



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ SAĞLIK**  
**UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**HİPOTİROİDİ TANILI POSTMENOPÖZAL KADIN**  
**HASTALARDA OSTEOPOROZ VE SARKOPENİ**  
**VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Mahmut Esad DURMUŞ**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA-2024**



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**  
**DR. ABDURRAHMAN YURTASLAN ANKARA ONKOLOJİ SAĞLIK**  
**UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**HİPOTİROİDİ TANILI POSTMENOPÖZAL KADIN**  
**HASTALARDA OSTEOPOROZ VE SARKOPENİ**  
**VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Mahmut Esad DURMUŞ**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özgür KARA**

**(UZMANLIK TEZİ)**

**ANKARA-2024**



# İÇİNDEKİLER

|                                                          |      |
|----------------------------------------------------------|------|
| İÇİNDEKİLER.....                                         | i    |
| TEŞEKKÜR .....                                           | iii  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....                            | iv   |
| TABLO LİSTESİ .....                                      | vi   |
| ŞEKİL LİSTESİ .....                                      | vii  |
| ÖZET .....                                               | viii |
| SUMMARY .....                                            | x    |
| GİRİŞ VE AMAÇ .....                                      | 1    |
| GENEL BİLGİLER.....                                      | 2    |
| 1.2. OSTEOPOROZ .....                                    | 2    |
| 1.1.1 Osteoporozun Tanımı ve Epidemiyolojisi .....       | 2    |
| 1.1.2 Osteoporozun Patofizyolojisi.....                  | 4    |
| 1.1.3 Osteoporozun Sınıflandırması .....                 | 5    |
| 1.1.4 Osteoporozda Risk Faktörleri .....                 | 7    |
| 1.1.5 Osteoporoz ve Menopoz .....                        | 17   |
| 1.1.6 Osteoporozda Klinik Bulgular.....                  | 17   |
| 1.1.7 Osteoporoz Tanısı, Tanı ve Tarama Yöntemleri ..... | 19   |
| 1.1.8 Osteoporoz Tedavi Yöntemleri .....                 | 21   |
| 2.1.SARKOPENİ.....                                       | 26   |
| 2.2.1. Sarkopeni Tanımı .....                            | 26   |
| 2.2.2. Sarkopeni Patofizyolojisi.....                    | 27   |
| 2.2.3. Sarkopeni Epidemiyolojisi.....                    | 28   |
| 2.2.4. Sarkopeni Etiyolojisi .....                       | 29   |
| 2.2.5. Sarkopeni Tanı Kriterleri.....                    | 31   |
| 2.2.6. Sarkopeninin Önlenmesi.....                       | 33   |
| 2.2.7. Sarkopeni Yönetimi ve Tedavisi .....              | 33   |

|                                           |    |
|-------------------------------------------|----|
| 2.3.HİPOTİROİDİ.....                      | 35 |
| 2.3.1. Hipotiroidi Tanımı .....           | 35 |
| 2.3.2. Hipotiroidi Epidemiyolojisi .....  | 36 |
| 2.3.3. Hipotiroidi Etiyolojisi .....      | 36 |
| 2.3.4. Hipotiroidi Klinik Bulguları ..... | 37 |
| 2.3.5. Hipotiroidi Tanısı .....           | 38 |
| 2.3.6. Hipotiroidi Tedavisi .....         | 39 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....               | 41 |
| 4. BULGULAR.....                          | 43 |
| 5. TARTIŞMA .....                         | 51 |
| 6. SONUÇ.....                             | 58 |
| 7. KAYNAKLAR .....                        | 60 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ .....   | 72 |
| 9. EKLER.....                             | 73 |

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim süresi boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, değerli bilgileriyle bana yol gösteren, düşünce ve görüşlerimi destekleyerek çalışmalarımda beni cesaretlendiren tez danışmanı hocam Prof. Dr. Özgür Kara'ya,

Uzmanlık eğitim sürecimde tıbbi ve akademik açıdan bana büyük katkılar sağlayan, değerli birikimlerinden çokça istifade ettiğim Prof. Dr. Murat Korkmaz ve Doç. Dr. Murat Bülent Küçükay hocalarıma,

Kıymetli zamanını ayırarak her türlü bilgisini ve deneyimlerini benimle paylaşan Prof. Dr. Murat Kara hocama ve tüm kliniklerdeki değerli hocalarıma,

Her zaman yanımda olan, beni her konuda destekleyen ve yalnız bırakmayan sevgili anneme ve babama, sevgili eşim Merve'ye ve kıymetli ailesine, sevgili kardeşlerime ve ailemizin en yeni üyesi sevgili oğlum Ahmet Saim'e,

Bilimsel konulardaki yardımları ve manevi destekleriyle bütün çalışma arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Dr. Mahmut Esad Durmuş

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**ACEi:** Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

**AICAR:** 5-aminoimidazol 4-karboksamid 1-beta 4-riba-furanosid

**AS:** Ankilozan Spondilit

**AWGS:** Asya Sarkopeni Çalışma Grubu

**ATİ:** Antitiroid İlaçlar

**CST:** Otur Kalk Testi (Chair Stand Test)

**cAMP:** Siklik Adenozin Monofosfat

**CT:** Kalsitonin

**DHEA:** Dehidroepiandrosteron

**DKK:** Doruk Kemik Kütlesi

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**DXA:** Dual X-Ray Absorpsiyometri

**EUGMS:** Avrupa Birliği Geriatri Derneği

**EWGSOP:** Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu

**EWGSOP2:** Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu 2

**FNIH:** Ulusal Sağlık Enstitüsü Vakfı

**FRAX:** Kırık Riski Hesaplama Aracı (Fracture Risk Assessment Tool)

**GH:** Büyüme Hormonu (Growth Hormon)

**HRT:** Hormon replasman tedavisi

**ICD:** Hastalıkların Uluslararası Sınıflaması (International Classification of Diseases)

**IGF-1:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (Insulin Like Growth Factor 1)

**IL-6:** İnterlökin 6

**ISarcoPRM:** Sarkopeni Özel İlgi Grubu

**ISPRM:** Uluslararası Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği

**IWGS:** Uluslararası Sarkopeni Çalışma Grubu

**KMY:** Kemik Mineral Yoğunluğu

**KOAH:** Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı  
**KY:** Kalp Yetersizliği  
**LT4:** Levotiroksin  
**OP:** Osteoporoz  
**PPAR:** Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör  
**PTH:** Parathormon  
**RA:** Romatoid Artrit  
**RAI:** Radyoaktif İyot  
**RAS:** Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi  
**SERM:** Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri  
**SLE:** Sistemik Lupus Eritematozus  
**SSP:** Supraspinatus  
**sT3:** Serbest Triiyodotironin  
**sT4:** Serbest Tetraiyodotironin  
**STAR:** Sonographic Thigh Adjustment Ratio  
**T3:** Triiyodotironin  
**T4:** Tetraiyodotironin  
**TEMD:** Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği  
**TNF- $\alpha$ :** Tümör Nekroz Faktör- $\alpha$   
**TRH:** Tirotropin Salgılatıcı Hormon  
**TSH:** Tiroit Stimule Edici Hormon  
**TZD:** Thiazodon  
**VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

## **TABLO LİSTESİ**

Tablo 1. Sekonder Osteoporoz Nedenleri

Tablo 2. Kırıklar ile İlişkili Komplikasyonlar

Tablo 3. Sarkopeni Risk Faktörleri

Tablo 4. Hipotiroidi Nedenleri

Tablo 5. Katılımcıların Demografik Özellikleri

Tablo 6. Katılımcıların Klinik Özellikleri

Tablo 7. Hipotiroidi ve Laboratuvar Değerleri İlişkisi

Tablo 8. Tiroid Fonksiyon Testleri ve Osteoporoz İlişkisi

Tablo 9. Tiroid Fonksiyon Testleri ve Supraspinatus Yırtığı İlişkisi

Tablo 10. Tiroid Fonksiyon Testleri ve Sarkopeni İlişkisi

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1.** ISarcoPRM Sarkopeni Tanı Algoritması

**Şekil 2.** Hipotiroidi Tanı Algoritması



## ÖZET

**Amaç:** Hipotiroidinin osteoporoz ve sarkopeni ile ilişkisini güncel ve objektif yöntemlerle araştırarak literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç hastalıkları polikliniklerine başvuran 50 yaş ve üzeri postmenopozal kadın katılımcılar dahil edildi. Hipotiroidi tanısı olan 212 ve hipotiroidi tanısı olmayan 510 gönüllü dahil edildi. Malignitesi olan, ileri seviyede nörolojik veya kas iskelet sistemi hastalığı olan, romatizmal hastalıkları olan, son evre böbrek, karaciğer ve kalp hastalığı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların demografik ve tıbbi verileri, fiziksel ve laboratuvar ölçümleri alındı. Chair Stand Test, el kavrama kuvveti ölçümleri yapıldı ve kas, tendon, kıkırdak kalınlıkları ve supraspinatus yırtığı varlığı ultrasonografi kullanılarak ölçüldü. Osteoporoz varlığı DXA ile değerlendirildi. Hasta ve kontrol gruplarının verileri istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri benzer olarak görüldü. Hipotiroidi tanısı olan hastalarda kontrol grubuna göre sarkopeni ve osteoporoz görülme sıklığında anlamlı bir artış görülmüdü. Ayrıca her iki grubun ortalama patellar kıkırdak kalınlıkları, aşıl tendon kalınlıkları, femur boyun, femur total ve L1-L4 kemik mineral yoğunlukları, ön uyluk kası kalınlıkları, otur-kalk testi süreleri ve frax kalça kırığı risk skorları ve supraspinatus tendon yırtığı görülme sıklıkları benzer olarak görüldü. Hipotiroidi tanılı grupta ortalama supraspinatus tendon kalınlığı ve el kavrama kuvveti anlamlı olarak daha düşük görülürken frax bu grubun majör osteoporotik kırık risk skorunun daha yüksek olduğu görüldü. Tiroid fonksiyonları normal, subklinik hipotiroidili, ötiroidik ve subklinik hipertiroidili gruplar arasında sarkopeni, osteoporoz ve supraspinatus yırtığı açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

**Sonuç:** Çalışmamız hipotiroidinin kas-iskelet sistemi üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir. Çalışmamız literatürde hipotiroidi ile osteoporoz ve sarkopeni ilişkisinin birlikte incelendiği tek çalışma olma özelliği taşımaktadır. Kas, kemik, kıkırdak ve tendonunun incelemelerimize dahil edilmesi çalışmamızdaki bulguları daha güçlü ve anlamlı hale getirmiştir. Bununla birlikte bu önemli konunun daha geniş katılımcı sayısı ve daha fazla takip süresiyle araştırıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Sarkopeni, Osteoporoz, Hipotiroidi, Ultrasonografi, Postmenopozal dönem

## SUMMARY

**Objective:** The aim of our study is to contribute to the literature by investigating the relationship between hypothyroidism and osteoporosis and sarcopenia with current and objective methods.

**Materials and Methods:** Postmenopausal female participants aged 50 and over who applied to the internal medicine outpatient clinics of Health Sciences University Dr Abdurahman Yurtaslan Ankara Oncology Training and Research Hospital were included in our study. 212 volunteers with a diagnosis of hypothyroidism and 510 volunteers without a diagnosis of hypothyroidism were included. Patients with malignancy, advanced neurological or musculoskeletal disease, rheumatic diseases and end-stage kidney, liver and heart disease were excluded in the study. Demographic and medical data, physical and laboratory measurements of the patients were taken. Chair Stand Test, hand grip strength measurements were made and muscle, tendon, cartilage thicknesses and the presence of supraspinatus tear were measured using ultrasound method. The presence of osteoporosis was evaluated by DXA. The data of the patient and control groups were analyzed with the help of statistical methods.

**Results:** In our study, the demographic characteristics of the patient and control groups were similar. There was no significant increase in the incidence of sarcopenia and osteoporosis in patients diagnosed with hypothyroidism compared to the control group. In addition, the average patellar cartilage thicknesses, Achilles tendon thicknesses, femur neck, femur total and L1-L4 bone mineral densities, anterior thigh muscle thicknesses, CST times, Frax hip fracture risk scores and supraspinatus tendon rupture incidence rates were similar in both groups. The mean supraspinatus tendon thickness and hand grip strength were significantly lower in the patient group and the frax major osteoporotic fracture risk score was higher in this group. There was no significant difference between the groups with normal thyroid function, subclinical hypothyroidism, euthyroidism and subclinical hyperthyroidism in terms of sarcopenia, osteoporosis and supraspinatus tear.

**Conclusion:** In our study, it was observed that hypothyroidism doesn't have a significant effect on the musculoskeletal system. Our study is the only study in the literature that examines the effects of hypothyroidism on osteoporosis and sarcopenia together. Additionally, the inclusion of muscle, bone, cartilage and tendon in our examinations made the findings in our study stronger and more meaningful. However, there is a need for new studies

investigating this important issue with a larger number of participants and longer follow-up period.

**Key Words:** Sarcopenia, Osteoporosis, Hypothyroidism, Ultrasound, Postmenopausal period



## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Osteoporoz (OP), kemik kütlesinin azalması, kemik dokusunun ve mikro mimarisinin bozulması ile seyreden; kemik kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artışa yol açan ve yaşam kalitesini bozulması, ölüm gibi ciddi sonuçları olan sistemik bir kemik hastalığıdır. (1)

Sarkopeni iskelet kas kütlesinin fonksiyonunun jeneralize ilerleyici kaybıyla seyreden; düşme, düşmeye bağlı yaralanmalar, sakatlık, hastane yatışları, bağımsızlığın kısıtlanması ve mortaliteyle sonuçlanabilen geriatrik bir sendromdur. (2,3)

Dünyada yaşlı nüfusun her geçen gün artmasıyla birlikte OP ve sarkopeninin de prevalansı artmaktadır. Türkiye’de de benzer bir tablo görülmekte, OP ve sarkopeni her geçen gün daha önemli bir sağlık sorunu haline gelmektedir. FRACTURK çalışmasında Türkiye’de de kalça kırığı görülme sıklığının yaşla birlikte katlanarak arttığı görülmüştür. 50 yaş civarında, beklenen yaşam süresinde erkeklerin kalça kırığı geçirme olasılığı %3.5, kadınların kalça kırığı geçirme olasılığı ise %14.6 olduğu tahmin edilmektedir (4). Aynı şekilde ülkemizde yapılan bir çalışmada geriatrik yaş grubunda sarkopeni prevalansının kadınlarda %4.1, erkeklerde %6.7, genel prevalansın ise %5.2 olduğu görülmüştür. (5)

Ayrıca OP ve sarkopeninin sebep olduğu işgücü kaybı ve tedavi giderlerinin dünyada ciddi bir ekonomik yük oluşturduğu bilinmekte ve bu yükün giderek artacağı tahmin edilmektedir. OP’ye bağlı kırığın getirdiği ekonomik yükün ABD ve Birleşik Krallık’ta sırasıyla yıllık yaklaşık 17.9 milyar \$ ve 4 milyar £ civarında olduğu tahmin edilmektedir. (6)

Tüm bu veriler OP ve sarkopeninin ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu ortaya koyarken OP ve sarkopeniye yönelik alınması gereken önlemlerin ve geliştirilmesi gereken tedavi seçeneklerinin gerekliliğini gözler önüne sermektedir.

Osteoporoz ve sarkopeniye yönelik doğru ve yeterli önlemlerin alınabilmesi için OP ve sarkopeninin risk faktörleri ve tetikleyen durumlar aydınlatılmalıdır. Bu bakımdan hipotiroidi; OP ve sarkopeniyle ilişkisi detaylı şekilde araştırılması gereken önemli bir hastalıktır. Literatürde hipotiroidi tanılı hastalarda düşük kemik döngüsü (7) ve artmış kırık riski olduğunu (8) saptayan çalışmalar olduğu gibi OP'yle hipotiroidi arasında anlamlı ilişki bulunamayan çalışmalar da mevcuttur. (9)

Hipotiroidi ve sarkopeni ilişkisi de yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulan bir konudur. Literatürde yaşlı subklinik hipotiroidi hastalarda kas kesit alanının, aynı yaştaki ötiroid hastalara kıyasla daha düşük olduğunu (10) gösteren çalışmalar olduğu gibi anlamlı farklılığın saptanamadığı çalışmalar da mevcuttur. (11)

Ayrıca yaptığımız literatür taramasında hipotiroidi ile sarkopeni ve OP ilişkisinin birlikte incelendiği bir çalışmaya rastlamadık. Bu sebeple OP ve sarkopeninin özellikle daha fazla görüldüğü postmenopozal kadın popülasyonunda hipotiroidi varlığının OP ve sarkopeniyle ilişkisini inceleyen bir çalışma yapmayı planladık. Bu çalışmayla hipotiroidinin OP ve sarkopeni ile ilişkisini güncel kılavuzlarda önerilen objektif ölçümlerle ortaya koymak ve bu ilişkiyi daha kapsamlı, bütüncü bir şekilde inceleyerek literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. OSTEOPOROZ**

#### **2.1.1. Osteoporozun Tanımı ve Epidemiyolojisi**

Osteoporoz (OP), kemik dokusunun bozulması, düşük kemik kütlesi ve kemik mikro mimarisinin bozulması ile karakterize olan; kemik kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artışa yol açan sistemik bir kemik hastalığıdır (1). İlk defa 1829'da Jean Georges Lobstein 'porous bone' yani 'gözeli kemik'

şeklinde tanımlamıştır. Daha sonra 1948'de Albright 'too little bone in bone' yani 'kemik içinde çok az kemik' şeklinde tanımlamıştır (12).

1996 yılında Amsterdam'da gerçekleşen Dünya Osteoporoz Kongresi'nde OP tanımı yeniden düzenlenmiş ve tanı yöntemlerinden DXA (dual x-ray absorbsiyometre) kullanılarak elde edilen değerlere ve kırık varlığına göre tanımlanmıştır. DSÖ'nün (Dünya Sağlık Örgütü) DXA verilerini kullanarak hazırladığı rakamsal OP tanımında; genç erişkine göre Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçüm sonucu (-1) standart deviasyon (SD)'a kadar 'Normal', KMY ölçüm sonucu (-1) ile (-2,5) SD arası "Osteopeni", KMY ölçüm sonucu -2,5 ve üstü SD "Osteoporoz", (-2,5) SD'nin üstünde olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık bulunması "Yerleşmiş Osteoporoz" olarak kabul edilmektedir (13).

Son zamanlarda, web tabanlı FRAX (kırık riski hesaplama aracı) algoritması gibi risk hesaplayıcılar, KMY ile birlikte yaş, vücut kitle endeksi, alkol tüketimi gibi klinik risk faktörlerini kullanarak bireyin kırık riskinin değerlendirilmesine olanak sağlamıştır (14).

OP, her iki cinsiyetten ve her ırktan çok sayıda insanı etkilemektedir ve toplum yaşlandıkça prevalansı da artmaktadır. Kırıklar oluşana kadar sessiz seyreden, önemli ikincil sağlık sorunlarına ve hatta ölüme yol açan bir hastalıktır (1).

Hastalık daha çok kırık bulgusuyla ortaya çıktığı için OP'ye yönelik yapılan bilimsel çalışmalar kırık epidemiyolojisine yoğunlaşmıştır. Dünya çapında OP kalça kırığı olan hasta sayısının 200 milyondan fazla olduğu tahmin edilmektedir (15). Avrupa'da ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kadınların %30'unun OP olduğu bildirilmiş olup erkeklerin %30'unun ve postmenopozal dönemdeki kadınların %40'ının hayatlarının geri kalanında OP kırık yaşayacağı tahmin edilmektedir (16,17).

OP'ye bağlı gelişen kırıklar, iş gücü kayıplarına ve tedavi giderlerinin artmasına sebep olmakta ve ülkeler açısından ekonomik kayıplar meydana getirmektedir. Osteoporoza bağlı kırığın getirdiği bu ekonomik yük oldukça

ciddi olup, ABD ve Birleşik Krallık'ta sırasıyla yıllık yaklaşık 17.9 \$ ve 4 milyar £ civarındadır (6).

OP yaşlı insan sayısının artması nedeniyle Türkiye'de de önemli bir sağlık sorunudur. FRACTURK çalışmasında görüldüğü üzere, tüm ülkelerde olduğu gibi Türkiye'de de kalça kırığı görülme sıklığı yaşla birlikte katlanarak artmaktadır. 50 yaş civarındaki bireylerin, ömür boyunca kalça kırığı geçirme olasılığının erkeklerde %3.5, kadınlarda ise %14.6 olduğu tahmin edilmektedir (4).

### **2.1.2. Osteoporozun Patofizyolojisi**

OP patofizyolojisinde rol aldığı düşünülen 3 etken vardır. Bunlar doruk kemik kitlesi, kemik yapım ve yıkım hızı (turnover), kemiğin organik matriksindeki değişikliklerdir.

Kemik kaybedilip (rezorpsiyon), yeniden yapılma (formasyon) sürecinin sürekli devam ettiği dinamik bir organdır. Kemik rezorpsiyonu, kemik mineralinin çözünmesini, kemik matriks bileşenlerinin osteoklastlar tarafından katabolizmasını ve kemik matriks bileşenlerinin (esas olarak karaciğer ve böbrekte daha fazla katabolizmaya uğrayabilen) salınmasını içerir. Bu süreç emici boşluğun oluşumuna yol açar. Kemik oluşumu sırasında osteoblastlar, rezorpsiyon boşluğunu dolduran kemik matriksini sentezler ve hızlı birincil mineralizasyona, ardından yavaş, uzun süreli ikincil mineralizasyona uğrar (18). Kemik kütlesi, doğumdan ergenliğe kadar şekil alır ve gelişir (modelling). Kızlarda 12-13 yaşlar, erkeklerde ise 16-17 yaşlar civarında bu büyüme maksimum seviyeye ulaşır. Buna Doruk Kemik Kütlesi (DKK) denir. DKK büyük ölçüde genetik faktörler, büyüme sırasındaki sağlık, beslenme, endokrin durumu, cinsiyet ve fiziksel aktivite tarafından belirlenir. Daha sonra kemik devamlı yenilenir (yeniden şekillenme = remodelling) ve yapım yıkım döngüsü yaşam süresince devam eder. Bu döngü sayesinde mikro kırıklar onarılır ve bunların makro kırıklara dönüşmesi önlenmiş olur, böylece sağlıklı bir iskeletin korunması sağlanır. Ayrıca bu döngüyle birlikte kalsiyum ve fosfor hemostazı sağlanır (19).

Menopoz ve ilerleyen yaşla birlikte kemik yapımının azalması veya kemik rezorpsiyonunun artmasına bağlı olarak trabeküler kemik plakları kaybolur, kemik mineral yoğunluğu azalmış bir mikromimari gelişir ve OP ortaya çıkar (20). OP'yle birlikte kemik kırık riski artar. Kırıklar, genellikle düşmeler veya zayıflayan kemiğin bazı günlük işler nedeniyle aşırı yüklenmesi sonucu ortaya çıkar (20).

### 2.1.3. Osteoporozun Sınıflandırması

OP, kemik metabolizması üzerinde etkili olan faktörler göz önünde bulundurulduğunda primer ve sekonder OP olmak üzere iki ana gruba ayrılır.

Primer OP de iki gruba ayrılır:

1. Tip I OP: Postmenopozal OP olarak da bilinir ve endojen östrojen hormonunun eksikliği sonucunda gelişen, esas olarak trabeküler kemik kaybının görüldüğü OP'dir. Bu sebeple kadınlar OP'ye erkeklerden daha duyarlıdır. Kadınların yaklaşık %30'unda postmenopozal dönemde OP görülmektedir (21). Bu durum erkek/kadın primer OP oranının 4/5.7 olmasından da anlaşılmaktadır (1). Postmenopozal kadınlarda 5 yıllık dönemde ortalama yıllık %3 oranında kemik kaybı olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (22).

2. Tip II OP: Yaşa bağlı (senil) OP olarak da bilinir. Her iki cinste, kortikal ve trabeküler kemiğin yaşlamaya bağlı kaybını ifade eder (1). Senil OP'nin kemiğin osteoblastik aktivitesindeki azalmaya bağlı olarak kemik yapımının bozulması sonucu geliştiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Yaşlanmayla birlikte kalsiyum absorpsiyonunun azalması parathormon (PTH) salınımında artışa sebep olur. Yine yaşlanmayla birlikte D vitamininin hidroksilasyonundaki bozulmaya bağlı olarak 1,25 (OH)2D3 seviyeleri düşer (23).

