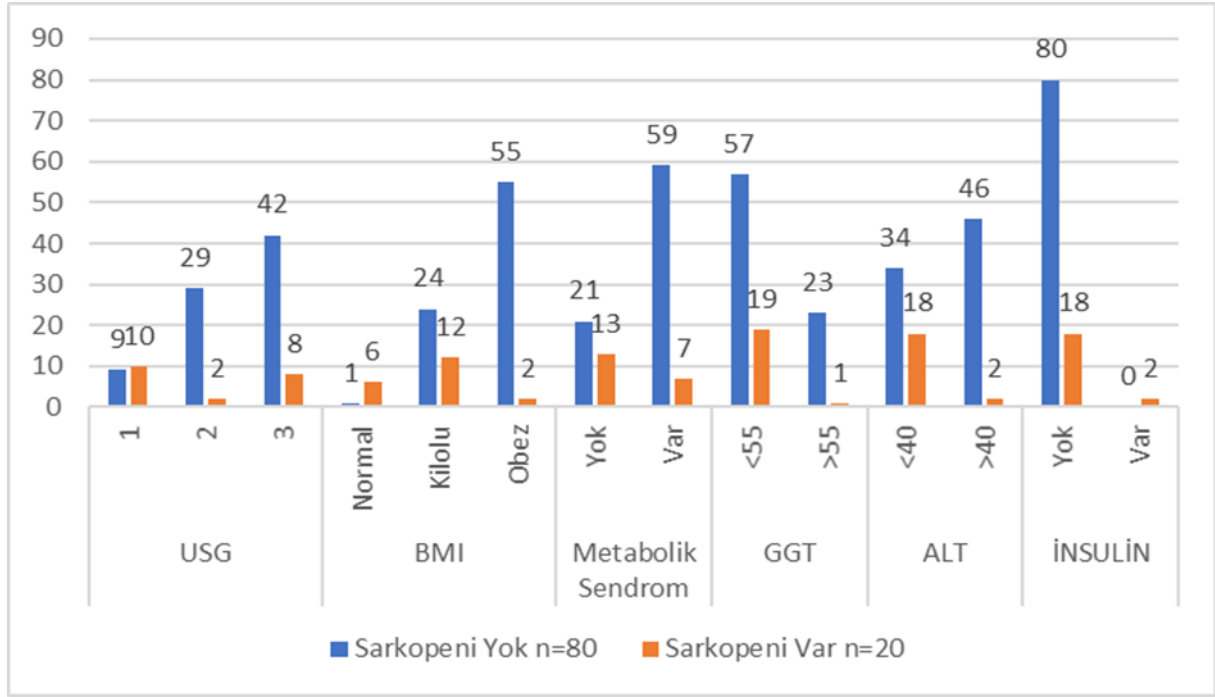
Tablo 9: SMI' ya göre nicel parametrelerin karşılaştırması

Sarkopeni	Yok n=80	Var n =20	
	Ort.±SS Med.(Min-Maks.)	Ort.±SS Med.(Min-Maks.)	p
Yaş	44±15 42- (16-80)	52±15 55- (28-72)	0,031
Boy	171±9 170- (150-190)	164±8 162- (150-187)	0,001
Kilo	95,9±17 92,6- (63,7-170)	71,2±8,4 70,6- (56,7-96,2)	<0,001
BMI	32,66±5,05 31,55- (24,9-52,47)	26,56±2,32 26,75- (22,1-30,9)	<0,001
FFM (kg)	63,37±11,98 64,12- (42,62-94,8)	49,42±5,78 48,13- (40,37-60,14)	<0,001
CAP	309±49 303- (198-400)	307±51 306- (204-400)	0,839
E (kpa)	7,7±6,8 6,1- (2,1-46,4)	5,6±3 4,4- (3,5-16,6)	0,113
El sıkma gücü	34,11±12,34 33,8- (11-70,7)	28,4±8,63 27,55- (14,6-51,76)	0,041
Bel çevresi	102,8±12,9 102- (70-148)	89,3±7,1 90,5- (76-106)	<0,001
Baldır çevresi	40,4±3,3 40- (33-48)	35,7±2,3 36- (31-39)	<0,001
Kol çevresi	32±3 32- (27-41)	30±3 29- (25-36)	0,002
Sistolik basınç	132±14 130- (100-180)	115±10 115- (95-130)	<0,001
Diastolik basınç	83±10 80- (60-120)	73±6 75- (65-85)	<0,001

Mann-Whitney U test

Tablo 10: SMI' ya göre nicel BIA parametrelerinin karşılaştırılması

Sarkopeni	Yok n=80	Var n =20	
	Ort.±SS Med.(Min-Maks.)	Ort.±SS Med.(Min-Maks.)	p
Tüm vücut yağ (%)	33,5±8,6 32,9- (15-60,7)	30,3±6,8 28,7- (18,4-40,1)	0,128
Sağ kol yağ (%)	31,5±12 29,8- (9,8-56,5)	27,6±8,9 27,8- (16,3-43,5)	0,198
Sol kol yağ (%)	32,6±12 31,1- (10,6-58,4)	29,2±8,6 29,4- (16,7-44,3)	0,274
Gövde yağ (%)	33±6,6 33,4- (15,6-45,8)	28,5±5,9 28,7- (19,1-37,9)	0,005
Sağ bacak yağ (%)	33,1±11,3 30,3- (11,7-51,3)	33,5±10,3 38- (18,2-45,3)	0,614
Sol bacak yağ (%)	32,9±11,2 29,7- (11,9-51,8)	32,7±10,6 38- (17,4-44,8)	0,491
TBW (%)	47,7±6,3 48- (24,1-61,4)	50,5±4,4 51,5- (44,6-58,8)	0,043
Kemik toplam ağırlığı (kg)	3,1±0,6 3,2- (1,4-4,6)	2,5±0,3 2,5- (2,1-3)	<0,001
Fizik aktivite skor	3±1 3- (1-7)	3±2 2- (2-6)	0,598
Viseral yağlanma	11,5±4,3 11,3- (2,5-25,8)	8,2±2,7 7,8- (4,5-15,5)	<0,001
Metabolik yaş	52±14 52- (15-90)	50±8 49- (39-66)	0,415
BMR (Joul)	8015±1582 7929- (4878-12146)	6140±651 5985- (5017-7502)	<0,001
Tüm vücut kas (%)	60,2±11,8 60,4- (40,4-90,3)	45,7±8,1 45,7- (20,4-57,1)	<0,001
Sağ kol kas (%)	3,9±2,5 3,7- (2,1-22,1)	2,6±0,4 2,5- (2,1-3,3)	<0,001
Sol kol kas (%)	3,9±2,4 3,7- (2,2-21,2)	2,5±0,4 2,4- (1,9-3,3)	<0,001
Gövde kas (%)	32,68±6,43 33,6- (2,76-47,7)	26,55±2,77 26,35- (22,9-32,6)	<0,001
Sağ bacak kas (%)	10,37±2,87 10,3- (6,12-24)	7,38±1,16 6,95- (6-9,8)	<0,001
Sol bacak kas (%)	10,6±2,8 10,4- (6,7-24,1)	7,6±1,1 7,4- (5,5-9,7)	<0,001

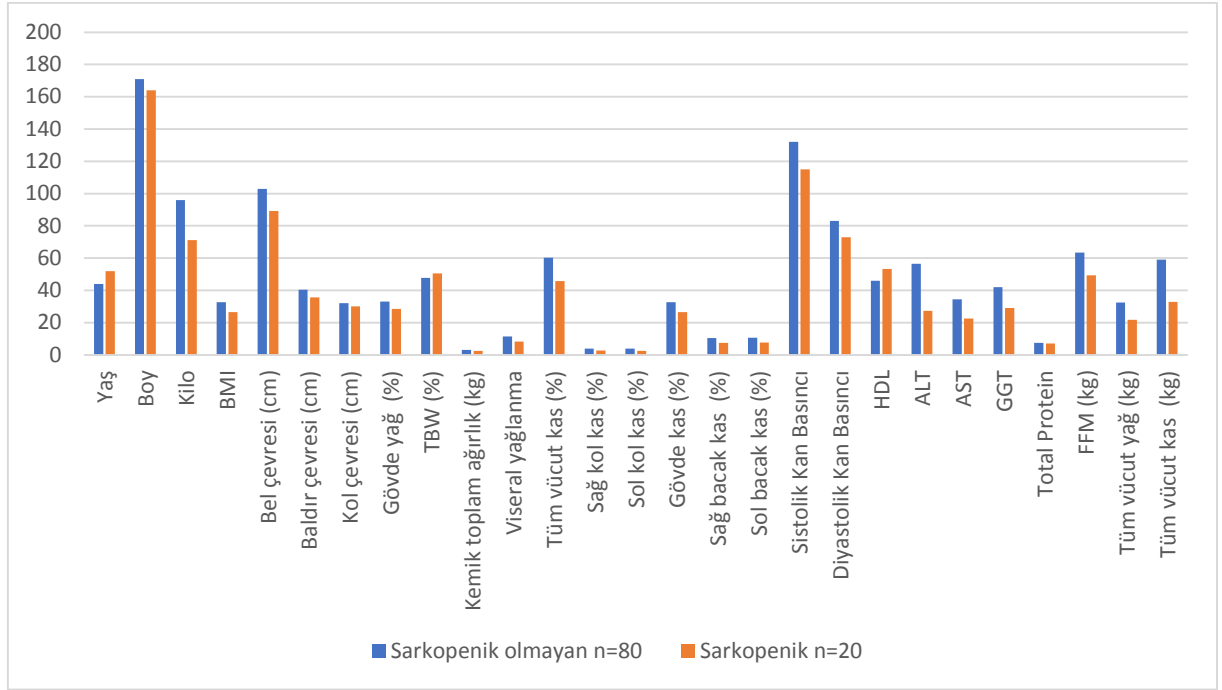


Şekil 6: SMI' ya göre sarkopenik ve non-sarkopenik gruplarda istatistiksel anlamlı kategorik değişkenler

Tablo 11: SMI ile günlük besin tüketim nicel parametrelerinin karşılaştırılması

Sarkopeni	Yok n=80	Var n =20	p
	Ort.±SS Med.(Min-Maks.)	Ort.±SS Med.(Min-Maks.)	
Protein (%)	16±5 15- (7-39)	17±6 18- (8-29)	0,176
Yağ (%)	40±9 41- (23-71)	41±11 39- (25-69)	1,000
Karbonhidrat (%)	44±13 45- (10-70)	42±14 45- (7-65)	0,605
Lif (gr)	20,29±13,5 15,55- (1,27-63)	20,26±14,48 14,53- (0,8-56,59)	0,863
Çoklu Doym. Y. (gr)	17,22±12,22 13,16- (2,3-53,39)	13,93±10,67 9,62- (3,71-44,87)	0,266
Kolesterol (mg)	302,36±170,98 269,74- (41,56-834,26)	255,45±85,63 266,12- (54,21-387,85)	0,617

Mann-Whitney U test.



Şekil 7: SMI'ya göre sarkopenik ve non-sarkopenik hasta gruplarda istatistiksel anlamlı nicel değişkenler

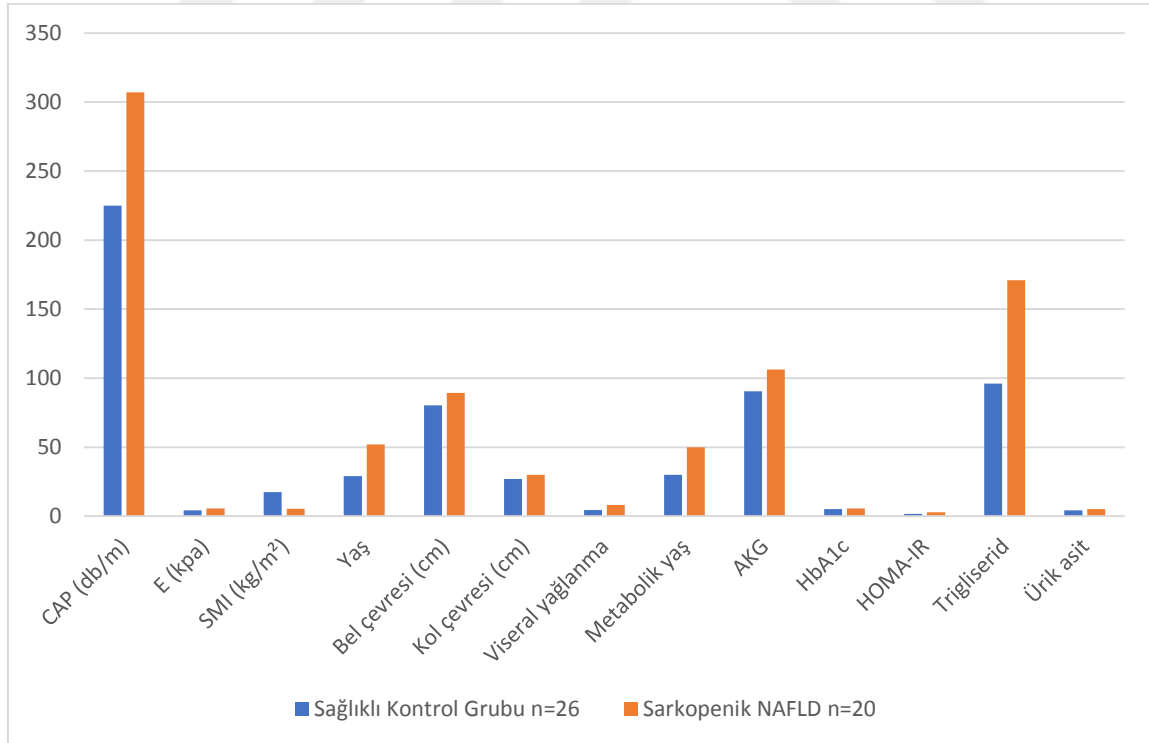
Tablo 12: Sarkopenik NAFLD'lı hastalar ile sağlıklı grup arasındaki nicel değişkenlerin karşılaştırılması

	Sağlıklı (n=26)	Sarkopenik NAFLD (n=20)	p
	Ort.±SS	Ort.±SS	
	Med.(Min-Maks.)	Med.(Min-Maks.)	
CAP (db/m)	225±43	307±51	<0,001
	224- (154-304)	306- (204-30)	
E (kpa)	4,2±1,2	5,6±3	0,030
	3,9- (1,7-7,6)	4,4- (3,5-150)	
FFM (kg)	49,98±10,84	49,42±5,78	0,528
	46- (37,88-76,85)	48,13- (40,37-66,3)	
SMI (kg/m²)	17,42±7,04	5,33±0,76	<0,001
	16,59- (8,81-36,37)	5,41- (3,57-24,3)	
Yaş	29±9	52±15	<0,001
	27- (18-56)	55- (28-72)	
Bel çevresi	80,2±15,1	89,3±7,1	0,022
	74- (59-108)	90,5- (76-106)	

Tablo 12: Sarkopenik NAFLD'lı hastalar ile sağlıklı grup arasındaki nicel değişkenlerin karşılaştırılması (devam)

	Sağlıklı (n=26) Ort.±SS Med.(Min-Maks.)	Sarkopenik NAFLD (n=20) Ort.±SS Med.(Min-Maks.)	p
Kol çevresi	27±3 27- (22-35)	30±3 29- (25-36)	0,006
Viseral yağlanma	4,4±3,6 3,3- (1-14,5)	8,2±2,7 7,8- (4,5-15,5)	<0,001
Metabolik yaş	30±13 29- (12-65)	50±8 49- (39-66)	<0,001
AKG	90,5±9,1 91- (70-107)	106,2±29,6 95,5- (86-213)	0,012
HbA1c	5,24±0,45 5,2- (4,6-6,42)	5,69±0,69 5,5- (4,9-7,4)	0,020
HOMA-IR	1,71±1,11 1,34- (0,41-5,31)	2,9±2,11 2,35- (1,12-10,1)	0,007
Trigliserid	96±74 67- (36-387)	171±126 148- (40-579)	0,004
Ürik asit	4,13±0,99 4,25- (2,8-6,54)	5,17±1,35 5,35- (3,08-6,9)	0,008

Mann-Whitnet U test



Şekil 8: Sarkopenik NAFLD'lı hastaların sağlıklı kontrol grupla olan anlamlı karşılaştırma sonuçları

4.2.3. El sıkma gücü ile olan karşılaştırma ve korelasyonlar

1.El sıkma gücü ile yaş ve boy arasında yapılan karşılaştırmalı analizde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. El sıkma gücü düşük olanların yaş ortalamaları yüksek, boy ortalamaları da düşük bulundu (Mann-Whitney U test, yaş için $p=0.004$, boy için $p=0.020$).

2.El sıkma gücü ile kilo ($p=0.219$), baldır çevresi ($p=0.490$), kol çevresi ($p=0.091$), triceps kas kalınlığı ($p=0.106$), BMI ($p=0.602$) ve SMI ($p=0.983$) arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

3.El sıkma gücü ile bel çevresi arasında yapılan karşılaştırmalı analizde (Mann-Whitney U test) istatistiksel olarak iyi derecede anlamlı fark saptandı. El sıkma gücü düşük olan hasta grubunda bel çevresi ortalaması el sıkma gücü düşük olmayan hasta grubuna kıyasla yüksek olarak bulundu ($p<0.001$).

4.El sıkma gücü ve BIA ile bakılan parametrelerin karşılaştırmalı analizinde (Mann-Whitney U test) tüm vücut yağ yüzdesi ($p=0.646$), sağ kol yağ yüzdesi ($p=0.077$), sol kol yağ yüzdesi ($p=0.067$), gövde yağ yüzdesi ($p=0.064$), sağ bacak yağ yüzdesi ($p=0.091$), sol bacak yağ yüzdesi ($p=0.069$), TBW yüzdesi ($p=0.078$), tüm vücut kemik ağırlığı ($p=0.121$), viseral yağlanma seviyesi ($p=0.215$), ve metabolik yaş ($p=0.165$) açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

5.El sıkma gücü ve BIA ile bakılan parametrelerin karşılaştırmalı analizinde (Mann-Whitney U test) tüm vücut kas yüzdesi ($p=0.021$), sağ kol kas yüzdesi ($p=0.029$), sol kol kas yüzdesi ($p=0.017$), gövde kas yüzdesi ($p=0.016$), sağ bacak kas yüzdesi ($p=0.013$), sol bacak kas yüzdesi ($p=0.029$), bazal metabolizma hızı BMR ($p=0.014$) ve fizik aktivite skoru ($p=0.001$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptandı. El sıkma gücü düşük olan hastaların hepsinde tüm vücut kas yüzdesi, sağ kol kas yüzdesi, sol kol kas yüzdesi, gövde kas yüzdesi, sağ bacak kas yüzdesi, sol bacak kas yüzdesi, bazal metabolizma hızı ve fizik aktivite skoru düşük olarak bulundu.

6. El sıkma gücü ile CAP ve USG' ye göre yağlanma skoru arasında anlamlı bir fark saptanmadı (CAP için $p=0.065$, USG için $p=0.481$).

7. Karaciğer sertlik derecesi ortalaması (E) ile el sıkma gücü arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı. El sıkma gücü normal olan hastaların karaciğer sertlik derecesi ortalaması 7 ± 5.1 kpa iken, el sıkma gücü düşük olanlar grubunda karaciğer sertlik derecesi ortalaması 8.3 ± 9.7 kpa olarak bulundu (Mann-Whitney U test, $p=0.023$).

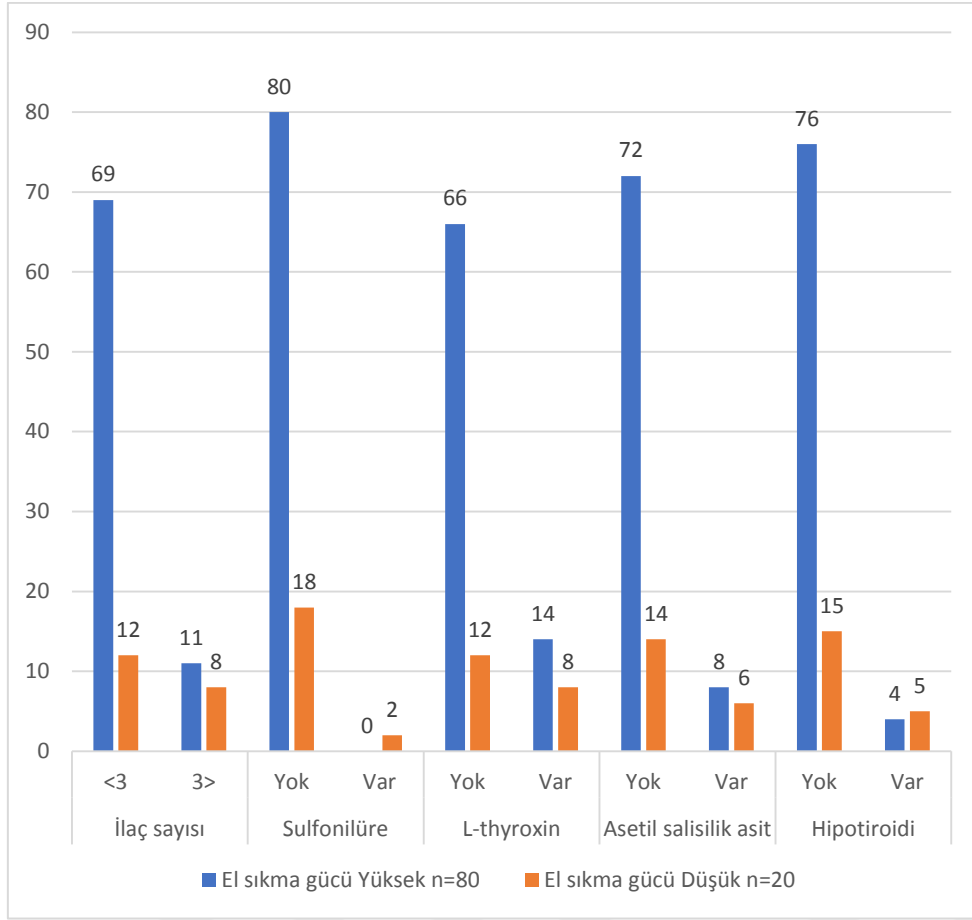
8. Yağsız kas kütlesi (FFM) ile el sıkma gücü arasında istatistiksel olarak çok iyi derecede anlamlılık saptandı. FFM düşük olan hastaların el sıkma gücü de düşük olarak bulundu (Mann-Whitney U test, $p<0.001$).

9. Besin tüketim sıklığı anketi ile elde edilen verilerden olan günlük protein tüketim yüzdesi ile el sıkma gücü arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ve buna göre el sıkma gücü düşük olan hastaların günlük protein tüketim yüzdesinin de düşük olduğu anlaşıldı ($p=0.025$).

10. El sıkma gücü ile polifarmasi arasında yapılan karşılaştırmalı analizde istatistiksel anlamlı fark saptandı. Polifarmasisi olanların el sıkma gücü anlamlı derecede düşük bulundu (Fisher's Exact test, $p=0.021$).

11. El sıkma gücü ile asetil salisilik asit, L-thyroxin ve sulfonilüre grubu ilaç kullanımı olanlar arasında yapılan karşılaştırmalı analizlerde (Fisher's Exact test) istatistiksel anlamlı fark saptandı ve bu ilaç grubu tedavisi altında olan hastaların el sıkma güçleri düşük olarak bulundu (asetil salisilik asit için $p=0.032$, L- thyroxin için $p=0.039$ ve sulfonilüre için $p=0.038$). Diğer grup ilaçlar ile el sıkma gücü arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

12. El sıkma gücü ile hastaların kronik hastalıkları arasında yapılan karşılaştırmalı analizlerde (Fisher's Exact test) hipotiroidik olma durumunda el sıkma gücünde de azalma olduğu saptandı ($p=0.015$).



Şekil 9: El sıkma gücü ile anlamlı farklılığa sahip ilaçlar ve hastalıklar

Tablo 13: El sıkma gücüne göre nicel parametrelerin karşılaştırması

El sıkma gücü	Yüksek n=80	Düşük n=20	p
	Ort.±SS Med.(Min-Maks.)	Ort.±SS Med.(Min-Maks.)	
Yaş	43±15	54±14	0,004
	40- (16-80)	57- (30-76)	
Boy	171±9	165±8	0,020
	170- (150-190)	166- (150-179)	
Kilo	92,2±19,3	86±14,2	0,219
	89,1- (56,7-170)	85- (66,3-112)	
BMI	31,38±5,3	31,69±5,09	0,602
	30,15- (22,1-52,47)	30,9- (24,3-45,5)	
CAP	309±47	308±61	0,065
	306- (219-400)	300- (198-400)	

Tablo 13: El sıkma gücüne göre nicel parametrelerin karşılaştırması (devam)

El sıkma gücü	Yüksek n=80	Düşük n=20	
	Ort.±SS	Ort.±SS	p
	Med.(Min-Maks.)	Med.(Min-Maks.)	
E	7±5,1 5,7- (2,1-41,6)	8,3±9,7 4,4- (3-46,4)	0,023
Bel çevresi	99,8±13,6 96,5- (70-148)	101,7±11,5 102- (82-134)	<0,001
Kol çevresi	32±4 31- (25-40)	32±4 33- (27-41)	0,091
Baldır çevresi	39,8±3,5 39- (31-48)	38,2±3,9 38- (32-45)	0,490
Sistolik kan basıncı	130±15 130- (95-180)	121±12 120- (100-140)	0,510
Diastolik kan basıncı	82±11 80- (60-120)	80±8 80- (65-95)	0,015
Günlük protein alımı (%)	16±5 15- (8-39)	15±5 15- (7-26)	0,025

Mann-Whitney U test.