Sekonder OP; çeşitli hastalıklar, ilaç kullanımı ve yaşam tarzı farklılıklarına bağlı olarak görülen OP'dir (Tablo 1). Sekonder OP erkeklerde daha sık olarak görülmektedir. Ayrıca premenopozal OP, gebelik OP'u,

juvenil OP, lokalize OP ve idiyopatik OP bu sınıflamaya dahil edilmeyen OP türleridir. Sekonder OP nedenleri Tablo 1’de incelenmiştir.

| <b>Tablo 1. Sekonder Osteoporoz Nedenleri</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><u>Yaşam Stili ile İlgili Durumlar</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sigara kullanımı (aktif veya pasif)</li> <li>• İmmobilizasyon</li> <li>• Düşük Ca alımı</li> <li>• Fazla tuz kullanımı</li> <li>• Yetersiz fizik aktivite</li> <li>• Fazla Vitamin A</li> <li>• Vitamin D eksikliği</li> <li>• Sık düşmeler</li> <li>• Aşırı zayıflık</li> <li>• Alkolizm</li> </ul> <p><u>Genetik Hastalıklar</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kistik fibrozis</li> <li>• Ehler Danlos hastalığı</li> <li>• Hemakromatozis</li> <li>• Glikojen depo hastalığı</li> <li>• Marfan sendromu</li> <li>• Homosisteinüria</li> <li>• Hipofosfatazya</li> <li>• Porfiriya</li> <li>• Osteogenezis imperfekta</li> <li>• Menkes Steely Hastalığı</li> <li>• Gaucher hastalığı</li> <li>• Riley–Day sendromu</li> </ul> <p><u>Hipogonadal Durumlar</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Androjen insensitivitesi</li> <li>• Anoreksiya nervosa</li> <li>• Atletik Amenore</li> <li>• Hiperprolaktinemi</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Orak hücreli anemi</li> <li>• Sistemik mastositoz</li> <li>• Talasemi</li> </ul> <p><u>Romatolojik ve Otoimmün Hastalıklar</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ankilozan spondilit</li> <li>• Diğer romatolojik ve otoimmün hastalıklar</li> <li>• Romatoid artrit</li> <li>• Sistemik lupus</li> </ul> <p><u>Nörolojik ve Kas-İskelet Risk Faktörleri</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epilepsi</li> <li>• Multipl skleroz</li> <li>• Musküler distrofi</li> <li>• Parkinson hastalığı</li> <li>• Spinal kord yaralanmaları</li> <li>• İnme</li> </ul> <p><u>Çeşitli Durumlar</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AIDS / HIV</li> <li>• Amiloidozis</li> <li>• Kronik metabolik asidoz</li> <li>• Kronik obstruktif akciğer hastalığı</li> <li>• Konjestif kalp yetmezliği</li> <li>• Depresyon</li> <li>• Böbrek yetmezliği</li> <li>• Hiperkalsiüri</li> <li>• İdyopatik skolyoz</li> <li>• Post transplant kemik hastalığı</li> <li>• Sarkoidoz</li> <li>• Kilo kaybı</li> </ul> |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Panhipopituitarizm</li> <li>• Erken menopo2</li> <li>• Turner &amp; Klinefelter sendromları</li> </ul> <p><u>Endokrin Hastalıklar</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cushing sendromu</li> <li>• Diabetes mellitus (tip 1 ve tip 2)</li> <li>• Hiperparatiroidi</li> <li>• Tirotoksikoz</li> </ul> <p><u>Gastrointestinal Hastalıklar</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ölyak hastalığı</li> <li>• Gastrik bypass</li> <li>• Gastrointestinal cerrahi</li> <li>• İnflamatuvar barsak hastalığı</li> <li>• Malabsorpsiyon</li> <li>• Pankreatik hastalık</li> <li>• Primer biliyer siroz</li> </ul> <p><u>Hematolojik Hastalıklar</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemofili</li> <li>• Lösemi ve lenfoma</li> <li>• Monoklonal gamopatiler</li> <li>• Multipl myeloma</li> </ul> | <p><u>İlaçlar</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aromataz inhibitörleri</li> <li>• Antikonvülzan</li> <li>• Kemoterapötikler</li> <li>• GnRH (Gonadotropin salıverici hormon agonistleri)</li> <li>• Glukokortikoidler (&gt;5 mg/gün prednizon veya eşdeğeri, &gt;3 ay)</li> <li>• Depo medroksiprogesteron</li> <li>• Alüminyum</li> <li>• Barbütiratlar</li> <li>• Antikoagulanlar</li> <li>• Lityum</li> <li>• Siklosporin A ve tacrolimus</li> <li>• Metotreksat</li> <li>• Parenteral beslenme</li> <li>• Proton pompa inhibitörleri</li> <li>• Selektif serotonin reuptake inhibitörleri</li> <li>• Tamoksifen (Premenopozal)</li> <li>• Tiazolidindion</li> <li>• Tiroid hormonu fazlalığı</li> </ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

(Tablo 1 Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneğı Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2022 Sayfa 4'ten alıntılanmıştır.)

#### 2.1.4. Osteoporozda Risk Faktörleri

OP önlenabilir bir hastalıktır fakat kırık gelişinceye kadar bulgu vermeyen sessiz bir hastalıktır. OP risk faktörleri, bireylerde kemik mineral yoğunluğunun azalmasına veya düşme ihtimalini artmasına neden olarak kemik kırıklarına zemin teşkil etmektedirler. Bu sebeple OP'ye ve kırığa sebep olabilecek risk faktörlerini iyi bilmek ve bunları tespit ederek bireylerde OP ve kırık gelişiminin önüne geçmek oldukça önemlidir. Yaş, cinsiyet, ırk, genetik faktörler, düşme öyküsü, kırık öyküsü, ailede kalça

kırığı öyküsü, eşlik eden hastalıklar, kullanılan ilaçlar, vücut kitle indeksinin düşüklüğü, beslenme alışkanlıkları, sigara ve alkol tüketimi, yetersiz D vitamini ve kalsiyum alımı, fazla miktarda kafein tüketimi, tuz tüketiminde aşırılık, yetersiz fiziksel aktivite, erken menopoza, tıbbi nedenli menopoza, geç menarş yaşı, yüksek doğum sayısı, emzirme süresinin uzaması, düşük kemik mineral yoğunluğu, OP'nin başlıca risk faktörleridir (24). OP gelişiminde etkili olan risk faktörlerini 4 gruba ayırmak mümkündür:

### **1-Yapısal ve genetik faktörler:**

a) Yaş: OP için yaş her iki cinste de önemli bir risk faktörüdür. Yaşlanmayla birlikte kalsiyum ve D vitamini metabolizmasında değişiklikler görülmektedir. D vitamininin aktivasyonu ve kalsiyum emilimi azalmaktadır. Buna bağlı olarak PTH salınımı artmakta ve sekonder hiperparatiroidizm gelişmektedir. Yine yaşlanmayla birlikte kalsitonin düzeyinin düşmesi de kemik rezorpsiyonu üzerindeki inhibisyonu ortadan kaldırmaktadır. Ayrıca GH (büyüme hormonu) yaşlılıkla birlikte azalmaktadır. GH'un azalmasıyla birlikte, IGF-1 (insüline benzeri büyüme faktörü I) başta olmak üzere birçok büyüme faktörünün osteoblastlar üzerindeki uyarıcı etkilerinde azalma görülmektedir. Tüm bunlara bağlı olarak kemikteki yapım ve yıkım arasındaki dengeli döngü yaşlanmayla birlikte yıkım lehine bozulmaktadır (25).

Ayrıca yaşlanmayla birlikte hastaların artan komorbiditeleri ve bunlara bağlı kullanılan ilaç sıklığı artmaktadır. Hareketlilik kısıtlı bir düzeye inmekte ve düşme sayısı artmaktadır. Sedanter ve immobil bir yaşam, kas ve kemik dokulardaki bozulma ve güçsüzlüğü beraberinde getirmektedir. (26).

b) Cinsiyet: OP her ne kadar kadın hastalığı olarak bilinse de erkeklerde de yaşlanmayla birlikte önemli miktarda kemik kaybı yaşanır ve yaşlı erkeklerde yaşa özel kalça kırığı insidans oranları ve vertebral kırık prevalans oranları oldukça yüksektir.

Yapılan bir çalışmada 50 yaşındaki beyaz ABD'li bir kadında yaşam boyu OP'ye bağlı kırık riskinin (distal önkol kırığı, kalça kırığı, klinik vertebra kırığı) yaklaşık %40 olduğu tahmin edilirken, beyaz bir ABD'li erkek için bu riskin %13 olduğu tahmin edilmektedir (27). Bu çalışmada klinik vertebra kırığı riskinin kadınlarda erkeklere göre üç kat daha fazla olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, Avrupa Vertebral Osteoporoz Çalışması ve Kanada Çok Merkezli Osteoporoz Çalışması'nda, vertebral deformitelerin prevalansının kadın ve erkeklerde benzer olduğu görülmüştür. Kırık oluşumunun her iki cinsiyette de yaşla birlikte arttığı bulunmuştur. Bununla birlikte kadınlarda eğri erkeklere göre daha dik olduğu görülmüştür (28, 29). Türkiye'de yapılan FRACTURK çalışmasında 50 yaşından sonra kırık oluşma riski kadınlarda %14.6 iken erkeklerde %3.5 olarak bulunmuştur (4).

Erkeklerde yaşın artmasına bağlı olarak kortikal kemik kütlesinde lineer bir azalma ve kırık oluşumunda doğrusal bir artış görülürken bu değişiklikler kadınlardaki kadar hızlı olmamaktadır. Çünkü kadınlarda yaşlanmaya ek olarak menopozun sebep olduğu hızlı bir kayıp söz konusudur. Kadınlarda menopoz sonrası dönemin ilk dekadında kemik kütlesinde %15 civarında kayıp görülür ve bunun yarısı ilk 5 yıl içinde ortaya çıkar. Erkeklerde yaşam süresince beklenen kemik kaybı %20-30 civarındadır.

c) Düşük kemik kütlesi: Doruk kemik kütlesi büyüme sırasında kemik dokuların ulaştığı maksimum kemik kütlesi seviyesini ifade eder. DKK düzeyi ilerleyen yıllarda gerçekleşecek kemik kaybı ve kırık riskini tahmin etmek için oldukça önemlidir. DKK; büyüme aşamasında rol alan genetik yapı, mekanik aktivite, beslenme ve hormonal faktörlerden

etkilenmektedir.

Yapılan çalışmalarda kemik kütlesi ile OP ve kırık riski arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür. Kemik kütlesinde görülen her %10'luk düşüşün kırık riskinin iki katına çıkardığı görülmüştür. Bir başka çalışmada kalça kemik yoğunluğu kendi yaş ortalamasının 1 standart sapma altında olan bir kadında kalça kırığı gelişme riskinin, kendi yaş ortalamasının 1 standart sapma üstünde olan bir kadına oranla 7 kat daha fazla olduğu görülmüştür (30).

d) Irk: OP gelişimi üzerinde ırksal özelliğin etkili olduğu görülmüştür. Kemik mineral dansitesi, kemik geometrisi ve kemik mikromimarisindeki etnik farklılıkların; kırık gelişimi ve OP insidansındaki farklılıklara katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Siyah tenli ırktan olmak OP'ye karşı koruyucu olduğu bilinirken beyaz tenli ırkta ve Asyalılarda osteoporoz daha sık görülmektedir. Birleşik Krallık'ta 2012 yılında yapılan bir çalışmada beyaz kadınlarda fragilite kırığı oranlarının siyah kadınlara göre 4.7 kat, beyaz erkeklerde ise siyah erkeklerle göre 2.7 kat daha fazla olduğu görülmüştür (31).

İskandinav ülkelerinde kalça kırığı oranı çok yüksek olup İskandinav ülkeleriyle kıyaslandığında Kuzey Akdeniz Ülkelerinde daha az kalça kırığı görülmektedir. Asya ırkında kalça kırığı daha az görülmekle birlikte omurga kırığı prevalansı Avrupalılara yakındır (30). Kırık gelişimindeki ırksal farklılıkların özellikle genç yaş gruplarında daha belirgin olduğu görülmektedir (32).

e) Vücut ağırlığı: OP ile vücut kitle endeksi arasında anlamlı bir ilişki vardır. Düşük vücut kitle indeksinin ( $VKİ < 21 \text{ kg/m}^2$ ) kalça kırığı ve OP için önemli bir risk faktörü olduğu bilinirken, vücut kitle indeksinin belli bir aralıktaki yüksekliğinin kemikler üzerinde koruyucu etkisi vardır. Bu koruyucu etkinin östrojenin kemik yapımını ve yoğunluğunu korumasından kaynaklandığı düşünülmektedir. 2005 yılında yayınlanan ve 250000 hastanın dahil edildiği bir meta-analizde VKİ ile kalça kırığı riski arasında

belirgin bir ilişki saptandı. 25 kg/m<sup>2</sup> 'lik bir VKİ ile karşılaştırıldığında, 20 kg/m<sup>2</sup> 'lik bir VKİ olan bireylerin kalça kırığı risk oranında neredeyse iki kat artış olduğu (RR=1.95; %95 CI, 1.71–2.22) görüldü. Buna karşılık, 30 kg/m<sup>2</sup> 'lik VKİ ortalaması olan bireylerin 25 kg/m<sup>2</sup> 'lik VKİ ile karşılaştırıldığında, kalça kırığı riskinde %17'lik bir azalma olduğu (RR=0.83; %95 CI, 0.69-0.99) görüldü (33).

g) Genetik faktörler: Kemik kütlesinin önemli belirleyicileri olan genetik faktörler, ailede OP veya kalça kırığı öyküsünün olması kişide OP ve kalça kırığı gelişmesi için risk faktörü oluşturmaktadır. Yapılan ikiz çalışmalarında, dizigotik ikizler arasında monozigotik ikizlere göre daha büyük varyans bulunmuştur, bu da kemik yapısı üzerinde güçlü bir genetik katkı olduğunu düşündürmektedir (34). ABD’de yapılan ve yaklaşık 10000 bireyin dahil edildiği prospektif bir çalışmada, annesinde kalça kırığı öyküsü olanlarda kalça kırığı riskinin 1.48 kat arttığı, kız kardeşinde kalça kırığı öyküsü olanlarda kalça kırığı riskinin 1.83 kat arttığı ve erkek kardeşinin kalça kırığı öyküsü olanlarda kalça kırığı riskinin 2.26 kat arttığı görülmüştür (35).

## **2-Yaşam Biçimi ve Beslenme**

a) Fiziksel inaktivite ve immobilizasyon: Yaşam şekli ve egzersiz alışkanlığı ile OP gelişimi arasında anlamlı bir ilişki vardır. Yetersiz fiziksel aktivite ve immobil bir yaşam tarzı OP için risk faktörü oluşturur. Egzersiz OP’nin hem önlenmesinde, hem de tedavisinde en etkili yöntemlerden biridir. Osteoporoz tanısı alan veya kırık riski olan hastalarda erken dönemde farmakolojik tedaviye ek olarak egzersiz muhakkak önerilmektedir (36). Osteoporoz ilişkili kırıkların büyük kısmı düşmelerden kaynaklandığı için OP’ye yönelik planlanan egzersiz programlarında düşmeye sebep olabilecek etkenler de araştırılmalı ve bu etkenleri de rehabilite edebilecek egzersizler planlanmalıdır. Kuvvetlendirme, postür, denge-koordinasyon ve propriosepsiyon egzersizlerinin düşmelerin engellenmesinde etkili olacağı

düşünülmektedir (37). OP'li kadınların, kontraendike bir durum olmadıkça haftada 3 defa ve en az 30'ar dakika yürüyüş yapmaları ve düzenli şekilde her gün birkaç dakika postür ve sırt egzersizi yapmaları önerilmektedir. Yüzmenin yerçekimine karşı yapılmaması sebebiyle kemik yapısı üzerinde olumlu etkisi olmadığı görülmüştür (38).

b) Sigara: Cinsiyet, yaş, ağırlık ve menopozal durum gibi tüm diğer risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde sigara OP için önemli bir risk faktörüdür. Sigara kullanımı kemik yoğunluğunu azaltmaktadır. Sigara kullanımının kalsiyum emiliminin azalmasına, östrojen düzeyinin düşmesine sebep olarak kalça kırığı riskini arttığı bilinmektedir. Ayrıca sigara içeriğinde yer alan kadmiyum ve diğer moleküllerin kemik yıkımını artırarak OP'ye ve kemik kırığı oluşumuna sebep olması mümkündür (39,40). Sigara içme ve kırık riskinin incelendiği birçok kohort çalışmasının dahil olduğu ve yaklaşık 60000 katılımcının yer aldığı bir meta-analizde sigara içen kişilerde içmeyenlere göre Osteoporotik kırık riskinin 1.29 kat daha yüksek olduğu görülmüştür. Sigara içenlerde en yüksek kırık riskinin kalça kırığı riski olduğu ve bu riskin sigara içmeyenlere kıyasla 1.84 kat daha yüksek olduğu görülmüştür (41).

c) Alkol: Yüksek miktarda alkol alımının kemik dokusu üzerinde olumsuz etkileri vardır. Aşırı alkol alımının tiyamin, A vitamini, C vitamini, kalsiyum, demir emilimini azalttığı; protein yetmezliği ve malnütrisyona sebep olduğu; kandaki kortikosteroid düzeyini arttırdığı; osteoblastik aktivite üzerinde inhibe edici etkiye sahip olduğu ve böylece birçok farklı mekanizma üzerinden kemik yapımını engelleyip kemik yıkımını arttırdığı bilinmektedir (42).

Yaklaşık 17000 katılımcının ve birçok kohort çalışmasının dahil edildiği bir meta-analizde günlük 2 birimin üzerinde alkol alımının kırık riskini 1.23 kat arttırdığı, Osteoporotik kırık riskini 1.38 kat arttırdığı, kalça kırığı riskini ise 1.68 kat arttırdığı görüldü (43).

d) Beslenme: Düzenli ve yeterli beslenmenin OP üzerinde tedavi edici ve önleyici etkileri bulunmaktadır. Düşük vücut ağırlığı kırık riskinin artmasıyla ilişkilidir ve fazla kilolu olmak da kırık riskinin azalmasıyla ilişkilidir (44). Kalsiyum ve D vitamini, OP'nin beslenmeyle önlenmesinde birincil odak noktası olmakla birlikte son zamanlarda bazı ek besinlerin ve gıda bileşenlerinin önemi açıklığa kavuşturmuştur. Bireyin diyetini oluşturan besinlerin karbonhidrat, yağ, protein, fosfor, kalsiyum ve bunların total enerji miktarıyla kemik kütlesi arasında ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur (45).

Yeterli kalsiyumla birlikte orta düzeyde alınan proteinin OP'yi engellediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (46). Yağ içerikli besinlerin aşırı miktarda, okside ve doymuş yapıda olması OP için bir risk faktörü oluştururken; omega-3 veya doymamış yağ asitlerinin OP'ye karşı koruyucu olduğu vurgulanmaktadır (47). Ayrıca kompleks karbonhidrat içerikli besinlerin OP'yi engellediği bildirilirken monosakkarid ve disakkarid içerikli besinlerin ve aşırı karbonhidrat alımının OP gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir. Aşırı kafein tüketiminin, karbonatlı içeceklerin, aşırı protein, şeker, tuz tüketimi ve fosforik asitin OP riskini arttırdığı bilinmektedir (48).

Kemikteki yapım ve yıkım döngüsünde rol alan ve kemik metabolizmasında gerekli olan besinler bunlardır:

**Kalsiyum:** Kalsiyum, kemik yapımındaki ana minerallerden biridir ve yaşamın her aşamasında kemiğin uygun bir şekilde kalsiyumla beslenmesi önemlidir. Yeterli düzeyde kalsiyum alımı, doruk kemik kütlesinin oluşması için oldukça önemlidir. Ayrıca kalsiyum yaşlanmaya bağlı gelişen kemik kayıp hızını azaltır. Kalsiyumun alımı, emilimi ve atılımı vücudun ne kadar kalsiyum ihtiyacı olduğunu belirler. Yaşlanmayla birlikte günlük kalsiyum alımı azalırken aynı zamanda kalsiyumun emilimi de azalır. Günlük ortalama kalsiyum alımının 1200-1500 mg civarında olması önerilmektedir (48). Ortalama alımının düşük olduğu popülasyonlarda yapılan çalışmalarda, kalsiyumun azalmasıyla birlikte kalça

kırığı riskinin arttığı görülmüştür. (49)

D vitamini: Vücuttaki kalsiyum dengesinin düzenlenmesinde doğrudan rol almaktadır. Yaşlanmaya bağlı olarak bir taraftan bağırsaklardan kalsiyum ve D vitamini emilimi azalırken aynı zamanda böbreklerde aktif D vitamini oluşumu azalmaktadır. Bu durum vücuttaki kalsiyum seviyesini azaltmakta ve PTH seviyesinin artmasına sebep olmaktadır. Tüm bunların sonucunda kemik rezorpsiyonu dolayısıyla kırık riski artar. D vitamini eksikliği erişkinlerde osteomalazi ve OP'ye sebep olurken çocuklarda raşitizme sebep olmaktadır.

Gün içinde en az 10-15 dakika güneşlenmek vücutta yeterli D vitamini oluşmasını sağlamaktadır. Güneş ışınları deriden emilmekte ve deride depolanmaktadır. Kana geçtikten sonra karaciğer ve böbrekte aktif forma dönüşmektedir. D vitaminin ultraviyole güneş ışınlarıyla alınan ve vücutta en çok bulunan formu "kolekalsiferol" yani D3 vitaminidir. Bir diğer formu olan "ergokalsiferol" yani D2 vitamini besinlerden alınır. Yeterli güneşlenme olmadığı takdirde günlük en az 400 pU/gün, en çok 1200 pU/gün oral D vitamini alımı önerilmektedir (50).

Fosfor: Kemik yapımında kalsiyumla birlikte rol alan önemli bir temel elementtir. Hayat boyunca kemiğe yeterli miktarda fosfor sağlanması gerekir. İskeletin uygun mineralizasyonu için hem kalsiyum hem de fosfor gereklidir ve serum fosfat seviyesinin azalması, kemik mineralizasyonunun bozulmasına ve osteoblast fonksiyonunun tehlikeye girmesine sebep olur (51).

Magnezyum: Kemik ve mineral homeostazında rol oynar. Kemik kristalinin büyümesi ve stabilizasyonunda önemlidir. Ayrıca magnezyum, D vitamini-paratiroid hormonu ekseninde de rol oynar (52).

Protein: Dünya çapında yüksek protein alımının kalça kırığı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Özellikle et ve süt ürünleri

biçimindeki protein tüketimi kalça kırıklarının yaygın olduğu ülkelerde en fazladır (53). Protein alımı idrarla kalsiyum atılımını arttırmaktadır ve sülfür (kükürt) içeren amino asitlerden zengin olan hayvansal proteinler asidik bir ortam oluşumuna sebep olmaktadır. Bu nedenle, özellikle de hayvansal protein açısından zengin olan yüksek protein alımının, uzun vadeli kemik sağlığı açısından olumsuz etkileri olacağına dair endişeler bulunmaktadır. Bununla birlikte yaşlılarda düşük protein alımı Osteoporotik kırık riskine katkıda bulunabilir. Batı ülkelerindeki yaşlı hastaların önemli bir kısmının başvuru sırasında klinik protein-enerji malnütrisyonu belirtileri gösterdiği görülmektedir (54). Malnütrisyonlu yaşlı kişilerde düşme riski daha yüksektir ve kalça kırığı olan hastalarda protein takviyesi verildiğinde daha az kemik kaybı olur ve daha kısa süre hastaneye yatırımları gerekir (55).

**K vitamini:** Osteokalsin oluşumunu artırarak kalsiyumun kemiğe taşınmasını, bu sayede kalsiyum kristallerinin oluşmasını sağlar. K vitamini takviyesinin kemik kırıklarını azalttığı fakat kemik mineral yoğunluğunu arttırmadığı görülmüştür (56).