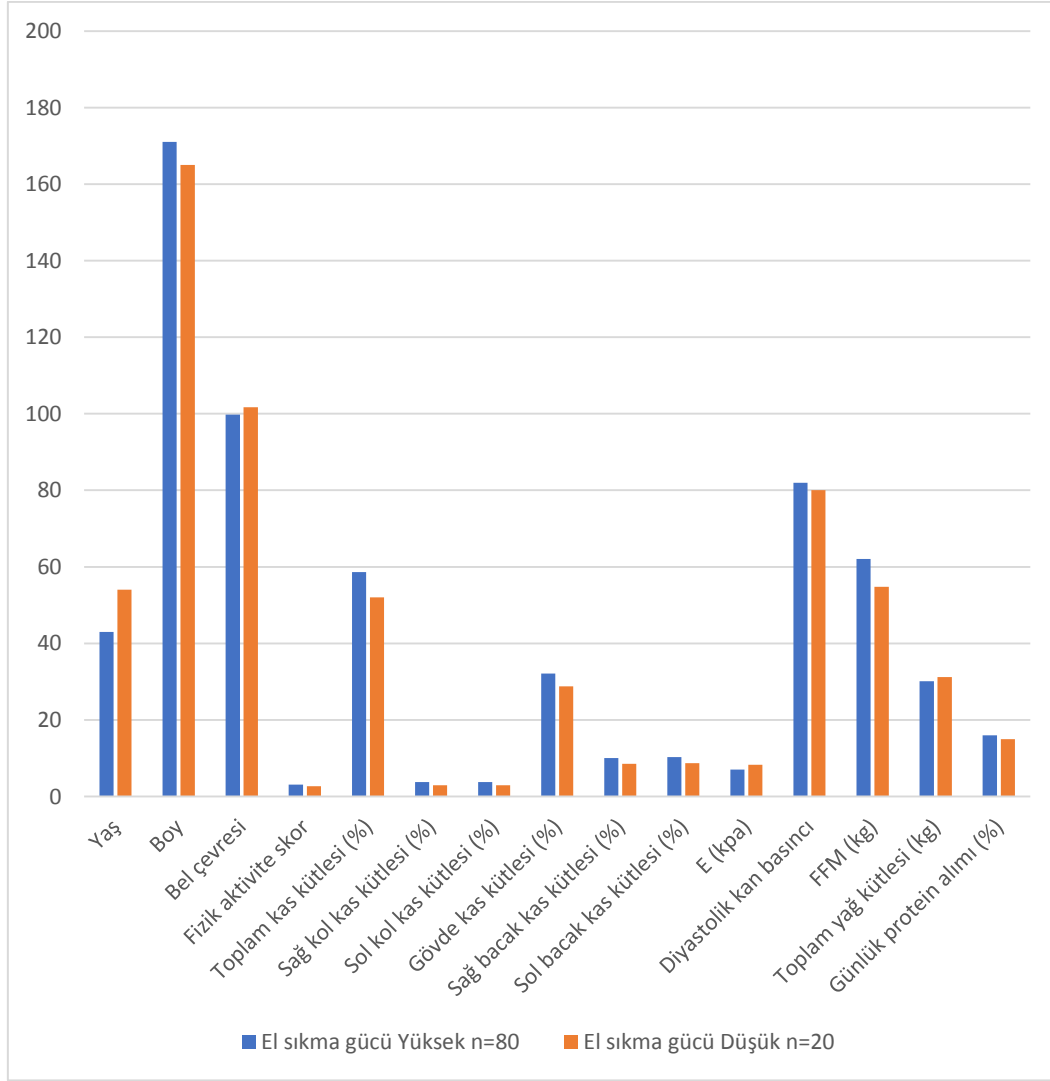
Tablo 14: El sıkma gücüne göre nicel BIA parametrelerinin karşılaştırması

El sıkma gücü	Yüksek n=80	Düşük n=20	
	Ort.±SS	Ort.±SS	p
	Med.(Min-Maks.)	Med.(Min-Maks.)	
FFM (kg)	62,03±12,74 60,09- (40,37-94,8)	54,78±8,65 52,34- (43-71)	<0,001
SMI (kg/m ²)	8,97±3,82 8,23- (3,57-23,04)	7,37±2,17 6,29- (4,58-12,78)	0,983
Tüm yağ (kg)	30,14±12,68 29,29- (12,77-103,19)	31,2±10,46 31,8- (13,56-47,6)	0,020
Tüm yağ (%)	32,2±8,2 32,1- (15-60,7)	35,7±8,5 38,9- (18,4-46,5)	0,646
Sağ kol yağ (%)	29,6±11 28,8- (9,8-56,5)	35,4±12,6 38,6- (16,3-56,2)	0,077
Sol kol yağ (%)	30,8±11 30,7- (10,6-56,9)	36,4±12,5 39,8- (16,7-58,4)	0,067

Tablo 14: El sıkma gücüne göre nicel BIA parametrelerinin karşılaştırması (devam)

El sıkma gücü	Yüksek n=80	Düşük n=20	p
	Ort.±SS Med.(Min-Maks.)	Ort.±SS Med.(Min-Maks.)	
Gövde yağ (%)	31,5±6,5 32- (15,6-45,8)	34,5±6,8 34,9- (19,1-44,3)	0,064
Sağ bacak yağ (%)	32,2±10,7 30,3- (11,7-51,1)	37±11,8 41,4- (18,2-51,3)	0,091
Sol bacak yağ (%)	31,9±10,6 28,8- (11,9-51)	36,9±12,2 41- (17,4-51,8)	0,069
TBW (%)	48,6±6,1 48,5- (24,1-61,4)	47,1±5,5 45,2- (40-58,8)	0,078
Kemik toplam ağırlığı (kg)	3,1±0,6 3- (1,4-4,6)	2,8±0,4 2,7- (2,2-3,5)	0,121
Fizik aktivite skor	3,09±1 3- (1-7)	2,7±1 3- (2-5)	0,029
Viseral yağlanma	10,5±4,1 10- (2,5-25,8)	12,1±4,6 11,3- (4,5-25)	0,215
Metabolik yaş	50±12 50- (15-81)	61±12 63- (43-90)	0,165
BMR (Joul)	7828±1701 7567- (4878-12146)	6889±1011 6487- (5473-8763)	0,014
Tüm kas (kg)	55,86±22,88 52,71- (13,42-124,27)	45,49±13,77 41,23- (27,38-72,8)	0,413
Tüm kas (%)	58,6±13,1 56,9- (20,4-90,3)	52±8,2 49,7- (40,8-67,5)	0,021
Sağ kol kas (%)	3,8±2,5 3,5- (2,1-22,1)	2,9±0,7 2,8- (2,1-4,6)	0,029
Sol kol kas (%)	3,8±2,4 3,5- (1,9-21,2)	2,9±0,6 2,8- (2,1-4,1)	0,017
Gövde kas (%)	32,11±6,67 32,5- (2,76-47,7)	28,81±4,12 27,7- (22,8-36,8)	0,016
Sağ bacak kas (%)	10,08±3,03 9,8- (6-24)	8,56±1,75 8,2- (6,12-11,4)	0,013
Sol bacak kas (%)	10,3±3 10,1- (5,5-24,1)	8,7±1,6 8,3- (6,7-11,7)	0,029

Mann-Whitney U test



Şekil 10: El sıkma gücüne göre istatistiksel anlamlı nicel parametreler

Tablo 15: Sarkopenik NAFLD'lı hastaların sağlıklı grupla olan karşılaştırmasında el sıkma gücü ilişkisi

		Sağlıklı (n=26)		Sarkopenik NAFLD (n=20)		p
		N	%	N	%	
El sıkma gücü	Normal	26	100	15	75	0.011
	Düşük	0	0	5	25	

Fisher's Exact test

5. TARTIŞMA

NAFLD dünyada bilinen en yaygın karaciğer hastalığıdır. Anormal karaciğer enzim yüksekliğinden siroz ve daha da ileri aşamalarda hepatoselüler kanser gelişimine kadar gidebilen geniş bir morbidite ve mortalite perspektifine sahiptir (173). Günümüzde karaciğer transplant merkezlerine başvuran hastaların önemli bir kısmı NAFLD'ın neden olduğu siroz vakalarıdır. Yağlı karaciğer hastalarının NASH'e ilerleyen vakalarının %20'si siroza ilerleyebilmekte ve karaciğer transplantasyonuna gönderilen hastaların da %7-14'ünü oluşturabilmektedir (32,35). Aynı zamanda can sıkıcı bir başka olumsuzluk da karaciğer naklinden sonra hemen hemen tüm hastalarda karaciğer yağlanmasıdır. NASH'e bağlı siroz olup karaciğer nakli uygulanmış hastalarda da zaman içinde hepatoselüler kanser oluşabilmektedir. NAFLD'ın patofizyolojisinde metabolik sendrom, santral obezite, dislipidemi ve hiperglisemi aklı ilk gelen durumlar olsa da yakın zamanda yapılan çalışmalar sarkopeninin de NAFLD gelişiminde ve ilerlemesinde altta yatan gizli bir suçlu olduğunu kanıtlamıştır (5,6). Sarkopeni yaşla birlikte giderek artan kas kütlesi ve kas fonksiyonunda kaybı olarak tanımlanmıştır (11). Sadece ABD' de 3.6 milyon sarkopenili birey olduğu tahmin edilmekle birlikte ülkemizde Bahat ve arkadaşlarının yaptığı yaşlı bireylerden oluşan çalışma popülasyonlarının analizinde ise sarkopeni prevalansı %85.4 olarak raporlanmıştır (51).

Sarkopeni doğası gereği yaşlılıkta kendini belli eder hale gelmiş olsa da genç erişkinlerde de kendi yaş gruplarına göre sarkopenik olabilecekleri her zaman akılda bulundurulmalı ve buna yönelik çalışmalar yapılmalıdır. Özellikle sarkopenik obezite fenotipinde intramüsküler yağ infiltrasyonu olduğu için kas kütlesi azalmakta ve bu kayıp yağ artışı nedeniyle kilo sabit kalması ile maskelenmektedir (52). Burada NAFLD ve sarkopeninin ortak paydaları olan obezite, metabolik sendrom ve insülin direnci akılda tutulduğunda dünya genelinde genç erişkinlerde de sarkopeni açısından çalışmaların hızla artırılması gerektiği aşikardır. NAFLD gibi dünya genelinde karaciğer kulvarında en yaygın olan hastalıkta sarkopeni tespiti, sarkopeninin progresyona etkisi ve sarkopeni tedavisi ile NAFLD progresyonu yavaşlatılması/ engellenmesi dikkatle üzerinde durulması gereken bir konu olduğunu bize anlatmaktadır. Tüm bu önem arz eden durumlardan yola çıkarak yaptığımız bu çalışma ile yağlı karaciğer hastalarında sarkopeninin varlığı ve duruma

eşlik eden gizli suçluların ne olduğunu bulmayı en hızlı, en maliyet etkin ve en doğru yöntemler ile tespit etmeyi amaçladık. Dünya genelinde karaciğer yağlanması ve sarkopeni arasında yapılan çalışmalar mevcut olmakla birlikte bu çalışmamız ülkemiz Türkiye’ de bu konu bütününde ve bu geniş perspektifte yapılan ilk çalışma olması özelliğini taşımaktadır.

Çalışmamızda hastanemize check-up için başvuran, gastroenteroloji polikliniğimize ve endokrinoloji polikliniğimize ayaktan başvuran ve araştırmayı kabul eden toplamda 126 gönüllü alındı. Çalışma analizlerinde bu gönüllü şahısların demografik verileri, antropometrik ölçümleri, metabolik sendrom, NAFLD, karaciğer fibrozu ve sarkopenik belirteçleriyle ilişkili laboratuvar, ultrasonografik, elastografik, embedans analizi ve kas kuvvetleri hem tanımlayıcı hem de birbirleriyle ilişkisi karşılaştırmalı olarak incelendi.

Araştırmamıza katılanların minimum yaşı 16 maksimum yaşı 80 idi. Yaş ile yaptığımız karşılaştırmalarda CAP ile elde edilen sonuçlardan karaciğer yağlanmasının yaş ile korele olmadığı, herhangi bir yaş grubunda benzer bir dağılım göstermediği saptandı. Yakın zamanda yayımlanan ve 9360 sağlıklı kişide yapılan bir çalışmada yaş arttıkça NAFLD sıklığının da arttığı rapor edilmiştir (174). Bu çalışmada araştırmacılar USG değerini baz almışlardır. Biz CAP değeri ile birlikte USG’ yi baz aldık. Buna rağmen araştırmamızda vaka sayısının azlığı tip II hataya yol açmış olabilir. Son zamanlarda genç erişkin ve hatta çocukluk çağı obezitesinin hızla arttığı bilinmektedir. Gerek nutrisyonel gerekse fiziksel yönden çağımızda NAFLD ve obezite gençlerde de kendini göstermektedir.

Yaş ile yaptığımız karşılaştırmalı analizlerde çalışmamızda kas kitlesi ve kas gücünün yaşla birlikte anlamlı şekilde azaldığını saptadık. Tüm hasta grubunda sarkopenik yağlı karaciğeri olan hastaların yaş ortalamaları 52 iken non-sarkopenik yağlı karaciğer hastalarının yaş ortalamaları 44 idi. Bu durum el sıkma gücü analizinde de benzerlik gösterdi. El sıkma gücü düşük yağlı karaciğer hastalarında yaş ortalaması 54 iken, el sıkma gücü normal değerlerde olan yağlı karaciğer hastalarında 43 saptandı. Geriatrik popülasyonda yapılan birçok çalışmada da sarkopenik hastaların olmayanlara göre daha yaşlı olduğu saptanmıştır (70, 74,175). Biz de araştırmamızda sadece geriatrik değil genç erişkin popülasyonunda da literatüre uyan bu durumu; yaş ile sarkopenitenin arttığını bulduk.

Çalışmamızdaki katılımcılar arasında cinsiyet farkı çok fazla değildi. Hastaların %51 i erkek %49' u kadındı. CAP ile elde edilen karaciğer yağlanması cinsiyet arasında farklılık gösterdi. Erkeklerin CAP ortalamaları 319 iken, kadınlarda bu oran 297 olarak saptandı. 1990' dan önceki çalışmalar NAFLD için daha çok kadın hakimiyetini rapor ederken daha sonraki çalışmalar cinsiyetin önemli olmadığını ortaya koymuştur (27). Hastanenin check-up bölümüne gelen hasta popülasyonu düşünüldüğünde ve yağlı karaciğer hastalığının çoğunlukla kilo gibi diğer nedenlerle bağlantılı olması ve cinsiyetler arası yaşam stili farkı burada daha çok rol oynamaktadır. Cinsiyete göre kas kütle indeksi ve el sıkma gücü arasında anlamlı fark saptamadık. Erkeklerde sarkopenik yağlı karaciğer oranı %8 iken kadınlarda %12 olarak saptandı. Bu oranlar literatürdeki mevcut çalışmalarla paralellik göstermektedir (176).

Sarkopenik hastaların sarkopenik olmayanlara göre daha zayıf (düşük kilo ve BMI), bel çevrelerinin, kol ve baldır çevrelerinin daha düşük olması beklenen bir sonuçtur ve bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmaları desteklemektedir (70, 74, 177). Biz de yaptığımız bu çalışmada hasta grup içinde sarkopenik yağlı karaciğere sahip olan hastaların kilo, BMI, kol, bel ve baldır çevrelerini sarkopenik olmayan yağlı karaciğer hastalarına oranla anlamlı düşük saptadık. Tüm bu parametreleri yağlı sarkopenik hastalar ile tam sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırdığımızda ise kol çevresi ve bel çevresini yağlı sarkopenik grupta daha yüksek, diğer belirteçleri de anlamsız olarak saptadık. Burada sarkopenik obezite kavramını hatırlayacak olursak kilolu olan, BMI'ı yüksek olan, bel çevreleri fazla olanlarda da sarkopeni olabileceğini bilmekteyiz (178). Ek olarak bizim hasta grubumuzu NAFLD hastaları oluşturmaktadır ve NAFLD la yakından ilişkili obezite, metabolik sendrom ve visceral obeziteye sahip olmaları nedeniyle de bu sonuç anlam kazanmaktadır.

Tkashi ve arkadaşlarının 2017 yılında fibroscan ve BIA ile gerçekleştirdikleri 366 katılımcıdan oluşan prospektif bir çalışmada BIA ile ölçülen yüksek visceral yağlanma parametresiyle birlikte eş zamanlı azalmış iskelet kas kütle indeksinin NAFLD patofizyolojisinde önemli bir rol oynadığı saptanmıştır (179). Çalışmamızda NAFLD non sarkopenik hastaların visceral yağlanma oranı daha yüksek saptanmakla birlikte sarkopenik NAFLD larla sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada sarkopenik yağlı karaciğer hastalarının visceral yağlanma değerlerini anlamlı yüksek bulduk. Bu durum literatür çalışmaları ile paralel bir sonuç olarak iç organ yağ seviyesi arttıkça sarkopeni

riskinin de duruma eşlik edebileceğini bize gösterdi. Elbette ki visceral yağlanma mı sarkopenik olma durumunu artırıyor yoksa sarkopenite mi iç organ yağlanmasını tetikliyor sorusunu cevaplamak için daha fazla hasta sayısı olan çalışmalar ve belki NAFLD dan bağımsız sarkopenik obezler ve sarkopenik olmayan obezler ile karşılaştırmalı analizler yapılmasının konuya daha fazla ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda NAFLD hasta grubunda FFM ile yapılan karşılaştırmalarda yağlı sarkopenik hastaların, sarkopenik olmayan NAFLD hastalarına oranla yağsız kas kütlelerini anlamlı düşük bulduk. Bu gerek sarkopeni tanımında gerekse literatür açısından paralellik göstermekteydi. Yağlı sarkopenik hastaların FFM değerleri tam sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı fark saptamadık. Her iki grubun da ortalama FFM değerini birbirine çok yakın (sağlıklı kontrol grubun FFM ort. 49.98, yağlı sarkopeniklerin FFM ort. 49.42) olarak bulduk. Bu durumu sağlıklı kontrol grubumuzun kilo ortalaması 69 iken NAFLD hasta grubumuzun kilo ortalamasının 90 olması sebebiyle, sağlıklı kontrollerimizde zaten toplam kilonun az olmasına binaen yağsız kas kütlelerinin de az geleceğini öngörmemiz ile açıklayabiliriz. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet birebir eşleşmeli yapılarak gerçekleştirilecek çalışmalarda daha anlamlı sonuçlara varılabilir. Bu nedenle bu konuda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sarkopenik hastalarda osteoporoz sıklığının arttığını belirten, hatta ortak mekanizmalara sahip olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (180). Sarkopeni ve osteoporoz ikilisinin yaşlanma sürecinde olduğu ve ikisinin de ‘dismobilite sendromu’ nun birer komponenti olduğunu belirten çalışmalar ışığında sarkopenik hastalarda osteoporoz sıklığının artması beklenen bir sonuç olarak yorumlanmaktadır (181). Biz de kendi çalışmamızda bu literatüre paralel sonuçlara ulaştık. Araştırmamızda BIA ile ölçülen tüm vücut kemik kütlesi parametresi ile yapılan analizlerde SMI değeri sarkopenik sınırdaki yağlı karaciğer hastalarının kemik kütlelerini, sarkopenik olmayan yağlı karaciğer hastalarına oranla anlamlı derecede düşük saptadık. İlaveten el sıkma gücü düşük olan yağlı karaciğer hastalarının da kemik kütleleri, el sıkma gücü normal olan yağlı karaciğer hastalarına oranla yine anlamlı düşük olarak saptandı. Literatürdeki bu konu ile ilgili yapılan çalışmalardan farklı olarak biz çalışmamızda maliyet yüksekliği nedeniyle kemik kütlesi değerlendirmesinde DEXA kullanamadık. Fakat BIA ile bakılan kemik kütlesi değerinin de literatür ile anlamlı paralel sonuçlar vermesi bize sonraki çalışmalarda da BIA

ile kemik kütlesi ölçülerek yapılan analizlerin hem doğru hem de maliyet etkin sonuçlar olabileceği yönünde fikir sunmuştur.

Tip 2 DM hastalarından oluşan 2018 yılında gerçekleştirilen, kas ve yağ kitlesi BIA ile karaciğer yağlanması da BT ile hesaplanarak analizleri yapılan bir çalışmada günlük pratik klinikte tip 2 DM hastalarında BIA ile bakılabilen kas/yag oranının karaciğer yağ miktarı hakkında önceden bilgi verebileceği sonucuna varılmış. Çalışma popülasyonunda kas/yag oranının düşük olması durumu ile karaciğerde yağ miktarı artışı arasında anlamlı derecede ilişki bulunmuş (178). Bizim çalışmamızda da kas kitlesinin boya oranı ile elde edilen SMI değeri ve karaciğer yağlanma CAP değeri arasında benzer sonuçlar bulduk. Sarkopenik kas kütlesine sahip olan hastaların CAP değerleri sarkopenik olmayan kontrol grubuna kıyasla yüksek saptadık. Aynı korelasyonda yine el sıkma gücü ile bakılan analizlerde el sıkma gücünün yağlı sarkopeniklerde sağlıklı gruba göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu bulduk. Bu durum hipotezlerimizin dahilinde olan karaciğer yağlanma miktarında artış oldukça kas kitlesinde ve gücünde azalış olması durumunu destekler nitelikteydi.

Ajay K. Jain ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları kesitsel bir çalışmada sarkopeni ve karaciğer fibrozu arasında bağlantı araştırılmış. Retrospektif yapılan bu çalışmaya 64 adet yağlı karaciğer hastası alınmış ve bunları DEXA ile bakılan sonuçlarına göre 30 kişi sarkopenik olarak saptanmış. Sarkopenik saptanan 30 kişinin FIB-4 karaciğer fibrozis skorlamasına göre yapılan analizde 12 sarkopenik yağlı karaciğer hastasında eş zamanlı karaciğer fibrozisi saptanmış. Çalışmaya göre NAFLD hastalarında sarkopeni varlığı karaciğer fibrozisi ile yüksek ilişkili bulunmuş (183). Biz bu çalışmada karaciğer fibrozis düzeyini saptamak amacıyla fibroscan kullandık. Bu hem non invaziv hem de kısa zaman alan bir yöntem olması nedeniyle tercih edildi. Ayrıca fibroscan in karaciğer fibrozisi hakkında verdiği bilginin kan parametreleri ile bakılan FIB-4 gibi skorlama sistemlerine üstünlüğü yapılan çalışmalarda kanıtlanmış olması da bize bu yönde ışık tuttu (184-187). Elastografi ile sarkopeni ilişkisi arasında baktığımız analizlerde kas kütle indeksi (SMI) açısından hasta grupta yapılan analizde karaciğer fibrozisi adına anlamlı fark saptanmadı. Bu durum hasta örneklem sayımızın daha fazla olması gerektiği ile ilişkili olabilir. Eş zamanlı yapılan yağlı sarkopenikler ile sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarımızda yağlı sarkopeniklerin fibrozis derecelerini anlamlı yüksek saptadık. Bu da bize literatür çalışmalarına benzer bir sonuçla karaciğer fibrozunun sarkopeni ile

ilişkili olabileceğini gösterdi. Diğer yandan sarkopeni kriterlerinden olan el sıkma gücü açısından bakıldığında elastografi ile el sıkma gücü arasında yapılan testlerde tüm yağlı karaciğer hasta grubunda el sıkma gücü normal olan hastaların karaciğer sertlik derecesi ortalaması 7 kpa iken, el sıkma gücü düşük olanlar grubunda karaciğer sertlik derecesi ortalaması 8.3 kpa olarak anlamlı yüksek saptadık. Bu durum yağlı sarkopenikler ile sağlıklı kontrol grup karşılaştırmasında da aynı sonucu verdi. Bu sonuçlar ışığında biz de karaciğer fibrozisi arttıkça kas kütle ve gücünde kayıplar olduğunu düşünmekteyiz. Son zamanlarda yapılan çalışmalar da bizimle benzer sonuçlar vermektedir. (188,189)

SMI değerine göre sarkopenik olan NAFLD hastaları ile bakılan analizlerde eşlik eden komorbiditeler açısından anlamlı fark saptanmadı. El sıkma kuvveti ile yapılan karşılaştırmalarda ise hipotiroidik olanlarda el sıkma kuvvetini anlamlı düzeyde düşük saptadık. İskelet kası, tiroid hormonlarının ana hedef organlarından biridir. İskelet kası anormal düzeyde tiroid hormonuna karşı oldukça hassastır, ancak distal kaslardan ziyade proksimali sıklıkla daha fazla etkilediği bilinmektedir (190,191). Çalışmamızda el sıkma kuvveti ile bulduğumuz bu sonuç literatür ile paralellik göstermektedir.

Sarkopeni ve insülin direnci arasındaki ilişki yakından bilinmektedir. İnsülinin iskelet kası üzerinde anabolik etki gösterdiği birçok çalışmada belirtilmiştir. KNHANES 2009-2010 yılları arasında 1043 kişiden oluşan koreli halk üzerinde yaptığı çalışmada düşük iskelet kas kütlelerinin insülin direnci ile yakından ilişkili olduğunu kanıtlamışlardır (192). Çalışmamızda ilaç kullanımları ayrıntılı olarak datalandı ve analiz edildi. Buna göre SMI değeri sarkopenik olan yağlı karaciğer hastalarının insülin kullanma oranları anlamlı düşük saptandı. İnsülin direnci için HOMA-IR değerleri ile yapılan karşılaştırmada yağlı sarkopenik hastaların HOMA-IR değerleri ortalaması 2.9 iken sağlıklı kontrol grubunda 1.7 olarak saptadık. Aynı anlamlı fark glukoz değerleri için de geçerli idi. Yağlı sarkopenik hasta grubunda ortalama glukoz 106. 2 iken sağlıklı kontrol grubunda 90.5 olarak saptadık. El sıkma gücüne göre bakıldığında HOMA-IR ve Glukoz değerleri arasında yapılan analizlerde anlamlı bir fark saptamadık. NHANES' in 2011-2014 yılları arasında 959 kişilik genç adolesan yaş grubundan katılımcının oluşturduğu geniş çaplı bir çalışmada el sıkma gücü ile glukoz, HOMA-IR ve glukoz tolerans testleri kullanılarak yapılan karşılaştırmalı analizlerde ters yönde anlamlı ilişki saptamışlardır (193). Özellikle bakılan 2. Saat tokluk glukoz değeri ve el kavrama gücü arasında ters yönde anlamlı fark

raporlamışlar. Biz çalışmamızda zaman kısıtlılığı ve maliyet yüksekliği nedeniyle OGTT tetkikini kullanmayı tercih etmedik. Katılımcı sayısının az olması da el sıkma gücü ve insülin direnci arasında anlamlı fark bulamayışımızın bir nedeni olabilir.

Çalışmamızda SMI ya göre sarkopenik NAFLD' ların ALT, AST ve GGT değerlerini sarkopenik olmayan NALFD' lara göre anlamlı düşük saptadık. Yağlı karaciğerin önemli klinik belirteçlerinden biri, hasarlı hepatositlerden salınan bir enzim olan alanin transaminazın (ALT) kanda seviyesinin artmasıdır (194). Buna rağmen, ALT' nin yaşlılıkla birlikte azaldığını gösteren çalışmalar da mevcuttur ve birçok çalışma göstermektedir ki karaciğerin metabolik ve detoksifikasyon fonksiyonları yaşla birlikte azalmaktadır (195,196). Haziran 2018' de yayımlanan 17-22 yaş arası 174 kadın üniversiteli atletten oluşan bir çalışmada DEXA ile elde edilen kas kütleleri serum ALT, AST seviyeleri ile karşılaştırılmış. Hem ALT hem de AST seviyelerinin yağsız kas kütleleri, apendiküler kas kütleleri ve iskelet kas kütle indeksleri ile pozitif yönde açlık trigliserid düzeyleri ile de negatif yönde anlamlı korele olduğu saptanmış (197). Çalışmamızda SMI değerleri sarkopenik sınırda olan hastaları ALT ortalamaları 27.3 iken, sarkopenik olmayan grupta 56.5 saptandı. Aynı şekilde sarkopenik yağlı karaciğeri olan hasta grubunda AST seviyeleri ortalaması 22.5 iken, sarkopenik olmayan grupta 34.5 olarak saptandı. Bu durum bize her ne kadar yağlı karaciğer hastalığı da olsa kas kütle indeksi azalmış bireylerde ALT ve AST seviyelerinin de anlamlı derecede azaldığını gösterdi.