**Flor:** Florozis, içme suyundaki doğal olarak yüksek florür konsantrasyonları nedeniyle Güney Afrika, Tanzanya ve Hindistan gibi dünyanın çeşitli yerlerinde görülmektedir. Florozis eklem sertliğine, ekstremitelerde deformitelere ve dişlerde lekelenmeye neden olmaktadır. Uzun kemiklerde osteopoeni ve çocuklarda raşitizm belirtilerine neden olabilir. Aksiyal iskelette osteoskleroz ve eklem kalsifikasyonları meydana gelir.

Osteoblastik aktiviteyi uyarma ve kemik kristal çözünmesini engelleme üzerindeki etkilerinden dolayı, OP'nin tedavisinde sodyum florürün farmakolojik dozlarının kullanımına büyük ilgi duyulmaktadır. Bu ajan kemik mineral yoğunluğunda artışa neden olabilir ancak kırıkları azaltmadaki etkinliğine dair net kanıtlar görülememiştir (52).

**Tuz tüketimi:** Diyetle aşırı tuz alımı; idrarla sodyum ve kalsiyum atılımını arttırarak kemik mineral yoğunluğunun azalmasına sebep

olmaktadır. Bu sebeple tuz tüketimini azaltmak OP'yi önlemeye yardımcı olmaktadır (57).

### **3-Tıbbi Koşullar**

a) Kullanılan ilaçlar: Kemik yapımında inhibisyona sebep olan veya kemik yıkımını arttıran ilaçlar kemik mineral yoğunluğunu azaltarak OP ve kırık riskini artırmaktadır. Buna sebep olan başlıca ilaçlar glukokortikoidlerdir. Kortikosteroidler, kalsiyumun geri emilimine ve kemik oluşumuna engel olabilirler, paratiroid hormonu vasıtasıyla kalsiyumu kemik dokusundan uzaklaştırırlar ve vücutta gonadotropin düzeylerini azaltırlar. 3 aydan uzun süren ve günlük 5 mg ve üzeri prednizon kullanımın OP riskini arttırdığı görülmüştür (58). Antiasit ilaçlardan özellikle alüminyum içerikli olanların uzun süreli kullanımına bağlı olarak hipofosfatemi meydana gelir ve vücutta kalsiyum/fosfat dengesini bozulur. Hipofosfatemi kalsiyumun bağırsaklardan emiliminde ve kemikten kana taşınmasında artışa neden olur, böylece OP gelişimine sebep olabilmektedir (59). Tip II diyabet tedavisinde kullanılan thiazodon (TZD) grubu ilaçların kemik turnover markerlarını azalttıkları ve kırık oluşumunda artışa neden olduklarını gösteren çalışmalar mevcuttur (60). Fenitoin, fenobarbital, karbamazepin ve valproik asit gibi antiepileptik ilaçların da kemik döngüsüne etki ederek OP'ye yol açtığını gösteren çalışmalar mevcuttur (61). Yapılan çalışmalarda antihipertansiflerden loop diüretiklerin sürekli kullanımına bağlı özellikle kalça bölgesinde kemik yoğunluğunda azalma olduğu gösterilmiştir (62).

b) Gebelik ve emzirme dönemi: Gebelik ile ilişkili OP oldukça nadir görülen klinik bir durumdur. Anne vücudundaki kalsiyumun %7'si özellikle son trimesterde ve emzirme döneminin ilk 6 ayında bebeğe geçer (63). Buna karşılık eğer gebe veya emziren kadınlarda yeterli kalsiyum ve D vitamini desteği sağlanmazsa bu dönemlerde bebeğe geçen bu mineral transferi kemiklerde ciddi rezorpsiyona sebep olur. Vertebral kemiklerde daha

belirgin bir kayıp görülür. Kemik dokusundaki kaybın emzirmeyi sonlandırdıktan yaklaşık 6-12 sonra normale döndüğü görülmüştür (64).

#### **4-Düşme İçin Risk Faktörleri**

Düşmeler Osteoporotik kırıklar için önemli bir risk faktörüdür. Yaşlanmaya bağlı kognitif bozukluklar, sarkopeni, yürüme ve denge bozuklukları, görme ve işitmede azlık, eşlik eden komorbiditeler, kullanılan ilaçlar, yaşanılan ortamın, zemin ve merdivenin uygunsuzluğu gibi birçok faktör düşmelere sebep olabilir (65).

#### **2.1.5. Osteoporoz ve Menopoz**

Kadınlar, OP vakalarının yaklaşık %80'ini teşkil eder ve bu vakaların büyük kısmı postmenopozal dönemdeki kadınlardır (19). 50 yaşında ve beyaz ırktan bir erkekte kırık gelişme riski %13'ken, 50 yaşında ve beyaz ırktan bir kadında kırık gelişme riski %39'dur (66). Amerikalı kadınların 30-50 %'si yaşamlarının bir döneminde kırıkla ilişkili morbidite veya kırık ile karşılaşmaktadır (67).

Perimenopozal ve postmenopozal dönemde görülen hormonal değişiklikler, kemik kaybında artışa yol açar. Kemik döngü hızı ve kemik dokunun kitle kaybı son adet döneminden yaklaşık 3-5 yıl önce hızlanmaya ve yaklaşık 3-5 yıl sonra yavaşlamaya başlar (19). Yıllık kemik kaybı bu dönemde yaklaşık %1 iken, menopoza geçiş döneminde %10 civarındadır (66).

#### **2.1.6. Osteoporozda Klinik Bulgular**

Osteoporozda klinik bulgu vermeden uzun süren sessiz bir dönemle seyreder ve sonrasında genellikle kırıkla ortaya çıkar.

Osteoporoz tanısı olan veya şüphelenilen kişilerden detaylı anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılarak kemik dokusunu etkileyebilecek risk faktörleri değerlendirilmelidir. İyi bir anamnez ile, hastanın DKK'ni etkileyen faktörleri (cins, ırk, aile hikayesi, erken çocukluk ve pubertal

gelişme, vücut habitusu, aktivite düzeyleri, genel sağlık durumu ve beslenme alışkanlıkları), düşük kemik kütlesi için risk faktörlerini, yaşanmış kırıkları veya tanı konmamış vertebral kırıkları, düşmeleri sorgulamalar yaparak saptanabilir ve tam bir fizik muayene ile kırık varlığı için bir tahminde bulunulabilir (19). Osteoporotik kırıklarla ilişkili komplikasyonlar Tablo 2’de incelenmiştir.

| <b>Tablo 2. Kırıklar ile İlişkili Komplikasyonlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Vertebra Kırıkları:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kırıklara bağlı vücut ve sırt ağrıları (akut veya kronik)</li><li>• Baş ağrıları, baş dönmesi</li><li>• Boy kısalması</li><li>• Kifoza bağlı postural uyum ve uyku sorunları</li><li>• İç organları sıkıştıran hacim azalması;<ul style="list-style-type: none"><li>Restriktif akciğer fonksiyon bozuklukları</li><li>Kalp fonksiyon bozuklukları</li><li>Artmış oksiput–duvar mesafesi</li><li>Azalmış kaburga–pelvis mesafesi</li><li>Gastrointestinal semptomlar</li></ul></li><li>• İmaj kaybı ve bunun yarattığı psikolojik sorunlar<ul style="list-style-type: none"><li>Depresyon, kendine güven eksikliği)</li></ul></li><li>• Mortalite artışı</li></ul> |
| <b>Kalça Kırıkları:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Yürümede sorunlar</li><li>• Günlük yaşamda başkalarına veya tekerlekli sandalyeye bağımlılık</li><li>• Vücut imajında bozukluk, sosyal izolasyon, depresyon</li><li>• Uzman maluliyet</li><li>• Mortalite artışı</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

(Tablo 2 Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2022 Sayfa 5’ten alıntılanmıştır.)

OP'si olan hastalarda sessiz dönemde görülebilecek bulgular boy kısalması, sırt ağrısı ve spinal deformitelerdir. Genelde hareketle ve ağırlık kaldırmakla artan künt karakterde ağrı görülür. Hastanın gençlik dönemindeki (20 yaşındaki) boyundan 4 cm veya daha önceki muayenede kaydedilmiş boy uzunluğundan 1.5- 2 cm kısa boylu olması durumunda OP açısından dikkatli olunmalıdır (68).

OP'de klinik olarak en önemli sonuç fragilite kırığıdır. Fragilite kırığı, normalde kırık oluşturmayacak derecede düşük düzeyli olan ve düşük enerjili travma olarak bilinen mekanik güçlere bağlı gelişen kırıklardır. Dünya sağlık örgütüne göre, mekanik güç olarak ayakta durma pozisyonundan veya daha düşük mesafeden düşmeye denk gelen güç kastedilmektedir (69). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) tarafından fragilite kırığı terimi, bireyin boyu yüksekliğindeki mesafeden travmasız veya minimal bir travma ile olan düşmelerde osteoporotik zeminde oluşan kırık olarak tanımlanmıştır (19).

### **2.1.7. Osteoporoz Tanısı, Tanı ve Tarama Yöntemleri**

OP tanısı kemik mineral yoğunluğu ölçülerek veya düşük travmalı bir kırık gelişmesi ile konur. Ayrıntılı bir anamnez, fizik muayene, KMY ölçümleri ve vertebral kırıklar açısından görüntüleme yöntemlerinin kullanımı tanıda gereklidir (19). Ayrıca laboratuvar yöntemleri, biyokimyasal belirteçler ve kemik biyopsisi gibi yöntemler aracılığıyla OP hakkında yorumda bulunulabilir.

OP tanısı için ideal görülen, KMY'nin DXA metodu ile ölçülmesidir. OP tanısı ve KMY'yi ölçmek için konvansiyonel komputere tomografi, kantitatif ultrasonografi gibi yöntemler de mevcuttur. Fakat bu yöntemlerin iskelet durumunu göstermeleri açısından yeterli bilimsel kanıt bulunmadığı için rutinde tavsiye edilmemektedir.

DXA yöntemi KMY ölçümünde kullanılan çift enerjili X ışınının bir kısmının kemikte emilmesini sağlayan miktarın hassas ölçümüyle

gerçekleştirilir. Kemik mineral içeriği kemik alanına bölünür ve kemik yoğunluğu hesaplanır. OP tanısı için KMY kullanılmaz, T ve Z skorları kullanılmaktadır (70). T skoru, hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY ölçümleri ortalamasıyla karşılaştırıldığında ortalamanın kaç standart sapma üstünde ya da altında olduğunu gösterir. 50 yaş üzeri erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda OP tanısı için T skoru kullanılmalıdır. Z skoru ise hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki KMY ölçümleri ortalamasıyla karşılaştırıldığında ortalamanın kaç standart sapma üstünde ya da altında olduğunu gösterir. 50 yaş altı erkeklerde ve premenopozal kadınlarda OP tanısı için Z skoru kullanılmalıdır. Z skoru -2 standart deviasyon ve altında ise “kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi”, -2’nin üzerinde ise “kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesi” anlamına gelir (19).

DXA ölçümünde kalça bölgesi ve lomber vertebranın ölçümleri yapılır. OP tanısı konulurken T skoru en düşük olan bölgeye dikkat edilir. Kalça ve vertebra ölçümlerinin yapılamadığı durumlar (protez, kifoskolyoz, vb.), morbid obezite ve primer hiperparatiroidizm durumlarında radiüstan ölçüm yapılabilir (71).

OP uzun dönem sessiz seyreden bir hastalık olması sebebiyle genellikle erken dönemde tanı alamamakta ve tedaviye başlanamamaktadır. Bu sebeple OP’de tarama oldukça önemlidir ve kırık riski taşıyan kişileri saptayarak OP’den korumayı ve gerekli tedbirlerin alınmasını sağlamaktadır. FRAX risk skorlaması sayesinde KMY ve risk faktörlerini birlikte değerlendirerek 10 yıllık OP ve kalça kırığı olasılığı tahmin edilebilir. FRAX risk skorlaması yaş, cinsiyet, kilo ve boy (düşük beden kitle indeksi), kırık geçmişi öyküsü, ailede kalça kırığı varlığı, sigara kullanımı, glukokortikoid kullanımı (günümüzde veya 3 aydan uzun süre kullanımı), romatoid artrit tanısı, alkol kullanımı (günlük 3 ünite ve fazla ise), femur boynu KMY gibi risk faktörlerine bakılarak hesaplanmaktadır. FRAX risk skorlamasında, majör OP kırık riski  $\geq 20\%$ , 10 yıllık kalça kırığı riski  $\geq 3\%$  ise tedavinin başlanması önerilmektedir. Majör osteoporotik kırık riski  $10\%$ ’un altında ise

düşük, %10-20 arası ise orta, %20 ve üzeri ise yüksek risk olarak kabul edilmektedir. Düşük riskte takibe devam edilmesi, orta riskte ise ölçüm tekrarı ile sonucuna göre izleme devam veya tedaviye başlanması önerilmektedir (14). FRAX risk skorlaması tedavi için yol gösterici olabilmekle birlikte kesin bilgi vermez, farmakolojik tedavi uygulama kararı hastanın kliniğini göz önünde bulundurarak verilmelidir.

### **2.1.7. Osteoporoz Tedavi Yöntemleri**

OP tedavisinin amacı, kemik gücünü arttırmak, kemik kaybını ve kırıkları önlemek, fiziksel kapasiteyi arttırmak, yeni kırık oluşumunu önlemek, mortalite ve morbiditeyi azaltmaktır (19). OP’de farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavilerin birlikte uygulanması önerilen en optimal tedavi şeklidir. Farmakolojik tedavide kullanılan başlıca ilaçlar bisfosfonatlar (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronik asid), raloksifen, kalsitonin, paratiroid hormon ve stronsiyum ranelat, hormon replasman tedavisi, selektif östrojen reseptör modölatörleridir. Kalsiyum ve D vitamininin bu ilaçlarla birlikte kullanımı sağlıklı kemik oluşumunu desteklerken tek başına kullanımları teddavi için yeterli değildir.

#### **1) Farmakolojik Olmayan Tedavi**

a) Beslenme: Düzenli ve yeterli beslenme OP’nin tedavisinde oldukça önemlidir. Kemik yapısının korunması ve güçlenmesi için kalsiyum ve D vitamini kullanımı önemlidir. Ayrıca besinlerin içeriğinde bulunan bitkisel östrojenler, esansiyel yağ asitleri, doymuş yağlar, lifli gıdalar, proteinli gıdalar, vitamin, mineral ve eser elementler OP ve diyet arasındaki en önemli ilişkiyi ortaya koymaktadır (72, 73).

Östrojen benzeri maddeler bakımından zengin olan bitki türleri; balkabağı tohumu, mercimek, soya fasulyesi, keten tohumu, ayçiçeği tohumu

gibi filizlenmiş tohumlar; ceviz, yer fıstığı, fındık, badem gibi sert kabuklu yemişler; mısır, karabuğday, yulaf, çavdar, arpa, buğday gibi rafine edilmemiş tahıllar; muz, kivi, elma gibi taze meyveler; üzüm, hurma, erik, incir gibi kurutulmuş meyveler; roka, brokoli, kereviz, ıspanak gibi sebzeler; baklagiller; ısırgan, sarımsak, maydanoz, zencefil, adaçayı, biberiye gibi pişirmelik otlar; yaban çiçeklerinden yapılmış bal, ayrıca arı poleni ve arı sütü gibi besinler östrojen benzeri maddeler bakımından zengin besinlerdir. Bu besinler arteriyel sistem üzerinde doğal östrojenin etkisini taklit ederler (73).

Ayrıca esansiyel yağ asitleri açısından zengin bir diyetin kalsiyum emilimini arttırıp, atılımını azaltarak kemik yapıdaki kalsiyumu arttırdığı ve böylece OP'ye karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Kuru yemiş ve tohumlar, soya fasulyesi ve keten tohumundan zenginleştirilmiş ekmek, koyu yeşil yapraklı sebzeler, badem, mısır, susam tohumu, ayçiçeği ve zeytinyağı, uskumru, somon, alabalık, sardalye ve hamsi gibi esansiyel yağ asitlerinden zengin besinlerdir (73).

b) Egzersiz: Kemik kütlesinin korumasında egzersiz oldukça etkilidir. Düzenli olarak yapılan yürüyüş, koşu, merdiven çıkma, ağırlık kaldırma ve tenis gibi yerçekimine karşı yapılan ağırlık taşıyıcı egzersizler ve yoga, pilates gibi denge, direnç ve postür egzersizleri kırık gelişimini ve düşmeyi önlemekte etkilidir (72).

c) Fizik tedavi ve rehabilitasyon: Kemik mineral yoğunluğunu arttırmak, düzgün bir postür oluşturmak, denge, koordinasyonu ve kas gücünü geliştirmek, kırıklardan ve düşmelerden korumak ve OP'ye bağlı gelişen akut ve kronik ağrıyı kontrol etmek için fizik tedavi ve rehabilitasyon yöntemlerinden faydalanılmaktadır (72).

d) Sigaranın bırakılması: Sigara kemik dokunun kaybına ve östrojenin kemik doku üzerindeki onarıcı etkisinin azalmasına sebep olur. Sigaranın bırakılması kemik dokuyu olumlu etkilerken farmakolojik tedavinin etkinliğini de arttırmaktadır (39, 40).

## **2)Farmakolojik Tedavi:**

a) Kalsiyum: Kemik metabolizmasında önemli rollere sahip olan ve yaşam boyu ihtiyaç duyulan bir mineraltir. Kalsiyum ihtiyacı yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterir. Günde ortalama 1200 mg kalsiyum alımı önerilmektedir. Günde 1200-1500 mg 'den fazla kalsiyum alımına bağı olarak böbrek taşı ve kardiyovasküler hastalık riski artabilir. Günlük alım 1200 mg 'nin altında kalmamalıdır (19).

Kalsiyum karbonat biyoyararlanımı en yüksek olan kalsiyum molekülüdür. Kalsiyumun vücutta emilimi 4 saatte tamamlanır. Tek dozda 500 mg 'den fazla alınmamalıdır. Gece kemik kaybını azaltmak için akşam alınmalıdır. Emilimini arttırmak için yemeklerle beraber alınmalıdır. Bu sayede gastrointestinal yan etkiler ve böbrek taşı oluşum riski minimize edilir (72).

b) D vitamini: Kalsiyum metabolizmasında rol alan önemli bir hormondur. Vücut için gerekli kalsiyum ve fosforun emilimini düzenler, kemik yapımını indükler, kemik mineralizasyonunda görev alır. D vitamini ultraviyole ışınlarının etkisiyle epidermiste sentezlendiğı gibi gıdalarla da alınabilir. Vücudun günlük D vitamini gereksinimi 400-800 uluslararası ünitedir (IU). Kadınlarda postmenopozal dönemde bu ihtiyacın 800 IU olduğı bildirilmiştir.

c) Bifosfonatlar: OP’de sık kullanılan ve oldukça etkili ilaçlardır. Pirofosfat molekülünün fosfat bağları arasındaki oksijen (O) köprüsünün karbon (C) ile değişmesiyle türetilen moleküllerdir. Antirezorptif etkiye sahiptirler. Bifosfonatlar, hidroksiapatit kristallerini absorbe ederek, osteoklastik fonksiyonları engelleyerek etki gösterirler. Bifosfonatların besinlerle alınması veya kalsiyum, süt, süt ürünleri ve demirle eş zamanlı alınması bağırsaklardan emilimini azaltır çünkü emilimlerinin büyük kısmı mide ve ince bağırsaktan, difüzyonla olur (74).

Bifosfonatların yaklaşık %20-50’si 24 saat içinde kemiklere bağlanmaktadır. Kemikte aktif olmadan yıllarca kalabilir. Metabolize edilmezler, direkt böbreklerden atılırlar. Bulantı, kusma, mide ağrısı ve diyare gibi gastrointestinal yan etkileri nispeten sık olsa da üveit, ciltte alerjik döküntü, minimal hipokalsemi, albüminüri gibi yan etkileri seyrek örölür. Çene osteonekrozu dikkatli olunması gereken yan etkilerdendir. Ayrıca böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanırken dikkatli olunmalıdır (75). Etidronat, klodronat, tiludronat azot içermeyen bifosfonatlara örnek olarak gösterilirken alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronat azot içeren bifosfonatlara örnek olarak gösterilebilir.

d) Kalsitonin: Tiroidin parafoliküler C hücrelerinden salınan ve antirezorptif etkiye sahip olan polipeptid bir hormondur. Kalsitonin cAMP (sıklık adenoazin monofosfat) mekanizması üzerinden osteoklastları inhibe ederek kemik yıkımını durdurur ve osteoblastları aktive eder. Günlük önerilen ve ultrasonik parametrelerle etkinliği gösterilen kalsitonin 200 IU’dır. PROOF çalışmasında 100, 200, 400 IU/ gün nazal kalsitonin dozlarının etkinliği karşılaştırılmış 200 IU ile 400 IU arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (76).

e) Stronsiyum ranelat: Hem kemik yıkımını inhibe eden hem de kemik yapımını da aktive eden bir moleküldür. Kemik mineral yoğunluğunu artırır

ve kırık riskini azaltır. Kırık riski yüksek postmenopozal kadınlar için tedavide öncelikli olarak yer alır.

f) Hormon replasman tedavisi (HRT): Özellikle erken postmenopozal dönemdeki kadınlarda başlanır. Östrojenin kemik doku üzerindeki yapıcı etkileri sayesinde kemik dokunun korunması, OP'nin ve kırıkların önlenmesi hedeflenir. Menopoz sonrası mümkün olduğu kadar erken sürede başlanması kemik dokusu kaybını minimuma indirir.

g) Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri (SERM): Östrojenin özellikle kemik, damarlar, akciğerler ve ürogenital sistem üzerinde etkili olan beta reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Kemik yıkımını inhibe ederler, kemik mineral yoğunluğunu arttırlar. SERM preparatlarından OP tedavisinde kullanılan preparat raloksifendir. Meme, uterus kanserini ve endometriyal kanama riskini arttırmazlar (75).

h) Parathormon (PTH): Paratiroid bezlerinden salgılanan ve vücudun kalsiyum dengesi üzerindeki temel düzenleyicilerden biri olan polipeptid yapıda bir hormondur. Aralıklı PTH kullanımı kemik yapımını arttırır, fakat yüksek konsantrasyonda osteoklastları aktive ederek kemik yıkımını arttırmaktadır. PTH düşük doz ve aralıklı verildiğinde kemik yapımını ve KMY'yi arttırmaktadır (77).

ı) Denosumab: Osteoklast hücrelerinin oluşumunu inhibe eden monoklonal IgG2 antikorudur. Yüksek fraktür riski olan postmenopozal kadınlarda FDA onayı almış bir tedavi seçeneğidir. Vertebra, kalça kırıkları ve nonvertebral kırıkların riskini azaltır. Başta malign hiperkalsemi olmak üzere hiperkalsemiye karşı tedavi edici ve koruyucu etkisi mevcuttur.

i) Katepsin K İnhibitörleri: Osteoklastlar tarafından kemik yıkımı esnasında salınan lizozomal sistein proteazlardır. ONO5334 ve odanacatib bilinen katepsin-K inhibitörleridir. OCEAN çalışmasında ONO5334'ün omurga ve kalça üzerinde kemik mineral yoğunluğunu arttırıcı etkisi olduğu görülmüştür (78).

## 2.2. SARKOPENİ

### 2.2.1. Sarkopeni Tanımı

Sarkopeni, “sarx (kas)” ve “penia (kayıp)” kelimelerinden köken alan bir kavramdır. Sarkopeni iskelet kas kütlelerinin ve kas fonksiyonunun jeneralize kademeli kaybıyla seyreden ağırlıklı olarak geriatrik bir sendromdur (2). Sarkopeni ilk defa 1989 yılında Rosenberg tarafından tanımlanmıştır (79).

Geriatrik popülasyonda önde gelen sağlık sorunlarından biridir ve düşmenin yanı sıra düşmeye bağlı yaralanmaları, sakatlık riskini, hastane yatışlarını, bağımsızlığın kısıtlanmasını ve mortaliteyi artırır (3).

Sarkopeni için klinik yönlü ilk tanımlamayı ise 1991 yılında Baumgartner ve arkadaşları yapmışlardır. Sarkopeniyi kas kütlelerinin sağlıklı genç bireylerin kas kütlesi ortalamalarının 2 standart sapma altında olması şeklinde tanımlamışlardır (80). Sonraki yıllarda yapılan tanımlamalarda kas fonksiyonu ve sarkopeninin klinik yönünün önemi daha çok vurgulanmıştır (81).

Önceki yıllarda sarkopeniye yönelik herkesin mutabık kalacağı bir tanımlama olmadığı için 2009 yılında birçok farklı kurum üyelerinden European Geriatric Medicine Society (EUGMS), European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), International Academy on Nutrition and Aging (IANA), International Association of Gerontology and Geriatrics, European Region (IAGG-ER), Avrupa Sarkopeni Çalışma

Grubu (EWGSOP) oluşturulmuştur. 2010 yılında sarkopeni uzlaşısı raporu yayınlanmıştır. Bu rapora göre sarkopeni; iskelet kas kütlesi ve gücünün yaygın ve ilerleyici kaybıyla karakterize ve buna bağlı fiziksel fonksiyon kaybı, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz sonuçları olan bir geriatrik sendrom olarak tanımlanmıştır. EWGSOP'a göre sarkopeni tanısı için hem kas kitlesinde hem de kas gücü veya performansında kaybın olması gerekmektedir (82).

2019 yılında Avrupa Birliği Geriatri Derneği (EUGMS) sarkopeni tanımını gözden geçirmek ve tanı kriterlerini belirlemek amacıyla EWGSOP2 çalışma grubunu oluşturdu. EWGSOP2 çalışma grubu tarafından yürütülen çalışmalar neticesinde sarkopeni tanımına yaşlı bireylerde yaygın olarak görülen fakat yaşamın erken dönemlerinde de ortaya çıkabilen kas hastalığı olduğu bilgisi eklenerek sarkopeninin tanımı güncellenmiştir (99). Bu tanımlamayla birlikte sarkopeni geriatrik bir sendrom olmanın yanısıra “kas yetmezliği” adı altında ICD (hastalıkların uluslararası sınıflaması) kodu olan bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Yürüme hızına ek olarak el kavrama kuvveti ve kas kütlesi ölçümleri ile de sarkopeninin değerlendirilmesi önerilmiştir (83).

2021 yılında Uluslararası Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği (ISPRM) sarkopeni özel ilgi çalışma grubu tarafından (ISarcoPRM) sarkopeni tanısında ön uyluk kaslarının ultrasonografik ölçümü, el kavrama kuvveti, yürüme hızı, 5 tekrarlı otur-kalk testi sonuçlarını kriter olarak değerlendiren ISarcoPRM tanı algoritması geliştirilmiştir (84).

### **2.2.2. Sarkopeni Patofizyolojisi**

Sarkopeni erken dönemde kas boyutunda azalma ile karakterizedir. Zamanla kas dokusu kalitesinde de azalma meydana gelir. Bu, kas liflerinin yağla yer değiştirmesi, fibrozis artışı, kas metabolizmasındaki değişiklikler, oksidatif stres ve nöromüsküler kavşakta dejenerasyon ile

karakterizedir. Bu durum kas fonksiyonunun ilerleyici kaybına ve kırılabilirliğe yol açar (85).

Kas liflerindeki histolojik değişiklikleri inceleyen çalışmalar, sarkopeninin ağırlıklı olarak tip II (hızlı kasılan) kas liflerini etkilediğini, tip I (yavaş kasılan) liflerin ise çok daha az etkilendiğini ortaya koymaktadır (85).

Sarkopeninin patofizyolojisi incelendiğinde moleküler, hücresel ve hormonal birçok sistemin farklı mekanizmalar aracılığıyla etkili olduğu görülmüştür. Kas gelişimde en önemli faktör protein sentezidir. Büyüme hormonu; IGF-1 ve insülin sentezini stimüle ederken sitokinlerin supresyonu ile protein sentezini arttırmakta ve bu sayede kas gelişimini sağlamaktadır (86).

Kas atrofisinde ise etkin olan faktör protein yıkımıdır. Protein yıkımı ubiquitin-proteozom sistemi ve otofaji üzerinden gerçekleşmektedir. Ayrıca glukokortikoid reseptörleri, nükleer faktör kappa B ve diğer bazı transkripsiyon faktörleri kas atrofisi mekanizmasında rol alırlar (87).

Sarkopenide rol oynayan bir diğer sistem Renin anjiyotensin aldosteron sistemidir (RAS). RAS'ın klasik yolağı periferel kan akışı, insülin direnci ve iskelet kas metabolizması üzerinde etki gösterir. RAS sisteminin aktive olması sarkopeni oluşumuna sebep olduğu bilinmektedir (88).

### **2.2.3. Sarkopeni Epidemiyolojisi**

Dünyada ortalama yaşam süresinin artmasıyla birlikte geriatrik bir sendrom olan sarkopeninin de artması kaçınılmaz hale gelmektedir. EWGSOP tanı algoritması referans alınarak yapılan farklı çalışmalarda Japonya'daki 65-89 yaşları arası kadınların %22.9'unun, erkeklerin %21.8'inin olduğu sarkopenik olduğu; Belçika'da ise 80 yaş ve üzerindeki bireylerin %12.5'inin sarkopenik olduğu görülmüştür (89,90). Birleşik

Krallık'ta yaş ortalaması 67 olan bir popölasyon üzerinde yapılan bir araştırma, EWGSOP kriterlerine göre Sarkopeni prevalansının erkeklerde %4.6 ve kadınlarda %7.9 olduğu görölmüştür (91). Kanada'da sarkopeni prevalansı farklı tanı algoritmalarına göre değeriendirilmiş ve prevalansın erkeklerde %1.4-5.2, kadınlarda %1.6-7.2 arasında değıştiğı gözlemlenmiştir (92).

Ülkemizde sarkopeni prevalansını belirlemek amacıyla 2019 yılında yapılan bir çalışmada geriatric yaş grubunda sarkopeni prevalansının kadınlarda %4.1, erkeklerde %6.7, genel prevalansın ise %5.2 olduğu görölmüştür (5). Yapılan çalışmalardaki sonuçların farklılık göstermesi ölkelerin yaşam tarzlarındaki değışiklikler ve sarkopeni tanısı için tek tip kriterlerin bulunmamasından kaynaklanıyor olabilir.

#### **2.2.4. Sarkopeni Etiyolojisi:**

Sarkopeni karmaşık, çok faktörlü bir etiyolojiye sahip evrensel bir olgudur. Bireyin yaşı, genetik katılımı, beslenme durumu, fiziksel aktivitesi, hormonal değışiklikleri, kronik hastalıkları, insölin direnci, kullandığı ilaçlar ve dolaşımdaki proinflatuar sitokinler gibi birçok faktör sarkopeninin etiyolojisinde rol alır (93).

Egzersiz eksikliğinin sarkopeni için en önemli risk faktörü olduğu düşünölmektedir (94). Elli yaş civarında kas lifi sayısında progresif bir azalma başlar. Bu azalma daha çok tip-II kas liflerinde görölür ve nöromösköler kavşak sayısındaki azalmanın sonucunda gerçekleşir. Büyöme hormonu, testosteron, tiroid hormonu ve IGF-1 de dahil olmak üzere birçok hormon konsantrasyonunda yaşa bağı azalmalar kas kütlesi ve gücü kaybına yol açar. Kas kaybı genellikle azalan hormonal anabolik sinyaller ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- $\alpha$ ) ve interlökin-6 (IL-6) gibi pro-inflatuar sitokinlerin aracılık ettiğı katabolik sinyallerden kaynaklanmaktadır (85).

Vücutun protein sentezleme yeteneğinde azalma ve yetersiz kalori ve/veya protein alımı sarkopeni etiyojisinde sık görülen bir durumdur. Yaşlanmayla birlikte oksitlenmiş proteinler iskelet kasında artar ve proteoliz sistemi yoluyla yeterli şekilde uzaklaştırılamayan lipofusin ve çapraz bağlı proteinler birikir. İskelet kaslarında kontraktıl olmayan işlevsiz proteinlerin birikmesi sarkopenide kas gücünün ciddi şekilde azalmasının önemli nedenlerinden biridir (95). Sarkopeni risk faktörleri tablo 3’te belirtilmiştir.

| Tablo 3. Sarkopeni Risk Faktörleri                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Risk Faktörleri                                                                                                                                                                                                                                                                      | Yaşlanma İlişkili Faktörler                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Sarkopeni İlişkili Komorbiditeler                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Yapısal</b><br>Kadın cinsiyet<br>Düşük doğum ağırlığı<br>Genetik yatkınlık<br><b>Yaşam Tarzı</b><br>Malnutrisyon<br>Düşük protein alımı<br>Alkol, sigara<br>Fiziksel inaktivite<br><b>Yaşam Koşulları</b><br>Yetersiz beslenme<br>Yatak istirahati<br>İmmobilite, kondisyon kaybı | <b>Artmış Kas Döngüsü</b><br>Katabolik stimulus ve protein yıkımı artmış, anabolik stimulus ve protein sentezi azalmıştır<br><b>Kas hücre sayısında azalma</b><br>Miyostatin artışı<br>Apoptoz artışı<br><b>Hormonal deregülasyon</b><br>Testosteron ve östrojen azalır.<br>Tiroid fonksiyonları ve insülin direnci artar.<br>Büyüme hormonu azalır.<br><b>Nöromusküler değişiklikler</b><br>SSS inputunda azalma<br>Nöromuskuler ayrışım<br><b>Mitokondriyal disfonksiyon</b><br>Periferel vasküler akımda azalma | <b>Psikiyatrik sorunlar</b><br>Kognitif bozukluklar<br>Duygudurum bozuklukları<br><b>Organ yetmezlikleri</b><br>Kalp yetersizliği<br>Karaciğer yetmezliği<br>Böbrek yetmezliği<br>Solunum yetmezliği<br><b>Kronik hastalıklar</b><br>Diyabetes mellitus<br>Osteoartrit<br>Kronik ağrı<br>Obezite<br><b>İlaçların katabolik etkileri</b> |

(Tablo 3 Journal of Age and Ageing 2010;39 sayılı derginin 4. cildinden Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP2) Sarkop134eni Uzlaş Raporu’ndan alıntılanmıştır.)

### 2.2.5. Sarkopeni Tanı Kriterleri

Sarkopeninin değerlendirilmesinde kas kuvveti, kas kütlesi ve fiziksel performansın objektif olarak ölçümü gerekir. Düşük kas kütlesine; kas kuvveti veya fiziksel performanstan birinin düşüklüğünün eşlik etmesi ‘muhtemel sarkopeni’ olarak tanımlanırken, her ikisinin düşüklüğünün eşlik etmesi ‘sarkopeni’ olarak tanımlanmaktadır (82).

Sarkopeni için birçok farklı çalışma grubu tarafından farklı eşik tanı kriterleri belirlenmiştir. Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP1, EWGSOP2) (82,83), Asya Sarkopeni Çalışma Grubu (AWGS 2014, AWGS2019) (96,97), Uluslararası Sarkopeni Çalışma Grubu (IWGS) (93), Ulusal Sağlık Enstitüleri Vakfı (FNIH) (98) ve Uluslararası Fiziksel Tıp Ve Rehabilitasyon Derneği (ISPRM) (84) tarafından farklı tanımlamalar geliştirilmiştir.

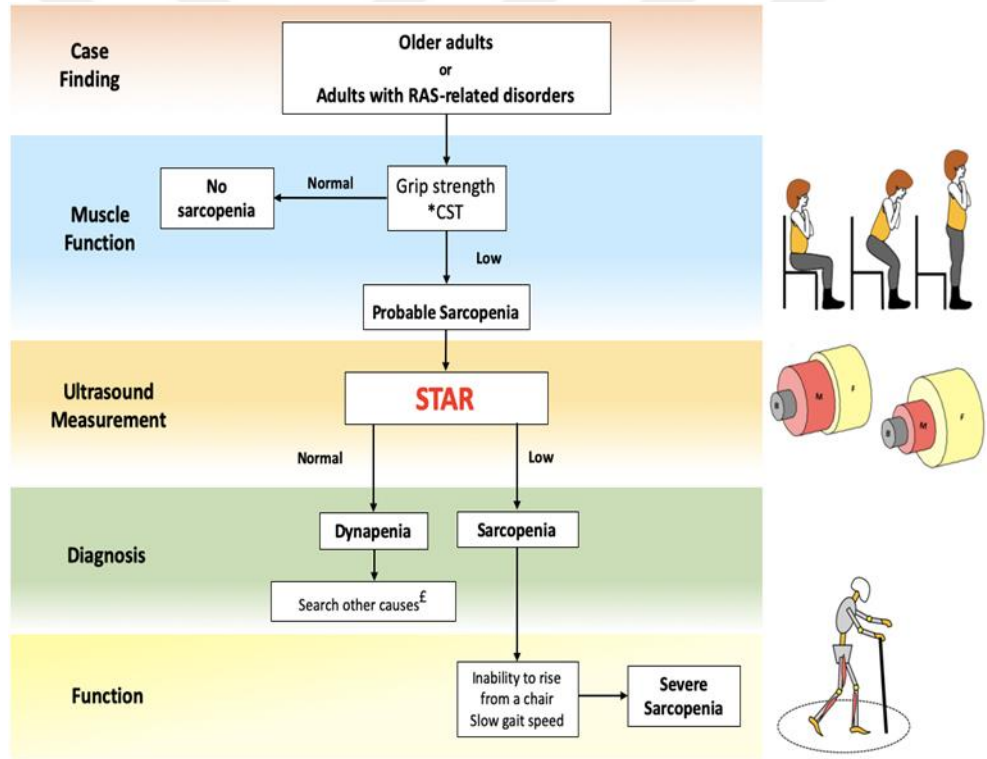
Kas kuvveti ölçümünde dominant el tarafında dinamometre cihazı ile ölçülen el kavrama kuvvetine (handgrip) bakılırken, fiziksel performans ölçümü genellikle yürüme hızı ve 5 kez oturma kalkma testi (chair stand test [CST]) ile yapılmaktadır.

EWGSOP2’ye göre kas kuvveti düşüklüğü için el kavrama kuvvetinin erkeklerde <27 kg, kadınlarda <16 kg olması; kas kütlesi düşüklüğü için apendiküler Yağsız Vücut Kütlesi (ALM)/boy<sup>2</sup> oranının erkeklerde <7.26 kg/m<sup>2</sup> kadınlarda <5.5 kg/m<sup>2</sup> olması; fiziksel performans düşüklüğü için yürüme hızı <0.8 m/sn olması gerekmektedir (81).

AWGS 2019’a göre ise kas kuvveti düşüklüğü için el kavrama kuvvetinin erkeklerde <28 kg, kadınlarda <18 kg, fiziksel performans düşüklüğü için yürüme hızı <1.0 m/s, CST ≥12 saniye olması gerekmektedir (99).

Sarkopeni özel ilgi grubu tarafından (ISarcoPRM) 2021 yılında sarkopeni tanısında ön uyluk kaslarının ultrasonografik ölçümü, el kavrama kuvveti, yürüme hızı, otur-kalk testi sonuçlarını kriter olarak değerlendiren ISarcoPRM tanı algoritmasını geliştirilmiştir. Bu grubun yaptığı çalışmalar

sonucunda sarkopeninin patogenezinde özellikle tip 2 kas liflerinin kaybının ve ilerleyici motor nöron kaybının etkili olduğu belirtilmiştir (84). ISarcoPRM tanı algoritmasına göre ön uyluk kaslarının ultrasonografik ölçümünde sarkopeni eşik değeri cinsiyet ve vücut kitle indeksine göre hesaplanarak STAR (sonographic thigh adjustment ratio) değeri oluşturulmuştur. STAR değeri erkeklerde  $<1.4$  , kadınlarda  $<1.0$  olması sarkopeniyle uyumlu olarak kabul edilmiştir (119). Çalışmada STAR değerine ek tanı kriterlerinde eşik değerler; CST için  $\geq 12$  saniye, el kavrama kuvveti için erkeklerde  $<32$  kg, kadınlarda  $<16$  kg, yürüme hızı için  $\geq 0.8$  m/s olarak kabul edilmiştir (84). ISarcoPRM sarkopeni tanı algoritmasına Şekil 1’de yer verilmiştir.



**Şekil 1:** ISarcoPRM Sarkopeni Tanı Algoritması

(Şekil 1 ‘Journal of Rehabilitation Medicine 2021;53 sayılı dergiden ISarcoPRM Sarkopeni Tanı Algoritmasından alınmıştır.)

### **2.2.6. Sarkopeninin Önlenmesi**

Son yıllarda sarkopeninin tedavisi, yönetimi ve önlenmesine ilgi artmıştır. Her ne kadar sarkopeniyi tamamen engellemek mümkün olmasa da sarkopenide rol aldığı bilinen değiştirilebilir risk faktörleri düzeltilerek sarkopeniye gidiş veya sarkopeninin ilerlemesi engellenebilir. Sarkopeniden korunmak için faydası kanıtlanmış bir farmakolojik tedavi metodu henüz mevcut değildir. Bununla birlikte sarkopeniden korunmada fiziksel egzersiz ve nütrisyon en önemli etkenler olarak bilinmektedir (101).

Sarkopeniden korunmak için erişkinlerin günde 30 dakikadan fazla orta dereceli fiziksel egzersiz yapmaları ve aktif bir yaşam tarzına sahip olmaları önerilmektedir. Dengeli ve düzenli Akdeniz tipi diyet, gün içinde öğünlere bölüştürülmüş yüksek kaliteli protein (1.0-1.2 gr/kg) alımı ve 400-1000 İÜ vitamin D (uygun vakalarda 800-2000 İÜ) tedavisi önerilmektedir (102).

### **2.2.7. Sarkopeninin Yönetimi ve Tedavisi**

Sarkopeni hastalarında iyi sonuçlar elde etmenin yegâne yolu erken tanı ve müdahaledir. Hastaların fiziksel fonksiyonlarında ve günlük yaşam aktivitelerinde bozulma olup olmadığının taranması, yaşlılara yönelik muayenelerin rutin bir parçası olmalıdır. Günlük yaşam aktivitesi bozulmuş hastalarda sarkopeni açısından daha dikkatli olunmalıdır. Düşme tehlikeleri açısından hastaların bulunduğu ortamın değerlendirilmesi ve önleyici güvenlik önlemlerinin alınması tedavi stratejisinin bir parçası olmalıdır. Sarkopeniye yönelik tedaviyi non-farmakolojik ve farmakolojik olarak ikiye ayırmak mümkündür:

#### **1) Farmakolojik Olmayan Tedavi**

Fiziksel hareketsizlik kas gücü ve kütlesi kaybıyla ilişkilidir. Bu nedenle fiziksel egzersiz sarkopeni tedavisinde temel unsur olarak kabul

edilir. Yapılan çalışmalarda kısa süreli direnç egzersizinin, iskelet kasının protein sentezleme yeteneğini ve kapasitesini arttırdığı görülmüştür (103). Kaslara yönelik direnç ve kuvvet eğitimlerinin, sarkopeniyi önleme ve tedavide başarılı olduğu gösterilmiştir (104).

Diyetin sarkopeni gelişiminde önemli olabileceğine dair çok sayıda kanıt vardır (105). Önerilen günlük miktarın üzerinde protein alımının (günde 1.2-1.6 g/kg aralığında) yaşa bağlı sarkopeniyi önlediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (106). Tüm gıdalardan elde edilen yüksek kaliteli proteinin yanı sıra peynir altı suyu, kazein, yumurta, et ve soya gibi izole protein içeren diyet takviyelerinin, postprandiyal protein birikimini arttırdığı ve kas protein sentezini indüklediği bilinmektedir (107).

## **2) Farmakolojik Tedavi**

a) D vitamini: Kemik ve kas metabolizmasında D vitamini çok önemli rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada iki yıl boyunca takip edilen hemiplejili kadınlarda D vitamini takviyesi alanların, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında tip II kas liflerinde ve kas kuvvetinde artış, düşme ve kalça kırıklarında azalma ve atrofide iyileşme olduğu görülmüştür (108). Yapılan başka bir sistematik meta-analizde, 1-60 ay boyunca 400-4000 IU/gün D vitamini takviyesiyle, özellikle 65 yaş üstü kişilerde kas gücünde iyileşmeler olduğu görülmüştür (109).

Şu anda sarkopeni tedavisi için FDA onaylı veya faydası kanıtlanmış herhangi bir ajan bulunmamaktadır. DHEA (Dehidroepiandrosteron) ve GH'nin etkisi çok sınırlıdır. Büyüme hormonunun kas protein sentezini ve kas kütlesini artırdığı ancak güç ve fonksiyonda herhangi bir düzelme sağlamadığı görülmüştür (110).

Testosteron veya diğer anabolik steroidlerin de sarkopeni üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu ajanların kas gücü ve kütlesi üzerinde kısmen olumlu bir etkisi olsa da erkeklerde prostat kanseri riskinin artması, kadınlarda

virilizasyon ve genel olarak kardiyovasküler olay riskinin artması gibi olumsuz etkiler nedeniyle kullanımları sınırlıdır (110).

Antihipertansif ilaçlardan ACE (anjiyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörlerinin sarkopeni üzerinde olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (111, 112).

Sarkopeni için yeni tedaviler klinik gelişme aşamasındadır. Follistatin, AICAR (5-aminoimidazol 4-karboksamid 1-beta 4-riba-furanosid), PPAR (Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör) gama agonistleri gibi yeni ajanların sarkopeni tedavisinde rol alabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (113).

## **2.3. HİPOTİROIDİ**

### **2.3.1. Hipotiroidi Tanımı**

Hipotiroidi, doku düzeyinde tiroid hormonu yetersizliği veya nadiren etkisizliği sonucu ortaya çıkan, metabolik yavaşlama ile karakterize bir hastalıktır (114). Hipotiroidi, bozukluğun kaynaklandığı dokulara göre 3 grupta sınıflanır:

Primer hipotiroidi: Tiroid bezi yetersizliğinden kaynaklanan nedenlere bağlı,

Sekonder hipotiroidi: TSH yetersizliğine bağlı,

Tersiyer hipotiroidi: TRH yetersizliğine bağlı olarak ortaya çıkan hipotiroididir. Sekonder ve tersiyer hipotiroidiye, santral sinir sisteminden kaynaklandığı için santral hipotiroidi adı da verilmektedir. Subklinik hipotiroidi ise serum TSH düzeyi yüksekliği ile birlikte serum sT4 düzeyinin normal olarak görüldüğü durumdur (114).

### 2.3.2. Hipotiroidi Epidemiyolojisi

Yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda aşikâr hipotiroidi prevalansı % 0.1-2 arasında değişmektedir. Subklinik hipotiroidi prevalansı daha yüksektir; yetişkinlerde % 4-10 arasında değişmektedir ve yaşlı kadınlarda daha sık görülmektedir (115, 116).

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması'nda (NHANES) III, bilinen tiroid hastalığı olmayan veya ailede tiroid hastalığı öyküsü olmayan 13.344 kişide serum TSH, T4, tiroglobulin antikorları ve tiroid peroksidaz (TPO) antikorları ölçümleri yapılmış ve 12 yaş üzerinde hipotiroidi prevalansı %4.6 olarak görülürken; aşikâr hipotiroidi %0.3, subklinik hipotiroidi %4.3 olarak görülmüştür. Hipotiroidi insidansı yıllık; kadınlarda 1000'de 3.5, erkeklerde 0.6 olarak saptanmış ve kadınlarda erkeklere oranla 5-8 kat daha fazla olduğu görülmüştür (117).

Ülkemizde hipotiroidi prevalansına yönelik kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır ancak özellikle belli bölgelerde daha fazla olmak üzere tiroid hastalıklarının yaygın olduğu düşünülmektedir.

### 2.3.3. Hipotiroidi Etiyolojisi

Hipotiroidizm geçici, kalıcı, santral veya primer olabilir. Hipotiroidi tanısı konulan hastaların %99'u primer hipotiroididir. Nadiren hipotalamo-hipofizer akstaki sorunlardan kaynaklanır. Hipotiroidi tanısı alan her hastada altta yatan sebep mutlaka aydınlatılmalıdır ve tedavi etiyolojiye dayanarak başlanmalıdır. Mesela sessiz tiroidit geçiren bir hastada gördüğümüz hipotiroidi tablosu geçici olup çoğunlukla tedavi gerektirmez. Bazen hipotiroidi tablosu hipotalamo-hipofizer akstaki bir patolojinin habercisi olabilir (114). Bu örnekler hipotiroidide altta yatan sebebin aydınlatılmasının önemini desteklemektedir.

Dünyada hipotiroidinin en sık nedeni şiddetli iyot eksikliği olarak bilinmektedir. İyot eksikliği olmayan bölgelerde en çok görülen neden

Hashimato tiroiditi olarak bilinen kronik otoimmün tiroidittir. Hashimato tiroiditi kadınlarda erkeklere oranla 7-8 kat daha fazla görülmektedir (114).