Çalışmamızda NAFLD lı hasta grubumuzun %54 'ünde insülin direnci ve %66 sında metabolik sendrom saptadık. Türkiye Metabolik Sendrom Araştırma Grubu tarafından yapılan 4264 kişilik bir çalışmada 20 yaş üzeri erişkinlerde IDF kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı erkeklerde %33.9 kadınlarda %51 saptanmıştır (198). Ryu ve ark. yaptığı başka bir çalışmada erkek sarkopenik hastaların sarkopenik olmayanlara göre anlamlı olarak açlık kan şekeri yüksek iken, total kolesterol, LDL ve HDL arasında anlamlı fark saptanmadığı, sarkopenik kadın hastalarda ise sarkopenik olmayanlara göre trigliserid düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanırken diğerlerinde anlamlı fark saptanmadığı raporlanmıştır (178). Lu ve ark.'nın yaptığı çalışmada metabolik sendrom riskinin sarkopenik obezitesi olanlarda sadece obez olanlara veya sadece sarkopenik olanlara göre daha fazla arttığı ve trigliserid yüksekliği ve HDL düşüklüğünün sarkopenik obezite için bağımsız birer parametre olduğu raporlanmıştır (199). Çalışmamızda LDL ve total

kolesterol adına anlamlı bir fark bulunamazken trigliserid ve HDL düzeyleri arasında yapılan analizlerde istatistiksel anlamlı fark saptadık. Araştırmamıza göre sarkopenik yağlı karaciğer hastalarında ortalama trigliserid değeri 171 saptanırken sağlıklı kontrol grubunda 96 olarak raporlandı. Bu sonuç sarkopenitede trigliserid yüksekliği olması durumu açısından literatür ile paralel sonuç vermektedir. Hasta grubunda HDL ile yapılan analizlerde ise SMI değeri düşük olan hastaların HDL değerleri yüksek olarak saptandı. Bu durumu SMI değer sarkopenik sınırlar içinde saptadığımız hastaların %85'inin hiç sigara içmiyor olmasına bağladık.

Ji A. Seo ve ark.'ın 2012 yılında 65 yaş üstü bireylerde yaptıkları 484 kişiden oluşan kesitsel bir çalışmada visceral obezite, sarkopeni ve sarkopenik obezite ile Vitamin-D düzeyleri arasındaki ilişki incelenmiş. Abdominal yağ bilgisayarlı tomografi ile, sarkopeni ise DEXA yöntemi ile araştırılmış. Erkeklerde 25-OH Vitamin D düzeyi apendiküler kas kütlesi ile pozitif yönde korele iken kadınlarda negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmış (200). Çalışmamızda 25-OH Vitamin D seviyesi açısından gerek elastografi ile ölçülen CAP değerinde, gerek el sıkma kuvveti ile yapılan karşılaştırmalı analizlerde gerekse iskelet kas kütlesi indeksi ile yapılan analizlerde istatistiksel anlamlı sonuç saptamadık. Burada vaka sayımızın azlığı tip II hataya neden olabilmekle birlikte gerek çalışma popülasyonumuzun yaş ortalamasının geriatric sınırlarda olmamasının gerekse de kontrol grubumuzun genç erişkin bireylerden oluşmasının bu durumu oluşturduğunu düşünmekteyiz. Sarkopeni ve etki eden faktörler araştırılmasında genç nüfus ile daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu kanaatine vardık.

Bazal metabolizma ve yağsız vücut kitlesi veya kas kütlesi arasında çok yakın ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Türkiye' de 2018 yılında yayımlanan bir çalışmada araştırmacılar, erkeklerde azalmış BMR' ın sarkopeni tanısında objektif bir marker olarak kullanılabileceğini öngörmüştür. Ortalama yaşları 75 olan toplam 305 adet erkek hasta çalışmaya alınmış. Sarkopenik olmayanların anlamlı derecede yüksek BMR' a sahip olduğu ve BMR ortalaması 1612 kcal/gün altında olanların anlamlı derecede yüksek sıklıkta kırılabilirliği olduğunu saptamışlar. Bundan yola çıkarak düşük BMR a sahip hastaların sarkopeni ve kırılabilirlik açısından ileri tetkik edilmesi gerektiğini vurgulamışlardır (201). Çalışmamızda sarkopenik NAFLD' lı hastaların BMR ortalamaları

1467 kcal/gün iken, sarkopenik olmayanların ortalaması 1979 kcal/gün olarak saptandı. El sıkma gücü düşük olan hasta grubunda BMR ortalaması 1647 kcal/gün iken, normal olan grupta 1816 kcal/gün olarak bulundu. Sarkopenik NAFLD grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalarda da sarkopenik tarafta BMR ortalamasını düşük saptadık. Tüm bu bulgularımız literatür ile benzerlik göstermektedir. Sarkopeniden şüphelenilen durumlarda maliyet etkin, hızlı ve güvenilir şekilde BIA ile ölçülen BMR parametresinden yararlanılabileceğini öngörebiliriz.

Fiziksel hareketsizlik veya azalmış fiziksel aktivite seviyesi, sarkopeninin altında yatan mekanizmaların bir parçasıdır ve bu nedenle fiziksel aktivite, bu durumun gelişimini tersine çevirmek veya değiştirmek için önemli bir faktördür. Kas ve güç kaybının tedavisi için çeşitli tedaviler önerilmiştir, ancak egzersizin sarkopeniyi önlemek ve tedavi etmek için en önemli yaklaşımı temsil ettiğinden şüphesizdir (202). Çalışmamızda BIA ile elde ettiğimiz fizik aktivite skoru ile karşılaştırdığımız parametrelerde istatistiksel anlamlı fark saptadık. El sıkma gücü düşük olan hasta grubunda olmayanlara göre anlamlı düşük, SMI ya göre sarkopenik değerlerde olan yağlı karaciğer hasta grubunda ise SMI değeri normal olanlara oranla anlamlı düşük fizik aktivite skoru bulduk. Bu durum literatür ile paralellik göstermekte idi.

Çalışmamızda hasta ve sağlıklı grubumuzdaki katılımcıların hepsi ayrıntılı besin tüketim skalasını doldurdu ve ayrıntılı olarak bu bilgiler dijital BEBIS sistemine girilerek günlük protein, karbonhidrat, yağ ve su tüketimleri hesaplandı. Bu sonuçlar ile yapılan karşılaştırmalı analizlerde CAP ve SMI değerine göre istatistiksel anlamlı fark saptamadık. Bu sonuç hastaların hatırlama usulü anket doldurmalarına dayalı olabilir. Fakat el sıkma gücüne göre yapılan besin tüketimi karşılaştırmamızda el sıkma gücü düşük olan hastaların günlük protein tüketim yüzdelerini anlamlı derecede düşük saptadık. Bu da gerek sarkopeninin tanımı ile gerekse de literatür ile uyumlu bir sonuçtu.

SARC-F anketi, sarkopeni için olası bir hızlı tanı testi olarak geliştirilmiştir. Beş bileşeni vardır. Bunlar güç, yardımcı yürüme, sandalyeden kalkma, merdiven tırmanma ve yaşanan düşmelerdir. Toplam beş soruluk ankette her soru için 3 cevap şıkkı vardır ve skorlar 0 ile 10 arasında değişmekte olup, her bir bileşen için 0 ile 2 puan arasındadır. Yapılan çalışmalar 4'e eşit veya daha büyük bir skorun sarkopeni ve kötü sonuçları

öngördürücü olduğunu göstermiştir (203). Çalışmamızda SARC-F skor ile yapılan karşılaştırmalı analizlerde istatistiksel anlamlı fark saptanamadı. Ancak sağlıklı kontrol grubumuzun SARC-F skor ortalaması 1 iken, hasta NAFLD grubunun 2 ve el sıkma gücü düşük olan yağlı karaciğer hastalarında ise 4 bulundu ($p=0.050$). Bu durum vaka sayımızın azlığından kaynaklanmış olabilir ve daha fazla sayıda katılımcının olduğu ileriki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda sarkopenik NAFLD' lı 20 hastanın 12' sinde (%2.4) insülin direncini normal değerlerde bulduk. Erkek sarkopenik NAFLD' ların %0.8' i, kadın sarkopenik NAFLD' ların da %1.6' sı insülin direnci olmaksızın CAP ve fibrozis değerleri yüksekti. Bu sonuç bize sarkopeninin insülin direncinden bağımsız olarak da NAFLD patogenezinde rol oynuyor olabileceğini düşündürdü. Bu bulgumuzun daha fazla sayıda vaka içeren çalışmalarla desteklenmesi gerektiğinin kanaatine vardık.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI ve SONUÇ

Çalışmamızın kısıtlılıklarından bahsetmek kayda değer gibi görünmektedir. Öncelikle örneklemimizin göreceli de olsa az sayıda olması bulgularımızın genelleştirilmesini sınırlar. Çalışmamızın derinliklerinde antropometrik ölçümler, BIA ölçümleri, el sıkma gücü ölçümleri ve Fibroscan ile alınan ölçümler tek cihaz ve tek operatör tarafından yapılmasına karşın USG ölçümlerinde az da olsa farklı cihaz ve farklı operatörler devreye girmiştir. Bu homojeniteyi göreceli de olsa bozmuş olabilir. Yine gerek kemik kütlesi gerek kas kütlesi ölçümünde literatürde en doğru sonucu verdiği düşünülen DEXA, maliyet ve süre nedeniyle kullanılamamıştır. Bu da sonuçlarımızın sayısını göreceli olarak azaltmış olabilir. Ayrıca çalışma grubumuzun sadece Türk' lerden ibaret olması nedeniyle, elde edilen bulgular diğer etnik gruplarla genelleştirilemez.

Bu çalışma karaciğer yağlanması ve NASH' i olan hastalarda antropometrik ölçümler, görüntüleme yöntemleri, BIA ve el gücü ölçümleri ile değerlendirilen ülkemizdeki ilk çalışmadır. Ayrıca çalışmaya ayrıntılı beslenme anketi ve SARC-F anketinin eklenmiş olması da çalışmamızın zenginliğini arttırmıştır.

Çalışma grubumuzun yaş ortalamasının 45 olması, sarkopeninin sadece geriatric yaş grubu hastalığı değil aynı zamanda erişkin ve genç hastalarda da olabileceğini göstermiştir. Yağlı karaciğer hastalarında anlamlı düzeyde iskelet kas kütle ve güç azalması saptamamız patogeneze ve dahi surveyde yaştan bağımsız sarkopeninin rolünün olduğunu bize düşündürmüştür. Yağlı karaciğer hastalığının üzerinde az durulan komplikasyonu olan sarkopeninin, bu hastalıktaki prognoz ve tedaviye yanıt konusunda önemli bir yeri olduğunu düşünmekteyiz. Aynı zamanda altın standart olmasa da BIA ve el dinamometresi gibi kısa süren ve maliyet etkin analizler ile yağlı karaciğer hastalarında başvuruda eş zamanlı bu testler ile kolayca sarkopeni tanısı konabileceğini gördük. İleriye dönük uzun takipli kontrollü çalışmalarda NAFLD gibi yaygın ve morbidite/mortaliteye sahip diğer hastalıklarda da prognoza etkide veyahut tedaviye cevapta bu hızlı ve ucuz yöntemlerin uygulanabileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346: 1221-1231.) ve (6. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis* 2010;28:155-161.
2. Stefan N, Kantartzis K, Haring HU. Causes and metabolic consequences of fatty liver. *Endocr Rev* 2008;29:939-960.
3. Hamaguchi M, Kojima T, Ohbora A, Takeda N, Fukui M, Kato T. Aging is a risk factor of nonalcoholic fatty liver disease in premenopausal women. *World J Gastroenterol* 2012;18:237-243.
4. Rasmussen BB, Fujita S, Wolfe RR, Mittendorfer B, Roy M, Rowe VL, et al. Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. *FASEB J* 2006;20:768-769. 10. Takamura T, Misu H, Ota T, Kaneko S. Fatty liver as a consequence and cause of insulin resistance: lessons from type 2 diabetic liver. *Endocr J* 2012;59:745-763.
5. Hong HC, Hwang SY, Choi HY, Yoo HJ, Seo JA, Kim SG, et al. Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *HEPATOLOGY* 2014;59:1772-1778.
6. Lee YH, Jung KS, Kim SU, Yoon HJ, Yun YJ, Lee BW, et al. Sarcopenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). *J Hepatol* 2015;63:486-493.
7. Guillet C, Boirie Y. Insulin resistance: a contributing factor to age-related muscle mass loss? *Diabetes Metab* 2005;31(Spec No 2):S20- S26.
8. Visser M, Deeg DJ, Lips P, Longitudinal Aging Study A. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5766-5772.
9. Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, Baroni MG, Pozzilli P, Morini S, et al. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH)

vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med* 2011;9:85.

10. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenia and cachexia: the adaptations of negative regulators of skeletal muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012;3:77-94.
11. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23
12. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112:2735.
13. Palaniappan L, Carnethon MR, Wang Y. Predictors of the incident metabolic syndrome in adults: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care* 2004; 27:788.
14. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486.
15. Lolmede K, Durand dSF, V, Galitzky J. Effects of hypoxia on the expression of proangiogenic factors in differentiated 3T3-F442A adipocytes. *Int Obes Relat Metab Disord* 2003;27:1187.
16. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183.
17. Joseph AE, Saverymuttu SH, al-Sam S, Cook MG, Maxwell JD. Comparison of liver histology with ultrasonography in assessing diffuse parenchymal liver disease. *Clin Radiol*. 1991;43:26–31.