Hipotiroidi etiolojisinde yer alan nedenler tablo 4'te gösterilmektedir.

| <b>Tablo 4. Hipotiroidi Nedenleri</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Primer hipotiroidi</b> <ul style="list-style-type: none"><li>· Kronik otoimmün tiroidit (Hashimoto tiroiditi)</li><li>· Tiroid cerrahisi</li><li>· RAI veya boyuna radyasyon tedavisi sonrası</li><li>· Ciddi İE veya iyot fazlalığı</li><li>· Tiyonamidler, lityum, amiodaron, IF-<math>\alpha</math>, IL-2, perklorat, tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ)</li><li>· Riedel tiroiditi, fibröz tiroidit, hemokromatozis, sarkoidozis</li><li>· Postpartum tiroidit</li><li>· Sessiz (ağrısız) tiroidit</li><li>· Subakut (granülamatöz) tiroidit</li><li>· Doğumsal tiroid agenezisi, disgenezisi veya tiroid hormon sentezinde kusurlar</li></ul> |
| <b>Santral hipotiroidi (Sekonder, Tersiyer)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>· Hipofiz veya hipotalamus bölgesi tümörleri (kraniyofarinjioma vb.)</li><li>· İnflamatuvar hastalıklar (lenfositik, granülamatöz)</li><li>· İnfiltratif hastalıklar</li><li>· Hemorajik nekroz (Sheehan sendromu)</li><li>· Hipofiz veya hipotalamus cerrahi veya ışınlanması</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                       |

(Tablo 4 Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2023 Sayfa 86'dan alıntılanmıştır.)

#### **2.3.4. Hipotiroidi Klinik Bulguları**

Hipotiroidi klinik belirtileri; başlangıç yaşına, tiroid hormonu eksikliğinin süresine ve ciddiyetine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Tiroid fonksiyonunda kademeli bir kayıp olduğunda (çoğu primer hipotiroidizm vakasında olduğu gibi) hipotiroidi klinik olarak daha sessiz seyreder. Tiroidektomi veya eksojen tiroid hormonunun aniden kesilmesi gibi akut olarak gelişen durumlarda daha belirgin bulgularla seyreder. Hipotiroidinin klinik belirtileri, eşlik eden tiroid dışı hastalıkların etkisiyle de değişebilir. Ayrıca hipotiroidi, hipotalamik-hipofiz hastalığından kaynaklandığında, buna bağlı gelişen hipogonadizm ve adrenal yetmezlik gibi belirtiler hipotiroidinin

belirtilerini maskeleyebilir. Son olarak, Graves hipertiroidisinin tedavisini hipotiroidi takip ettiğinde oftalmopati ve vitiligo gibi Graves hastalığının bazı belirtileri hastanın yaşamı boyunca devam edebilir.

Tiroid hormonu eksikliğinde metabolik süreçlerde genel bir yavaşlama görülür. Hipotiroidinin yaygın semptomları arasında yorgunluk, soğuğa dayanıksızlık, kilo alma, kabızlık, cilt kuruluğu, seste değişiklik yer alır. Bradikardi, gözaltlarında ve yüzde şişme, yavaş konuşma, saç dökülmesi, solukluk, unutkanlık, konsantrasyonda azalma, depresyon, terlemede azalma, iştahsızlık, çarpıntı, sinirlilik, dilde büyüme, işitmede azalma, kas ağrıları ve kramplar, âdet düzensizlikleri daha az görülen bulgulardır. Ciddi hipotiroidili olgularda, plevral ve perikardiyal efüzyonlar tabloya eşlik edebilir (114). Hiperkolesterolemi, makrositik anemi, yüksek kreatin kinaz ve hiponatremi gibi çeşitli metabolik anormallikler görülebilir (118).

Fizik muayene bulguları guatr (özellikle iyot eksikliği veya Hashimoto tiroiditi olan hastalarda), diyastolik hipertansiyon, bradikardi ve derin tendon reflekslerinde azalmadır.

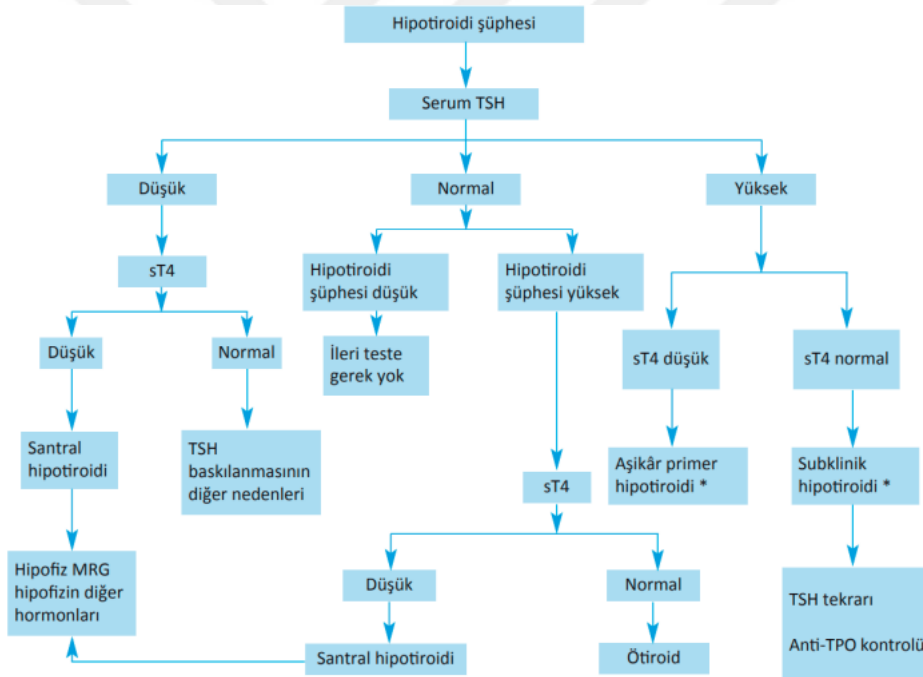
### **2.3.5. Hipotiroidi Tanısı**

Hipotiroidinin tipik klinik belirtilerinin olmaması nedeniyle hipotiroidi tanısı öncelikle laboratuvar testlerine dayanır. Primer hipotiroidi düşünülen hastalarda istenmesi gereken ilk test serum TSH düzey ölçümüdür.

Serum TSH konsantrasyonu yüksek gelirse, hipotiroidizm teşhisini koymak için TSH ölçümü serum sT4 ile birlikte tekrar istenmelidir. Tekrarlanan serum TSH değerinin hala yüksek olması ve serum serbest T4 değerinin düşük olması aşikâr hipotiroidiyi düşündürür. sT3 düzeyleri genellikle derin hipotiroidi evresine kadar normal seyreder. sT3 düzeylerinin de düşük olması derin aşikâr hipotiroidiyi destekler. Tekrarlanan serum TSH değeri yüksek ancak serum serbest T4 değeri normal aralıktaysa subklinik hipotiroidiyi düşündürür. Serum sT4 düzeyi düşüklüğü ile birlikte

serum TSH düzeyinin düşük veya sT4 düzeyinin düşük olmasına rağmen TSH düzeyinin normal olması, santral hipotiroidiyi düşündürür (114).

Antitiroid ilaçlar (ATİ) tedavisi veya hipertiroidi nedeni ile cerrahi veya radyoaktif iyot (RAI) tedavisi sonrası gelişen hipotiroidide, TSH baskılaması aylarca devam edebileceğinden, serum serbest T4 ölçümü tanı için bu periyotta daha değerli olabilir. TSH düzeyinin üçüncü kuşak IRMA (immunoradiometric assay) yöntemi ile ölçümünün özgünlük ve duyarlılığı yüksektir. Primer hipotiroidi tanısı konulduktan sonra, etiyolojik nedeni belirlemek için otoimmün kökenli düşünülen olgularda tiroid otoantikorlarından anti-TPO ölçümü önerilmektedir (114). Hipotiroidili vakalara yaklaşıma yönelik algoritma Şekil 2’de belirtilmiştir.



**Şekil 2:** Hipotiroidi Tanı Algoritması

(Şekil 2 Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2023 Sayfa 89’den alıntılanmıştır.)

### 2.3.6. Hipotiroidi Tedavisi

Hipotiroidi tedavi edilmezse ciddi morbidite ve mortalitesi olan, ileri dönemde miksödem komaya sebep olabilen ciddi bir hastalıktır. Hipotiroidi

tedavisinde tiroid hormon replasmanı yapılır ve L-tiroksin kullanılır. LT4 (L-Tiroksin) düşük maliyetli ve kolay bulunan bir ilaçtır.

Aşikâr hipotiroidi tanısı alan tüm vakalar levotiroksin replasman tedavisi almalıdır. Serum TSH düzeyi 10 mU/L ve üstünde olan bütün hastaların tedavi edilmesi önerilmektedir (114).

Tiroid replasman tedavisinin dozu hipotiroidinin süresine, ciddiyetine, hastanın yaşına, cinsiyetine, vücut ağırlığına, eşlik eden komorbiditelere bağlıdır. Tiroid fonksiyon rezervi olan hastalarda, günlük ortalama replasman ihtiyacı 1.6 µg/kg'dır (yaklaşık 75-100 µg/gün) (119). Total tiroidektomi veya RAI öyküsü olan hastalar gibi rezidü tiroid fonksiyonu olmayan hastalarda ve santral hipotiroidisi olanlarda daha yüksek dozlar (100-250 µg/gün) önerilmektedir (114).

Genç hastalarda planlanan tam dozla tedaviye başlanabilir. 60 yaş üzeri olup kardiyovasküler riski düşük olan hastalarda başlangıç dozu 50 µg/gün olmalıdır. Kardiyovasküler riski yüksek olan hastalarda başlangıç dozu 12.5-25 µg/gün olmalıdır. Tedaviye başladıktan sonra, 4-8 haftalık periyotlarla doz ayarlaması yapılarak hedeflenen TSH düzeyine ulaşılmalıdır. LT4 doz artışının 12.5-25 µg/gün olarak yapılması ve doz değiştirildikten sonra yeni ölçüm için 6-8 hafta beklenmesi uygundur. Uygun doza ulaşılan hastaların 6-12 aylık periyotlarla kontrol edilmesi ve bu kontrollerde TSH seviyesi ölçümü yapılması önerilmektedir (114).

Santral hipotiroidi hastalarında LT4 başlangıç dozu 1.6 µg/kg olarak tedaviye başlanabilir. Eşlik eden adrenal yetmezlik tablosunun olması halinde öncelikle glukokortikoid tedavisi başlanmalıdır (114).

LT4 replasman tedavisinde hedef TSH düzeyi, kardiyak riski düşük genç ve erişkin hastalarda 0.4-2.5 mIU/L olmalıdır. Yaşlılarda (≥65-70 yaş) hedef TSH 3-6 mIU/L aralığındayken, çok yaşlılarda tedavide (>80-85 yaş) 10 mIU/L'ye kadar tolerans tanınmalıdır (114).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran 50 yaş ve üzeri postmenopozal kadın katılımcılar dahil edildi. Hipotiroidi tanısı olan 212 ve hipotiroidi tanısı olmayan 510 gönüllü dahil edildi.

Çalışmamız için, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.09.2023 tarihinde 2023-07/301 karar numarasıyla onay alındı (Ek 1).

Hastalara yapılacak görüşme öncesinde detaylı bilgi verildi ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formları ile rızaları alındı.

Araştırmamızda katılımcı dışlama kriterleri; ileri evre karaciğer/böbrek yetmezliği, ciddi Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı (KOAH), aktif maligniteler (halen veya son 1 yıl içinde radyoterapi/kemoterapi alanlar), parkinson hastalığı, geçirilmiş inme (sekel bırakan), serebellar hastalıklar (ataksi vs), multiple skleroz, major depresyon, nöromusküler hastalıklar (motor nöron hastalıkları, polinöropatiler, Myastenia Gravis), major ortopedik cerrahi öyküsü (total diz/kalça protezi, amputeler vb.), yürüme için herhangi bir yardımcı cihaz kullananlar, ciddi diz, kalça ve el osteoartriti olanlar, romatolojik hastalıklar (Ankilozan Spondilit, Sistemik Lupus Eritamatozis, Romatoid Artrit), görme bozukluğu, vestibüler hastalıklar, gebelik olarak belirlendi. Bu hasta grubu çalışmaya dahil edilmedi.

Veriler toplanırken hastalara ait demografik, klinik öyküleri içeren bilgiler, kırılgenlik anketini içeren ve tarafımızca hazırlanan formda bulunan sorular, gönüllüler ile yüz yüze görüşmede soruldu ve fiziksel ölçümler gerçekleştirildi.

Çalışmadaki verilere katılımcıların cinsiyeti, yaşı, eğitim durumu, mesleği, çalışma durumu, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçları, alkol / tütün tüketimi dahil edildi. Fiziksel egzersiz durumları “hiç yapmıyorum”, “haftada 1-2 kez yarım saat veya daha fazla düzenli egzersiz yaparım”, “haftada 3-4 kez yarım saat veya daha fazla düzenli egzersiz yaparım” şeklinde üç seçenekten birisi seçilerek belirlendi.

Fiziksel ölçümlerde katılımcıların boyu, kilosu, bel çevresi, kalça çevresi ve arteriyel kan basınçları kayıt edildi. Dominant el belirlendi. Beş tekrarlı otur kalk testi (chair stand test [CST]), ve el kavrama kuvveti 3 kez tekrarlandı ve sonuçları kayıt edildi. Hastaların el kavrama kuvveti (handgrip) Takei Grip Strength Dynamometer cihazı ile ölçüldü. Hastaların supraspinatus, aşıl tendon kalınlıkları, patellar kıkırdak kalınlıkları, rektus femoris ve vastus intermedius kas kalınlıkları, dominant el tarafında, Mindrey Diagnostic Ultrasound System Model DC-7 cihazı kullanılarak ultrasonografik olarak ölçüm yapıldı ve kayıt edildi. Uyluk kas kalınlığının VKİ (Sonographic Thigh Adjustment Ratio: STAR) ile oranlama metodu kullanılarak STAR oranı normal değerin 2 standart deviasyon altında olan katılımcılar düşük kas kütleli kabul edildi. Hastaların kemik mineral yoğunluğu ölçümleri femur boynu ve lumbal bölgeden Osteosys Primus kemik mineral dansitometre cihazı ile ölçüldü, Femur boynu veya L1-2-3-4 ortalamasında T skoru -2.5 ve altında olan hastalar osteoporotik kabul edildi.

Hastaların OP’ye yönelik FRAX risk skorunun hesaplanması amacıyla menopoza yaşı, doğal veya cerrahi yoldan menopoza girme durumu, son bir yıldaki düşme sayısı, geçirilmiş kırık öyküsü, ebeveynde kalça kırığı hikayesi, sigara kullanımı, alkol tüketimi, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit öyküsü sorgulandı.

Vizüel Analog Skala (VAS) ağrı skorlaması ile supraspinatus, aşıl ve patella bölgelerindeki ağrı varlığı ve ağrının 1’den 10’a kadar şiddeti sorgulandı.

Yorgunluk, dayanıklılık, ambulasyon, hastalıklar ve kilo kaybının sorulduğu kırılgenlik (frailite) anketinde; katılımcılara son 4 haftanın ne kadar kısmında yorgun hissettikleri, 10 basamaklı merdiveni çıkmakta zorlanma durumu, 200 metre düz yolu yardım almadan yürüyebilmeleri, hipertansiyon, diyabet, KOAH, Miyokard İnfarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, anjina, astım, aritmi, inme, böbrek hastalığı, kanser hastalıklarından beşten fazlasının varlığı, son 1 yıl içerisinde %5'den fazla kilo kaybı durumları soruldu. Hastalar 0 ile 5 arası puanlama yapıldı. 0 normal, 1-2 pre-frail, 3-5 frail olarak değerlendirildi.

Araştırmamızda yer verdiğimiz tetkikler hastaların başvurularında bakılan rutin tetkikler olup çalışmamızda rutin dışı ek bir tetkik yapılmadı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza hipotiroidi tanılı 212 kadın hasta ve hipotiroidi tanısı olmayan 510 kadın kontrol dahil edildi. Hasta grubunda yaş ortalaması  $63.2 \pm 7.3$  yıl, kontrol grubunda yaş ortalaması  $59.9 \pm 6.6$  yıl olarak görüldü. Gruplar arasında yaş farkı istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.001$ ).

Gruplar arasında katılımcıların demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 5'te gösterilmiştir. Vücut kitle indeksi ortalaması hasta grupta  $32.1 \pm 5.4$  kg/m<sup>2</sup>, kontrol grubunda  $31.3 \pm 5.4$  kg/m<sup>2</sup> olarak görüldü ( $p = 0.050$ ).

Eğitim düzeyleri hasta grubun medyan 5 (5-5) ve kontrol grubunun 5 (5-8) yıl olarak görüldü ( $p = 0.103$ ). Hasta grupta egzersiz yapan kişi sayısı 25 (%14.9), kontrol grubunda egzersiz yapan kişi sayısı 75 (%19.5) olarak görüldü ( $p = 0.192$ ). Hasta grupta 29 kişi (%13.7) sigara içerken kontrol grubunda 95 kişi (%18.6) sigara içiyordu ( $p = 0.108$ ).

**Tablo 5. Katılımcıların Demografik Özellikleri (N=722)**

| Özellik                  | Hipotiroidi<br>(N=212) | Kontrol<br>(N=510) | p      |
|--------------------------|------------------------|--------------------|--------|
| Yaş (yıl)                | 63.2±7.3               | 59.9±6.6           | <0.001 |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) | 32.1±5.4               | 31.3±5.4           | 0.050  |
| Eğitim (yıl)             | 5 (5-5)                | 5 (5-8)            | 0.103  |
| Egzersiz                 | 25 (14.9)              | 75 (19.5)          | 0.192  |
| Sigara kullanımı         | 29 (13.7)              | 95 (18.6)          | 0.108  |

Veriler ortalama±SD, medyan (25-75 çeyrekler arası) veya N (%) olarak sunulmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renkle işaretlenmiştir. VKİ; vücut kitle indeksi.

Hasta grupta hipertansiyon tanısı olan 124 kişi (%58.5), tip 2 diyabetes mellitus tanısı olan 87 kişi (%41) vardı. Her iki hastalık için de hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p=0.188), (p=0.546).

Hasta grubun ortalama TSH düzeyi 2.0 mU/ml (0.9-3.5), kontrol grubunun ortalama TSH düzeyi 1.7 mU/ml (1.1-2.6) olarak görüldü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.256). Hasta grubun ortalama sT4 düzeyi 1.1 ng/dl (1.0-1.3), kontrol grubunun ortalama sT4 düzeyi 1.0 ng/dl (0.9-1.2) olarak görüldü. Gruplar arasında sT4 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0.001).

Hasta ve kontrol gruplarının patellar kıkırdak kalınlıkları incelendiğinde ortalama lateral kıkırdak kalınlığı hasta grupta 1.86±0.55 mm, kontrol grubunda 1.90±0.54 mm; ortalama intermediate kıkırdak kalınlığı hasta grupta 2.15±0.61 mm, kontrol grubunda 2.23±0.63 mm; ortalama medial kıkırdak kalınlığı hasta grupta 1.95±0.45 mm, kontrol grubunda 2.02±0.49 mm olarak görüldü. İki grup arasında kıkırdak kalınlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.213, p=0.222, p=0.193).

Hasta ve kontrol gruplarının tendon kalınlıkları incelendiğinde ortalama aşıl tendon kalınlığı hasta grupta 4.54±0.61 mm, kontrol grubunda 4.51±0.69 mm; ortalama supraspinatus tendon kalınlığı hasta grupta

5.18±0.99 mm, kontrol grubunda 5.35±1.08 mm olarak görüldü. İki grubun supraspinatus (SSP) kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken aşıl kalınlıkları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.548, p=0.046). SSP tendon yırtığı hasta grupta 42 kişide (%19.8) görülürken kontrol grubunda 75 kişide (%14.7) görüldü. Gruplar arasında SSP tendon yırtığı görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.090).

Hasta ve kontrol gruplarının KMY'leri incelendiğinde L1-L4 vertebra T skoru ortalaması hasta grupta -1.1 (-1.8-0.1), kontrol grubunda -1.0 (-2.0-0.1); femur boynu T skoru ortalaması hasta grupta -1.7 (-2.2- -1.0), kontrol grubunda -1.6 (-2.3- -1.0); femur total T skoru ortalaması hasta grupta -0.8(-1.5- -0.8), kontrol grubunda -0.8 (-1.6- -0.1) olarak görüldü. İki grup arasında KMY'leri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.385, p=0.765, p=0.643). Osteoporoz, hasta grupta 53 kişide (%25.0) görülürken kontrol grubunda 143 kişide (%28.0) görüldü. Gruplar arasında OP görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.403).

Hasta ve kontrol gruplarının sarkopeni parametreleri incelendiğinde ortalama ön uyluk kası kalınlığı hasta grupta 36.5±6.9 mm, kontrol grubunda 36.4±6.9 mm; el kavrama kuvveti ortalaması hasta grupta 21.0±4.3 kg, kontrol grubunda 21.6±4.5 kg; otur-kalk testi süre ortalaması hasta grupta 10.5±4.0 saniye, kontrol grubunda 9.8±2.9 saniye olarak görüldü. İki grubun el kavrama kuvvetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanırken ön uyluk kasları kalınlıkları ve otur-kalk testi süreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.012, p=0.781, p=0.224).

Sarkopeni, hasta grupta 35 kişide (%16.5) görülürken kontrol grubunda 59 kişide (%11.6) görüldü. Gruplar arasında sarkopeni görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.072).

Hasta ve kontrol gruplarının FRAX kırık risk skorlamaları incelendiğinde 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski (yüzde) hasta grupta 9.0 (6.1-13.0), kontrol grubunda 7.5 (5.1-12.0) olarak görüldü ve gruplar

arasında 10 yıllık majör osteoporotik kırık riski açısından anlamlı farklılık olduğu saptandı (p=0.002). Kalça kırığı riski (yüzde) hasta grupta 1.2 (0.5-2.8), kontrol grubunda 1.0 (0.4-2.7) olarak görüldü ve gruplar arasında kalça kırığı riski açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.165).

**Tablo 6. Katılımcıların Klinik Özellikleri (N=722)**

| Özellik                                 | Hipotiroidi<br>(N=212) | Kontrol<br>(N=510) | P                |
|-----------------------------------------|------------------------|--------------------|------------------|
| <b>Hipertansiyon</b>                    | 124 (58.5)             | 271 (53.1)         | 0.188            |
| <b>DM</b>                               | 87 (41.0)              | 197 (38.6)         | 0.546            |
| <b>TSH</b>                              | 2.0 (0.9-3.5)          | 1.7 (1.1-2.6)      | 0.256            |
| <b>sT4</b>                              | 1.1 (1.0-1.3)          | 1.0 (0.9-1.2))     | <b>&lt;0.001</b> |
| <b>Patellar Kıkırdak kalınlığı (mm)</b> |                        |                    |                  |
| <i>Lateral</i>                          | 1.86±0.55              | 1.90±0.54          | 0.213            |
| <i>Intermediate</i>                     | 2.15±0.61              | 2.23±0.63          | 0.222            |
| <i>Medial</i>                           | 1.95±0.45              | 2.02±0.49          | 0.193            |
| <b>Tendon kalınlığı (mm)</b>            |                        |                    |                  |
| <i>Aşil</i>                             | 4.54±0.61              | 4.51±0.69          | 0.548            |
| <i>SSP</i>                              | 5.18±0.99              | 5.35±1.08          | <b>0.046</b>     |
| <b>SSP yırtığı</b>                      | 42 (19.8)              | 75 (14.7)          | 0.090            |
| <b>KMY T skoru</b>                      |                        |                    |                  |
| <i>L1-L4 vertebra</i>                   | -1.1 (-1.8-0.1)        | -1.0 (-2.0-0.1)    | 0.385            |
| <i>Femur boyun</i>                      | -1.7 (-2.2- -1.0)      | -1.6 (-2.3- -1.0)  | 0.765            |
| <i>Femur total</i>                      | -0.8 (-1.5- -0.8)      | -0.8 (-1.6- -0.1)  | 0.654            |
| <b>Osteoporoz</b>                       | 53 (25.0)              | 143 (28.0)         | 0.403            |
| <b>Sarkopeni parametreleri</b>          |                        |                    |                  |
| <i>Ön uyluk kası kalınlığı (mm)</i>     | 36.5±6.9               | 36.4±6.9           | 0.781            |
| <i>El kavrama kuvveti (kg)</i>          | 21.0±4.3               | 21.6±4.5           | <b>0.012</b>     |
| <i>Otur-kalk testi (sn)</i>             | 10.5±4.0               | 9.8±2.9            | 0.224            |
| <b>Sarkopeni</b>                        | 35 (16.5)              | 59 (11.6)          | 0.072            |
| <b>FRAX majör osteoporotik kırık</b>    | 9.0 (6.1-13.0)         | 7.5 (5.1-12.0)     | <b>0.002</b>     |
| <b>FRAX kalça kırığı</b>                | 1.2 (0.5-2.8)          | 1.0 (0.4-2.7)      | 0.165            |

Veriler ortalama±SD, medyan (25-75 çeyrekler arası) veya N (%) olarak sunulmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı değerler koyu renkle işaretlenmiştir. DM; diyabetes mellitus, SSP; supraspinatus tendon, KMY; kemik mineral yoğunluğu, sn; saniye.

Hipotiroidi tanısı olan ve olmayan grupların laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında (Tablo 7) iki grup arasında ortalama D Vitamini, BUN, AST, LDL, Vitamin B12 düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptandı. Hasta grubun ortalama D vitamini düzeyi 22.2 ng/mL, kontrol grubunun ortalama D vitamini düzeyi 18.9 ng/mL olarak görüldü ( $p=0.005$ ). Hasta grubun ortalama BUN düzeyi 15.7 mg/dL, kontrol grubunun ortalama BUN düzeyi 14.6 mg/dL olarak görüldü ( $p=0.026$ ). Hasta grubun ortalama AST düzeyi 20.25 IU/L, kontrol grubunun ortalama AST düzeyi 21.25 IU/L olarak görüldü ( $p=0.021$ ). Hasta grubun ortalama LDL düzeyi 127.2 mg/dl, kontrol grubunun ortalama LDL düzeyi 126.2 mg/dl olarak görüldü ( $p=0.035$ ). Hasta grubun ortalama B12 düzeyi 402.2 pg/ml, kontrol grubunun ortalama B12 düzeyi 396.7 pg/ml olarak görüldü ( $p=0.010$ ).

Hasta ve kontrol grubunun ortalama hemoglobin, kreatinin, açlık kan glukozu, kalsiyum, fosfor, albümin, ALT, ALP, trigliserit, total kolesterol, HDL düzeyleri benzerdi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Hasta grubun ortalama hemoglobin düzeyi 13.8 gr/dL, kontrol grubunun ortalama hemoglobin düzeyi 13.5 gr/dL olarak görüldü ( $p=0.120$ ). Hasta grubun ortalama kreatinin düzeyi 0.74 mg/dL, kontrol grubunun ortalama kreatinin düzeyi 0.71 mg/dL olarak görüldü ( $p=0.404$ ). Hasta grubun ortalama açlık kan glukozu düzeyi 110.3 mg/ dl, kontrol grubunun ortalama açlık kan glukozu düzeyi 110.1 mg/ dl olarak görüldü ( $p=0.607$ ). Hasta grubun ortalama kalsiyum düzeyi 9.56 mg/dL, kontrol grubunun ortalama kalsiyum düzeyi 9.64 mg/dL olarak görüldü ( $p=0.251$ ). Hasta grubun ortalama fosfor düzeyi 3.56 mg/dL, kontrol grubunun ortalama fosfor düzeyi 3.45 mg/dL olarak görüldü ( $p=0.168$ ). Hasta grubun ortalama albümin düzeyi 4.12 g/dL, kontrol grubunun ortalama albümin düzeyi 4.23 g/dL olarak görüldü ( $p=0.140$ ). Hasta grubun ortalama ALT düzeyi 18.6 IU/L, kontrol grubunun ortalama ALT düzeyi 19.6 IU/L olarak görüldü ( $p=0.392$ ). Hasta grubun ortalama ALP düzeyi 83.2 IU/L, kontrol grubunun ortalama ALP düzeyi 80.03 IU/L olarak görüldü ( $p=0.218$ ). Hasta grubun ortalama

trigliserit düzeyi 155.7 mg/dL, kontrol grubunun ortalama trigliserit düzeyi 150.5 mg/dL olarak görüldü (p=0.448). Hasta grubun ortalama total kolesterol düzeyi 214.2 mg/dL, kontrol grubunun ortalama total kolesterol düzeyi 213.7 mg/dL olarak görüldü (p=0.073). Hasta grubun ortalama HDL düzeyi 57.7 mg/dL, kontrol grubunun ortalama HDL düzeyi 58.8 mg/dL olarak görüldü (p=0.325).

**Tablo 7. Hipotiroidi ve Laboratuvar Değerleri İlişkisi**

| Laboratuvar             | Hipotiriodi | Kontrol      | P            |
|-------------------------|-------------|--------------|--------------|
| <b>25 OH vitamin D</b>  | 22.2 ±14.1  | 18.9±13.3    | <b>0.005</b> |
| <b>Hemoglobin</b>       | 13.8±4.6    | 13.5±1.2     | 0.120        |
| <b>BUN</b>              | 15.7±4.9    | 14.6±5.5     | <b>0.026</b> |
| <b>Kreatinin</b>        | 0.74±0.19   | 0.71±0.16    | 0.404        |
| <b>Glukoz</b>           | 110.3±37.7  | 110.1±45.3   | 0.607        |
| <b>Kalsiyum</b>         | 9.56±0.48   | 9.64±0.48    | 0.251        |
| <b>Fosfor</b>           | 3.56±0.74   | 3.45±0.57    | 0.168        |
| <b>Albumin</b>          | 41.2±23.1   | 42.3±19.3    | 0.140        |
| <b>ALT</b>              | 18.6 ±8.4   | 19.6±10.6    | 0.392        |
| <b>AST</b>              | 20.25±7.4   | 21.25±8.9    | <b>0.021</b> |
| <b>ALP</b>              | 83.2±23.8   | 80.03±29.99  | 0.218        |
| <b>Trigliserit</b>      | 155.7±77.8  | 150.5±76.9   | 0.448        |
| <b>LDL</b>              | 127.2±43.1  | 126.2±36.3   | <b>0.035</b> |
| <b>Total Kolesterol</b> | 214.2±45.63 | 213.7±45.6   | 0.073        |
| <b>HDL</b>              | 57.7±12.46  | 58.8±12.0004 | 0.325        |
| <b>Vitamin B12</b>      | 402.2±257.5 | 396.7±234.7  | <b>0.010</b> |

Hipotiroidi alt gruplarında ve hipotiroidi olmayanlarda OP sıklığı açısından karşılaştırıldığında (Tablo 8), istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.663$ ). Tiroid fonksiyon testleri ve OP arasındaki ilişkiyi incelediğimizde hipotiroidi tanısı olmayan ve tiroid fonksiyonları normal olan 446 kişilik popülasyonda; 126 kişide (%28.3) OP saptandı, 320 kişide (%71.7) OP saptanmadı. Hipotiroidi tanısı olan ve tiroid fonksiyon testleri ötiroidiyle uyumlu olan 129 kişilik hasta grubunda 37 kişide (%28.7) OP saptandı, 92 kişide (%71.3) OP saptanmadı. Tiroid fonksiyon testleri subklinik hipotiroidi ile uyumlu olan 49 kişilik popülasyonda 11 kişide (%22.4) OP saptandı, 38 kişide (%77.6) OP saptanmadı. Tiroid fonksiyon testleri subklinik hipertiroidi ile uyumlu olan 33 kişilik popülasyonda 7 kişide (%21.2) OP saptandı, 26 kişide (%78.8) OP saptanmadı.

**Tablo 8. Tiroid Fonksiyon Testleri ve Osteoporoz İlişkisi**

|                               | <b>Osteoporoz</b> | <b>Normal</b> | <b>P</b> |
|-------------------------------|-------------------|---------------|----------|
|                               |                   |               | 0.663    |
| <b>Normal</b>                 | 126 (28.3)        | 320 (71.7)    |          |
| <b>Ötiroid</b>                | 37 (28.7)         | 92 (71.3)     |          |
| <b>Subklinik Hipotiroidi</b>  | 11 (22.4)         | 38 (77.6)     |          |
| <b>Subklinik Hipertiroidi</b> | 7 (21.2)          | 26 (78.8)     |          |

Değerler sayı (yüzde) olarak gösterilmiştir.

Hipotiroidi alt gruplarında ve hipotiroidi olmayanlarda supraspinatus yırtığı sıklığı açısından karşılaştırıldığında (Tablo 9), istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.473$ ). Tiroid fonksiyon testleri ve supraspinatus arasındaki ilişkiyi incelediğimizde hipotiroidi tanısı olmayan ve tiroid fonksiyonları normal olan 446 kişilik popülasyonda 67 kişide (%15.0) supraspinatus yırtığı saptandı, 379 kişide (%85.0) supraspinatus yırtığı saptanmadı. Hipotiroidi tanısı olan ve tiroid fonksiyon testleri ötiroidiyle

uyumlu olan 129 kişilik hasta grubunda 26 kişide (%20.2) supraspinatus yırtığı saptandı, 103 kişide (%79.8) supraspinatus yırtığı saptanmadı. Tiroid fonksiyon testleri subklinik hipotiroidi ile uyumlu olan 49 kişilik popülasyonda 6 kişide (%12.2) supraspinatus yırtığı saptandı, 43 kişide (%87.8) supraspinatus yırtığı saptanmadı. Tiroid fonksiyon testleri subklinik hipertiroidi ile uyumlu olan 33 kişilik popülasyonda 5 kişide (%15.2) supraspinatus yırtığı saptandı, 28 kişide (%84.8) supraspinatus yırtığı saptanmadı.

**Tablo 9. Tiroid Fonksiyon Testleri ve Supraspinatus Yırtığı İlişkisi**

|                               | Supraspinatus<br>Yırtığı | Normal     | P     |
|-------------------------------|--------------------------|------------|-------|
|                               |                          |            | 0.473 |
| <b>Normal</b>                 | 67 (15.0)                | 379 (85.0) |       |
| <b>Ötiroid</b>                | 26 (20.2)                | 103 (79.8) |       |
| <b>Subklinik Hipotiroidi</b>  | 6 (12.2)                 | 43 (87.8)  |       |
| <b>Subklinik Hipertiroidi</b> | 5 (15.2)                 | 28 (84.5)  |       |

Değerler sayı (yüzde) olarak gösterilmiştir.

Hipotiroidi alt gruplarında ve hipotiroidi olmayanlarda sarkopeni sıklığı açısından karşılaştırıldığında (Tablo 10), istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.383$ ). Tiroid fonksiyon testleri ve sarkopeni arasındaki ilişkiyi incelediğimizde hipotiroidi tanısı olmayan ve tiroid fonksiyonları normal olan 446 kişilik popülasyonda 51 kişide (%11.4) sarkopeni saptandı, 395 kişide (%88.6) sarkopeni saptanmadı. Hipotiroidi tanısı olan ve tiroid fonksiyon testleri ötiroidiyle uyumlu olan 129 kişilik hasta grubunda 21 kişide (%16.3) sarkopeni saptandı, 108 kişide (%83.7) sarkopeni saptanmadı. Tiroid fonksiyon testleri subklinik hipotiroidi ile uyumlu olan 49 kişilik popülasyonda 7 kişide (%14.3) sarkopeni saptandı, 42 kişide (%85.7)

sarkopeni saptanmadı. Tiroid fonksiyon testleri subklinik hipertiroidi ile uyumlu olan 33 kişilik popülasyonda 6 kişide (%18.2) OP saptandı, 27 kişide (%81.8) OP saptanmadı.

**Tablo 10. Tiroid Fonksiyon Testleri ve Sarkopeni**

|                               | <b>Sarkopenik</b> | <b>Normal</b> | <b>P</b> |
|-------------------------------|-------------------|---------------|----------|
|                               |                   |               | 0.383    |
| <b>Normal</b>                 | 51 (11.4)         | 395 (88.6)    |          |
| <b>Ötiroid</b>                | 21 (16.3)         | 108 (83.7)    |          |
| <b>Subklinik Hipotiroidi</b>  | 7 (14.3)          | 42 (85.7)     |          |
| <b>Subklinik Hipertiroidi</b> | 6 (18.2)          | 27 (81.8)     |          |

Değerler sayı (yüzde) olarak gösterilmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Osteoporoz (OP), düşük kemik kütlesi, kemik dokusunun bozulması ve kemik mikro mimarisinin bozulması ile karakterize olan; kemik kırılabilirliğinde ve kırık riskinde artışa yol açan sistemik bir kemik hastalığıdır (1). Sarkopeni iskelet kas kütesinin ve kas fonksiyonunun, yaygın ve kademeli kaybıyla seyreden ağırlıklı olarak geriatrik bir sendromdur (2). OP ve sarkopeni; düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz sonuçlara yol açabilir. Bununla birlikte osteoporoz ve sarkopeni kişinin yaşam kalitesi bozulmadan erken şekilde teşhis edilerek ve gerekli önlemler alınarak, hastalarda fiziksel performansın bozulması, fiziksel kısıtlılık, yaşlı bireylerde düşme ve kırıklar, hastane yatışları ve mortalite gibi kötü sonuçların önüne geçilebilir.

Çalışmamızda hipotiroidi ile OP ve sarkopeni arasındaki ilişkiyi inceledik. Kas-iskelet sisteminin kas, kemik, tendon ve kıkırdak gibi tüm

bileşenlerini inceleyerek bulguların tutarlı, uyumlu ve gerçekçi olmasını sağlama amacı güttük. Postmenopozal kadınlarda hipotiroidi tanısı olan hasta grup ve hipotiroidi tanısı olmayan kontrol grubunu karşılaştırdık. Postmenopozal kadın hastaları dahil etmemizin sebebi postmenopozal kadınlarda hipotiroidi OP ve sarkopeninin bu popülasyonda yaygın olması ve elde edilecek sonuçların gerçek toplum verileriyle uyumlu olmasının amaçlanmasıdır.

Hasta ve kontrol grubunu OP açısından incelediğimizde iki grubun L1-L4 vertebra, femur boynu ve femur total T skorları benzerdi. Kemik mineral yoğunlukları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca gruplar arasındaki OP görülme sıklığı hipotiroidi tanısı olan grupta %25, hipotiroidi tanısı olmayan grupta %28 olarak görüldü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda hipotiroidi ile OP arasında ilişki saptanmadı.

Hipotiroidi ile OP arasındaki ilişki konusunda literatürde henüz bir fikir birliği yoktur. Hipotiroidinin kemik mineral yoğunluğunu azalttığını gösteren çalışmalar olduğu gibi hipotiroidinin kemik mineral yoğunluğu üzerinde etkisi olmadığını gösteren çok sayıda çalışma vardır. Tsevis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (120) hipertiroidisi olan 32 kadının, hipotiroidisi olan 13 kadının ve tiroid hastalığı olmayan 143 kadının OP parametreleri incelendi ve tiroid fonksiyonları ile OP arasında anlamlı ilişki saptandı. Bu çalışmada hipotiroidinin kemik sağlığını olumsuz etkilediği görüldü. 2013 yılında Tuchendler ve Bolanowski tarafından yapılan bir prospektif çalışmada hipertiroidisi olan 38 kadının, hipotiroidisi olan 40 kadının ve tiroid hastalığı olmayan 41 kadının OP parametreleri incelendi ve hipertiroidi varlığı kemik mineral yoğunluğunu olumsuz etkilerken hipotiroidi varlığının kemik mineral yoğunluğu üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı görüldü (121). Danimarka'da Vestergaard ve Mosyle tarafından yapılan 16249 hastanın dahil edildiği ve 13 yıl takip edildiği bir takip çalışmasında hipotiroidide kırık riskinin, tanı öncesi ve sonrasında zirveye ulaşacak şekilde anlamlı derecede arttığı fakat tanıdan 5 yıl sonrasında kırık

riskinin normale döndüğü görüldü (8). Hipotiroidinin kemik mineral yoğunluğu, OP ve kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etkisinin tüm çalışmalarda bu kadar farklılık göstermesinin; OP ve hipotiroidinin oldukça geniş bir popülasyonda görülmesi ve çalışmaların bu popülasyonu tam manasıyla yansıtmak genişlikte olmamasından, hipotiroidi ve OP patofizyolojisinin ve etiyojisinde çok fazla faktörün etkili olması ve henüz bu faktörlerin bir kısmının bilinmiyor olmasından kaynaklı olabileceğini düşündük.

Çalışmamız hipotiroidi ve OP ilişkisini ele alan çalışmalar arasında en fazla katılımcı sayısına sahip kesitsel çalışmalardan biridir. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri, laboratuvar değerleri, DXA ölçümleri, tıbbi geçmişleri, fiziksel ölçüm testleri gibi birçok faktör karşılaştırmaya dahil edilmiş ve yanılma payı olabildiğince minimize edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda kas-iskelet sisteminin kemik, tendon, kıkırdak ve kas gibi tüm bileşenleri incelenmiş olup tüm bileşenlerin verdiği bulgular birbirini destekler niteliktedir.

Hasta ve kontrol grubunu sarkopeni açısından incelediğimizde hasta grupta el kavrama kuvvetinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gözlenirken ön uyluk kas kalınlığı ve otur kalk testi verileri her iki grupta benzerdi. Ayrıca sarkopeni görülme oranı hipotiroidi tanısı olan grupta %16.5 iken, kontrol grubunda %11.6 olarak görüldü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Çalışmamızda hipotiroidi ile sarkopeni arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatürde hipotiroidi ve sarkopeni ilişkisine yönelik oldukça kısıtlı sayıda çalışma vardır. Ayrıca bu konudaki mevcut çalışmalarda sarkopeniye yönelik ultrason ölçümleri, detaylı fiziksel performans testleri ve laboratuvar parametrelerine yer verilmemiştir. 2010 yılında Moon ve arkadaşlarının subklinik hipotiroidi hastalarında sarkopeni varlığını incelemeye yönelik olarak yaptığı çalışmaya 65 yaş ve üzeri popülasyondan 638 ötiroid, 136 subklinik hipotiroidisi olan ve 23 aşikâr hipotiroidisi olan toplam 1118 katılımcı dahil edilmiş ve subklinik hipotiroidizmlı kadınlarda apendiküler iskelet kası kütlesinin boyun karesine

oranına göre tanımlanan sarkopeni prevalansı daha yüksek olmasına rağmen, kas kütlesi, gücü veya kalitesi erkeklerde veya kadınlarda tiroid durumuna göre farklılık göstermediği gözlenmiştir. Ayrıca DXA veya BT ile ölçülen kas kütlesi, ötiroid kişiler ile subklinik hipotiroidi hastaları arasında erkek veya kadında farklılık göstermemiştir. Kas kütlesi, aşikâr hipotiroidi hastalarında ötiroid durumdaki bireylere ve subklinik hipotiroidi hastalarına göre daha düşük olma eğiliminde görülmüş, ancak yazarlar tarafından bu farklar aşikâr hipotiroidi tanılı katılımcı sayısının az olmasından dolayı anlamlı olarak kabul edilmemiştir (10). Çalışmamız bildiğimiz kadarıyla literatürde aşikâr hipotiroidi ve sarkopeni ilişkisini kapsamlı olarak inceleyen tek çalışmadır. Ayrıca bu konuda sarkopeniye yönelik güncel kılavuzların referans alınarak ölçümlerin yapıldığı tek çalışma olma hüviyeti taşımaktadır (84). Ayrıca çalışmamızda hipotiroidi tanısı olan hasta grupla hipotiroidi tanısı olmayan kontrol grubu arasında femur boynu, femur total, L1-L4 vertebra T skorları; patellar kıkırdak kalınlıkları; aşıl tendon kalınlıkları ve SSP tendon yırtığı görülme sıklığı gibi kas-iskelet sisteminin diğer bileşenlerinin anlamlı farklılık göstermemesi de hipotiroidi hastalığının sarkopeniyle ilişkili olmamasını desteklemektedir. Çünkü kas-iskelet sisteminin bileşenlerinin bir bütün teşkil ettiği gibi sarkopeni ve OP bir bütündür ve güncel çalışmalarda osteosarkopeni kavramı oldukça sık bir şekilde kullanılmaktadır (122).

Toplumda yaşlanmayla birlikte serum tiroid hormon konsantrasyonu azalır ve hipotiroidi görülme sıklığı artar (123). Bununla birlikte tip 2b liflerinde azalma ve tip 1 lif profiline değişikliklere bağlı olarak yaşlı popülasyonda sarkopeni sıklığı da artar (124). Yaşlı popülasyonda bu iki durumun birlikte artması ‘hipotiroidi ile sarkopeni arasında bir ilişki var mıdır’ sorusunu akıllara getirmektedir. Ancak bu soru bir yanılgı olma ihtimali taşımaktadır. Çalışmamızda bu yanılgı ihtimalini ortadan kaldırmak için postmenopozal kadın popülasyonu tercih ettik. Çünkü hipotiroidi tanısı olan popülasyonu toplumla kıyasladığımızda bu popülasyonda sarkopeni görülme ihtimali topluma göre muhtemelen daha yüksek olabilir. Ya da sarkopeni tanısı olan popülasyonu toplumla kıyasladığımızda bu

popülasyonda hipotiroidi görülme ihtimali topluma göre muhtemelen daha yüksek olabilir. Ayrıca erkek popülasyonu dahil ettiğinizde kadınlardaki menopoza sonrası döneminde getirdiği hipotiroidi ve sarkopeni artışı bu kıyaslamayı zorlaştırabilir. Biz hasta ve kontrol grubunu postmenopozal kadın popülasyondan seçerek bu yanılsamayı ortadan kaldırdık. Çalışmamızda ulaştığımız hipotiroidi ile sarkopeni arasında anlamlı ilişki bulunmadığı sonucu bu sayede daha güçlü bir sonuç haline geldi.

Kalsiyum, D vitamini ve fosfor gibi bazı besinlerin kemik yapısı ve metabolizması üzerinde etkili oldukları bilinmektedir (125). Özellikle kalsiyum ve D vitamini OP'nin tedavisinde ve önlenmesinde önemli bir yere sahip moleküllerdir (126). Bu moleküllerin kandaki düzeyleri kas ve kemik hastalıkları açısından önemli birer göstergedir fakat tanı koydurucu değildir. Çalışmamızda hipotiroidi tanısı olan grupla kontrol grubunu OP ve sarkopeni açısından karşılaştırırken yaptığımız karşılaştırmayı daha güçlü verilerle desteklemek adına bu grupların detaylı laboratuvar değerleri karşılaştırmasını yaptık. Yaptığımız karşılaştırmada hasta grubunun ortalama kalsiyum, fosfor, albumin düzeyleri kontrol grubuyla benzerdi. Bu laboratuvar değerlerinin her iki grupta benzer çıkması gruplar arasında OP ve sarkopeni açısından anlamlı farklılık görülmemesini destekler niteliktedir. Hipotiroidi tanısı olan grubun ortalama D vitamini düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek çıkması yine hipotiroidi tanısı olanlarda kas-iskelet sistemi hastalıklarının daha fazla görülmediğini destekleyen bir gösterge olabilir. Ancak bu sonuç düşük D vitamini düzeyinin hipotiroidi ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalarla uyuşmamaktadır (127). Uyumsuz gibi görünen bu sonucun hipotiroidi tanısı olan hastaların daha çok hastane başvurusu yapmak zorunda olmaları ve bu başvurularında D vitamini düzeylerinin kontrol edilerek takviyesinin başlanmış olması ihtimaline bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamıza katılan ve elimizde tiroid fonksiyon testlerinin sonuçları bulunan 657 katılımcının tiroid fonksiyon testlerine göre alt gruplandırma yaptık ve bu alt gruplarla OP arasındaki ilişkiyi inceledik. Hipotiroidi tanısı

olmayan ve tiroid fonksiyonları normal olan popülasyonda OP görülme oranı %28.3'tü. Hipotiroidi tanısı olan hasta grubunda OP görülme oranları tiroid fonksiyon testleri ötiroidiyle uyumlu olan popülasyonda %28.7 olarak görüldü. Tiroid fonksiyon testleri subklinik hipotiroidi ile uyumlu olan popülasyonda %22.4, tiroid fonksiyon testleri subklinik hipertiroidi ile uyumlu olan popülasyonda %21.2 olarak görüldü. Alt gruplar arasında OP görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık görülmedi. Tiroid fonksiyon testleri ve supraspinatus arasındaki ilişkiyi incelediğimiz alt gruplandırmada da alt gruplar arasında supraspinatus yırtığı görülme sıklığı açısından anlamlı farklılık görülmemesi OP'ye yönelik bulgularımızı güçlendirmektedir. Literatürde bu konuda yapılmış olan çalışmalar genellikle bulduğumuz bu sonuçlarla benzer sonuçlar göstermektedir. 2023 yılında Stephanus AD ve arkadaşlarının yaptığı ve 864 katılımcının dahil edildiği bir prospektif çalışmada (128) subklinik hipotiroidizmin, 50 yaş ve üzeri bireylerde dört yıllık takip süresi boyunca femoral osteopeni veya OP ile ilişkili olmadığı görüldü. K Lee ve arkadaşlarının yaptığı ve 25510 sağlıklı Koreli katılımcının dahil edildiği bir kesitsel çalışmada subklinik hipotiroidizm veya subklinik hipertiroidizm ile lomber omurga ve femurdaki BMD arasında belirgin bir ilişki bulunamadı. Subklinik hipotiroidizm, postmenopozal kadınlarda daha düşük OP riskiyle bağımsız olarak ilişkilendirildi (9). 2020 yılında Hongling, Zhu ve arkadaşlarının yaptığı, 17 prospektif kohort belirlendi ve 313557 kişinin dahil edildiği bir meta-analizde subklinik hipertiroidinin kalça kırığı, omurga kırığı ve omurga dışı kırık riskinin artmasıyla ilişkili olduğunu görüldü. Bununla birlikte, subklinik hipotiroidinin herhangi bir kırık riski ile anlamlı bir ilişkisi yoktu. Subklinik hipertiroidi kadınlarda daha düşük distal önkol KMY ve hem erkeklerde hem de kadınlarda daha düşük ultra distal önkol KMY ile ilişkiliyken, subklinik hipotiroidi kadınlarda daha yüksek femur boynu KMY ile ilişkiliydi (129). Çağlar Keskin ve arkadaşlarının yaptığı ve 300 postmenopozal kadının dahil edildiği retrospektif bir çalışmada katılımcılar ötiroid, subklinik hipertiroidi ve subklinik hipotiroidi olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Ötiroid grubu da normal TSH'si yüksek ve normal TSH'si düşük olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Subklinik tiroid

fonksiyon bozukluğu, subklinik hipertiroidizm ve subklinik hipotiroidizm olarak tanımlandı.

Subklinik hipotiroidili ve subklinik hipertiroidili olgularda vertebral (L1-4) ve femoral kemik mineral yoğunluğu açısından ötiroid gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Ötiroid popülasyonda TSH düzeyi yüksek-normal ve düşük-normal olan alt gruplar arasında OP sıklığı, vertebral (L1-4) ve femoral KMY'leri benzerdi (130). Çalışmamızda ulaştığımız; aşikâr ve subklinik hipotiroidinin OP riskini arttırmadığı sonucunu literatürde yer alan tüm bu çalışmalar desteklemektedir. Ancak subklinik hipertiroidi ile ilgili bulguların diğer çalışmalarla farklılık göstermesi çalışmamızdaki subklinik hipertiroidi durumunda olan olgu sayısının azlığına ve bu olguların içerisinde levotiroksin kullanımına bağlı ekzojen subklinik hipertiroidi olgularının yer almasına bağlı olabilir.

Çalışmamızda tiroid fonksiyon testlerine göre alt gruplandırma yaptığımız 657 katılımcıda bu alt gruplarla sarkopeni arasındaki ilişkiyi inceledik. Hipotiroidi tanısı olmayan ve tiroid fonksiyonları normal olan popülasyonda sarkopeni görülme oranı %11.4'tü. Hipotiroidi tanısı olan hasta grubunda sarkopeni görülme oranları tiroid fonksiyon testleri ötiroidiyle uyumlu olan popülasyonda %16.3'tü. Tiroid fonksiyon testleri subklinik hipotiroidi ile uyumlu olan popülasyonda %14.3, tiroid fonksiyon testleri subklinik hipertiroidi ile uyumlu olan popülasyonda %18.2 olarak görüldü. Alt gruplar arasında sarkopeni görülme sıklığı açısından anlamlı bir farklılık görülmedi. Bu konuda literatürde oldukça kısıtlı sayıda çalışma yer almaktadır ve çalışmamızla benzer sonuçlar görülmüştür. Moon MK. ve arkadaşlarının yaptığı bir kesitsel çalışmada 65 yaş ve üzeri 1118 kişilik bir popülasyonda 638 ötiroidik katılımcı (280 erkek ve 358 kadın), 136 subklinik hipotiroidili katılımcı (61 erkek ve 75 kadın) ve 23 aşikâr hipotiroidili katılımcı (7 erkek ve 16 kadın) incelenmiştir. Bu çalışmada sarkopeni prevalansı ötiroidik, subklinik hipotiroidili ve aşikâr hipotiroidili erkekler arasında farklılık göstermedi. Subklinik hipotiroidizmli kadınlarda apendiküler iskelet kası kütlelerinin boyun karesine oranına göre tanımlanan

sarkopeni prevalansı daha yüksek olmasına rağmen, kas kütlesi, gücü veya kalitesi erkeklerde veya kadınlarda tiroid durumuna göre farklılık göstermedi (10). Sheng Y. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 94 yaşlı Çinli ötiroid bireyin (73 erkek, 21 kadın) serbest T3, serbest T4 ve TSH konsantrasyonları ile apendiküler iskelet kası kütleleri ve fiziksel performansları incelenmiş ve tiroid hormon konsantrasyonlarıyla sarkopeni arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçlamışlar. sT4 veya TSH ile sarkopeni parametreleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (11). Çalışmamızda bulduğumuz tiroid fonksiyon testlerine göre yapılan alt gruplandırma ile sarkopeni arasında anlamlı bir ilişki bulunmaması sonucu bu iki çalışma tarafından da desteklenmektedir. Fakat çalışmamız aşikâr hipotiroidili bireylerin de dahil edildiği bir çalışma olması ve sarkopeniyi ultrason, otur-kalk testi, el kavrama kuvveti testi gibi birçok parametreyi incelemesi ve kas ölçümlerine ek olarak kemik, tendon ve kıkırdak doku ölçümlerine de yer vermesi bakımından diğer çalışmalardan ayrılmaktadır.

## 6. SONUÇ

Nüfusun giderek yaşlanmasıyla birlikte OP, SSP yırtığı ve sarkopeninin prevalansı da giderek artmaktadır. Bununla birlikte hipotiroidi de yaşlı popülasyonda sık görülen önemli bir hastalıktır.

Çalışmamızda hipotiroidi tanısı olan hastalarda kontrol grubuna göre sarkopeni ve OP görülme sıklığında bir artış görülmemiştir. Ayrıca her iki grubun ortalama patellar kıkırdak kalınlıkları, aşil tendon kalınlıkları, femur boyun, femur total ve L1-L4 kemik mineral yoğunlukları, ön uyluk kası kalınlıkları, otur-kalk testi süreleri ve FRAX kalça kırığı risk skorları benzer olarak görülmüştür. Hipotiroidili grubun ortalama SSP tendon kalınlığı ve el kavrama kuvveti anlamlı olarak daha düşük görülürken FRAX majör OP kırık riski artmıştır. Bu farklılıkların hipotiroidili grubun yaş ortalamasının daha fazla olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Ayrıca tiroid fonksiyonlarına göre yapılan alt gruplandırmada normal, subklinik hipotiroidili, ötiroidik ve subklinik hipertiroidili gruplar arasında sarkopeni, OP ve SSP yırtığı açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamız literatürde hipotiroidi ile OP ve sarkopeni ilişkisinin birlikte incelendiği tek çalışma olma özelliği taşımaktadır. Ayrıca kas, kemik, kırık ve tendonunun incelemelerimize dahil edilmesi çalışmamızdaki bulguları daha güçlü ve anlamlı hale getirmiştir.

Tek merkezli olması ve hastaların tiroid replasman tedavilerinin düzenli olarak yapılıyor olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

Çalışmamız takip altındaki hipotiroidinin kas-iskelet sistemi üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermektedir. Bu anlamda çalışmamızın literatüre ciddi katkılar sağlayacağına inanıyoruz. Bununla birlikte bu önemli konunun daha geniş katılımcı sayısı ve daha fazla takip süresiyle araştırıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Cosman F, de Beur S J, LeBoff M S, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359–2381.
2. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging*. 2010;5:217.
3. Senior HE, Henwood TR, Beller EM, Mitchell GK, Keogh JWLL. Prevalence and risk factors of sarcopenia among adults living in nursing homes. *Maturitas*. 2015;82:418–423.
4. Tuzun S, Eskiurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int*. 2012;23:949–55.
5. Simsek H, Meseri R, Sahin S, Kilavuz A, Bicakli DH, Uyar M et al. Prevalence of sarcopenia and related factors in community-dwelling elderly individuals. *Saudi Med J*. 2019;40(6):568.
6. Purcell SA, MacKenzie M, Barbosa-Silva TG, Dionne IJ, Ghosh S, Olobatuyi OV, vd. Sarcopenia prevalence using different definitions in older community-dwelling Canadians. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(7):783-90.
7. Mosekilde L, Melsen F. Morphometric and dynamic studies of bone changes in hypothyroidism. *Acta Pathol Microbiol Scand A*. 1978;86(1):56-62.
8. Vestergaard P, Mosekilde L. Fractures in patients with hyperthyroidism and hypothyroidism: a nationwide follow-up study in 16,249 patients. *Thyroid*. 2002;12(5):411-9.
9. Lee K, Lim S, Park H, Woo HY, Chang Y, Sung E, et al. Subclinical thyroid dysfunction, bone mineral density, and osteoporosis in a middle-aged Korean population. *Osteoporos Int*. 2020; 31: 547-55.
10. Moon MK, Lee YJ, Choi SH, Lim S, Yang EJ, Lim JY, et al. (2010). Subclinical hypothyroidism has little influences on muscle mass or strength in elderly people. *J. Korean Med. Sci*. 25, 1176–1181.

11. Sheng Y, Ma D, Zhou Q, Wang L, Sun M, Wang S et al. Association of thyroid function with sarcopenia in elderly Chinese euthyroid subjects. *Aging Clin Exp Res*. 2019 Aug;31(8):1113-1120.
12. Eryavuz Saridogan M. Osteoporozun tanimi ve siniflandirmasi. Gökçe Kutsal Y (Ed). Osteoporoz. Modern Tıp Seminerleri Dizisi. 19. Ankara, Güneş Kitabevi; 2001. s.1-5.
13. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of scientific advisors, Int Osteoporosis Foundation *Osteoporos Int* 1999; 11:192-202.
14. Kanis JA, Oden A, Johnell O et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int* 2007;18:1033-46.
15. Cooper C, Campion G, Melton LJ., 3rd Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int*. 1992;2:285-9.
16. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone*. 2006;38(Suppl 1):S4-9.
17. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract*. 2010;16(Suppl 3):1-37.
18. Szulc P. The role of bone turnover markers in monitoring treatment in postmenopausal osteoporosis *Clinical Biochemistry* 2012; 10.1016/j.clinbiochem. 2012.01.022
19. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği, Osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu, 2022 [İnternet]. <http://temd.org.tr/Kilavuzlar> (Erişim Tarihi: 07/10/2023)
20. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011;22(2):391-420.
21. Gökçe Kutsal Y. Osteoporoz. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y (Ed). Fiziksel tıp ve rehabilitasyon. Ankara, Güneş Kitabevi; 2000. s.1872-93.

22. Ketenci A. Türkiye’de Vertebral Osteoporozun Sıklığı ve Risk Faktörleri, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, İstanbul, 1992, 1-64.
23. Öncel S. Senil osteoporoz. Eryavuz Saridoğan M. Gökçe Kutsal Y(Ed). Osteoporoz tanı ve tedavi klavuzu. 1. Baskı İstanbul, Deamed Medikal Yayıncılık; 2005. s. 71-78.
24. Kargın, Nisa Çetin, and Kamile Marakoğlu. Osteoporoza Genel Yaklaşım. Euras J Fam Med 5.3 (2016): 95-102.
25. Yılmaz C. Osteoporozun Etiyogenezi Aktüel Tıp Dergisi, 1997; Cilt 2 sayı B:451-459.
26. Khosla, Sundeep, B. Lawrence Riggs. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis." Endocrinology and Metabolism Clinics 34.4 (2005): 1015-1030.
27. Melton LJ, Chrischilles EA, Lane AW, Riggs BL: Perspective: how many women have osteoporosis? J Bone Miner Res 1992;7:1005– 1010
28. O’Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ: The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European vertebral osteoporosis study. J Bone Miner Res 1996;11:1010–1018.
29. Jackson SA, Tenenhouse A, Robertson L: Vertebral fracture definition from population-based data: preliminary results from the Canadian multicenter osteoporosis study. Osteoporos Int 2000;11:680–687
30. Arasil T. Günümüzde osteoporoz. Gökçe Kutsal Y (Ed). Osteoporoz cep kitabı. Ankara. Güneş Kitapevi; 2005. s. 1-8.
31. Curtis EM, van der Velde R, Moon RJ et al. Epidemiology of fractures in the United Kingdom 1988- 2012: variation with age, sex, geography, ethnicity and socioeconomic status. Bone 2016;87:19–26.
32. Dizdaroğlu F. Şişmanlık ve Osteoporoz, Sendrom Tıp Dergisi, İstanbul, 1993;5(9), 25-30.
33. De Laet C, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2005;16:1330–8.
34. Dequeker J, Nijs J, Verstraeten A, Geusens P, Gevers G. Genetic determinants of bone mineral content at the spine and radius: a twin study. Bone 1987;8:207–9.

35. Fox KM, Cummings SR, Powell-Threets K, Stone K. Family history and risk of osteoporotic fracture. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Osteoporos Int.* 1998;8:557–62.
36. Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, Wollan P, Gelzcer R, Mullan BP et al. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *SIMFER Rehabilitation treatment guidelines in postmenopausal and senile osteoporosis. Bone.* 2002;(6):836-841
37. Oral A, Küçükdeveci AA, Varela E, Ilieva EM, Valero R, Berteanu M, Christodoulou N. Osteoporosis. The role of physical and rehabilitation medicine physicians. The European perspective based on the best evidence. A paper by the UEMS- PRM Section Professional Practice Committee. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2013 Aug;49(4):565-77.
38. Yavuz D., Akalın A. Alish M. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Dergisi.* 2017;12;s:40.
39. Alfven T. Low-level cadmium exposure, renal and bone effects the oscar study. *BioMetals* 2004;17: 505-509.
40. Forsen L, Kjeii Bjartveit, Edna H, Meyer H. Ex-Smokers and Risk of Hip Fracture. *Am J Public Health* 1998;88:1481-1483.
41. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16:155–62.
42. Hernandez-Avila M. Caffeine, moderate alcohol intake and risk of fractures of the hip and forearm in middle aged women. *Am J Clin Nut* 1991;54:157—163.
43. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 2005;16:737–42.
44. Department of Health. Nutrition and Bone Health: With Particular Reference to Calcium and Vitamin D. Report of the Subgroup on Bone Health, Working Group on the Nutritional Status of the Population of the Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy. Report on Health and Social Subjects. Number 49. London: The Stationery Office, 1998.
45. Lin JT, Lane JM. Osteoporosis. A Review. *Clin Orthop Rel Res* 2004;425: 126-134.

46. VVhiting SJ, Böyle JL, Thompson A, M irwald RL, Faulkner RA: Dietary protein, phosphorus and potassi- um are beneficial to bone mineral density in adult men consuming adequate dietary calcium. *Journal of the American College of Nutrition* 2002;21: 402-409.
47. Parhami F: Possible role of oxidized lipids in osteo- porosis: could hyperlipidemia be a risk factor? *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2003;68:373-378.
48. Lunt M, Masaryk P. The effects of lifestyle, dietary intake, and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: The EVOS study. *Osteoporos Int* 2001;12:688—698.
49. Kanis J, Johnell O, Gullberg B, et al. Risk factors for hip fracture in men from southern Europe: the MEDOS study. *Mediterranean Osteoporosis Study*. *Osteoporosis International* 1999; 9(1): 45–54.
50. Dawson B, Harris SS, Krall EA. A controlled calcium and vitamin D supplementation trial in men and women age 65 years and older. *N Engl J Med* 1997;337:670—676.
51. American Society for Bone and Mineral Research. *Primer of the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. In: Favus M, ed. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
52. Prentice A. Diet, nutrition and the prevention of osteoporosis. *Public Health Nutr*. 2004 Feb;7(1A):227-43.
53. Abelow BJ, Holford TR, Insogna KL. Cross-cultural association between dietary animal protein and hip fracture: a hypothesis. *Calcified Tissue International* 1992; 50:14–8.
54. Mowe M, Bohmer T, Kindt E. Reduced nutritional status in an elderly population (70 year) is probable before disease and possibly contributes to the development of disease. *American Journal of Clinical Nutrition* 1994; 59: 317–24.
55. Schurch MA, Rizzoli R, Slosman D, Vadas L, Vergnaud P, Bonjour JP. Protein supplements increase serum insulinlike growth factor-1 levels and attenuate proximal femur bone loss in patients with recent hip fracture. *Annals of Internal Medicine* 1998; 128: 801–9.
56. Booth SL. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women. *Ann J Clin Nut* 2000;71:1201-1208.

57. Demirel G, Karakoç Kumsar A, Taşkın Yılmaz F. 2015. Tuz tüketimi, kemik sağlığı ve osteoporoz.
58. Kanis JA, Stevenson M, McCloskey EV, Davis S, Lloyd-Jones M. Glucocorticoid-induced osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess.* 2007;11:1–231.
59. Ozdemir O, Topal G, Kayaalp SO. Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar. In: Kayaalp SO (Ed). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. 12. baskı. Ankara: Pelikan Kitabevi; 2009. p. 1361-76.
60. Dormuth CR, Carney R, Carleton B, Bassett K, Wright JM. Thiazolidinediones and fractures in men and women. *Arch Intern Med* 2009;169:1395-402.
61. Pack A. Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure* 2008;17:181-6.
62. Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC, Schousboe JT, Ensrud KE; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Arch Intern Med* 2008;168:735-40.
63. Eisman J. Relevance of pregnancy and lactation to osteoporosis. *Lancet* 1998;352:504-5.
64. Akyüz G, Bayındır Ö. Gebelik ile ilişkili osteoporoz. *Derleme. Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2013;59:145-50.
65. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005;16(2):S3-S7
66. AACE Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Practice* 2010; 16(Suppl 3): 1-37.
67. Guyatt GH, Cranney A, Griffith L, Walter S, Krolicki N, Favus M, Rosen C. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis and the relationship between bone density and fractures. *Endocrine Rev* 2002, 23(4):570- 78.
68. Siminoski K, Warshawski RS, Jen H, Lee K. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006;17: 290-296.

69. Papaioannou P, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S et al. for the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada. CMAJ 2010 ;182(17).
70. Sindel Dilşad, Gülşah Gula. "Osteoporozda Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi." Turkish Journal of Osteoporosis/Turk Osteoporoz Dergisi 21.1 (2015).
71. International Society for Clinical Densitometry. 2013 ISCD Official Positions - Adult. [www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/](http://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult/) (Accessed on November 14, 2013).
72. Kışlak P, Genç F. (2019). Osteoporoz ve Tedavisi . Lectio Scientific , 3 (1) , 1-18 . Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/lectiosc/issue/47028/591050>
73. Akkaya F., Beslenmenin Osteoporozdan Korunma ve Tedavi ile İlişkisi. Yüksek Lisans Tezi, Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Besin Hijyeni ve Teknolojisi Ana Bilim Dalı. Konya. 2006;s: 21.
74. Bonjour JP, Ammann P, Rizzoli R. Importance of Preclinical Studies in the Development of Drugs for Treatment of Osteoporosis: a review related to the 1998 WHO guidelines. Osteoporosis International. 1999;9(5);s:379-393.
75. Ataolu MB. Osteoporoz Tedavisinin Etkinliğinin Değerlendirilmesinde Kemik Yıkım Ürünleri ve Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümünün Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Anabilim Dalı. Ankara. 2009;s:19-22.
76. Hejnova M, Palicka V, et al. Effects of alendronate and calcitonin on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women. An observational study. Pharm World Sci. Jun. 2005;27:0-149.
77. Tanakol R. Fizyopatolojik Etmenler, Osteoporozda Kemik Kalitesi, Ed: Kutsal Y.G., 1. Baskı, Güneş Tıp Kitabevi. Ankara. 2004;s:3-70.
78. Engelke K, Nagase S, Fuerst T, Small M, Kuwayama T, Deacon S, et al. The effect of the cathepsin K inhibitor ONO-5334 on trabecular and cortical bone in postmenopausal osteoporosis: The OCEAN study. J Bone Miner Res 2013.
79. Rosenberg I.H. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. J. Nutr. 1997;127:990S-991S.

80. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of Sarcopenia among the Elderly in New Mexico. *American Journal of Epidemiology*. 1998;147(8):755-63
81. Reiss J, Iglseder B, Alzner R, Mayr-Pirker B, Pirich C, Kässmann H et al. Consequences of applying the new EWGSOP2 guideline instead of the former EWGSOP guideline for sarcopenia case finding in older patients. *Age Ageing*. 2019 Sep 1;48(5):719-724. doi: 10.1093/ageing/afz035. PMID: 31112221.
82. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of 89 the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.
83. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.
84. Kara M, Kaymak B, Frontera W, Ata AM, Ricci V, Ekiz T, et al. Diagnosing sarcopenia: Functional perspectives and a new algorithm from the ISarcoPRM. *J Rehabil Med*. 2021 Jun 21;53(6):jrm00209.
85. Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology*. 2008;9(4):213–28.
86. Jørgensen JO, Rubeck KZ, Nielsen TS, Clasen BF, Vendelboe M, Hafstrøm TK, et al. Effects of GH in human muscle and fat. *Pediatr Nephrol*. 2010 Apr;25(4):705-9.
87. Cohen S, Nathan JA, Goldberg AL. Muscle wasting in disease: molecular mechanisms and promising therapies. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(1):58-74.
88. Cabello-Verrugio C, Morales MG, Rivera JC, Cabrera D, Simon F. Renin-angiotensin system: an old player with novel functions in skeletal muscle. *Med Res Rev*. 2015;35(3):437-63.
89. Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N, Tanigawa T, Yukutake T, Kayama H, et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling Japanese older adults. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(12):911-5.
90. Legrand D, Vaes B, Matheï C, Swine C, Degryse JM. The prevalence of sarcopenia in very old individuals according to the European consensus definition: insights from the BELFRAIL study. *Age Ageing*. 2013;42(6):727-34.

91. Patel HP, Syddall HE, Jameson K, Robinson S, Denison H, Roberts HC, et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). *Age and ageing*. 2013;42(3):378–84.
92. Purcell SA, MacKenzie M, Barbosa-Silva TG, Dionne IJ, Ghosh S, Olobatuyi OV, et al. Sarcopenia prevalence using different definitions in older community-dwelling Canadians. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(7):783-90.
93. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(4):249-56.
94. Abate M, Di Iorio A, Di Renzo D, Paganelli R, Saggini R, Abate G. Frailty in the elderly: the physical dimension. *Europa medicophysica*. 2007;43(3):407–15.
95. Marcell TJ. Sarcopenia: causes, consequences, and preventions. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2003;58(10):M911–6.
96. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(3):300-7.
97. Chen LK, Liu LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Bahyah KS, et al. Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(2):95-101.
98. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, Cawthon PM, McLean RR, Harris TB, vd. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol Ser Biomed Sci Med Sci*. 2014;69(5):547-58.
99. Liu X, Hou L, Zhao W, Xia X, Hu F, Zhang G, vd. The Comparison of Sarcopenia Diagnostic Criteria using AWGS 2019 with the Other Five Criteria in West China. *Gerontology*. 2021;67(4):386-96.

- 100.Kara M, Kaymak B, Ata AM, Özkal Ö, Kara Ö, Baki A, et al. STAR—Sonographic Thigh Adjustment Ratio: A Golden Formula for the Diagnosis of Sarcopenia. *Am J Phys Med Rehabil*. Ekim 2020;99(10):902-8.
- 101.Savaş, S. (2015). Sarkopeniden korunma. *Ege Tıp Dergisi*, 54.
- 102.Vandewoude M, Bautmans I. Sarcopenia: Is it preventable? In: Cruz-Jentoft AJ, Morley JE (eds.). *Sarcopenia*. Wiley-Blackwell. 2012; 392-407.
- 103.Yarasheski KE. Exercise, aging, and muscle protein metabolism. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2003;58(10):M918–22.
- 104.Roth SM, Ferrell RF, Hurley BF. Strength training for the prevention and treatment of sarcopenia. *The journal of nutrition, health & aging*. 2000;4(3):143–55.
- 105.Zengin A, Jarjou LM, Prentice A, Cooper C, Ebeling PR, Ward KA. The prevalence of sarcopenia and relationships between muscle and bone in ageing West-African Gambian men and women. *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle*. 2018;9:920–928.
- 106.Phillips SM, Chevalier S, Leidy HJ. (2016). Protein “requirements” beyond the RDA: implications for optimizing health. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;9:1-8.
- 107.Pennings B, Boirie Y, Senden JMG, Gijsen AP, Kuipers H, Van Loon LJC. Whey protein stimulates postprandial muscle protein accretion more effectively than do casein and casein hydrolysate in older men. *Am. J. Clin. Nutr*. 2011;93:997–1005.
- 108.Sato Y., Iwamoto J., Kanoko T., Satoh K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: A randomized controlled trial. *Cerebrovasc. Dis*. 2005;20:187–192.
- 109.Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The effects of vitamin d on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014;99:4336–4345. doi: 10.1210/jc.2014-1742.
- 110.Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenia and age-related endocrine function. *International journal of endocrinology*. 2012;2012:127362.

111. Ata AM, Kara M, Ekiz T, Kara Ö, Culha MA, Ricci V et al. Reassessing sarcopenia in hypertension: STAR and ACE inhibitors excel. *International Journal of Clinical Practice*, 2021;75.3: e13800.,
112. Kara M, Kara Ö, Ceran Y, Kaymak B, Kaya TC, Çıtır BN et al. SARcopenia assessment in hypertension: the SARA study. *American journal of physical medicine & rehabilitation*, 2023;102(2), 130-136.
113. Dişçigil G, Sökmen ÜN. Yaşlılıkta sarkopeni. *J Turk Fam Physician*. 15 Haziran 2017;8(2):49-54.
114. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği. Tiroid Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2023 [İnternet]. <http://temd.org.tr/Kilavuzlar> (Erişim Tarihi: 07/10/2023)
115. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1977 Dec;7(6):481-93.
116. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Jul;43(1):55-68.
117. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):489-99.
118. McDermott MT. In the clinic. Hypothyroidism. *Ann Intern Med*. 2009 Dec 1;151(11):ITC61.
119. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism. *Thyroid* 2014;24(12):1670-751.
120. Tsevis K, Trakakis E, Pergialiotis V, Alhazidou E, Peppas M, Chrelias C et al. The influence of thyroid disorders on bone density and biochemical markers of bone metabolism. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig*. 2018, 35, 1–7.
121. Tuchendler D, Bolanowski, M. Assessment of bone metabolism in premenopausal females with hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endokrynol. Pol*. 2013, 64, 40–44.

- 122.Reginster JY, Beaudart C, Buckinx F, Bruyère O. Osteoporosis and sarcopenia: two diseases or one? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19:31-6.
- 123.da Costa VM, Moreira DG, Rosenthal D. Thyroid function and aging: gender-related differences. *J Endocrinol.* 2001 Oct;171(1):193-8.
- 124.Nilwik R, Snijders T, Leenders M, Groen BB, van Kranenburg J, Verdijk LB et al. The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size. *Exp Gerontol.* 2013 May;48(5):492-8.
- 125.Rizzoli R, Biver E, Brennan-Speranza TC. Nutritional intake and bone health. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9:606–621.
- 126.Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Report Brief, Washington DC, 2010.
- 127.Appunni S, Rubens M, Ramamoorthy V, Saxena A, Tonse R, Veledar E at al. Association between vitamin D deficiency and hypothyroidism: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2012. *BMC Endocr Disord.* 2021 Nov 12;21(1):224.
- 128.Stephanus AD, Ramos SCL, Seguti VF, Netto OS, Moraes CF, Gomes LO et al. Subclinical Hypothyroidism is Not Associated with Femoral Osteoporosis in Individuals Aged 50 Years or Older. *J Clin Densitom.* 2023 Apr-Jun;26(2):101362.
- 129.Hongling Zhu, Jichen Zhang, Jingnan Wang, Xuemei Zhao, Mingjun, Gu. Association of subclinical thyroid dysfunction with bone mineral density and fracture: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Endocrine*, 67 (2020).:685-698.
- 130.Caglar Keskin, Esra Nur Ademoğlu Dilekçi, Müge Keskin. Evaluation of the Frequency of Subclinical Thyroid Disease in Postmenopausal Women and its Relationship with Bone Mineral Density. *Ankara Medical Journal*, 20 (2020).:407-415.

## 8. ÖZGEÇMİŞ VE İLETİŞİM BİLGİLERİ

### I-BİREYSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Mahmut Esad DURMUŞ

Doğum Yeri ve Tarihi:

Uyruğu: T.C.

Yabancı Dil: İngilizce

Görev Yeri: Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

E-posta Adresi:

### II-EĞİTİM BİLGİLERİ

SBÜ Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği (2020-Halen)

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (2012-2019)

### III-ÜNVANLARI

Araştırma Görevlisi (2020- Halen)

Pratisyen Hekim (2019)

### IV-MESLEKİ DENEYİMİ

Ağrı Devlet Hastanesi Acil Servisi (Ekim 2019-Aralık 2019)

Ankara Şehir Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği (Ocak 2020-Mayıs 2020)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği (Haziran 2020-)

### V-BİLİMSEL İLGİ ALANLARI VE YAYINLARI

1) Kara Ö, Kara M, Kaymak B, Kaya TC, Çıtır BN, Durmuş, ME, et al. Homing in on cognition with cross-sectional analysis of sarcopenia-related measurements: the SARCOG study. Aging Clin Exp Res. 2022;34(9):2149-2154.

2) Kara M, Kara Ö, Ceran Y, Kaymak B, Kaya TC, Çıtır BN, Durmuş ME, et al. SARcopenia Assessment in Hypertension: The SARA Study. Am J Phys Med Rehabil. 2023;102(2):130-136.

3) Durmuş ME, Kara Ö, Kara M, Kaya TC, Şener FE, Durmuş M, et al. The relationship between vitamin D deficiency and mortality in older adults before and during COVID-19 pandemic. Heart Lung. 2023;57:117-123.

4) Erdoğan K, Durmuş ME, Kara Ö, Kara M, Özçakar L. Prompt Sonographic Assessment of Body Composition After Bariatric Surgery. Obes Surg. 2024;34(2):666-667.

## 9. EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Onay Formu

#### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                                                                                                       |
|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Postmenopozal Kadınlarda Hipotiroidi, Osteoporoz Ve Sarkopeni İlişkisinin Kesitsel Olarak İncelenmesi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                                                                                                       |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER                                                                                                                                           | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Tarihi                                                                                                 | Versiyon Numarası                                                | Dili                                                             |                                            |                                    |                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                    | 04.09.2023                                                       | 2                                                                | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                                                                                                                                                                    | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 04.09.2023                                                                                             | 2                                                                | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>                       | İngilizce <input type="checkbox"/>         | Diğer <input type="checkbox"/>     |                                |
|                                                                                                                                                                    | OLGU RAPOR FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                        |                                                                  | Türkçe <input type="checkbox"/>                                  | İngilizce <input type="checkbox"/>         | Diğer <input type="checkbox"/>     |                                |
|                                                                                                                                                                    | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                        |                                                                  | Türkçe <input type="checkbox"/>                                  | İngilizce <input type="checkbox"/>         | Diğer <input type="checkbox"/>     |                                |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER                                                                                                                                     | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Açıklama                                                                                               |                                                                  |                                                                  |                                            |                                    |                                |
|                                                                                                                                                                    | SIGORTA                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <input type="checkbox"/>                                                                               |                                                                  |                                                                  |                                            |                                    |                                |
|                                                                                                                                                                    | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/>                                                                    | 04.09.2023 tarih ve imzalı                                       |                                                                  |                                            |                                    |                                |
|                                                                                                                                                                    | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/>                                                                               |                                                                  |                                                                  |                                            |                                    |                                |
|                                                                                                                                                                    | İLAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/>                                                                               |                                                                  |                                                                  |                                            |                                    |                                |
|                                                                                                                                                                    | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <input type="checkbox"/>                                                                               |                                                                  |                                                                  |                                            |                                    |                                |
|                                                                                                                                                                    | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/>                                                                               |                                                                  |                                                                  |                                            |                                    |                                |
|                                                                                                                                                                    | GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <input type="checkbox"/>                                                                               |                                                                  |                                                                  |                                            |                                    |                                |
|                                                                                                                                                                    | DİĞER:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/>                                                                               |                                                                  |                                                                  |                                            |                                    |                                |
| KARAR BİLGİLERİ                                                                                                                                                    | Karar No: 2023-07 / 301                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                        | Tarih: 06.09.2023                                                |                                                                  |                                            |                                    |                                |
|                                                                                                                                                                    | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. |                                                                                                        |                                                                  |                                                                  |                                            |                                    |                                |
| T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                        |                                                                  |                                                                  |                                            |                                    |                                |
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |                                                                  |                                                                  |                                            |                                    |                                |
| BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Prof. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ GÖKBAYRAK                                                                      |                                                                  |                                                                  |                                            |                                    |                                |
| Unvanı/Adı/Soyadı                                                                                                                                                  | Uzmanlık Alanı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Kurumu                                                                                                 | Cinsiyet                                                         | Araştırma ile ilişki                                             |                                            | Katılım *                          |                                |
| Prof. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ GÖKBAYRAK                                                                                                                                  | Radyoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | SBÜ Ankara Onkoloji SUAM                                                                               | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/>      |                                    |                                |
| Prof. Dr. Tolga Reşat AYDOS                                                                                                                                        | Farmakoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Başkent Üniversitesi                                                                                   | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/>      |                                    |                                |
| Prof. Dr. Mustafa ARSLAN                                                                                                                                           | Fizyoloji/Anestezi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Gazi Üniversitesi                                                                                      | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/>      |                                    |                                |
| Doç. Dr. Erdem ÖZTÜRK                                                                                                                                              | Üroloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | SBÜ Ankara Onkoloji SUAM                                                                               | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/>      |                                    |                                |
| Prof. Dr. Merih KIZIL ÇAKAR                                                                                                                                        | Hematoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | SBÜ Ankara Onkoloji SUAM                                                                               | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                |
| Doç. Dr. Ayşe OCAK DURAN                                                                                                                                           | Tıbbi Onkoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | SBÜ Ankara Onkoloji SUAM                                                                               | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                |
| Doç. Dr. Ebru ATASEVER AKKAŞ                                                                                                                                       | Radyoterapi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | SBÜ Ankara Onkoloji SUAM                                                                               | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/>      |                                    |                                |
| Uz. Dr. Dilek KALAYCI                                                                                                                                              | Anestezi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | SBÜ Ankara Onkoloji SUAM                                                                               | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/>      |                                    |                                |
| Op. Dr. Hakan BULAK                                                                                                                                                | Genel Cerrahi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | SBÜ Ankara Onkoloji SUAM                                                                               | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/>      |                                    |                                |
| Uz. Dr. Zariife Melda BULUT                                                                                                                                        | Patoloji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | SBÜ Ankara Onkoloji SUAM                                                                               | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/>      |                                    |                                |
| Prof. Dr. F.Nur BARAN AKSAKAL                                                                                                                                      | Halk Sağlığı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Gazi Üniversitesi                                                                                      | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/>                 |                                    |                                |
| Av. Seda DUR                                                                                                                                                       | Avukat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Ankara İl Sağlık Md.                                                                                   | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/>      |                                    |                                |
| Sağlık Fizikçisi Ferihan ERTAN                                                                                                                                     | Mühendis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | SBÜ Ankara Onkoloji SUAM                                                                               | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/>      |                                    |                                |

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Nazan ÇİLEDAĞ GÖKBAYRAK

## Ek 2: Araştırma Formu

### Postmenopozal Hipotiroidi Tanılı Kadınlarda Osteoporoz ve Sarkopeni Araştırma Formu

Hasta No:

Hasta Adı-Soyadı:

Yaş:

Tarih:

TC no:

Kilo:

Boy:

Sigara (paket/yıl):

Tlf (uzun dönemde geçerli olacak bir numara alınacak):

Eğitim Durumu (en son bitirdiği okul, arada bıraktıysa en son bitirdiği esas alınacak):

☐ Okur-yazar değil ☐ İlkokul ☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Üniversite

Meslek:

Meslekten Farklı İse Halen Çalıştığı İşi (açık olarak)

Çalışma Durumu: ☐ Emekli veya Çalışmıyor ☐ Tam/kısmi zamanlı çalışıyor

Menopoz Yaşı: (doğal/cerrahi)

Son bir yılda kaç kez düştünüz?

Geçirilmiş kırık: (fragilite-düşük enerjili) (yüksek enerjili)

Ebeveynde kalça kırığı hikayesi:

Ailede osteoporoz tanısı: (kimde, hangi yaşta tanı almış, yazınız)

Halen Sigara Kullanımı (varsa, günde adet cinsinden):

Glukokortikoidler:

Romatoid Artrit:

Alkol Tüketimi ( $\geq 3$  birim/gün):

FRAX skoru:

Suplement Vitamin D, Kalsiyum, Fosforalımlı:

**Özgeçmiş (hastalıklar):** DM, HT, KAH, KOAH, HL, OP, OA, Alzheimer, Hipotiroidi,DEA vs.

| Hastalık | Süresi ay/yıl | Hastalık | Süresi ay/yıl |
|----------|---------------|----------|---------------|
| 1.       |               | 6.       |               |
| 2.       |               | 7.       |               |
| 3.       |               | 8.       |               |
| 4.       |               | 9.       |               |
| 5.       |               | 10.      |               |

Osteoporoz tanısı almış mı? Tarihi

Tedavi almış mı? (ne almış, süre ve doz cinsinden)

**Kullanılan ilaçlar:** Hormon tedavisi, Statin, OP, insulin, OAD, antiepileptic, tiazid, loop diüretik, PPI vs.

(Doz ve süre cinsinden yazınız)

**Osteoporoz için daha önce alınan tedaviler:**

(doz ve süre cinsinden, açık olarak yazınız)

**Egzersiz:**(Son ayı esas alarak yazınız)

☐Hiç yapmıyorum.

☐Haftada 1-2 kez yarım saat veya daha fazla düzenli egzersiz yaparım.

☐Haftada 3-4 kez, yarım saat veya daha fazla, düzenli egzersiz yaparım

Dominant el:

|                                       |                   |
|---------------------------------------|-------------------|
| <b>Supraspinatus tendon kalınlığı</b> | Dominant el taraf |
| <b>Aşıl tendon kalınlığı</b>          | Dominant el taraf |

**Supraspinatus tendon yırtığı:** var/yok,

Varsa sağ/sol/bilateral, komplet/inkomplet, parsiyel/tam kat

**El kavrama kuvveti: 1)**

**2)**

**3)**

**Kan tahlilleri** (son 3 ay içerisinde varsakaydedin, yoksayeni test yapılsın)

D vit:

ALP:

TSH

KCFT

Ca:

P:

Üre/Kre:

Vit B12:

**DXA ölçümü (makinacinsi?)**

|                        |        |     |
|------------------------|--------|-----|
| Tarih ( __ / __ / __ ) | T skor | KMY |
| Femur boyun            |        |     |
| Femur total            |        |     |
| L1-L4                  |        |     |

### **DAHİL EDİLME KRİTERLERİ**

- Kadın cinsiyet
- Postmenopozal hipotiroidi tanılı hastalar

### **DIŞLAMA KRİTERLERİ**

- Parkinson hastalığı, geçirilmiş inme (sekel bırakan), serebellar hastalıklar (ataksi vs), multiple skleroz
- Major depresyon, nöromusküler hastalıklar (motor nöron hastalıkları, polinöropatiler, myastenia gravis)
- Major ortopedik cerrahi öyküsü (total diz/kalça protezi, amputeler vb.)
- Romatolojik hastalıklar (AS, SLE, RA)
- Aktif maligniteler (halen veya son 1 yıl içinde radyoterapi/kemoterapi alanlar)

**Ek 3: Aydınlatılmış Onam Formu**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DR.ABDURRAHMAN YURTASLAN  
ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

**BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ  
OLUR FORMU**

**1. ARAŞTIRMANIN ADI**

Hipotiroidi tanılı postmenopozal kadın hastalarda osteoporoz ve sarkopeni varlığının araştırılması

**2. KATILIMCI SAYISI**

Bu araştırmada yer alması öngörülen toplam katılımcı sayısı 3000'dir.

**3. ARAŞTIRMAYA KATILIM SÜRESİ**

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre 30 dakikadır.

**4. ARAŞTIRMANIN AMACI**

İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran postmenopozal kadın hastalarda hipotiroidi tanısı olan ve olmayan grupları kesitsel olarak karşılaştırarak hipotiroidi varlığının sarkopeni, osteoporoz, fiziksel performans ölçümleri ve laboratuvar değerleri gibi parametreler üzerindeki etkisini araştırmayı ve bu konuda literatüre katkı sağlamayı amaçlamaktayız.

**5. ARAŞTIRMAYA KATILMA KOŞULLARI**

Bu araştırmaya dahil edilebilmek için sahip olmanız gereken koşullar şu şekildedir

Dahil etme kriterleri:

\*50 yaş üstü hastalar

\* Postmenopozal kadın hastalar

Çalışmadan çıkarılma kriterleri:

\* Parkinson hastalığı, geçirilmiş inme (sekel bıarakan), serebellar hastalıklar (ataksi vs), multiple skleroz

\* Major depresyon, nöromusküler hastalıklar (motor nöron hastalıkları, polinöropatiler, myastenia gravis)

\* Major ortopedik cerrahi öyküsü (total diz/kalça protezi, amputeler vb.)

\* Yürüme için herhangi bir yardımcı cihaz kullananlar, ciddi diz, kalça ve el osteoartriti olanlar

**(Katılımcının/Hastanın/Anne-Baba/Yasal Temsilcinin Beyanı)**

- \* Romatolojik hastalıklar (AS, SLE, RA)
- \* Aktif maligniteler (halen veya son 1 yıl içinde radyoterapi/kemoterapi alanlar)
- \* İleri evre kalp/karaciğer/böbrek yetmezliği, ciddi kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- \* Görme bozukluğu, vestibüler hastalıklar, gebelik

## **6. ARAŞTIRMANIN YÖNTEMİ**

İç Hastalıkları Polikliniklerine başvuran postmenapozal kadın hastalarda hipotiroidi tanısı olan ve olmayan grupları kesitsel olarak karşılaştırarak hipotiroidi varlığının sarkopeni, osteoporoz, fiziksel performans ölçümleri ve laboratuvar değerleri gibi parametreler üzerindeki etkisini araştırmayı ve bu konuda literatüre katkı sağlamayı amaçlamaktayız.

## **7. KATILIMCININ SORUMLULUKLARI**

1. Araştırma planına ve araştırmacının önerilerine uymalısınız.
2. Araştırma sırasında sizi rahatsız eden herhangi bir tıbbi durumu sorumlu araştırmacıya bildirmelisiniz.

## **8. ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLARDA ARANACAK KİŞİ**

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaşıldığında; herhangi bir saatte, Dr. Özgür Kara'yı 05359261171 no'lu telefondan arayabilirsiniz.

## **9. GİDERLERİN KARŞILANMASI VE ÖDEMELER**

Bu araştırmaya katılmanız için veya araştırmadan kaynaklanabilecek giderler için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Hastalığınızın gerektirdiği tetkiklere ilave olarak yapılacak her türlü tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma giderleri size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kuruma ödetilmeyecektir.

## **10. ARAŞTIRMAYI DESTEKLEYEN KURUM**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr.Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

## **11. KATILIMCIYA HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILIP YAPILMAYACAĞI**

Bu araştırmaya katılmanızla, araştırma ile ilgili çıkabilecek zorunlu masraflar tarafımızdan karşılanacaktır. Bunun dışında size veya yasal temsilcilerinize herhangi bir maddi katkı sağlanmayacaktır.

*(Katılımcının/Hastanın/Anne-Baba/Yasal Temsilcinin Beyanı)*

## **12. BİLGİLERİN GİZLİLİĞİ**

Araştırma süresince elde edilen sizinle ilgili tıbbi bilgilere özel bir kod numarası ile kaydedilecektir. Size ait her türlü tıbbi bilgi gizli tutulacaktır. Araştırmanın sonuçları yalnızca bilimsel amaçla kullanılacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Ancak, gerektiğinde araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar tıbbi bilgilerinize ulaşabilecektir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabileceksiniz.

## **13. ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILMA KOŞULLARI**

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olmadığınızın anlaşılması, parkinson hastalığı, geçirilmiş inme (sekel bırakan), serebellar hastalıklar (ataksi vs), multiple skleroz, major depresyon, nöromusküler hastalıklar (motor nöron hastalıkları, polinöropatiler, myasthenia gravis), Romatolojik hastalıklar (AS, SLE, RA) hastalıklarından herhangi bir tanınızın olması, major ortopedik cerrahi (total diz/kalça protezi, amputeler vb.) geçirmiş olmanız veya aktif kanser hastalığınızın (halen veya son 1 yıl içinde radyoterapi/kemoterapi alanlar) olması durumunda hekiminiz sizin izniniz olmadan sizi araştırmadan çıkarabilir. Ancak araştırma dışı bırakılmanız durumunda da, sizinle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

## **14. ARAŞTIRMAYA KATILMAYI REDDETME VEYA AYRILMA DURUMU**

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; araştırmada yer almayı reddetmeniz veya katıldıktan sonra vazgeçmeniz halinde de kararınız size uygulanan tedavide herhangi bir değişikliğe neden olmayacaktır.

Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda da, sizle ilgili tıbbi veriler bilimsel amaçla kullanılabilir.

## **15. YENİ BİLGİLERİN PAYLAŞILMASI VE ARAŞTIRMANIN DURDURULMASI**

Araştırma sürerken, araştırmayla ilgili olumlu veya olumsuz yeni tıbbi bilgi ve sonuçlar en kısa sürede size veya yasal temsilcinize iletilecektir. Bu sonuçlar sizin araştırmaya devam etme isteğinizi etkileyebilir. Bu durumda karar verene kadar araştırmanın durdurulmasını isteyebilirsiniz.

Sayın Prof. Dr. Özgür KARA tarafından Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

*(Katılımcının/Hastanın/Anne-Baba/Yasal Temsilcinin Beyanı)*

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin özenle korunacağı konusunda bana gerekli güvence verildi.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca, tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim anlatıldı.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

***(Katılımcının/Hastanın/Anne-Baba/Yasal Temsilcinin Beyanı)***

|                     |  |        |
|---------------------|--|--------|
| GÖNÜLLÜ             |  | İMZASI |
| <i>İSİM SOYİSİM</i> |  |        |
| <i>ADRES</i>        |  |        |
| <i>TELEFON</i>      |  |        |
| <i>TARİH</i>        |  |        |

|                     |  |        |
|---------------------|--|--------|
| VASİ (Varsa)        |  | İMZASI |
| <i>İSİM SOYİSİM</i> |  |        |
| <i>ADRES</i>        |  |        |
| <i>TELEFON</i>      |  |        |
| <i>TARİH</i>        |  |        |

|                               |  |        |
|-------------------------------|--|--------|
| ARAŞTIRMACI                   |  | İMZASI |
| <i>İSİM SOYİSİM ve GÖREVİ</i> |  |        |
| <i>ADRES</i>                  |  |        |
| <i>TELEFON</i>                |  |        |
| <i>TARİH</i>                  |  |        |

|                                                                          |  |        |
|--------------------------------------------------------------------------|--|--------|
| ONAM ALMA İŞİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR<br>TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİ |  | İMZASI |
| <i>İSİM SOYİSİM ve<br/>GÖREVİ</i>                                        |  |        |
| <i>ADRES</i>                                                             |  |        |
| <i>TELEFON</i>                                                           |  |        |
| <i>TARİH</i>                                                             |  |        |