- 18.Chan WK, Nik Mustapha NR, Mahadeva S. Controlled attenuation parameter for the detection and quantification of hepatic steatosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jul;29(7):1470-6.
- 19.Karlas T, Petroff D, Garnov N, Böhm S, Tenckhoff H, Wittekind C, Wiese M, Schiefke I, Linder N, Schaudinn A, Busse H, Kahn T, Mössner J, Berg T, Tröltzsch M, Keim V, Wiegand J. Non-invasive assessment of hepatic steatosis in patients with NAFLD using controlled attenuation parameter and 1H-MR spectroscopy. *PLoS One*. 2014 Mar 17;9(3):e91987.
- 20..de Lédinghen V, Vergniol J, Capdepon M, Chermak F, Hiriart JB, Cassinotto C, Merrouche W, Foucher J, Brigitte le B. Controlled attenuation parameter (CAP) for the diagnosis of steatosis: a prospective study of 5323 examinations. *J Hepatol*. 2014 May;60(5):1026-31.
- 21.Myers RP, Pollett A, Kirsch R, Pomier-Layrargues G, Beaton M, Levstik M, Duarte-Rojo A, Wong D, Crotty P, Elkashab M. Controlled Attenuation Parameter (CAP): a noninvasive method for the detection of hepatic steatosis based on transient elastography. *Liver Int*. 2012 Jul;32(6):902-10
- 22.Thomas Karlas, David Petroff, Magali Sasso, Jian-Gao Fan, Yu-Qiang Mi,Victor de Lédinghen Manoj Kumar, Monica Lupsor-Platon, Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol* 2017 vol. 66 j 1022–1030)
- 23..Park SH, Kim PN, Kim KW, Lee SW, Yoon SE, Park SW. Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: Use of CT for quantitative and qualitative assessment. *Radiology*. 2006;239:105–12.
- 24..van Werven JR, Marsman HA, Nederveen AJ, Smits NJ, Ten Kate FJ, van Gulik TM. Assessment of hepatic steatosis in patients undergoing liver resection: Comparison of US, CT, T1-weighted dual-echo MR imaging, and point-resolved 1H MR spectroscopy. *Radiology*. 2010 Jul;256(1).

25. Bonekamp S, Kamel I, Solga S, Clark J. Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately? *J Hepatol.* 2009;50:17–35
26. Hines C, Bley T, Lindstrom M, Reeder S. Repeatability of magnetic resonance elastography for quantification of hepatic stiffness. *J Magn Reson Imaging.* 2010;31:725–731.
27. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103.
28. Haller DL, Sargeant CA, Luketic VA. A behavioral analysis of nonalcoholic fatty liver disease: implications for the clinician. *Hepatology* 2003;34:513A.
29. increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastroenterol* 2005;11:1848.
30. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960.
31. Luyckx FH, Desai C, Thiry A. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:222.
32. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2042.
33. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001;121:91.
34. Bugianesi E, Leone N, Vanni E. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002;123:134.
35. Charlton M, Kasparova P, Weston S. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl.* 2001;7:608.

36. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2485.
37. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:1082.
38. Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR. Probucol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study. *J Hepatol*. 2003; 38:414.
39. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96:2711.
40. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology*. 1996; 23:1464.
41. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2004; 40:1222.
42. Hussein O, Grosowski M, Schlesinger S. Orlistat reverse fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Dig Dis Sci*. 2007; 52:2512.
43. Masterton GS, Plevris JN, Hayes PC. Review article: Omega-3 fatty acids - a promising novel therapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:679.
44. Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99:2365.
45. Adenosine A (2A) receptors play a role in the pathogenesis of hepatic cirrhosis. Chan ES, Montesinos MC, Fernandez P, Desai A, Delano DL, Yee H, Reiss AB, Pillinger

- MH, Chen JF, Schwarzschild MA, Friedman SL, Cronstein BN Br J Pharmacol. 2006;148(8):1144. Epub 2006 Jun 19.
- 46.Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. J Hepatol 1989; 9:105.
- 47.Rosenberg IH. Summary comments. Am J Clin Nutr. 1989;50:1231-1233.
- 48.Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. Am J Epidemiol. 1998; 147:755-763.
- 49.Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. J Am Med Dir Assoc. 2011;12(4):249-56.
- 50.Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, et al.Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre- cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". Clin Nutr. 2010;29(2):154-9.
- 51.Bahat G, Saka B,Tufan F, Akin S, Sivrikaya S, Yucel N et al. Prevalence of sarcopenia and its association with functional and nutritional status among male residents in a nursing home in Turkey. Aging Male. 2010;13:211-214.
- 52.Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, Nourhashémi F, Reynish W, Rivière D, et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. J Am Geriatr Soc. 2003;51:1120-1124.
- 53.Ruiz-Arregui L, Castillo-Martínez L, Orea-Tejeda A, Mejía-Arango S, Miguel-Jaimes A. Prevalence of self-reported overweight-obesity and its association with socioeconomic and health factors among older Mexican adults. Salud Publica Mex. 2007;49 Suppl 4:S482-487.

- 54.Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. Clin Nutr. 2010;29:154-159.
- 55.Roubenoff R, Kehayias JJ, Dawson-Hughes B, Heymsfield SB. Use of dual- energy x-ray absorptiometry in body-composition studies: not yet a "gold standard". Am J Clin Nutr. 1993;58(5):589-91.
- 56.LaForgia J, Dollman J, Dale MJ, Withers RT, Hill AM Validation of DXA body composition estimates in obese men and women. Obesity (Silver Spring). 2009;17(4):821.
- 57.Aslan H. Futbolcularda vücut kompozisyonunun incelenmesi. Doktora Tezi. Ankara. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Spor Bilimleri ve Teknolojisi Programı, 2014.
- 58.Özkarafakı İ. Üniversite öğrencilerinde vücut yağ yüzdesinin beden kütle indeksi ve biyoelektrik impedans analizi ile değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Kayseri: Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beden Eğitimi ve Spor Anabilim Dalı, 2014.
- 59.Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. Am J Clin Nutr. 1996;64(3 Suppl):436S-48S.
- 60.Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance for body composition. Exerc Sport Sci Rev. 1990;18:193-224.
- 61.Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Estimation of body composition from bioelectric impedance of body segments. Am J Clin Nutr. 1989;50(2):221-6.
- 62.Kyle UG, Genton L, Slosman DO, Pichard C. Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. Nutrition. 2001;17(7-8):534-41.

63. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, Nourhashemi F, Reynish W, Rivière D, et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: a cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(8):1120-4.
64. Al Snih S, Markides KS, Ray L, Ostir GV, Goodwin JS. Handgrip strength and mortality in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(7):1250-6.
65. Newman AB, Haggerty CL, Goodpaster B, Harris T, Kritchevsky S, Nevitt M, et al. Strength and muscle quality in a well-functioning cohort of older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(3):323-30.
66. Kim J, Davenport P, Sapienza C. Effect of expiratory muscle strength training on elderly cough function. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;48(3):361-6.
67. Buchner DM, Larson EB, Wagner EH, Koepsell TD, de Lateur BJ. Evidence for a non-linear relationship between leg strength and gait speed. *Age Ageing.* 1996;25(5):386-91.
68. Cesari M, Kritchevsky SB, Newman AB, Simonsick EM, Harris TB, Penninx BW, et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the Health, Aging And Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(2):251-9.
69. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998;147(8):755-63.
70. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(5):889-96.
71. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(11):1602-9.

72. Norman K, Pirlich M, Sorensen J, Christensen P, Kemps M, Schütz T, et al. Bioimpedance vector analysis as a measure of muscle function. *Clin Nutr.* 2009;28(1):78-82.
73. Krause KE, McIntosh EI, Vallis LA. Sarcopenia and predictors of the fat free mass index in community-dwelling and assisted-living older men and women. *Gait Posture.* 2012;35(2):180-5.
74. Castillo EM, Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D, Morton DJ, Wingard DL, Barrett-Connor E. Sarcopenia in elderly men and women: the Rancho Bernardo study. *Am J Prev Med.* 2003;25(3):226-31.
75. Chien MY, Huang TY, Wu YT. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(9):1710-5.
76. Bahat G, Saka B, Tufan F, Akin S, Sivrikaya S, Yucel N, et al. Prevalence of sarcopenia and its association with functional and nutritional status among male residents in a nursing home in Turkey. *Aging Male.* 2010;13(3):211-4.
77. Grimby G, Saltin B. The ageing muscle. *Clin Physiol.* 1983;3(3):209-18.
78. Walrand S, Boirie Y. Optimizing protein intake in aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2005;8(1):89-94.
79. Ling SM, Conwit RA, Ferrucci L, Metter EJ. Age-associated changes in motor unit physiology: observations from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90(7):1237-40.
80. Drey M. Sarcopenia - pathophysiology and clinical relevance. *Wien Med Wochenschr.* 2011;161(17-18):402-8.
81. Roubenoff R. Origins and clinical relevance of sarcopenia. *Can J Appl Physiol.* 2001;26(1):78-89.

82. Lexell J, Henriksson-Larsén K, Winblad B, Sjöström M. Distribution of different fiber types in human skeletal muscles: effects of aging studied in whole muscle cross sections. *Muscle Nerve*. 1983;6(8):588-95.
83. Farnfield MM, Breen L, Carey KA, Garnham A, Cameron-Smith D. Activation of mTOR signalling in young and old human skeletal muscle in response to combined resistance exercise and whey protein ingestion. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2012;37(1):21-30.
84. Murton AJ, Greenhaff PL. Muscle atrophy in immobilization and senescence in humans. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(5):500-5.
85. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med*. 1990;323(1):1-6.
86. Nass R, Thorner MO. Impact of the GH-cortisol ratio on the age-dependent changes in body composition. *Growth Horm IGF Res*. 2002;12(3):147-61.
87. Guillet C, Prod'homme M, Balage M, Gachon P, Giraudet C, Morin L, et al. Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. *FASEB J*. 2004;18(13):1586-7.
88. Boirie Y, Gachon P, Cordat N, Ritz P, Beaufrère B. Differential insulin sensitivities of glucose, amino acid, and albumin metabolism in elderly men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):638-44.
89. Hameed M, Harridge SD, Goldspink G. Sarcopenia and hypertrophy: a role for insulin-like growth factor-1 in aged muscle? *Exerc Sport Sci Rev*. 2002;30(1):15-9.
90. Cappola AR, Bandeen-Roche K, Wand GS, Volpato S, Fried LP. Association of IGF-I levels with muscle strength and mobility in older women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4139-46.

91. Yarasheski KE, Zachwieja JJ, Campbell JA, Bier DM. Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth and strength in older men. *Am J Physiol.* 1995;268(2 Pt 1):E268-76.
92. Lange KH, Andersen JL, Beyer N, Isaksson F, Larsson B, Rasmussen MH, et al. GH administration changes myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle but does not augment muscle strength or hypertrophy, either alone or combined with resistance exercise training in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(2):513-23.
93. Welle S, Thornton C. Insulin-like growth factor-I, actin, and myosin heavy chain messenger RNAs in skeletal muscle after an injection of growth hormone in subjects over 60 years old. *J Endocrinol.* 1997;155(1):93-7.
94. Khorram O, Laughlin GA, Yen SS. Endocrine and metabolic effects of long-term administration of [Nle27] growth hormone-releasing hormone-(1-29)-NH₂ in age-advanced men and women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(5):1472-9.
95. Vittone J, Blackman MR, Busby-Whitehead J, Tsiao C, Stewart KJ, Tobin J, et al. Effects of single nightly injections of growth hormone-releasing hormone (GHRH 1-29) in healthy elderly men. *Metabolism.* 1997;46(1):89-96.
96. Barton-Davis ER, Shaturma DI, Musaro A, Rosenthal N, Sweeney HL. Viral mediated expression of insulin-like growth factor I blocks the aging-related loss of skeletal muscle function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(26):15603-7.
97. van den Beld AW, de Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3276-82.
98. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, Patrick P, Ross C. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(6):1661-7.

99. Bross R, Storer T, Bhasin S. Aging and Muscle Loss. *Trends Endocrinol Metab.* 1999;10(5):194-8.
100. Lang CH, Frost RA, Nairn AC, MacLean DA, Vary TC. TNF- α impairs heart and skeletal muscle protein synthesis by altering translation initiation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;282(2):E336-47.
101. Zoico E, Roubenoff R. The role of cytokines in regulating protein metabolism and muscle function. *Nutr Rev.* 2002;60(2):39-51.
102. Guillet C, Zangarelli A, Gachon P, Morio B, Giraudet C, Rousset P, et al. Whole body protein breakdown is less inhibited by insulin, but still responsive to amino acid, in nondiabetic elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):6017-24.
103. Carbó N, Ribas V, Busquets S, Alvarez B, López-Soriano FJ, Argilés JM. Short-term effects of leptin on skeletal muscle protein metabolism in the rat. *J Nutr Biochem.* 2000;11(9):431-5.
104. Arthur PG, Grounds MD, Shavlakadze T. Oxidative stress as a therapeutic target during muscle wasting: considering the complex interactions. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008;11(4):408-16.
105. Volpi E, Ferrando AA, Yeckel CW, Tipton KD, Wolfe RR. Exogenous amino acids stimulate net muscle protein synthesis in the elderly. *J Clin Invest.* 1998;101(9):2000-7.
106. Volpi E, Mittendorfer B, Wolf SE, Wolfe RR. Oral amino acids stimulate muscle protein anabolism in the elderly despite higher first-pass splanchnic extraction. *Am J Physiol.* 1999;277(3 Pt 1):E513-20.
107. Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Mittendorfer B, Wolfe RR. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(2):250-8.

108. Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, Wolfe RR. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(12):4481-90.
109. Rand WM, Pellett PL, Young VR. Meta-analysis of nitrogen balance studies for estimating protein requirements in healthy adults. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(1):109-27.
110. Campbell WW, Evans WJ. Protein requirements of elderly people. *Eur J Clin Nutr.* 1996;50 Suppl 1:S180-3; discussion S3-5.
111. Pannemans DL, Wagenmakers AJ, Westerterp KR, Schaafsma G, Halliday D. Effect of protein source and quantity on protein metabolism in elderly women. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(6):1228-35.
112. Paddon-Jones D, Short KR, Campbell WW, Volpi E, Wolfe RR. Role of dietary protein in the sarcopenia of aging. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(5):1562S- 6S.
113. Dardevet D, Sornet C, Balage M, Grizard J. Stimulation of in vitro rat muscle protein synthesis by leucine decreases with age. *J Nutr.* 2000;130(11):2630-5.
114. Arnal MA, Mosoni L, Boirie Y, Gachon P, Genest M, Bayle G, et al. Protein turnover modifications induced by the protein feeding pattern still persist after the end of the diets. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;278(5):E902-9.
115. Hurley BF, Hagberg JM. Optimizing health in older persons: aerobic or strength training? *Exerc Sport Sci Rev.* 1998;26:61-89.
116. Yarasheski KE, Zachwieja JJ, Bier DM. Acute effects of resistance exercise on muscle protein synthesis rate in young and elderly men and women. *Am J Physiol.* 1993;265(2 Pt 1):E210-4.
117. Welle S, Thornton C, Statt M. Myofibrillar protein synthesis in young and old human subjects after three months of resistance training. *Am J Physiol.* 1995;268(3 Pt 1):E422-7.

118. Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass imaging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clin Nutr*. 2007;26(4):389-99.
119. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging*. 2010; 5:217-28.
120. Visser M, Kritchevsky SB, Goodpaster BH, Newman AB, Nevitt M, Stamm E, et al. Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(5):897-904.
121. Rantanen T, Guralnik JM, Foley D, Masaki K, Leveille S, Curb JD, et al. Midlife hand grip strength as a predictor of old age disability. *JAMA*. 1999;281(6):558-60.
122. Visser M, Harris TB, Langlois J, Hannan MT, Roubenoff R, Felson DT, et al. Body fat and skeletal muscle mass in relation to physical disability in very old men and women of the Framingham Heart Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1998;53(3):M214-21.
123. Sternfeld B, Ngo L, Satariano WA, Tager IB. Associations of body composition with physical performance and self-reported functional limitation in elderly men and women. *Am J Epidemiol*. 2002;156(2):110-21.
124. Miller MD, Crotty M, Giles LC, Bannerman E, Whitehead C, Cobi L, et al. Corrected arm muscle area: an independent predictor of long-term mortality in community-dwelling older adults? *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(7):1272-7.
125. Heitmann BL, Erikson H, Ellsinger BM, Mikkelsen KL, Larsson B. Mortality associated with body fat, fat-free mass and body mass index among 60-year-old Swedish men—a 22-year follow-up. The study of men born in 1913. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(1):33-7.
126. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(1):72-7.

127. Rantanen T, Volpato S, Ferrucci L, Heikkinen E, Fried LP, Guralnik JM. Handgrip strength and cause-specific and total mortality in older disabled women: exploring the mechanism. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(5):636-41.
128. Rolland Y, Onder G, Morley JE, Gillette-Guyonnet S, Abellan van Kan G, Vellas B. Current and future pharmacologic treatment of sarcopenia. *Clin Geriatr Med.* 2011;27(3):423-47.
129. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging.* 2008;12(7):433-50.
130. Frankel JE, Bean JF, Frontera WR. Exercise in the elderly: research and clinical practice. *Clin Geriatr Med.* 2006;22(2):239-56; vii.
131. Coggan AR, Spina RJ, King DS, Rogers MA, Brown M, Nemeth PM, et al. Skeletal muscle adaptations to endurance training in 60- to 70-yr-old men and women. *J Appl Physiol* (1985). 1992;72(5):1780-6.
132. Misic MM, Rosengren KS, Woods JA, Evans EM. Muscle quality, aerobic fitness and fat mass predict lower-extremity physical function in community-dwelling older adults. *Gerontology.* 2007;53(5):260-6.
133. Hughes VA, Roubenoff R, Wood M, Frontera WR, Evans WJ, Fiatarone Singh MA. Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(2):475-82.
134. Bartali B, Frongillo EA, Bandinelli S, Lauretani F, Semba RD, Fried LP, et al. Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(6):589-93.
135. Milne AC, Potter J, Vivanti A, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(2):CD003288.

- 136.Malafarina V, Uriz-Otano F, Iniesta R, Gil-Guerrero L. Effectiveness of nutritional supplementation on muscle mass in treatment of sarcopenia in old age: a systematic review. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(1):10-7.
- 137.Brooks RV. Androgens. *Clin Endocrinol Metab*. 1975;4(3):503-20.
- 138.Sinha-Hikim I, Taylor WE, Gonzalez-Cadavid NF, Zheng W, Bhasin S. Androgen receptor in human skeletal muscle and cultured muscle satellite cells: up-regulation by androgen treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):5245-55.
- 139.Snyder PJ, Peachey H, Berlin JA, Hannoush P, Haddad G, Dlewati A, et al. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2670-7.
- 140.Chakravarthy MV, Davis BS, Booth FW. IGF-I restores satellite cell proliferative potential in immobilized old skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985). 2000;89(4):1365-79.
- 141.Goya RG, Brown OA, Bolognani F. The thymus-pituitary axis and its changes during aging. *Neuroimmunomodulation*. 1999;6(1-2):137-42.
- 142.Jørgensen JO, Thuesen L, Müller J, Ovesen P, Skakkebaek NE, Christiansen JS. Three years of growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults: near normalization of body composition and physical performance. *Eur J Endocrinol*. 1994;130(3):224-8.
- 143.Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, Ikeda Y, Yoshihara F, Shimizu W, et al. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation*. 2001;104(12):1430-5.
- 144.Molfino A, Laviano A, Rossi Fanelli F. Contribution of anorexia to tissue wasting in cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2010;4(4):249-53.

- 145.NassR, PezzoliSS, OliveriMC, PatrieJT, HarrellFE, ClaseyJL, et al. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149(9):601-11.
- 146.White HK, Petrie CD, Landschulz W, MacLean D, Taylor A, Lyles K, et al. Effects of an oral growth hormone secretagogue in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1198-206.
- 147.Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med.* 2003;348(12):1085-95.
- 148.Scarlett JM, Bowe DD, Zhu X, Batra AK, Grant WF, Marks DL. Genetic and pharmacologic blockade of central melanocortin signaling attenuates cardiac cachexia in rodent models of heart failure. *J Endocrinol.* 2010;206(1):121-30.
- 149.Mo Q, Lu SF, Simon NG. Dehydroepiandrosterone and its metabolites: differential effects on androgen receptor trafficking and transcriptional activity. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006;99(1):50-8.
- 150.Copeland JL, Consitt LA, Tremblay MS. Hormonal responses to endurance and resistance exercise in females aged 19-69 years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57(4):B158-65.
- 151.Baker WL, Karan S, Kenny AM. Effect of dehydroepiandrosterone on muscle strength and physical function in older adults: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(6):997-1002.
- 152.Greeves JP, Cable NT, Reilly T, Kingsland C. Changes in muscle strength in women following the menopause: a longitudinal assessment of the efficacy of hormone replacement therapy. *Clin Sci (Lond).* 1999;97(1):79-84.
- 153.Dionne IJ, Kinaman KA, Poehlman ET. Sarcopenia and muscle function during menopause and hormone-replacement therapy. *J Nutr Health Aging.* 2000;4(3):156-61.

154. Taaffe DR, Newman AB, Haggerty CL, Colbert LH, de Rekeneire N, Visser M, et al. Estrogen replacement, muscle composition, and physical function: The Health ABC Study. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(10):1741-7.
155. Sipilä S, Taaffe DR, Cheng S, Puolakka J, Toivanen J, Suominen H. Effects of hormone replacement therapy and high-impact physical exercise on skeletal muscle in post-menopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Clin Sci (Lond).* 2001;101(2):147-57.
156. Sahu A. Minireview: A hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology.* 2004;145(6):2613-20.
157. Trostler N, Romsos DR, Bergen WG, Leveille GA. Skeletal muscle accretion and turnover in lean and obese (ob/ob) mice. *Metabolism.* 1979;28(9):928-33.
158. MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacity of human skin to produce vitamin D₃. *J Clin Invest.* 1985;76(4):1536-8.
159. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F, Duermueller U, Theiler R, Stähelin HB, et al. In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J.* 2001;33(1):19-24.
160. Ziambaras K, Dagogo-Jack S. Reversible muscle weakness in patients with vitamin D deficiency. *West J Med.* 1997;167(6):435-9.
161. Mowé M, Haug E, Böhmer T. Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscular function. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47(2):220-6.
162. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, Bhasin S, Cella D, Deutz NE, et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc.* 2010;11(6):391-6.
163. Artaza JN, Bhasin S, Magee TR, Reisz-Porszasz S, Shen R, Groome NP, et al. Myostatin inhibits myogenesis and promotes adipogenesis in C3H 10T(1/2) mesenchymal multipotent cells. *Endocrinology.* 2005;146(8):3547-57.

164. Seibert MJ, Xue QL, Fried LP, Walston JD. Polymorphic variation in the human myostatin (GDF-8) gene and association with strength measures in the Women's Health and Aging Study II cohort. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(8):1093-6.
165. Onder G, Penninx BW, Balkrishnan R, Fried LP, Chaves PH, Williamson J, et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet.* 2002;359(9310):926-30.
166. Sumukadas D, Witham MD, Struthers AD, McMurdo ME. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: a randomized controlled trial. *CMAJ.* 2007;177(8):867-74.
167. Di Bari M, van de Poll-Franse LV, Onder G, Kritchevsky SB, Newman A, Harris TB, et al. Antihypertensive medications and differences in muscle mass in older persons: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(6):961-6.
168. Armitage J, Bowman L, Collins R, Parish S, Tobert J, Group MBHPSC. Effects of simvastatin 40 mg daily on muscle and liver adverse effects in a 5- year randomized placebo-controlled trial in 20,536 high-risk people. *BMC Clin Pharmacol.* 2009; 9: 6.
169. Scherrer U, Randin D, Vollenweider P, Vollenweider L, Nicod P. Nitric oxide release accounts for insulin's vascular effects in humans. *J Clin Invest.* 1994;94(6):2511-5.
170. Steffen BT, Lees SJ, Booth FW. Anti-TNF treatment reduces rat skeletal muscle wasting in monocrotaline-induced cardiac cachexia. *J Appl Physiol* (1985). 2008;105(6):1950-8.
171. Mo C, Romero-Suarez S, Bonewald L, Johnson M, Brotto M. Prostaglandin E2: from clinical applications to its potential role in bone- muscle crosstalk and myogenic differentiation. *Recent Pat Biotechnol.* 2012;6(3):223-9.
172. Dawson-Hughes B, Castaneda-Sceppa C, Harris SS, Palermo NJ, Cloutier G, Ceglia L, et al. Impact of supplementation with bicarbonate on lower-extremity muscle performance in older men and women. *Osteoporos Int.* 2010;21(7):1171-9.

173. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease. Janus P. Ong, Angela Pitts, Zobair M. Younossi. Doi: 10.16/J. hep. 2008.06.018.
174. Wang Z1, Xu M, Hu Z, Shrestha UK. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its metabolic risk factors in women of different ages and body mass index. Menopause. 2014 Dec 15.
175. Volpato S, Bianchi L, Cherubini A, Landi F, Maggio M, Savino E, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Sarcopenia in Community-Dwelling Older People: Application of the EWGSOP Definition and Diagnostic Algorithm. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014;69(4):438-46.
176. Tay, L., Ding, Y. Y., Leung, B. P., Ismail, N. H., Yeo, A., Yew, S. Chong, M. S. (2015). Sex-specific differences in risk factors for sarcopenia amongst community-dwelling older adults. AGE, 37(6). doi:10.1007/s11357-015-9860-3
177. Marini E, Buffa R, Saragat B, Coin A, Toffanello ED, Berton L, et al. The potential of classic and specific bioelectrical impedance vector analysis for the assessment of sarcopenia and sarcopenic obesity. Clin Interv Aging. 2012;7:585-91.
178. Ryu M, Jo J, Lee Y, Chung YS, Kim KM, Baek WC. Association of physical activity with sarcopenia and sarcopenic obesity in community-dwelling older adults: the Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. Age Ageing. 2013;42(6):734-40.
179. Takashi Shida et. all, J.Gastroenterol. Decreased muscle mass coupled with increased visceral fat mass is closely associated with an increased risk for exacerbating NAFLD pathophysiology. DOI 10.1007/s00535-017-1377-3

180. LeeSG, LeeYH, KimKJ, LeeW, KwonOH, KimJH. Additive association of vitamin D insufficiency and sarcopenia with low femoral bone mineral density in noninstitutionalized elderly population: the Korea National Health and Nutrition Examination Surveys 2009-2010. *Osteoporos Int.* 2013;24(11):2789-99.
181. Binkley N, Krueger D, Buehring B. What's in a name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of "dysmobility syndrome?". *Osteoporos Int.* 2013;24(12):2955-9.
182. Kurinami, N., Sugiyama, S., Morita, A., Yoshida, A., Hieshima, K., Miyamoto, F., Jinnouchi, H. (2018). Ratio of muscle mass to fat mass assessed by bioelectrical impedance analysis is significantly correlated with liver fat accumulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 139, 122–130. doi:10.1016/j.diabres.2018.02.009
183. Jain, A. K., Jain, S., Pipavat, R., Sircar, S., & Kaulavkar, S. (2018). 25. Sarcopenia is associated with liver fibrosis in NAFLD—A cross sectional study. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 8, S46–S47. doi:10.1016/j.jceh.2018.06.355.
184. Prospective Evaluation of FibroScan for the Diagnosis of Hepatic Fibrosis Compared with Liver Biopsy/AST Platelet Ratio Index and FIB-4 in Patients with Chronic HBV Infection. Zhu, X., Wang, L.-C., Chen, E.-Q., Chen, X.-B., Chen, L.-Y., Liu, L., Tang, H. (2011). *Digestive Diseases and Sciences*, 56(9), 2742–2749. doi:10.1007/s10620-011-1659-1)
185. Transient Elastography (FibroScan) Performs Better Than Non-Invasive Markers in Assessing Liver Fibrosis and Cirrhosis in Autoimmune Hepatitis Patients. Liwei Guo, Lei Zheng, Liyang Hu, Huanhuan Zhou, Lifei Yu, Weifeng Liang. DOI: 10.12659/MSM.907300)
186. Transient Elastography is Superior to FIB-4 in Assessing the Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis Kim SU, Kim BK, Park JY, Kim do Y,

Ahn SH, Song K, Han KH. *Medicine* (Baltimore). 2016 May;95(20):e3434. doi: 10.1097/MD.00000000000003434.

187. Transient Elastography is superior to the FIB 4 Index, Aspartate Platelet Ratio Index, Aspartate Alanine Aminotransferase Ratio, Age Platelet Index and Fibrosis Index in Diagnosing Fibrosis in Chronic Hepatitis B Patients. Kwok R, Lee AU, Ngu ,Adv Res Gastroentero Hepatol. 2016; 1(4): 555570. DOI: 10.19080/ARGH.2016.01.555570)
188. Sharma, P., Rauf, A., Matin, A., Agarwal, R., Tyagi, P., & Arora, A. (2017). Handgrip Strength as an Important Bed Side Tool to Assess Malnutrition in Patient with Liver Disease. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 7(1), 16–22. doi:10.1016/j.jceh.2016.10.005
189. Ciocîrlan, M., Cazan, A. R., Barbu, M., Mănuc, M., Diculescu, M., & Ciocîrlan, M. (2017). Subjective Global Assessment and Handgrip Strength as Predictive Factors in Patients with Liver Cirrhosis. *Gastroenterology Research and Practice*, 2017, 1–5. doi:10.1155/2017/8348390
190. Bousquet-Santos K, Vaisman M, Barreto ND, Cruz-Filho RA, Salvador BA, Frontera WR, Nobrega AC. Resistance training improves muscle function and body composition in patients with hyperthyroidism. Doi:10.1016/j.apmr.2006.04.017)
191. Ramsay ID. Muscle dysfunction in hyperthyroidism. *Lancet*. 1966;2(7470):931–34. Doi:10.1016/S0140-6736(66)90536-8.
192. Low skeletal muscle mass is associated with insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome in the Korean population: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2009-2010. Doi: 10.1507/endocrj.EJ13-0244
193. Li, S., Zhang, R., Pan, G., Zheng, L., & Li, C. (2017). Handgrip strength is associated with insulin resistance and glucose metabolism in adolescents: Evidence from National Health and Nutrition Examination Survey 2011 to 2014. *Pediatric Diabetes*, 19(3), 375–380. doi:10.1111/pedi.12596

194. Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G. Obesity-associated liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:S74–S80.
195. Elinav E, Ackerman Z, Maaravi Y, Ben-Dov IZ, Ein-Mor E, Stessman J. Low alanine aminotransferase activity in older people is associated with greater long-term mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:1719–1724.
196. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: implications for disease? *Exp Gerontol.* 2005;40:650–659.
197. Minato S, Kitaoka K, Takeuchi M, et al. Appendicular muscle mass and fasting triglycerides predict serum liver aminotransferases in young female collegiate athletes. 2018;6:e000498. doi:10.1136/bmjdr-2017-000498
198. Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR). www.metsend.org . Erişim tarihi : 17 Ocak 2019
199. Lu, C.-W., Yang, K.-C., Chang, H.-H., Lee, L.-T., Chen, C.-Y., & Huang, K.-C. (2013). Sarcopenic obesity is closely associated with metabolic syndrome. *Obesity Research & Clinical Practice*, 7(4), e301–e307. doi:10.1016/j.orcp.2012.02.003
200. Seo, J. A., Cho, H., Eun, C. R., Yoo, H. J., Kim, S. G., Choi, K. M., ... Kim, N. H. (2012). Association Between Visceral Obesity and Sarcopenia and Vitamin D Deficiency in Older Koreans: The Ansan Geriatric Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(4), 700–706. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.03887.x
201. Soysal, P., Ates Bulut, E., Yavuz, I., & Isik, A. T. (2018). Decreased Basal Metabolic Rate Can Be an Objective Marker for Sarcopenia and Frailty in Older Males. *Journal of the American Medical Directors Association*. doi:10.1016/j.jamda.2018.07.001
202. Role of exercise on sarcopenia in the elderly. Montero-Fernandez N, Serra- Rexach JA. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine* [01 Feb 2013, 49(1):131-143]

203. Malmstrom, T. K., & Morley, J. E. (2013). SARC-F: A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia. *Journal of the American Medical Directors Association*, 14(8), 531–532. doi:10.1016/j.jamda.2013.05.018

8. EKLER

EK-1 ETİK KURUL KARARI



SAYI: ATADEK-2018/5
KONU: Etik Kurul Kararı

Sayın Dr. Ayşenur HOŞ, Prof. Dr. Nurdan TÖZÜN

Sorumluluğunu yürüttüğünüz **“Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) hastalarında sarkopenik, non-sarkopenik ve sarkopenik obez gruplarda steatozis, fibrosis ve osteoporoz derecelerinin karşılaştırılması”** başlıklı proje 05.04.2018 tarih 2018/5 Sayılı Atadek Toplantısında görüşülmüş olup 2018-5/17 karar numarası ile tıbbi etik yönden uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. Güldal SÜYEN
ATADEK Başkan Yardımcısı

ACIBADEM MEHMET ALİ AYDINLAR ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KURULU (ATADEK)

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın başlığı:

Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) hastalarında sarkopenik, non-sarkopenik ve sarkopenik obez gruplarda steatozis, fibrosis ve osteoporoz derecelerinin karşılaştırılması

Etik onay istenen tıbbi araştırmanın yürütücüsü (sorumlusu):

Dr.Ayşenur HOŞ, Prof. Dr. Nurdan TÖZÜN

Karar:

Kabul (Etik olarak uygun) (☒) Revizyon () * Etik olarak uygun değil () **

Toplantı Tarihi:05.04.2018

Karar Numarası: 2018-5/17

Kurul Üyesi-Unvan Ad-Soyad	İmza	Karara	
		Katılıyorum	Katılmıyorum***
Prof. Dr. İsmail Hakkı Ulus (Başkan)		()	()
Prof. Dr. Güldal Süyen (Başkan Yrd)		()	()
Prof.Dr. Mert Ülgen		()	()
Prof.Dr. Ükke Karabacak		()	()
Prof.Dr. A.Elif Eroğlu Büyüköner		()	()
Doç.Dr. Berrin Karadağ		()	()
Doç.Dr. Günseli Bozdoğan		()	()
Yrd.Doç.Dr. Fatih Artvinli		()	()

EK-2: BESİN TÜKETİM SIKLIĞI ANKETİ

BESİN TÜKETİM SIKLIĞI

Tükettiğiniz yiyecek ve içeceklerin her biri için tüketim sıklıklarını aşağıdaki tabloda işaretleyiniz.(x)

Besin Grubu	Her Öğün	Her Gün	Haftada 3-5 Kez	Haftada 1-2 Kez	15 Günde Bir	Ayda Bir	Hiç Yemez/İçmez	Miktar
SÜT VE ÜRÜNLERİ								
Süt								
Tam süt(Dayanıklı-UHT)								
Tam süt(Pastörize)								
Tam süt(Sokak Sütü)								
Yarım yağlı (% 2 yağlı)								
Yağsız Süt(Light-%1 yağlı)								
D vitamin ile zenginleştirilmiş süt								
Aromalı Sütler								
Kefir								
Ayran								
Dondurma								
Yoğurt								
Tam Yağlı								
Yarım Yağlı								
Yağsız (Light)								
Prebiyotik/Probiyotik								
Peynir								
Tam Yağlı								
Yarım Yağlı								
Yağsız (Light)								
Kaşar								
Krem Peynir								
Tulum								
Çökelek								
Diğer(.....)								

ET-YUMURTA-K.BAKLAGİL								
Kırmızı Et								
Sığır								
Koyun								
Dana								
Keçi								
Et ürünleri(Salam, Sosis, Sucuk..)								
Besin Grubu	Her Öğün	Her Gün	Haftada 3-5 Kez	Haftada 1-2 Kez	15 Günde Bir	Ayda Bir	Hiç Yemez/İçmez	Miktar
ET-YUMURTA-K.BAKLAGİL								
Sakatatlar (karaciğer..)								
Sakatatlar (beyin, dalak)								
Tavuk								
Hindi								
Diğer Kümes Hayvanları								
Somon balığı								
Diğer balıklar								
Yumurta								
Kurubaklagiller (Mercimek, Nohut, Kuru Fasulye, Börülce,...)								
Yağlı Tohumlar (Fındık, Fıstık, Ceviz, Badem, Çekirdek.....))Fasulye,Börülce, vs.)								
TAZE SEBZE- MEYVE								
Yeşil yapraklı sebzeler								
Diğer taze sebzeler								
Patates								
Kuru soğan								
Domates								
Turuncgiller(Portakal, mandalina vs)								
Kavun, Karpuz								
Diğer taze meyveler								
Kurutulmuş meyveler(Kuru incir, kuru Üzüm, kuru kayısı vs)								

EKMEK VE TAHILLAR								
Beyaz ekme� ve t�rleri (�arşı ekmeği, Bazlama, yufka)								
Tam tahıl ekme�ler (kepek, �avdar, yulaf vb.)								
Pirin�								
Bulgur, kuskus								
Makarna, eri�te vs								
Unlu yiyecekler (simi�, b�rek vs)								
Kahvaltılık tahıl �r�nleri (Yulaf ezmesi, mısır gevreği.)								
D vitamini ile zenginle�tirilmi� kahvaltılık gevre�								
Besin Grubu	Her �g�n	Her G�n	Haftada 3-5 Kez	Haftada 1-2 Kez	15 G�nde Bir	Ayda Bir	Hi� Yemez/ �mez	Miktar
�CECEKLER								
Hazır meyve suları								
Taze sıkılmı� meyve suları								
Kolalı �cecekler								
Gazlı �cecekler								
Maden suları, soda								
Neskafe								
Kahve								
Siyah �ay								
Ye�il �ay								
Bitki �ayları(isim.....)								
Sporcu �cecekleri								
Enerji �cecekleri								
Alkoll� �cecekler								
Diğer(isim.....)								
YAĞ-�EKER-TATLI								
Zeytinyağı								
Fındık yağı								
Ay��ek yağı								

Mısır özü yağı								
Soya yağı, kanola yağı								
Margarin								
Tereyağ								
Şeker								
Lokum								
Bal-Reçel								
Pekmez								
Tatlandırıcı								
Sütlü tatlılar								
Hamur tatlılar								
Çikolata, gofret, bar								
Bisküvi, kraker								
D vitamin ile zenginleştirilmiş diğer ürünler (belirtiniz)								

EK-3: SARC-F PERFORMANS SKALASI ANKETİ

Soru 1) 4.5 kg kaldırmada ya da taşımada ne kadar zorlanırsınız?

- ☐ Hiç.
- ☐ Biraz.
- ☐ Çok veya imknsız.

Soru 2) Bir odadan diğerine ne kadar zorlukla yürürsünüz?

- ☐ Hiç.
- ☐ Biraz.
- ☐ Çok yardımla veya imkansız.

Soru 3) Sandalye veya yataktan transferde ne kadar zorlanırsınız?

- ☐ Hiç.
- ☐ Biraz.
- ☐ Çok veya yardım olmadan imkansız

Soru 4) 10 basamak merdiven çıkmakta ne kadar zorlanırsınız?

- ☐ Hiç.
- ☐ Biraz.
- ☐ Çok veya imkansız.

Soru 5) Geçen yıl kaç kez düştünüz?

- ☐ Hiç.
- ☐ 1-3 kez arası.
- ☐ 4 kez ve daha fazla.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ayşenur	Soyadı	Hoş
Doğum Yeri	Trabzon/Merkez	Doğum Tarihi	09.10.1985
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	63970257492
E- mail	dr.aysenurhos@outlook.com	Tel	05070495487

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans		
Lisans	Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi	2010
Lise	Sürmene Anadolu Lisesi	2003

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Araştırma Görevlisi Doktor	Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi	2014-2016
Doktor	Ted Trabzon Koleji	2013-2014
Uçuş Hekimi	Trabzon DHMİ Uluslararası Havalimanı	2012-2013
Başhekim- Acil Servis Sorumlu Hekimi	Çaykara Dr. M. İlhan Durgun Devlet Hastanesi	2010-2012

Yabancı Dilleri

	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	Çok iyi	Çok iyi	Çok iyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Office	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin.