



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**



# **60 YAŞ VE ÜSTÜ ERKEKLERDE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU AZALMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE ALFA KLOTHO PROTEİN İLİŞKİSİ**

**Dr. Büşra YILDIZ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Ahmet YALÇIN**

**ANKARA  
2023**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**60 YAŞ VE ÜSTÜ ERKEKLERDE KEMİK MİNERAL  
YOĞUNLUĞU AZALMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE  
ALFA KLOTHO PROTEİN İLİŞKİSİ**

**Dr. Büşra YILDIZ**  
**BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ- 21L0230012 (TDK-2022-307)**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Doç. Dr. Ahmet YALÇIN**

**ANKARA**  
**2023**

## **Etik Beyan**

**Ankara Üniversitesi**

**Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,**

Tıpta uzmanlık tezi olarak hazırlayıp sunduğum “60 Yaş ve Üstü Erkeklerde Kemik Mineral Yoğunluğu Azalmasını Etkileyen Faktörler ve Alfa Klotho Protein İlişkisi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 11.03.2021 tarihinde, İ3-199-21 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

**Öğrencinin Adı Soyadı:** Büşra YILDIZ

**Tarih:** 16.02.2023

**İmza:**

## ÖZGÜNLÜK RAPORU

### Turnitin Orijinallik Raporu

İşleme konu: 02-Oca-2023 14:41 +03

NUMARA: 1987942154

Kelime Sayısı: 18151

Gönderildi: 1

60 YAŞ VE ÜSTÜ ERKEKLERDE KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞU  
AZALMASINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER VE ALFA KLOTHO  
PROTEİN İLİŞKİSİ Büşra Yıldız tarafından

| Kaynağa göre Benzerlik |     |
|------------------------|-----|
| Benzerlik Endeksi      |     |
| <b>%18</b>             |     |
| Internet Sources:      | %16 |
| Yayınlar:              | %6  |
| Öğrenci Ödevleri:      | %5  |

## KABUL VE ONAY SAYFASI

### ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN                           |                                    |
|----------------------------------------------------|------------------------------------|
| Adı, Soyadı: Büşra YILDIZ                          | Sınav tarihi:<br><br>15 / 02/ 2023 |
| Anabilim/Bilim Dalı: İç Hastalıkları Anabilim Dalı |                                    |
| Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ahmet YALÇIN               |                                    |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER                                                                                                     |                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tezin Başlığı: 60 Yaş ve Üstü Erkeklerde Kemik Mineral Yoğunluğu Azalmasını Etkileyen Faktörler ve Alfa Klotho Protein İlişkisi |                                                                                                          |
| Tezin Niteliği:                                                                                                                 | <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi |
| Kaçıncı tez sınavı olduğu:                                                                                                      | <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3              |

| III. KARAR                                                                                                                                                            |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak                                                                                   |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne<br><input type="checkbox"/> Reddine<br><input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.                                                             |  |

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

**Prof. Dr. Murat Varlı**

**Jüri Başkanı**

Geriatri Bilim Dalı

**Doç. Dr. Ahmet Yalçın**

**Jüri Üyesi**

Tez Danışmanı

Geriatri Bilim Dalı

**Doç. Dr. Kamile Sılay**

**Jüri Üyesi**

Bilkent Şehir Hastanesi

## ÖNSÖZ

Tez çalışmam sırasında bilgi ve değerli tecrübeleri ile bana yol gösteren, her türlü yoğunluğa rağmen vaktini benimle paylaşan tez danışmanım Doç. Dr. Ahmet YALÇIN'a,

Tezimi yaparken fikirlerinden faydalandığımız, zorlu şartlarda çalıştığımız COVID-19 pandemi sürecinde desteğini, ilgisini ve şefkatini her daim hissettiren Prof. Dr. Sevgi ARAS'a, çalışmanın gerçekleştirilmesinde büyük katkıları olan Prof. Dr. Nuray YAZIHAN'a ve Fiziopatoloji Bilim Dalı araştırma görevlilerine,

Projeyi destekleyen, tezin gerçekleşmesini sağlayan BAP'a ,

İç hastalıkları uzmanlık eğitimi sürecinde bilgi ve tecrübeleriyle katkı sağlayan tüm değerli öğretim üyelerine, her zaman rahatlıkla fikir alışverişi yaptığımız uzmanlarımıza,

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalıştığımız veri toplanması aşamasında yardımları dokunan sevgili asistan arkadaşlarıma,

Ekip çalışmasının bir parçası olan hemşirelere, yardımcı sağlık personellerine, sekreterlere,

Her daim desteğini esirgemeyen Habil GÜLER ve ailesine,

Bugüne kadar sonsuz sevgi ve destekleriyle yanımda olan, kendilerine daima minnettar olacağım canım aileme

Teşekkürlerimle...

Dr. Büşra YILDIZ

## İÇİNDEKİLER

|                                                              |          |
|--------------------------------------------------------------|----------|
| Etik Beyan                                                   | ii       |
| Özgünlük Raporu                                              | iii      |
| Kabul ve Onay Sayfası                                        | iv       |
| Önsöz                                                        | v        |
| İçindekiler                                                  | vi       |
| Simgeler ve Kısaltmalar                                      | ix       |
| Şekiller Dizini                                              | xi       |
| Tablolar Dizini                                              | xii      |
| Formüller Dizini                                             | xiii     |
| <br>                                                         |          |
| <b>1. TÜRKÇE ÖZET</b>                                        | <b>1</b> |
| <b>2. ABSTRACT</b>                                           | <b>3</b> |
| <b>3. GİRİŞ-AMAC</b>                                         | <b>5</b> |
| <b>4.GENEL BİLGİLER</b>                                      | <b>7</b> |
| 4.1. Osteoporoz                                              | 7        |
| 4.1.1. Osteoporoz Patogenezinde Rol Oynayan Faktörler        | 7        |
| 4.1.2.Osteoporoz Prevalansı ve Önemi                         | 8        |
| 4.1.3. Osteoporoz Sınıflaması                                | 9        |
| 4.1.4. Osteoporozda Klinik                                   | 11       |
| 4.1.5. Osteoporoz Tanısı ve Kırık Riskinin Değerlendirilmesi | 11       |
| 4.1.6. Osteoporoz için Tarama                                | 12       |
| 4.1.7. Osteoporoz Tanı Yöntemleri                            | 13       |
| 4.1.7.1. DXA Yöntemi ile KMY Ölçümü                          | 13       |
| 4.1.7.2. KMY Sonuçlarının Yorumlanması                       | 13       |
| 4.1.7.3. Vertebral Görüntüleme                               | 14       |
| 4.1.7.4. Kırık Riskini Değerlendirme                         | 14       |
|                                                              | vi       |

|                                                                           |           |
|---------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.1.7.5. Laboratuvar Değerlendirme                                        | 15        |
| 4.1.8. Erkek Osteoporozu                                                  | 15        |
| 4.1.9. Osteoporoz Tedavisi                                                | 16        |
| 4.1.9.1. Genel Önlemler                                                   | 16        |
| 4.1.9.2. Sekonder Nedenlerin Tedavisi                                     | 17        |
| 4.1.9.3. Farmakolojik Tedaviler                                           | 17        |
| 4.2. Alfa Klotho                                                          | 17        |
| 4.3. Alfa Klotho ve Osteoporoz                                            | 19        |
| <b>5. GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                                 | <b>21</b> |
| 5.1. Çalışma Dizaynı ve Vaka Seçimi                                       | 21        |
| 5.2. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri                                  | 21        |
| 5.3. Klinik Parametreler ve Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Testleri     | 22        |
| 5.4. Antropometrik Ölçümler                                               | 23        |
| 5.5. Sarkopeni Tarama ve Tanı Testleri                                    | 23        |
| 5.6. Osteopeni/Osteoporoz ve Kırık riski İçin Tarama ve Tanı Testleri     | 25        |
| 5.7. Alfa Klotho Ölçümü                                                   | 26        |
| 5.8. İstatistiksel Analiz                                                 | 26        |
| <b>6. BULGULAR</b>                                                        | <b>28</b> |
| <b>7. TARTIŞMA</b>                                                        | <b>36</b> |
| 7.1. KMY ile Sosyodemografik Özelliklerin İlişkisi                        | 36        |
| 7.2. KMY ile Çok Yönlü Geriatrik Değerlendirme Testleri Arasındaki İlişki | 37        |
| 7.3. KMY ile Komorbiditeler Arasındaki İlişki                             | 39        |
| 7.4. KMY ile Sarkopeni İlişkisi                                           | 40        |
| 7.5. KMY ile Laboratuvar Testleri Arasındaki İlişki                       | 41        |
| 7.6. KMY ile Alfa Klotho İlişkisi                                         | 44        |
| 7.7. Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Güçlü Yanları                           | 45        |
| <b>8. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>                                               | <b>46</b> |

|                                                                  |           |
|------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>9. KAYNAKLAR</b>                                              | <b>47</b> |
| <b>10. EKLER</b>                                                 | <b>59</b> |
| EK-1. Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri leęi                      | 59        |
| EK-2. Lawton-Brody Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri leęi | 60        |
| EK-3. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi                      | 61        |
| EK-4. Mini Nutrisyonel Değerlendirme - Kısa Form                 | 62        |
| EK-5. Geriatrik Depresyon leęi                                 | 63        |
| EK-6. Frail Kırılganlık leęi                                   | 64        |
| EK-7. Yaşlılar İçin Fiziksel Aktivite leęi (PASE)              | 65        |
| EK-8. Charlson Komorbidite İndeksi                               | 69        |
| EK-9. SARC-F Sarkopeni Tarama Anketi                             | 70        |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|               |                                                                                                    |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ABD</b>    | : Amerika Birleşik Devletleri                                                                      |
| <b>AİKK</b>   | : Apendiküler İskelet Kası Kütlesi                                                                 |
| <b>ALP</b>    | : Alkalen Fosfataz                                                                                 |
| <b>ALT</b>    | : Alanin Aminotransferaz                                                                           |
| <b>AST</b>    | : Aspartat Aminotransferaz                                                                         |
| <b>ASKH</b>   | : Aterosklerotik Kalp Hastalığı                                                                    |
| <b>BİA</b>    | : Biyoelektrik İmpedans Analizi                                                                    |
| <b>BUN</b>    | : Kan Üre Azotu (Blood Urine Nitrogen)                                                             |
| <b>CCI</b>    | : Charlson Komorbidite İndeksi                                                                     |
| <b>Cm</b>     | : Santimetre                                                                                       |
| <b>CRP</b>    | : C-Reaktif Protein                                                                                |
| <b>CAA</b>    | : Çeyrekler Arası Açıklık                                                                          |
| <b>Dk</b>     | : Dakika                                                                                           |
| <b>DHEAS</b>  | : Dehidroepiandrostenedion Sülfat                                                                  |
| <b>DNA</b>    | : Deoksiribo Nükleik Asit                                                                          |
| <b>DSÖ</b>    | : Dünya Sağlık Örgütü                                                                              |
| <b>DXA</b>    | : Dual Enerjili X Absorbsiyometri                                                                  |
| <b>EGYA</b>   | : Enstürümental Günlük Yaşam Aktiviteleri                                                          |
| <b>EWGSOP</b> | : Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (European Working Group on Sarcopenia in Older People) |
| <b>FFMI</b>   | : Yağsız Vücut Kütle İndeksi                                                                       |
| <b>FGF</b>    | : Fibroblast Büyüme Faktörü                                                                        |
| <b>FRAIL</b>  | : Kırılganlık Ölçeği                                                                               |
| <b>FRAX</b>   | : Fracture Risk Assessment Tool                                                                    |
| <b>GA</b>     | : Güven Aralığı                                                                                    |
| <b>GDS</b>    | : Geriatrik Depresyon Skoru                                                                        |
| <b>GFR</b>    | : Glomerüler Filtrasyon Hızı                                                                       |
| <b>GH</b>     | : Growth Hormon                                                                                    |
| <b>GYA</b>    | : Günlük Yaşam Aktiviteleri                                                                        |
| <b>Hb</b>     | : Hemogloblin                                                                                      |
| <b>IGF-1</b>  | : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1                                                                 |
| <b>IL-6</b>   | : İnterlökin-6                                                                                     |
| <b>IOF</b>    | : Uluslararası Osteoporoz Derneği                                                                  |

|                                |                                                                                                                                                           |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>İKK</b>                     | : İskelet Kası Kütlesi                                                                                                                                    |
| <b>İKKİ</b>                    | : İskelet Kası Kütlesi İndeksi                                                                                                                            |
| <b>KBH</b>                     | : Kronik Böbrek Hastalığı                                                                                                                                 |
| <b>Kg</b>                      | : Kilogram                                                                                                                                                |
| <b>KMY</b>                     | : Kemik Mineral Yoğunluğu                                                                                                                                 |
| <b>KOAH</b>                    | : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı                                                                                                                     |
| <b>L1</b>                      | : 1. Lomber Vertebra                                                                                                                                      |
| <b>M</b>                       | : Metre                                                                                                                                                   |
| <b>MMSE</b>                    | : Mini Mental Durum Değerlendirme                                                                                                                         |
| <b>MND-KF</b>                  | : Mini Nutrisyonel Değerlendirme Testi - Kısa Form                                                                                                        |
| <b>NO</b>                      | : Nitrik Okist                                                                                                                                            |
| <b>OR</b>                      | : Olasılıklar Oranı (Odds Raito)                                                                                                                          |
| <b>OPG</b>                     | : Osteoprotegrin                                                                                                                                          |
| <b>PAH</b>                     | : Periferik Arter Hastalığı                                                                                                                               |
| <b>PASE</b>                    | : Yaşlılar için Fiziksel Aktivite Ölçeği                                                                                                                  |
| <b>PTH</b>                     | : Parathormon                                                                                                                                             |
| <b>RANKL</b>                   | : Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa B Ligand                                                                                                        |
| <b>ROMK</b>                    | : Renal Outer Medullary Potassium Channel                                                                                                                 |
| <b>SARC-F</b>                  | : Güç – Yürümede yardım – Sandalyeden kalkma – Merdiven çıkma –<br>Düşme (Strength - Assistance in walking - Rise from a chair - Climb<br>stairs - Falls) |
| <b>SARC-CalF</b>               | : SARC-F + Baldır Çevresi (Calf Circumference)                                                                                                            |
| <b>Sn</b>                      | : Saniye                                                                                                                                                  |
| <b>SS</b>                      | : Standart Sapma                                                                                                                                          |
| <b>SVO</b>                     | : Serebrovasküler Olay                                                                                                                                    |
| <b>TEMĐ</b>                    | : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği                                                                                                            |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | : Tümör nekroz faktör alfa                                                                                                                                |
| <b>TRPV5</b>                   | : Transient Receptor Potential Vanilloid5                                                                                                                 |
| <b>TSH</b>                     | : Tiroid Uyarıcı Hormon                                                                                                                                   |
| <b>TÜİK</b>                    | : Türkiye İstatistik Kurumu                                                                                                                               |
| <b>VKİ</b>                     | : Vücut Kütle İndeksi                                                                                                                                     |
| <b>25-(OH) D</b>               | : 25 hidroksi D vitamini                                                                                                                                  |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 4.1. Klotho'nun mineral homeostazı üzerindeki bazı etkileri ..... | 19 |
|-------------------------------------------------------------------------|----|



## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 4.1.</b> Sekonder osteoporoz nedenleri.....                                                | 10 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Osteoporoz açısından tarama önerilen gruplar .....                                | 12 |
| <b>Tablo 4.3.</b> DSÖ'nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı.....                     | 13 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Vertebra görüntüleme endikasyonları .....                                         | 14 |
| <b>Tablo 4.5.</b> FRAX skorlamasındaki risk faktörleri .....                                        | 15 |
| <b>Tablo 5.1.</b> Sarkopeni ölçümlerinin kesme noktaları .....                                      | 24 |
| <b>Tablo 6.1.</b> Katılımcıların sosyodemografik özellikleri .....                                  | 28 |
| <b>Tablo 6.2.</b> Katılımcıların kapsamlı geriatrik test sonuçları .....                            | 29 |
| <b>Tablo 6.3.</b> Katılımcıların komorbiditeleri.....                                               | 30 |
| <b>Tablo 6.4.</b> Katılımcıların sigara kullanımı.....                                              | 30 |
| <b>Tablo 6.5.</b> Katılımcıların laboratuvar tetkikleri.....                                        | 31 |
| <b>Tablo 6.6.</b> Katılımcıların alfa Klotho düzeyi ile KMY arasındaki ilişki .....                 | 33 |
| <b>Tablo 6.7.</b> Katılımcıların yaş gruplarına göre alfa Klotho düzeyi ilişkisi .....              | 33 |
| <b>Tablo 6.8.</b> Osteoporoz hastalarında kompresyon fraktürü ile alfa Klotho düzeyi ilişkisi ..... | 33 |
| <b>Tablo 6.9.</b> Katılımcıların BİA sonuçları .....                                                | 34 |
| <b>Tablo 6.10.</b> Katılımcıların Klotho düzeyi ile komorbiditelerinin karşılaştırılması .....      | 34 |
| <b>Tablo 6.11.</b> KMY azalmış hastalarda Klotho düzeyi ile diğer değişkenlerin korelasyonu .....   | 35 |

## FORMÜLLER DİZİNİ

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| <b>Formül 5.1.</b> Janssen denklemi .....             | 25 |
| <b>Formül 5.2.</b> İskelet kası kütlesi indeksi ..... | 25 |



## 1. TÜRKÇE ÖZET

**Amaç:** Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma ve kemik dokusunun mikro-mimarisinin bozulması sonucunda kırık riskinde artmayla sonuçlanan ilerleyici bir metabolik kemik hastalığı olup kırık oluşana kadar sessiz seyirlidir. Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY)'nu etkileyen faktörlerle ilgili çeşitli çalışmalar olup Klotho protein ile KMY arasındaki ilişki belirsizdir. Araştırmanın birinci amacı, erkeklerde Klotho ile KMY arasında bağımsız bir ilişki olup olmadığını tespit etmek, ikinci amacı ise KMY üzerine etkili olan diğer faktörleri saptamaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Vaka kontrol çalışması olarak planlanan araştırmaya toplam 140 erkek hasta dahil edildi. Osteoporoz ve osteopeni grupları Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün tanımlamasına göre tanımlandı. Sarkopeni, Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu 2 (EWGSOP2) kriterlerine göre tanımlandı. Araştırma kapsamında hastalara kemik dansitometri ölçümü, antropometrik ölçümler, laboratuvar testleri ve kapsamlı geriatrik değerlendirme testleri uygulandı. 4 metre yürüme testi ile fiziksel performans, el dinamometresi ile kas gücü ve biyoimpedans ile kas kütlesi ölçümü yapıldı. Rutin laboratuvar tetkiklerine ek olarak serum alfa Klotho proteini düzeyi ölçülerek gruplar arasında karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya 60 yaş ve üstü toplam 140 erkek hasta dahil edildi. Kontrol grubunda 60 hasta, vaka grubunda ise KMY'si azalmış 80 hasta vardı. Alfa Klotho düzeyleri kontrol grubunda ortalama  $0.42 \pm 0.47$  ng/ml, vaka grubunda ortalama  $0.34 \pm 0.26$  ng/ml olarak saptanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,817$ ). Kontrol grubunda aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH), Diabetes Mellitus ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tanılı hasta sayısı daha fazla olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Katılımcıların geriatrik testlerinden sarkopeni tarama testleri ile KMY arasında anlamlı ilişki saptandı. Ürik asit ve monosit düzeyleri vaka grubunda düşük iken; total testosteron, osteokalsin, LDL, total kolesterol ve potasyum düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Vaka grubunda kas kütlesi ( $p=0,002$ ), bel çevresi, üst kol ve baldır çevresi anlamlı olarak daha düşük saptandı. Çalışmamızda Diyabetes Mellitus, hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı tanıları olanlarda Klotho düzeyi ortalaması daha düşük çıkmış olup anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.

**Sonuç:** Bu çalışmada KMY azalması ile alfa Klotho proteini düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. KMY azalmış grupta kas kütlesi de anlamlı olarak düşük bulunmuş olup osteosarkopeniyi desteklemektedir. Hasta sayısının fazla olduğu prospektif gözlemsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** erkek osteoporozu, sarkopeni, kemik mineral yoğunluğu, osteosarkopeni, Klotho



## 2. ABSTRACT

**Aim:** Osteoporosis is a progressive metabolic bone disease that results in an increased risk of fracture as a result of decreased bone mass and deterioration of the micro-architecture of bone tissue. It has a silent course until fracture occurs. There are various studies on the factors affecting bone mineral density (BMD); the relationship between Klotho protein and BMD is unclear. The first aim of the study is to determine whether there is an independent relationship between Klotho and BMD in men, and the second aim is to determine other factors affecting BMD.

**Materials and Methods:** A total of 140 male patients were included in the study, which was planned as a case-control study. Osteoporosis and osteopenia groups were defined according to the definition of the World Health Organization (WHO). Sarcopenia was defined according to the criteria of the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2). Within the scope of the study, bone densitometry measurement, anthropometric measurements, laboratory tests and comprehensive geriatric assessment tests were applied to the patients. Physical performance was measured with the 4-meter walking test, muscle strength was measured with the hand dynamometer, and muscle mass was measured with bioimpedance. In addition to the routine laboratory tests, the serum alpha Klotho protein level was measured and compared between the groups.

**Results:** A total of 140 male patients aged 60 years and older were included in the study. There were 60 patients in the control group and 80 patients in the case group with decreased BMD. Alpha Klotho levels were found to be  $0.42 \pm 0.47$  ng/ml in the control group and  $0.34 \pm 0.26$  ng/ml in the case group, and there was no statistically significant difference between the two groups ( $p = 0.817$ ). The number of patients diagnosed with atherosclerotic heart disease, Diabetes Mellitus and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was higher in the control group and it was found to be statistically significant. A significant correlation was found between sarcopenia screening tests and BMD, which is one of the geriatric tests of the participants. While uric acid and monocyte levels were low in the case group; total testosterone, osteocalcin, LDL, total cholesterol and potassium levels were found to be significantly higher. Muscle mass ( $p = 0.002$ ), waist circumference, upper arm and calf circumference were found to be significantly lower in the case group. In our study, the mean Klotho level was found to be lower in those diagnosed with Diabetes Mellitus, hypertension, and chronic kidney disease, and no significant difference was detected.

**Conclusions:** In this study, no statistically significant correlation was found between the decrease in BMD and the level of alpha Klotho protein. Muscle mass was also found to be significantly lower in the group with reduced BMD, supporting osteosarcopenia. Prospective observational studies with a large number of patients are needed.

**Keywords:** male osteoporosis, sarcopenia, bone mineral density, osteosarcopenia, Klotho



### 3. GİRİŞ-AMAÇ

Yaşlanma organizmada zaman içerisinde fonksiyonel, fizyolojik ve biyolojik değişikliklerin meydana geldiği doğal bir süreçtir (1).

Yaşlanma, birçok içsel ve dışsal değişkenin birlikte etki ettiği karmaşık bir süreç olarak tanımlanmaktadır. Yaşlanmayı etkileyen içsel faktörler arasında temel olarak; genom kararsızlığı, epigenetik farklılıklar ve transkripsiyon düzeyinde değişimler, moleküler hasar, hücre yaşlanması ve ölümü, inflamasyon ve metabolik bozukluk gibi çeşitli hücresel ve moleküler süreçler sayılabilir (2). Yaşa bağlı olarak biriken DNA(deoksiribo nükleik asit) hasarları, gen ifade profillerindeki değişimler, hücre yaşlanmasını hızlandıran faktörlerdir. Yaşlanan hücreler inflamasyonu başlatan birçok sitokin salgılar. İnflamasyonu başlatan faktörler, hücresel sinyal iletim mekanizmaları olarak da bilinen otokrin, parakrin ve endokrin sistemlerin işleyişini etkilemektedir (3). İnflamasyon giderek artan ölçüde yaşlanma ve kronik hastalıklara neden olmaktadır. Komplike bir süreç olan yaşlanma ile birlikte osteoporoz ve sarkopeni dahil kronik hastalıkların ve geriatric sendromların sayısı da artmaktadır.

Dünyada ve Türkiye’de yaşlı nüfus oranı giderek artmaktadır. TÜİK(Türkiye İstatistik Kurumu)’in yayınladığı güncel verilere göre yaşlı nüfus oranının 2023 yılında %10,2, 2030 yılında %12,9, 2040 yılında %16,3 olacağı öngörülmektedir. Günümüzde eskiye oranla daha uzun bir yaşam sürme şansına sahip olma, yaşam kalitesini artırmayı da beraberinde getirmektedir.

Osteoporoz, kemik kütlelerinde azalma ve kemik dokusunun mikro-mimarisinin bozulması sonucunda kırık riskinde artmayla sonuçlanan ilerleyici bir metabolik kemik hastalığı olup kırık oluşana kadar sessiz seyirlidir (4).

Hastalığın en önemli komplikasyonu olan kırıklar pek çok sağlık sorunu meydana getirmesinin yanı sıra ölümcül de olabilmektedir. Minimal travmalarla veya travmasız dahi oluşabilen kırıklar özellikle yaşlılarda sıktır, osteoporozun tedavi ve bakım için hem bireye hem de topluma maliyeti oldukça fazladır. Kırıklar oluşmadan önce de tanısı konabilen osteoporoz, uygun önlemlerle ve tedavilerle kırıkların oluşturacağı sağlık sorunlarının önlenebileceği bir hastalıktır.

Toplumda genel olarak kadınlara özgü bir hastalık olarak algılanan osteoporoz erkekleri de etkilemektedir. Dünya genelinde yılda yaklaşık 9 milyon osteoporotik kırık gelişirken

bunların %39'u erkeklerde meydana gelmektedir. ABD'de osteoporoz ya da osteopeni gelişen 8 milyondan fazla erkek olduğu bilinmektedir. Kalça kırığı her iki cinsiyette de yaşla birlikte artmasına karşın erken dönemde kırığa bağlı mortalite riski erkeklerde 2 kat daha fazladır (5).

Kırıklara bağlı mortalite oranı da erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir (6). Erkekler kadınlara kıyasla osteoporoz yönünden daha az değerlendirilmekte ve erkeklerin kalça kırığı sonrası tedavi alma oranı daha düşük düzeyde kalmaktadır (7).

İnsanlardaki Alfa Klotho geni 13. Kromozomda bulunan ve 5 adet ekzon içeren bir gendir. İlk kez 1997 yılında yaşlanma karşıtı bir gen olarak tanımlanan (8) Klotho geni, transmembran ve çözünebilir form olarak 2 çeşit protein üretir (9). Klothonun transmembran formu, FGF(Fibroblast Büyüme Faktörü)-23 aracılı reseptör aktivasyonunda görev alır (10).

Yapılan deneylerde FGF-23 transgenik farelerde kortikal ve trabeküler kemik dansitesinde azalma olduğu gösterilmiştir (11). Deney hayvanlarında FGF-23 yokluğu ve Klotho gen mutasyonu durumlarında kemik dansitesinde azalmanın yanı sıra yaşlanma, ateroskleroz, deri atrofi, kas güçsüzlüğü de meydana geldiği gösterilmiştir (8).

Klotho proteinin oksidatif stresi azaltarak kas gücünü ve kitlesini koruma yönünde işlevi olduğu saptanmıştır (12).

Daha önce deney hayvanlarında gösterilmiş kemik dansitesinde azalma ile Klotho proteini arasındaki ilişki ve erkek osteoporozuyla ilgili yeterli çalışma olmamasından yola çıkarak, bu çalışma ile Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri ve İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran 60 yaş ve üstü KMY azalmış erkek bireyler ile KMY normal olan erkek bireylerin alfa Klotho protein düzeylerini karşılaştırarak erkek cinsiyette KMY azalması ile alfa Klotho protein ilişkisinin gösterilmesi amaçlanmıştır. Alfa Klotho protein ile KMY azalması arasında ilişki kurulabilirse özellikle 60 yaş üstü erkek hastalarda erken tanı alfa Klotho düzeyinin önemi vurgulanacaktır. Böylece yaşlı erkeklerde kırık gelişimi gibi ciddi morbidite ve mortaliteye yol açan osteoporoz/osteopeninin, komplikasyon gelişmeden erken süreçte tespit edilebilmesi ve erken tedavi başlanabilmesi önem kazanacaktır. Ayrıca tedavi alan hastalarda tedavi yanıtı ve etkinliğinin takibi açısından da Klotho düzey takibi planlanabilir. Bunun yanı sıra çalışmada KMY azalması ile ilişkili geriatrik sendromlar, klinik ve laboratuvar tetkiklerini tespit etmek amaçlanmıştır.

## 4.GENEL BİLGİLER

### 4.1. Osteoporoz

İlk kez 1820 yılında Fransız patolog Jean Georges Lobstein tarafından ‘‘porous bone’’ (gözenekli kemik) olarak tanımlanan (13) osteoporoz, kemik kütlesinde azalma ve kemik dokusunun mikro-mimarisinin bozulması sonucunda kırık riskinde artmayla sonuçlanan ilerleyici bir metabolik kemik hastalığıdır (14).

#### 4.1.1. Osteoporoz Patogenezinde Rol Oynayan Faktörler

Osteoporoz oluşumunda pek çok genetik, epigenetik ve moleküler mekanizma rol oynamaktadır. Kemik yeniden şekillenmesinde(remodeling) osteoklast ve osteoblastların yanı sıra pek çok sitokin, büyüme faktörü, transkripsiyon faktörü ve hormon görev almaktadır. Ayrıca genlerdeki polimorfizm kemik kütlesi ve fragilite ile ilişkilidir.

Kemik yapımında başta kalsiyum, fosfor gibi minerallerin dengesi ile PTH(Parathormon), D vitamini gibi hormonların etkisi önemlidir.

Kemikteki kalsiyum, hidroksiapatit kristalleri olarak bulunur ve kemiğin inorganik yapısının %95’inden sorumludur. Kemik, hücre dışı kalsiyum ile osteoklastların aracılık ettiği rezorpsiyon ve yüzey tabakasındaki difüzyonel değişim yoluyla dinamik bir denge içindedir.

PTH hem kemik rezorpsiyonunu hem de kemik formasyonunu uyarır, ancak PTH’un sürekli yüksekliğinde osteoklastlar stimüle olurken, osteoblastların inhibe olduğu bilinmektedir. PTH kalsiyumun distal renal tubuluslardan geri emilimini uyarırken kemiklerde kalsiyum rezorbsiyonunu uyararak kan dolaşımına kalsiyum ve fosfat geçişini sağlar. Ayrıca D vitamini aktif metaboliti olan 1,25 dihidroksi D vitamininin sentezini uyararak indirekt olarak gastrointestinal sistemden kalsiyum ve fosfat emilimini artırır. Böylece hem PTH hem de 1,25 dihidroksi D vitamininin birlikte etkileri sonucunda serum kalsiyum düzeyi normale gelir.

Kemik yeniden şekillenmesinde osteoblastlar ile osteoklastlar arasındaki iletişimde, osteoblast kökenli 2 protein olan RANKL (reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand) ve OPG (osteoprotegrin)’in önemli etkileri vardır. OPG/RANKL oranının kemik kütlesini belirleyen esas faktör olduğu düşünülmektedir.

FGF-23, mineral iyon homeostazını ve kemik mineralizasyonunu dengelemede kilit rol oynayan diğer proteinlerden biridir. FGF-23, esas olarak kemikte osteositler ve osteoblastlar tarafından üretilir (15).

FGF-23 bir mineralizasyon inhibitörü olup etki mekanizması henüz net olarak bilinmemektedir (16). FGF-23 aracılı reseptör aktivasyonunda Klotho protein rol oynamaktadır. Klotho proteinin kemik remodelingi ve osteoporoz patogenezindeki rolü ile ilgili farklı sonuçların elde edildiği çalışmalar mevcuttur. Klotho gen polimorfizmi de KMY üzerinde farklı etkilere sahiptir (17).

#### **4.1.2. Osteoporoz Prevalansı ve Önemi**

Osteoporoz, dünya nüfusunun yaşlanması nedeniyle günümüzde önemi artan global sağlık sorunlarından biridir. Sessiz bir epidemi olarak kabul edilen osteoporoz, 1994'te DSÖ tarafından öncelikli sağlık problemi olarak tanımlanmıştır (18).

Türkiye'de de yaşlanan toplumla birlikte osteoporoz, sağlık sorunları içerisinde önemli bir alanı teşkil etmektedir. Uluslararası Osteoporoz Derneği (IOF) tarafından dünyada 200 milyon kişinin osteoporozdan etkilendiği tahmin edilmektedir. Türkiye'de 2010'da yapılmış olan FRAKTÜRK çalışmasına göre, 50 yaş ve üzeri bireylerde osteopeni prevalansı %49.6, osteoporoz prevalansı ise %24.8'dir (19). 50 yaş üstündeki kadınlarda osteoporoz oranı % 12.9, erkeklerde ise % 7.5'tir. Kalça kırıklarının, Türkiye'de 2010 yılında 50-64 yaş aralığındaki kişilerde toplam 24.000 / yıl olduğu ve bunların %73'ünün kadınlarda ve özellikle 75 yaşından sonra görüldüğü tespit edilmiştir. Osteoporoz prevalansının yaşlanan nüfusla birlikte artış göstermesi, osteoporoz tedavisinin uzun zaman alması ve osteoporotik kırıklarının tedavi maliyetinin yüksek olması hem bireye hem de topluma büyük maddi yük getirmektedir.

Kalça kırıkları, osteoporozun en önemli komplikasyonudur. Dünya genelinde 2000 yılında 50 yaş üzeri bireylerde 9 milyon osteoporotik kırık vakası görülmüş olup; bunların 1.4 milyonu vertebra kırığı iken 1.6 milyonu kalça kırığıdır (20). Kalça kırığı insidansının artan yaşlı nüfusla birlikte 2025 yılına kadar 2.6 milyona, 2050 yılına kadar 4.5 milyona ulaşması beklenmektedir (21).

Yaşlılarda kalça kırıkları yıllık %15-20 oranında mortal seyredebilmekte ve hastaların yaklaşık yarısı da başkalarına bağımlı hale gelmektedir. Her bir kırık, kalça ve vertebra dışında da yeni bir kırık oluşumu için risk oluşturmaktadır. Çoklu kırıklar hayat kalitesini olumsuz etkiler ve özellikle ilk 5 yılda mortalite riskini artırır (22).

Osteoporoz, menopozla olan kemik kaybındaki artıştan dolayı toplumda genel olarak kadınlara ait bir hastalık olarak algılanmaktadır; oysa gün geçtikçe osteoporoz tanılı erkeklerin

sayısı artmaktadır. Üstelik erkeklerde 2 kat daha mortal seyredebilmekte, hayatta kalanların çoğu ise uzun süreli bakıma muhtaç olmaktadır (20).

Osteoporoz, kırık oluşuncaya kadar sessiz seyredebilmektedir. Hastalığın en önemli komplikasyonu olan kırıklar pek çok sağlık sorunu meydana getirmesinin yanı sıra ölümcül de olabilmektedir. Minimal travmalarla veya travmasız dahi oluşabilen kırıklar özellikle yaşlılarda sıktır. Osteoporoz, kırık meydana gelmeden de tanısı konabilen, uygun önlemlerle ve tedavilerle kırıkların oluşturacağı sağlık sorunlarının da önüne geçilebilecek bir hastalıktır.

#### **4.1.3. Osteoporoz Sınıflaması**

Osteoporoz, kemik metabolizmasını etkileyen etyolojik faktörlere göre primer ve sekonder osteoporoz olarak gruplandırılmıştır (14).

1. Primer osteoporoz, postmenopozal ve senil osteoporoz olarak iki grupta incelenir.

1.a. Tip I Osteoporoz (İnvolusyonel Osteoporoz Tip I) ,postmenopozal endojen estrogen eksikliğine bağlı olarak trabeküler kemik kaybı nedeniyle gelişir. Postmenopozal osteoporoz olarak da adlandırılır.

1.b. Tip II Osteoporoz (İnvolusyonel Osteoporoz Tip II), yaşa bağlı (senil) osteoporoz olarak da bilinir. Her iki cins için yaşa bağlı olarak kortikal ve trabeküler kemiğin kaybını ifade eder. Primer osteoporozda erkek/kadın oranı 4 / 5,7'dir (14).

2. Sekonder osteoporoz; yaşam stili, çeşitli hastalıklar, tıbbi durumlar veya ilaç kullanımına bağlı olarak görülebilir (Tablo 1) (14). Sekonder osteoporoz, erkeklerde daha fazla görülmektedir.

**Tablo 4.1.** Sekonder osteoporoz nedenleri

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Yaşam Stili ile İlgili Durumlar</b> <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>                                             | <b>Hipogonadal Durumlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Androjen insensitivitesi</li> <li>• Anoreksiya nervosa</li> <li>• Atletik Amenore</li> <li>• Hiperprolaktinemi</li> <li>• Panhipopituitarizm</li> <li>• Erken menopoz</li> <li>• Turner &amp; Klinefelter sendromları</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                          | <b>Endokrin Hastalıklar</b> <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>                                                                     | <b>Romatolojik ve Otoimmün Hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ankilozan Spondilit</li> <li>• Diğer romatolojik ve otoimmün hastalıklar</li> <li>• Romatoid Artrit</li> <li>• Sistemik Lupus Eritematozus</li> </ul>                |
| <b>Genetik Hastalıklar</b> <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>• Porfiria</li> <li>• Osteogenezis Imperfekta</li> <li>• Menkes Steely Hastalığı</li> <li>• Gaucher Hastalığı</li> </ul>                              | <b>Gastrointestinal Hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Çölyak 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>                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Hematolojik Hastalıklar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemofili</li> <li>• Lösemi ve lenfoma</li> <li>• Monoklonal gamopatiler</li> <li>• Multipl Myeloma</li> <li>• Orak hücreli anemi</li> <li>• Sistemik mastositoz</li> <li>• Talasemi</li> </ul> | <b>Nörolojik ve Kas-İskelet Risk Faktörleri</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Epilepsi</li> <li>• Multipl Skleroz</li> <li>• Muskuler Distrofi</li> <li>• Parkinson Hastalığı</li> <li>• Spinal kord yaralanmaları</li> <li>• İnme</li> </ul> |
| <b>Çeşitli Durumlar</b> <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>• Hiperkalsüri</li> <li>• İdiopatik skolyoz</li> <li>• Post transplant kemik hastalığı</li> <li>• Sarkoidoz</li> <li>• Kilo kaybı</li> </ul> | <b>İlaçlar</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aromataz inhibitörleri</li> <li>• Antikonvülzanlar</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>• Antikoagülanlar</li> <li>• Lityum</li> <li>• Siklosporin A ve tacrolimus</li> <li>• Metotreksat</li> <li>• Parenteral beslenme</li> <li>• Proton pompa inhibitörleri</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Selektif seratonin reuptake inhibitörleri</li> <li>• Tamoksifen (Premenopozal)</li> <li>• Tiazolidindion</li> <li>• Tiroid hormonu fazlalığı</li> </ul>                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                          |

#### 4.1.4. Osteoporozda Klinik

Osteoporoz genellikle kırık oluncaya kadar asemptomatik seyirli bir hastalıktır. Hastaların ilk şikayeti boy kısalması olabilir. Vertebralardaki yükseklik kaybının neden olduğu bu kısalık morfolojik olarak vertebra kırıkları olduğu zaman daha belirgin hale gelebilir ve çok sayıda vertebral kırık kifoza yol açabilir.

Hastanın boy uzunluğunun, gençliğinde (20 yaşındaki) bildiği boy uzunluğundan 4.0 cm (santimetre) veya önceki muayenede ölçülen boy uzunluğundan 1.5- 2 cm daha kısa olması önemli bulgudur (23).

Osteoporozun en önemli klinik sonucu fragilite kırıkları meydana gelmesidir. Düşük enerjili travma olarak bilinen, normalde kırık oluşturmayacak kadar düşük düzeyli, mekanik güçler sonucu oluşan kırıklara fragilite kırığı denilmektedir. DSÖ'ye göre mekanik güç, ayakta durma pozisyonundan veya daha düşük mesafeden düşmeye denk olan güçtür (24).

Osteoporotik kırıkların oluşmasında, düşme önemli bir risk faktörüdür (25). Özellikle yaşlılarda düşmeyi kolaylaştırabilecek çevresel faktörler, tıbbi durumlar, ilaç kullanımı, nörolojik ve kas-iskelet sistemi kaynaklı sorunlar ayrıntılı sorgulanmalı ve risk faktörleri ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır (26).

Hastanın yaşı (27), sigara içmesi (28), doza bağlı alkol kullanımı (29), daha önceden geçirilmiş kırık öyküsü (30), ebeveynlerinde kırık öyküsü olması (31), glikokortikoid kullanımı (32), Romatoid Artrit tanısının olması (33) osteoporotik kırık riskini artıran diğer faktörlerdir (26).

Osteoporoz klinik değerlendirmesinde Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) osteoporoz kılavuzunda; hastaya her muayenede boy ve kilo takibi yapmayı, yıllık boy ölçümü yapmayı, 1 yıl önceki düşme öyküsünü sormayı, hastanın ellerini kullanmadan sandalyeden kalkıp kalkmadığını sorgulamayı önermektedir.

#### 4.1.5. Osteoporoz Tanısı ve Kırık Riskinin Değerlendirilmesi

Osteoporoz tanısı için ayrıntılı anamnez, fizik muayene ile beraber görüntüleme tetkiklerinden kemik yoğunluğu ölçümü, vertebral kırıkların tanısı için vertebra görüntülemeyi içeren kapsamlı bir yaklaşımı gerektirmektedir (14).

Osteoporoz tanısı için KMY'nin dual X-ray absorbsiyometri (DXA) yöntemi ile ölçülmesi önerilmektedir. Osteoporoz tanısı için iskelet durumunu göstermeleri yönünden

geçerlilikleri ispat edilememiş olan absorbsiyon teknikleri dışındaki kantitatif ultrasonografi, konvansiyonel komputize tomografi gibi yöntemler önerilmemektedir.

#### 4.1.6. Osteoporoz için Tarama

Frajilite kırığı riski taşıyan ve risk azaltılmasından fayda görebilecek kişileri erken tespit etmek için tarama önerilen hasta grubu Tablo 2’de gösterilmiştir (26, 34).

**Tablo 4.2.** Osteoporoz açısından tarama önerilen gruplar

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ➤ 65 yaş üzeri bütün kadınlar ve 70 yaş üzeri bütün erkekler (risk faktörlerinden bağımsız)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| ➤ Kırık için risk faktörü taşıyan <65 yaş postmenopozal kadınlar, perimenopozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkeklerde aşağıdaki risk faktörlerinden birinin varlığı <ul style="list-style-type: none"><li>• Frajilite kırığı</li><li>• Üç aydan uzun süre <math>\geq 5</math> mg/gün prednisolon ya da eşdeğeri glukokortikoid kullanımı</li><li>• Sigara</li><li>• Artmış alkol tüketimi</li><li>• Düşük beden kütle indeksi (<math>&lt;20</math> kg/m<sup>2</sup> ) ya da majör kilo kaybı</li><li>• Romatoid artrit</li><li>• Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü</li><li>• Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü</li><li>• Direkt grafilerde kırık varlığı</li></ul> |
| ➤ <50 yaş kadın ve erkeklerde <ul style="list-style-type: none"><li>• Hipogonadizm ya da erken menopoz</li><li>• Frajilite kırığı</li><li>• En az 3 ay <math>\geq 5</math> mg/gün prednison ya da eşdeğeri steroid kullanımı</li><li>• Sigara</li><li>• Artmış alkol tüketimi</li><li>• Düşük beden kütle indeksi (<math>&lt;20</math> kg/m<sup>2</sup> ) ya da majör kilo kaybı</li><li>• Romatoid Artrit</li><li>• Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü</li><li>• Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü</li><li>• Direk grafilerde kırık varlığı</li><li>• Sekonder osteoporoz nedenlerinin varlığı</li></ul>                                                            |

#### 4.1.7. Osteoporoz Tanı Yöntemleri

##### 4.1.7.1. DXA Yöntemi ile KMY Ölçümü

KMY ölçümünde günümüzde DXA yöntemi önerilmektedir (35). DXA ile KMY ölçümü, tanının yanı sıra kırık riskini belirlemede, tedaviye başlamada ve tedavi yanıt takibinde kullanılmaktadır.

DXA tekniği ile KMY alansal ölçülmekte ve her santimetre kareye düşen mineral miktarı gram olarak ifade edilmektedir (g/cm<sup>2</sup>). DSÖ ve IOF tarafından osteoporoz tanısında bu tekniğin referans teknoloji olarak seçilmesi önerilmektedir (36).

##### 4.1.7.2. KMY Sonuçlarının Yorumlanması

DXA sonuçları osteoporoz açısından değerlendirilirken KMY yerine T ve Z skorları kullanılmaktadır (14, 35). T skoru, hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunun ifadesidir. Z skoru ise hastanın KMY ölçümlerinin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki KMY ölçümlerinin ortalamasının kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunun ifadesidir. Osteoporoz tanısı için, postmenopozal kadınlar ve 50 yaş üstü erkeklerde T skoru, premenopozal kadın ve 50 yaş altı erkeklerde Z skoru kullanılmalıdır.

KMY ölçümüne dayanarak DSÖ osteoporoz tanımı Tablo 3'te verilmiştir (14).

**Tablo 4.3.** DSÖ'nün kemik mineral yoğunluğuna göre osteoporoz tanımı (14)

| Sınıflama                        | KMY                                                                                                                 | T skoru                                           |
|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| Normal                           | Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında ya da üzerinde olmak                                    | -1 ve üzeri                                       |
| Düşük kemik kütlesi (Osteopeni)  | Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1.0 ve 2.5 SD altında olmak                                          | -1 ile -2.5 arası                                 |
| Osteoporoz                       | Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak                                | -2.5 ya da daha düşük                             |
| Ciddi ya da yerleşmiş osteoporoz | Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 2.5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden fragilite kırığı | -2.5 ya da daha düşük ve bir ya da daha çok kırık |

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

TEMD osteoporoz tanı ve tedavi kılavuzunda vertebra ölçümleri yorumlanırken total (L1-L4) ya da en az iki vertebra kullanılması, tek vertebraya göre tanı konulmaması önerilmektedir (Sınıf B).

#### 4.1.7.3. Vertebral Görüntüleme

Vertebral kırıklar çoğunlukla asemptomatik olup yaşlılarda oldukça yaygındır ve vertebral görüntüleme yapılmasını gerektirir. Kırık saptandığında kemik dansite sonucu olmaksızın osteoporoz tanısı konur ve farmakolojik tedaviye başlanması gerekir. Tek vertebra kırığı olması dahi kalça kırık riskini 5 kat, diğer kırık risklerini ise 2-3 kat arttırabilmektedir (2).

Vertebralar lateral torasik ve lomber vertebra direkt grafilere ile ya da çoğu modern DXA cihazında var olan lateral vertebral kırık değerlendirme (vertebral fracture assessment, VFA) yöntemi ile incelenmelidir. Tablo 4'te vertebral görüntüleme yapılması önerilen endikasyonlar gösterilmiştir (14).

**Tablo 4.4.**Vertebra görüntüleme endikasyonları (14)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ➤ Vertebra, total kalça ya da femoral bölgede T skoru $\leq -1.0$ olan tüm $>70$ yaş kadınlar ve $\geq 80$ yaş erkekler                                                                                                                                                                                    |
| ➤ Vertebra, total kalça ya da femoral bölgede T skoru $\leq -1.5$ olan 65-69 yaş arası kadınlar ve 70-79 yaş arası erkekler                                                                                                                                                                                |
| ➤ Postmenopozal kadın ve $\geq 50$ yaş erkeklerde spesifik risk faktörleri varsa:<br>-Düşük travmalı kırık öyküsü<br>-Boy kısalması (o anki yaş ile 20 yaş arasındaki farkın 4 cm'den fazla olması)<br>-Takipte saptanan boy kısalması (2 cm)<br>-Yakın zamanda ya da halen glukokortikoid tedavi alınması |

#### 4.1.7.4. Kırık Riskini Değerlendirme

Tüm erişkinler, başta postmenopozal kadınlar, 50 yaş üstü erkekler ve frajilite kırık öyküsü olanlar dahil kırık riski açısından değerlendirilmelidir (14).

Osteoporoz olanlarda kırık riski yüksektir, ancak osteopeni (T skoru -1.0 ve -2.5 arasında) ya da düşük kemik kütlesi olanlarda da kırık riski göreceli yüksektir.

DSÖ çalışma grubu 2008 yılında tedavi almamış olan kadın ve erkeklerde bazı klinik risk faktörlerinin kullanımı (Tablo 5) 10 yıllık kalça kırık riski ya da majör osteoporotik kırık (kalça, vertebra, omuz ya da önkol) riskini öngören bir değerlendirme aracı olarak (Fracture Risk Assessment Tool, FRAX) FRAX'ın kullanımını önermiştir. Türkiye için adapte edilmiş olan

FRAX değerlendirme aracına <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=6> web adresinden ulaşılabilir (37, 38). Bu program önceden osteoporoza yönelik tedavi almamış olan postmenopozal kadın ve 40 yaş üstü erkekte valide edilmiştir (39). Elde edilen sonuç, 10 yıllık kalça kırığı ve majör bir osteoporotik kırık (klinik vertebra, önkol, kalça ya da omuz kırığı) geçirme olasılığını göstermektedir.

FRAX skorlamasına göre, 10 yıllık kalça kırığı riski %3 ve üzerinde, majör osteoporotik kırık riski %20 ve üzerinde ise tedaviye başlanması maliyet-etkin kabul edilmiş olup farmakolojik tedavi kararı klinik ile birlikte değerlendirilmelidir (39).

**Tablo 4.5.** FRAX skorlamasındaki risk faktörleri

- Cinsiyet
- Yaş
- Düşük beden kütle indeksi (<20 kg/m<sup>2</sup>)
- Daha önceden osteoporotik kırığın olması (klinik ve asemptomatik vertebral kırıklar dahil)
- Ailede kalça kırığı öyküsü
- Sigara (halen içiyor olmak)
- Glukokortikoid kullanımı
- Romatoid Artrit
- Alkol alımı (≥3 ünite/gün)
- Sekonder osteoporoz nedenleri (Tip 1 Diyabetes Mellitus, erişkinde Osteogenezis İmperfekta, uzun süre tedavisiz kalmış hipertiroidizm, hipogonadizm ya da erken menopoz (<40 yaş), kronik malnutrisyon ya da malabsorbsiyon, kronik karaciğer hastalığı)

#### 4.1.7.5. Laboratuvar Değerlendirme

İlk laboratuvar değerlendirme 25-hidroksi D vitamini, fosfor, kalsiyum, PTH, ALT (Alanin aminotransferaz), ALP (Alkalen Fosfataz), kreatinin, tam kan sayımı ve erkeklerde total testosteronu içermelidir. Hastanın kliniğine göre sekonder osteoporoz nedenlerine yönelik diğer tetkikler de planlanabilir (Tablo 1).

#### 4.1.8. Erkek Osteoporozu

Osteoporoz, kadınlara özgü bir hastalık gibi düşünülse de erkekleri de etkilemektedir ve osteoporoz nedenleri erkeklerde kadınlarla benzerdir. Dünya genelinde yıllık osteoporotik kırıkların %39'u erkeklerde görülür. 60 yaşında bir erkeğin osteoporoza bağlı kırık geliştirme riski yaklaşık %25'tir (40). Erkeklerde kırıklara bağlı mortalite oranı kadınlara göre daha yüksektir (6). Erkekler kadınlara göre osteoporoz açısından daha az değerlendirilmekte ve buna bağlı olarak tedavi alma oranları da daha düşük düzeyde kalmaktadır (7).

Erkeklerde en sık tespit edilen osteoporoz nedenleri; hipogonadizm, steroid tedavisi, gastrointestinal hastalıklar, D vitamini eksikliği, hiperkalsüri, alkol ve sigara alışkanlığıdır.

Kadınlarda östrojen kaybının osteoporoza neden olduğu gibi erkeklerde de düşük testosteron seviyeleri osteoporoza neden olabilmektedir.

Osteoporoz hastalarında trabeküler ve endosteal rezorbsiyon, kemik oluşumu ile telafi edilmez. Erkek kemik metabolizmasında periosteal apozisyon, testosteron seviyeleri ile doğrudan ilişkilidir. Testosteron seviyelerinde azalma kemik kaybına yol açar ve kırık riskini artırır (41). Özellikle erkeklerde endosteal rezorpsiyonu kompanse eden periosteal apozisyon, sadece testosteron tarafından değil, aynı zamanda büyüme hormonu (GH) ve IGF-I (İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1) seviyeleri tarafından da düzenlenir (42).

Testosteron ve östradiol düzeyi düşük olan hastalarda fragilite kırığı görülme riski daha fazladır (43). Aynı zamanda seks hormonlarının düşüklüğü kas atrofisi ve kas kütlesinde azalmaya da neden olmaktadır. Bunun sonucunda da düşme riskinde artış ve kırık oluşma riskinde artış olmaktadır. Östradiol seviyesinin düşük olmasının da kırık riskini artırdığı düşünülmektedir (43). Bu duruma aromataz enzim disfonksiyonuna bağlı olarak testosteronun östradiole dönüşümdeki eksiklik neden olabilir (44).

50 yaş üstü erkeklerde osteoporoz tanısı, KMY ölçümlerinde T skoruna göre konulur. DSÖ'nün postmenopozal kadınlarda kabul ettiği değerler erkekler için de geçerlidir (14).

70 yaş üzeri tüm erkeklere osteoporoz taraması önerilirken, 50-69 yaş arasında risk faktörleri bulunanlara tarama önerilmektedir (26). Vertebral görüntüleme ve kırık riski açısından FRAX skorlaması yapıldıktan sonra uygun hastalar tedavi açısından değerlendirilmelidir.

#### **4.1.9. Osteoporoz Tedavisi**

##### **4.1.9.1. Genel Önlemler**

Osteoporozdan korunmada düşme riskini azaltmaya yönelik önlemler, mobilitayı artırma, kalsiyum, vitamin D, protein gibi nutrisyonel eksiklikleri yerine koyma önerilmektedir (26). Sigaranın bırakılması, alkol alımının azaltılması, 50-70 yaş arası erkeklerde günlük 1000 mg kalsiyum, 70 yaş üstü erkeklerde 1200 mg kalsiyum; günlük 600-800 IU D vitamini alımı, haftada 3-4 kez 30-40 dakika ağırlık egzersizleri gibi yaşam tarzı ve beslenme değişiklikleri önerilmektedir (45).

#### 4.1.9.2. Sekonder Nedenlerin Tedavisi

Testosteron replasman tedavisi: Serum total testosteron düzeyi 200 ng/dl (6.9 nmol/L) altında olan erkekler için kontrendikasyon yoksa androjen eksikliği belirtileri ya da organik hipogonadizm varlığında hormon replasmanı önerilmektedir (35).

#### 4.1.9.3. Farmakolojik Tedaviler

Hipogonadizmi olan erkekler dışında her iki cinsiyette osteoporoz tedavisi benzerdir. Erkeklerde osteoporoz tedavisinde onay almış ilaçlar: alendronat, risedronat, zoledronik asit, teriparatid ve denosumabtır. Erkeklerde yapılmış çalışmalarda risedronatın vertebra ve kalça kırığı dahil vertebra dışı kırık riskini; zoledronik asitin radyolojik olarak tespit edilen vertebra kırığı riskini ve teriparatidin total kırık riskini azalttığı gösterilmiştir (46).

#### 4.2. Alfa Klotho

1997 yılında Kuro-o ve arkadaşları tarafından transgenik fareler üzerinde yapılan deneyler sırasında keşfedilen Klotho geninin, proteini hasarlı olan farelerde erken yaşlanma belirtilerine yol açtığı gözlenmiştir (47). Klotho ismi, Yunan mitolojisinde üç tanrıçadan biri olan ve hayat ipliğini eğiren Klotho'ya atfen verilmiştir (48).

Farelerde gösterilmiş olan Klotho genin mutasyonda, fareler doğduklarında normalken ilerleyen dönemde yaşla artan oranda ateroskleroz, vasküler kalsifikasyon, kardiyak hipertrofi ve fibrozis, osteopeni (49), sarkopeni, cilt atrofisi, hiperfosfatemi, pulmoner amfizem gibi birçok durum görülmüştür (8). Klotho protein sentezi hücre ve dokuları oksidatif strese koruyarak yaşlanma sürecini yavaşlatır ve yaşam süresini uzatır (50).

Klotho gen vücutta başlıca böbrek distal tübül hücreleri ve beyindeki koroid plexusta ; daha az oranda pituitary bez, paratiroid bezi, pankreas, testis ,over, iskelet kası, plasenta ve kolonda üretilir (48). Klotho'nun alfa,beta ve gama olarak üç alt ailesi vardır. Alfa klotho beyin ve böbrekte yüksek oranda ve diğer organlarda daha az oranda eksprese edilirken; beta klotho ağırlıklı olarak karaciğerde eksprese edilir (51). Fonksiyonu tam olarak tanımlanamayan gama klotho ise böbrek ve deride eksprese edilir.

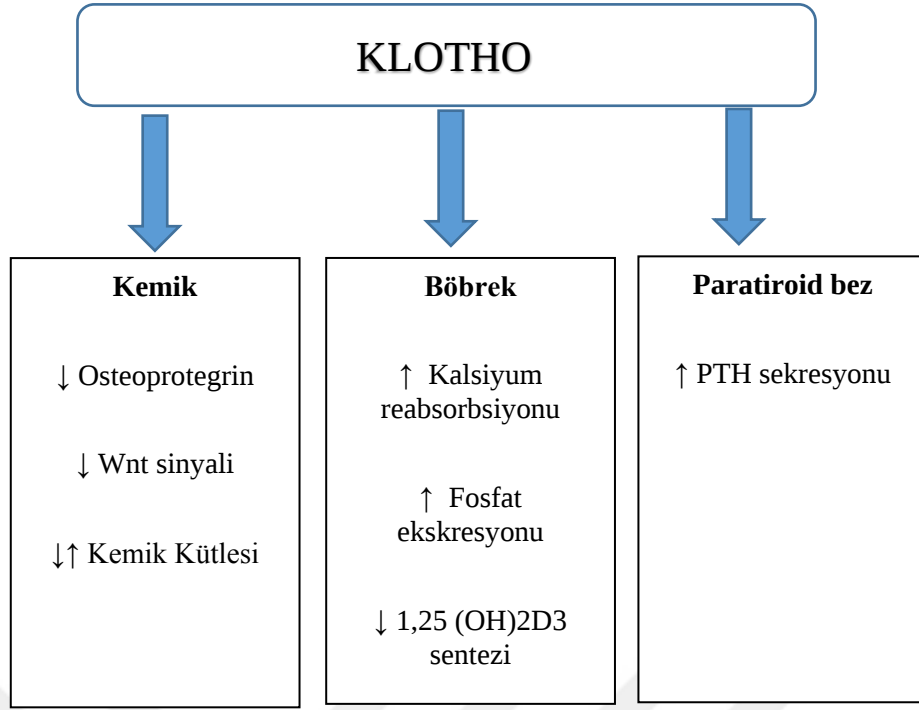
İnsanlarda alfa Klotho geni 13. kromozomun 12. lokusunda bulunur ve 5 adet ekzon içerir. Klotho geni, transmembran ve solubl form olarak 2 çeşit protein üretir (9). İnsanlarda solubl form, transmembran forma göre daha fazladır. Alfa Klotho proteini plazma, idrar ve

beyin omurilik sıvısında solubl formda bulunur (52). Klothonun transmembran formu, başlıca böbrek tübül hücrelerinde eksprese edilir (10).

Transmembran ve solubl Klotho farklı fonksiyonlara sahiptir. Transmembran Klotho, FGF-23 aracılı reseptör aktivasyonunda görev alır. FGF reseptörlerine bağlanıp FGF-23'ün FGF reseptörlerine olan bağlanma gücünü artırır (53). Transmembran Klotho, FGF-23 yolağında kalsitriol üretimi ve böbreklerden fosfor emilimi azaltırken; solubl Klotho, transmembran Klothonun aksine etkilerini FGF-23'ten bağımsız olarak gösterir. Solubl Klotho nitrik oksit (NO) sentezinin düzenlenmesi, endotel bütünlüğün sağlanması ve IGF-1 sinyal inhibisyonu gibi görevlerde rol oynamaktadır.

Solubl alfa Klothonun IGF-1 inhibisyonu yaparak dolaylı yoldan süperoksit dismutaz, katalaz gibi antioksidanların artışı ve hücrelerin oksidatif strese korunmasını sağlayarak farelerin yaşamını uzattığı saptanmıştır (48).

Transmembran alfa Klotho, 1-alfa hidroksilaz gen ekspresyonu inhibisyonuyla 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> sentezini azaltıcı etki gösterirken (54); 25-OH-D<sub>3</sub> ise alfa Klothonun üretimini ise arttırarak etki gösterir. Klotho bağımlı mekanizmalarla FGF-23, PTH üretim ve sekresyonunu suprese eder. Alfa klotho FGF-23 ile birlikte kalsiyum atılımını azaltırken, renal fosfor atılımını arttırmaktadır. Solubl alfa Klotho, kalsiyum sensitif TRPV5 (Transient Receptor Potential Vanilloid) kanalı dahil pek çok iyon kanalı ve transporterin aktivitesini regüle eder (47). Böbrek tübül ve duodenum epitel hücrelerindeki kalsiyum kanallarını aktifleyerek kalsiyumun renal ve gastrointestinal geri emilimini artırır (55). Klothonun mineral homeostazı üzerindeki bazı etkileri şekil-1'de gösterilmiştir (56).



**Şekil 4.1.** Klotho'nun mineral homeostazı üzerindeki bazı etkileri

#### 4.3. Alfa Klotho ve Osteoporoz

Alfa Klotho, böbrek-kemik-paratiroid aksında yaptığı etkilerle osteoporoz patofizyolojisinde rol oynar. Bu organlarda oldukça yoğun eksprese edilen alfa Klotho, aktif D vitamini azaltıcı etkisi ile birlikte fosfat atılımında ve kalsiyum homeostazında anahtar rol oynamaktadır. Alfa Klotho, paratiroid bezinde Na/K ATPaz ile etkisini gösterir ayrıca böbreklerde ise TRPV5 kanalı ile kalsiyum iyon dengesinde rol oynar (57).

Klothonun homozigot mutasyonu olan farelerin kortikal kemiğinde vahşi tip farelere göre KMY'nin %20-40 daha az olduğu gösterilmiştir (49). Klotho mutasyonu olan farelerde KMY azalması, kemik turnoverındaki azalmayı göstermekte olup bu durum insanlarda görülen senil osteoporozun karakteristik özelliğidir (50). Bu patofizyoloji postmenopozal osteoporozda görülen artmış kemik rezorpsiyonundan farklıdır.

Klotho mutasyonu olan farelerin diğerlerine göre daha fazla inflamatuvar sitokin sentezlediği bilinmektedir. Kemik yapısı ve yeniden şekillenmesinde sitokinler gibi lokal faktörlerin de rolü vardır. Osteoporoz da yaşa bağlı olarak gelişen kronik inflamatuvar hastalık olarak kabul edilmektedir (58). Yaşla ilişkili inflamasyonun, Klotho aracılı inhibisyonu osteoporoz gibi kronik inflamatuvar hastalıkların gelişimini engelleyebilir (57).

Japonya'da postmenopozal kadınlarda yapılan bir çalışmada kardiyovasküler hastalıkla ilişkili 2 Klotho gen tek nükleotit polimorfizminin KMY ile de ilişkili olduğu tespit edilmiş

(59). Klotho geninin, menopozal kemik kaybından öte, senil kemik kaybının patofizyolojisinde rol oynayabileceği gösterilmiş.

Yapılan deneylerde Klotho mutasyonu olan farelerde sarkopeninin de eşlik ettiği gözlenmiştir. Çalışmalarda yaşlanma ile ilişkili kronik kas iskelet sistemi hastalıklarından olan osteoporoz ve sarkopeninin birlikteliği görülmektedir. Postmenopozal kadınlarla yapılan bir çalışmada, sarkopenisi olanlarda osteoporozun 12,9 kat fazla olduğu gösterilmiş (60); yaşlılarla yapılan başka bir çalışmada ise sarkopenisi olanlarda KMY'nin daha düşük olduğu saptanmış (61). Ayrıca çalışmalarda osteosarkopenisi olanlarda mortalitenin sadece osteoporoz ya da sadece sarkopenisi olanlara göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir (62). %65'ini kadın hastanın oluşturduğu toplam 680 yaşlı ile yapılan bir çalışmada, kırık öyküsü olanlarda osteosarkopeni prevalansı %37 olarak bildirilmiş ve bu hastalarda mortalite daha yüksek tespit edilmiş (63). Kas atrofisi ve kas kütlelerinde azalmaya bağlı düşme riski ve kırık oluşma riskinin artışı göz önünde bulundurulduğunda osteosarkopeninin önemi anlaşılmaktadır.

Literatürde osteoporoz ve Klotho ile ilgili çalışma sayısı az olup yapılan çalışmalar çoğunlukla postmenopozal dönemi kapsamaktadır. Bu yüzden göz ardında kalan erkek osteoporozu konusunda yeni ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 5. GEREÇ VE YÖNTEM

### 5.1. Çalışma Dizaynı ve Vaka Seçimi

Çalışmamız vaka-kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Bu çalışmaya Mart 2021- Mart 2022 arasında 12 aylık süre içinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri ve İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran 60 yaş ve üstü, gönüllü erkek katılımcılar alınmıştır. Tüm katılımcılardan aydınlatılmış onam alınmıştır. Çalışmaya toplam 140 erkek hasta dahil edilmiştir.

### 5.2. Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- ❖  $\geq 60$  yaşında olmak
- ❖ Gönüllü olmak

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- ❖ Deliryum veya konfüzyon varlığı
- ❖ Sepsis veya multipl organ yetmezliği
- ❖ Çalışma protokolünü anlayamayacak kadar ileri demans varlığı
- ❖ Alt veya üst ekstremitte amputasyonu
- ❖ Masif ödem varlığı
- ❖ Mekanik kalp kapağı veya kalp pili varlığı
- ❖ Akut hastalık
- ❖ Kronik heparin veya warfarin kullanımı
- ❖ Sekonder osteoporoz nedenlerinin olması
- ❖ Patolojik kırık öyküsü
- ❖ Osteoporoz tedavisi almış olma
- ❖ Böbrek ve karaciğer yetmezliği olması
- ❖ Gönüllü olmamak

### 5.3. Klinik Parametreler ve Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme Testleri

Araştırma süresi boyunca, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatri ve İç Hastalıkları polikliniklerine başvuran hastalar çalışmaya uygunluk açısından değerlendirilerek demografik bilgileri, tıbbi hikayeleri, geriatrik değerlendirme testleri ve fiziksel aktivite testleri yapıp hasta takip formlarına kaydedilmiştir. Bilgiler katılımcılardan, katılımcı yakınlarından ve katılımcıların tıbbi kayıtlarından elde edilmiştir. Katılımcıların mevcut komorbiditeleri (ASKH, kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı (PAH), serebrovasküler olay (SVO), demans, Parkinson, depresyon, KOAH, diyabet, kronik böbrek hastalığı (KBH), hipertansiyon) ve kullanmakta oldukları ilaç sayıları ile türleri kaydedilmiştir.

Katılımcıların başvurusu sırasında istenen laboratuvar testlerinden tam kan sayımı, albümin, C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon, 25-OH D vitamini, açlık kan glukozu, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili, serum kalsiyum, fosfor ve diğer elektrolitleri, B12, folat, TSH(tiroid uyarıcı hormon), HbA1c(glikozile hemoglobin) düzeyi sonuçları kaydedilmiştir.

Serum total testosteron, DHEAS (dehidroepiandrosteron sülfat), osteokalsin ve PTH düzeyleri de Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne başvurulup gerekli ödenek sağlandıktan sonra çalışılmıştır.

Çalışmada katılımcılar iki ana gruba ayrılmıştır. Tüm hastalara KMY, torakolomber grafi tetkikleri yapılarak sonuçlara göre vaka ve kontrol grupları oluşturulmuştur. Vaka grubunu KMY azalmış 60 yaş ve üzeri erkekler oluştururken, KMY si normal olan 60 yaş ve üzeri erkekler kontrol grubunu oluşturmuştur.

Kapsamlı geriatrik değerlendirme testlerinden Katz günlük yaşam aktiviteleri indeksi ile katılımcıların günlük yaşam aktiviteleri değerlendirilmiştir (EK-1) (64). Bu indeks giyinme, yataktan çıkma, tuvalete gitme, banyo yapma, kontinans ve yemek yeme fonksiyonlarını 6 puan üzerinden değerlendirmektedir. Düşük puanlar bağımlılığı göstermektedir. Lawton-Brody enstrümental günlük yaşam aktiviteleri indeksi ile değerlendirilme yapılmıştır (EK-2) (65). Bu ölçekte yemek hazırlama, ev işleri, telefon kullanma, ilaçları düzgün kullanma, çamaşır alışverişi, şehir içi ulaşım gibi aktiviteler 8 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Düşük puanlar bağımlılığı göstermektedir. Kognitif fonksiyonlar, mini mental durum değerlendirme (MMSE) testi aracılığıyla ölçülmüştür (EK-3) (66). Bu test 30 puan üzerinden değerlendirilmekte olup 24 puandan düşük olması kognitif fonksiyon bozukluğunu göstermektedir. Beslenme (nutrisyon) durumu mini nutrisyonel değerlendirme testi-kısa form

(MND-KF) ile araştırılmıştır (EK-4) (67). 14 puan üzerinden değerlendirilen bu testte 7 puan ve altı malnutrisyon olarak kabul edilmektedir. Depresyon için Yesavage Geriatrik Depresyon ölçeğinin kısa formu kullanılmıştır (EK-5) (68). Toplam 15 sorudan oluşan bu testte 5 puan üzeri depresyon lehine sayılmıştır. Kırılganlığı saptamak için Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması bulunan “FRAİL” ölçeği kullanılmıştır (EK-6) (69). Bu ölçek 5 puan üzerinden değerlendirilmekte olup 3 ve üzeri puan alan yaşlı bireyler kırılgan olarak kabul edilmektedir. Fiziksel aktiviteyi değerlendirme için Yaşlılar için Fiziksel Aktivite Ölçeği (PASE) kullanılmıştır (EK-7) (70). Bu ölçek, çeşitli fiziksel aktiviteleri anket şeklinde sorgulamakta olup farklı aktiviteler toplam ölçek skoruna farklı ağırlıkta etki etmektedir. Skorlama için ölçeği geliştiren araştırmacıların önerdiği hesaplama yöntemi kullanılmıştır. Modifiye Charlson komorbidite indeksi (CCI) katılımcıların komorbiditelerine göre hesaplanmıştır (EK-8) (71). Bu ölçekte hastaların yaşı ve komorbiditeleri değerlendirilmektedir. Bu ölçekten alınan puanların yüksek olması mortalite ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir.

#### **5.4. Antropometrik Ölçümler**

Katılımcıların boy, vücut ağırlığı, vücut kütle indeksi (VKİ), bel çevresi, kalça çevresi ve baldır çevreleri ölçülmüştür. Vücut ağırlığı ve boy ölçümleri poliklinikte kullanılmakta olan tartı ve boy ölçer ile yapılmıştır. VKİ, ağırlık ve boy ölçümlerine göre  $\text{kg/m}^2$  cinsinden hesaplanmıştır. Bel çevresi anatomik olarak iliak krest ile son kosta arasındaki mesafenin orta noktasından mezura ile ölçülmüştür. Kalça çevresi kalçanın en geniş yerinden mezura ile ölçülmüştür. Baldır çevresi hasta ayaktayken sağ veya sol baldırın en geniş yerinden mezura ile ölçülmüştür. Ölçümler yapılırken cilt ve cilt altı dokuların sıkıştırılmamasına özen gösterilmiştir.

#### **5.5. Sarkopeni Tarama ve Tanı Testleri**

Sarkopeni taramasında kullanılan SARC-F(Strength - Assistance in walking - Rise from a chair - Climb stairs - Falls)’nin Türkçe versiyonunun kültürler arası adaptasyonu yapılmış ve geçerliliği gösterilmiştir (EK-9) (72). SARC-F testindeki her sorunun 0 ile 2 puan arasında değeri olup 4 puan ve üzerinde test pozitif kabul edilmektedir. SARC-F’ye baldır çevresi eklenerek oluşturulan SARC-CalF(SARC-F + Baldır Çevresi (Calf Circumference)) 6 maddeden oluşmaktadır. İlk 5 maddesi ve puanlaması SARC-F ile aynı olup 6. madde baldır çevresi ölçümüdür. Baldır çevresi 33 cm’nin altındaysa 10 puan, 33 cm ve üstündeyse 0 puan

verilmektedir. SARC-CalF için toplam skor  $\geq 11$  ise test sarkopeni taraması için pozitif kabul edilmektedir (73).

Sarkopeni tanısı EWGSOP2 konsensunun tanı kriterlerine göre konulmuştur (74). Sarkopeni tanısı konulması için gerekli parametreler ölçülmüş olup kesme noktaları Türk popülasyonunda yapılan çalışmalara göre belirlenmiştir (Tablo 5.1.) (75, 76). Bu kriterlere göre sarkopeni tanısı için iskelet kas kütlesinde azalma ile kas gücünde azalmanın birlikte olması gerekmektedir, her ikisinin bir arada olduğu durumda sarkopeni tanısı konulmuştur. Kas gücünün değerlendirilmesi için Geriatri Kliniğine ait Takei marka elektronik bir el dinamometresi kullanılmıştır. Kol dirsekten 90 derece fleksiyon pozisyonundayken ölçülmüştür (77). Kişiden dinamometreyi dominant eliyle kavrayarak, tüm gücüyle dinamometreye güç uygulaması istenmiştir. Bir dakika ara ile yapılan üç ölçümden en iyi ölçüm sonucu kilogram birimi olarak alınmıştır. Erkekler için 35 kg altı, kas gücü düşüklüğü olarak tanımlanmıştır (76).

**Tablo 5.1.** Sarkopeni ölçümlerinin kesme noktaları

| Parametreler                                  | Türkiye |       | EWGSOP-2                                             |            |
|-----------------------------------------------|---------|-------|------------------------------------------------------|------------|
|                                               | Erkek   | Kadın | Erkek                                                | Kadın      |
| Baldır çevresi (cm)                           | <33     | <33   | <31                                                  | <31        |
| Kavrama gücü (kg)                             | <35     | <20   | <27                                                  | <16        |
| Sandalyeden kalkma testi (sn) (5 kalkış için) |         |       | >15                                                  | >15        |
| AİKK (kg)                                     |         |       | <20                                                  | <15        |
| AİKK/boy <sup>2</sup> (kg/m <sup>2</sup> )    |         |       | <7                                                   | <5,5       |
| İKK/boy <sup>2</sup> (kg/m <sup>2</sup> )     | <9,2    | <7,4  |                                                      |            |
| Yürüme hızı (m/sn)                            | <0,8    | <0,8  | $\leq 0,8$                                           | $\leq 0,8$ |
| 400 metre yürüyüş testi                       |         |       | <b><math>\geq 6</math> dakika veya tamamlanamama</b> |            |

AİKK: Apendiküler iskelet kası kütlesi, İKK: İskelet kası kütlesi

İskelet kası kütlesi Geriatri Kliniğine ait Bodystat QuadScan 4000 marka biyoelektriksel impedans analizi (BİA) ile değerlendirilmiştir. Ölçüm sabah kahvaltıdan önce katılımcı yatar pozisyondayken kullandığı tüm metal eşyalar çıkarıldıktan sonra yapılmıştır. Cihazın dört elektrodu kişinin sağ ayak ve sağ eline ikişer adet olmak üzere ölçüm protokolüne uygun şekilde cihazın kendine ait olan yapışkan bantları ile sabitlenmiştir (78). BİA cihazına kişinin yaş,

cinsiyet, boy ve kilosu girilerek 50 kHz frekansında ölçüm yapılmıştır. Analiz sonucunda elde edilen verilerden biri olan ohm cinsinden direnç değeri iskelet kas kütlelerinin hesaplanmasında kullanılmıştır. Analizde ölçülen direnç değeri Janssen ve arkadaşları tarafından önerilmiş olan iskelet kası kütlelerini hesaplamaya yardımcı formülde kullanılarak iskelet kası kütlesi kg biriminden hesaplanmıştır (Formül 5.1) (79). Janssen denklemi ile elde edilen değer katılımcının boyunun metre cinsinden karesine bölünerek mutlak iskelet kas kütlesi hesaplanmıştır (Formül 5.2.). Mutlak iskelet kas kütlesi değerinin erkeklerde <9,2 kg/m<sup>2</sup> olması düşük kas kütlesi olarak değerlendirilmiştir.

$$\text{İskelet kası kütlesi}(kg) = \left[ \left( \frac{\text{Boy}(cm)^2}{\text{Direnç}(ohm)} \right) \times 0,401 \right] + [Cx3,825] - [Yaş \times 0,071] + 5,102$$

*C: cinsiyet sabiti kadın için 0, erkek için 1*

#### **Formül 5.1. Janssen denklemi**

$$\text{İskelet kası kütlesi indeksi} = \frac{\text{iskelet kası kütlesi (kg)}}{\text{boy (m)}^2}$$

#### **Formül 5.2. İskelet kası kütlesi indeksi**

Fiziksel performans ise 4 metre mesafede ölçülen yürüme hızı ile değerlendirilmiştir. Kişinin iyi görebilmesi için mesafenin başlangıç ve bitiş noktaları belirgin olarak işaretlenmiştir. Kişilerden normal hızla yürümesi istenmiştir. Yürüme zamanı elektronik bir kronometre ile ölçülüp yürüme hızı 4 metre/yürüme zamanı (sn) formülü ile m/sn cinsinden hesaplanmıştır. Yürüme hızının 0,8 m/sn 'nin altında olması azalmış kas performansı lehine değerlendirilmiştir.

### **5.6. Osteopeni/Osteoporoz ve Kırık riski İçin Tarama ve Tanı Testleri**

Osteoporoz riski taşıyan erkeklerde kırık riskinin hesaplanması için FRAX skorlaması kullanılmıştır. FRAX skorlaması daha önceden tedavi almamış ve 40 yaş üstü erkekler için geçerliliği onaylanmıştır (80). <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/> web adresinden FRAX değerlendirme aracına ulaşılarak hastaların kırık riskleri değerlendirilebilir. Türkiye için adapte edilmiş olan FRAX değerlendirme aracına ise <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?lang=tu> web adresinden ulaşılmıştır.

KMY de azalmayı tespit etmek için torakolomber grafi ve kemik mineral dansitometri tetkiklerinden faydalanılmıştır. KMY ölçümleri hastanemiz Nükleer Tıp Anabilim dalında Hologic marka DXA tarama cihazı kullanılarak yapılmıştır.

DSÖ, erkekler için de kadın veri tabanının kullanımını önermektedir. Düşük kemik kütlesi (osteopeni) -1.0 ile -2.5 arasındaki bir T-skoru olarak tanımlanır. Osteoporoz ise -2.5 ve altındaki T skoru olarak tanımlanır (14).

Çalışmamızda lomber vertebralarda en düşük 2 T skorunun ortalaması -1.0 ile -2.5 arasında olanlar osteopeni grubuna; en düşük 2 T skorunun ortalaması -2.5 ve altında olanlar ise osteoporoz grubuna dahil edildi. DXA ölçümü sırasında kaynaklanabilecek teknik hatalar ve hastaların vertebra problemlerinden dolayı sonuçların etkilenebileceği göz önünde bulundurularak en düşük değer dışında çıkan değerler artefakt olarak değerlendirildi. Sınıflama en düşük 2 T skorunun ortalaması üzerinden yapıldı.

#### **5.7. Alfa Klotho Ölçümü**

Alfa Klotho düzeyi katılımcıların serumlarından çalışılmıştır ve katılımcılardan ek olarak bir adet biyokimya tüpüne kan alınmıştır. Serum alfa Klotho düzeyleri için kan örnekleri biyokimya tüplerine alınıp oda sıcaklığında 2 saat veya +4C de gece boyu bekletildikten sonra 1000Xg de 20 dk santrifuj edilmiş ve süpernatantlar ependorflara alikotlandıktan sonra ölçüm yapılana kadar -80 C de saklanmıştır. Bu süreç Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyopatoloji Bilim Dalı ile beraber yürütülmüştür. Soluble alfa Klotho düzeyi ELİSA tekniği kullanılan ticari kit (BT LAB Human Klotho (KL)ELISA kit, Çin) ile ölçülerek, ölçüm kit prosedürlerine göre yapılmıştır. Seçilmiş olan kitin minimum ölçüm hassasiyeti 0,021 ng/ml dir.

#### **5.8. İstatistiksel Analiz**

Tanımlayıcı istatistikler; nicel değişkenler için normal dağılıma uygunluk durumuna göre ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise frekans (yüzde) olarak sunulmuştur. KMY azalmış hastaların ve KMY normal olan bireylerin demografik ve klinik verileri; nicel değişkenler için grup sayısı 2 olduğu zaman normal dağılım varsayımına göre Bağımsız Örneklerde t-testi veya Mann Whitney U testi ile değerlendirilirken, grup sayısı 2'den fazla olduğu zaman tek yönlü varyans analizi ve Kruskal Wallis varyans analizi kullanılmıştır. Tek yönlü varyans analizinde gruplar arasında farklılık bulunduğu zaman hangi grubun hangisinden farklı olduğunu belirlemek için Tukey'in HSD testi kullanılmıştır. Kruskal Wallis varyans analizi ile gruplar arasında fark bulunduğu zaman ise Dunn testi

kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkinin yönü ve gücü Spearman ilişki katsayısıyla değerlendirilmiştir. Nitel değişkenler için ise veriler Ki-kare veya Fisher'ın Kesin Testi ile değerlendirilmiştir.  $P < 0,05$  olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



## 6. BULGULAR

Çalışmaya 60 yaş ve üstü toplam 140 erkek hasta katılmıştır. 60 kişi (%42,9) KMY değerleri normal olup kontrol grubunu oluşturken, 80 kişi (%57,1) KMY azalmış grubu oluşturmuştur. DSÖ tanı kriterlerine göre KMY azalmış olan hastaların 40 tanesi osteoporoz, 40 tanesi osteopeni grubunda yer almıştır. Çalışmaya dahil edilen erkeklerin yaş ortalaması  $70,57 \pm 6,48$  (min:60 maks:89) idi. Katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo 6.1.'de gösterilmiştir. Vaka ve kontrol grupları karşılaştırıldığında yaş ortalaması, eğitim durumu, medeni durum ve yaşama şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6.1.** Katılımcıların sosyodemografik özellikleri

| Özellikler                                 | Kontrol<br>(n=60)            | KMY azalmış olanlar<br>(n=80) | P değeri |
|--------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|----------|
| Yaş, yıl, Ortalama±SS<br>Ortanca(min-maks) | 70,56 ± 6,67<br>70,50(60-87) | 70,57 ± 6,38<br>70,50(60-89)  | 0,994    |
| Eğitim durumu (n,%)                        |                              |                               |          |
| Okur-yazarlık yok                          | 3(%5)                        | 4(%5)                         | 0,125    |
| 1-5 yıl eğitim                             | 24(%40)                      | 40(%50)                       |          |
| 6-8 yıl eğitim                             | 12(%20)                      | 8(%10)                        |          |
| 9-12 yıl eğitim                            | 9(%15)                       | 20(%25)                       |          |
| >12 yıl eğitim                             | 12(%20)                      | 8(%10)                        |          |
| Medeni durum (n,%)                         |                              |                               |          |
| Evli                                       | 55(%91,7)                    | 73(%91,2)                     | 0,931    |
| Dul                                        | 5(%8,3)                      | 7(%8,8)                       |          |
| Yaşama şekli (n,%)                         |                              |                               |          |
| Ailesiyle                                  | 56(%93,3)                    | 78(%97,5)                     | 0,369    |
| Yalnız                                     | 3(%5)                        | 2(%2,5)                       |          |
| Huzurevi                                   | 1(%1,7)                      | 0(%0)                         |          |

SS: standart sapma, n:hasta sayısı

Katılımcıların geriatrik değerlendirme testleri incelendiğinde KMY azalmış olan hastalarda Katz skoru anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p=0,025$ ). Sarkopeni tarama testleri olan SARC-F ve SARC-CalF test skorları kontrol grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (sırayla  $p=0,025$  ve  $p=0,037$ ). CCI skoru kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,038$ ). VKİ, KMY normal olan grupta daha yüksek izlenmiştir ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Gruplar arası geriatrik testlerin karşılaştırması Tablo 6.2.'de sunulmuştur.

**Tablo 6.2.** Katılımcıların kapsamlı geriatrik test sonuçları

|                                                             | <b>Kontrol<br/>(n=60)</b>         | <b>KMY azalmış olanlar<br/>(n=80)</b> | <b>P değeri</b>  |
|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|------------------|
| Katz GYA<br>Ortalama±SS, Medyan<br>(min-maks)               | 5,95±0,21<br>6(5-6)               | 5,81±0,42<br>6(4-6)                   | <b>0,025</b>     |
| Lawton&Brody EGYA<br>Ortalama±SS, Medyan<br>(min-maks)      | 7,91±0,27<br>8(7-8)               | 7,72±0,67<br>8(5-8)                   | 0,128            |
| MNA<br>Ortalama±SS, Medyan<br>(min-maks)                    | 13,06±1,45<br>14(8-14)            | 12,97±1,80<br>14(6-14)                | 0,935            |
| VKİ, kg/m <sup>2</sup><br>Ortalama±SS, Medyan<br>(min-maks) | 28,53±3,90<br>28,15(22-42,90)     | 26,11±3,19<br>25,70(18,30-32,70)      | <b>&lt;0,001</b> |
| MMSE<br>Ortalama±SS, Medyan<br>(min-maks)                   | 27,71±2,68<br>29(19-30)           | 26,97±2,99<br>28(17-30)               | 0,087            |
| GDS<br>Ortalama±SS, Medyan<br>(min-maks)                    | 0,80±1,37<br>0(0-6)               | 1,08±1,78<br>0(0-11)                  | 0,306            |
| PASE<br>Ortalama±SS, Medyan<br>(min-maks)                   | 90,88±52,86<br>85,69(2,20-227,38) | 78,56±48,28<br>77,89(4,51-255,04)     | 0,192            |
| SARC-F<br>Ortalama±SS, Medyan<br>(min-maks)                 | 0,68±1,24<br>0(0-5)               | 1,16±1,53<br>1(0-6)                   | <b>0,025</b>     |
| SARC-CalF<br>Ortalama±SS, Medyan<br>(min-maks)              | 1,68±3,10<br>0(0-11)              | 2,66±3,91<br>1(0-15)                  | <b>0,037</b>     |
| FRAIL<br>Ortalama±SS, Medyan<br>(min-maks)                  | 0,28±0,64<br>0(0-3)               | 0,50±0,84<br>0(0-3)                   | 0,112            |
| CCI<br>Ortalama±SS, Medyan<br>(min-maks)                    | 4,11±1,29<br>4(2-7)               | 3,68±1,30<br>3(2-8)                   | <b>0,038</b>     |
| El sıkma kuvveti (kg)<br>Ortalama±SS                        | 32,42±6,81                        | 31,36±7,35                            | 0,385            |
| Yürüme hızı (m/sn)<br>Ortalama±SS, Medyan<br>(min-maks)     | 0,85±0,19<br>0,88(0,40-1,23)      | 0,79±0,22<br>0,76(0,33-1,27)          | 0,122            |
| Düşme Öyküsü                                                | 8(%13,3)                          | 18(%22,5)                             | 0,169            |
| Polifarmasi                                                 | 26(%43,3)                         | 28(%35)                               | 0,316            |

GYA: Günlük Yaşam Aktiviteleri, VKİ: vücut kitle indeksi, EGYA: Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri, GDS: Geriatrik Depresyon skoru, MMSE: Mini Mental Durum Değerlendirme Testi, MNA: Mini Nutrisyonel Değerlendirme Kısa Formu, PASE: Yaşlılar için Fiziksel Aktivite Ölçeği SARC-F: Sarkopeni tarama anketi, SARC-CalF:Sarkopeni tarama anketi, FRAIL: Kırılganlık ölçeği, SS: standart sapma, min:minimum, maks: maksimum

Katılımcıların komorbiditeleri karşılaştırıldığında, kontrol grubunda Diyabet Mellitus sıklığı %71,7 iken vaka grubunda %42,5'tir. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001). Kontrol grubunda ASKH sıklığı %41,7 iken vaka grubunda %25 olup istatistiksel olarak

anlamli farklılık saptanmıştır (p=0,037). KOAH sıklığı kontrol grubunda %3,3 iken vaka grubunda %16,3 olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,014). Katılımcıların komorbiditeleri Tablo 6.3.'te gösterilmiştir.

**Tablo 6.3.** Katılımcıların komorbiditeleri

|                   | <b>Kontrol<br/>(n=60) , %</b> | <b>KMY azalmış olanlar<br/>(n=80) , %</b> | <b>P değeri</b> |
|-------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|-----------------|
| Diabetes Mellitus | 43(%71,7)                     | 34(%42,5)                                 | <b>0,001</b>    |
| Hipertansiyon     | 41(%68,3)                     | 44(%55)                                   | 0,110           |
| ASKH              | 25(%41,7)                     | 20(%25)                                   | <b>0,037</b>    |
| KOAH              | 2(%3,3)                       | 13(%16,3)                                 | <b>0,014</b>    |
| Demans            | 1(%1,7)                       | 2(%2,5)                                   | 1,000           |
| Parkinson         | 2(%3,3)                       | 2(%2,5)                                   | 1,000           |
| Depresyon         | 1(%1,7)                       | 4(%5)                                     | 0,392           |
| SVO               | 2(%3,3)                       | 5(%6,3)                                   | 0,699           |
| Hipotiroidi       | 4(%6,7)                       | 2(%2,5)                                   | 0,402           |
| KBH               | 5(%8,3)                       | 4(%5)                                     | 0,497           |
| PAH               | 0(%0)                         | 3(%3,8)                                   | 0,257           |

ASKH: Aterosklerotik Kalp Hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, SVO: Serebrovasküler Olay, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, PAH: Perifer Arter Hastalığı, n:hasta sayısı

KMY azalmış ve normal olanlar arasında aktif sigara kullanımı, kullanıp bırakma ve hiç kullanmama arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Sigara kullanmış olanlar paket/yıl açısından incelendiğinde 2 grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,009). Katılımcıların sigara kullanımı Tablo 6.4.'te gösterilmiştir.

**Tablo 6.4.** Katılımcıların sigara kullanımı

| <b>Sigara kullanımı</b>  |                           |                                       |                 |
|--------------------------|---------------------------|---------------------------------------|-----------------|
|                          | <b>Kontrol<br/>(n=60)</b> | <b>KMY azalmış olanlar<br/>(n=80)</b> | <b>P değeri</b> |
| Sigara hiç içmemiş, n(%) | 12(%20)                   | 14(%17,5)                             | 0,622           |
| Sigarayı bırakmış, n(%)  | 41(%68,3)                 | 52(%65)                               |                 |
| Aktif içici, n(%)        | 7(%11,7)                  | 14(%17,5)                             |                 |
| Paket/yıl (Ortalama±SS)  | 27,78 ± 23,59             | 37,73 ± 6,38                          | <b>0,009</b>    |

n:hasta sayısı, SS: Standart Sapma

Kontrol ve vaka grubundaki hastaların laboratuvar testleri karşılaştırıldığında, ürik asit düzeyi vaka grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır (p=0,004). KMY azalmış olanlarda potasyum düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0,017). Kontrol grubunda LDL ve total kolesterol düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (p=0,03 ve p=0,018). Total bilirubin düzeyinde gruplar arasında anlamlı farklılık yokken (p>0,05); direkt bilirubin düzeyi vaka grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (p=0,046). HbA1c kontrol grubunda 6,90±1,61; KMY azalmış grupta ise 6,53±1,67 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur (p=0,004). Monosit düzeyi kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ( p=0,001). Osteokalsin ve total testosteron düzeyleri vaka grubunda anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (sırayla p=0,013 ve p=0,044). Katılımcıların laboratuvar tetkikleri Tablo 6.5. 'te verilmiştir.

**Tablo 6.5.** Katılımcıların laboratuvar tetkikleri

|                                    | <b>Kontrol<br/>(n=60)</b><br>Ortalama±SS,medyan(ÇAA) | <b>KMY azalmış olanlar (n=80)</b><br>Ortalama±SS,medyan(ÇAA) | <b>P değeri</b> |
|------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------|
| Üre(mg/dl)                         | 38,95±14,95<br>36(15)                                | 35,41±9,67<br>34(14)                                         | 0,192           |
| BUN (mg/dl)                        | 18,16±6,96<br>17(7)                                  | 16,40±4,25<br>16(5,75)                                       | 0,157           |
| Kreatinin (mg/dl)                  | 0,98±0,21<br>0,93(0,31)                              | 0,91±0,16<br>0,89(0,20)                                      | 0,059           |
| GFH<br>(mL/dk/1,73m <sup>2</sup> ) | 77,16±15,55<br>80(22,75)                             | 81,82±11,77<br>83,50(14,75)                                  | 0,090           |
| Ürik asit (mg/dl)                  | 5,73±1,45<br>5,7(1,97)                               | 5,03±1,20<br>5(1,65)                                         | <b>0,004</b>    |
| Sodyum (mmol/L)                    | 139,38±2,63<br>140(3)                                | 139,30±2,54<br>140(3)                                        | 0,650           |
| Potasyum (mmol/L)                  | 4,44±0,36<br>4,4(0,50)                               | 4,60±0,37<br>4,5(0,50)                                       | <b>0,017</b>    |
| Kalsiyum (mg/dl)                   | 9,34±0,41<br>9,4(0,60)                               | 9,38±0,41<br>9,4(0,60)                                       | 0,501           |
| Fosfor (mg/dl)                     | 3,15±0,44<br>3,12(0,49)                              | 3,13±0,59<br>3,19(0,64)                                      | 0,935           |
| Magnezyum<br>(mg/dl)               | 1,98±0,23<br>2,04(0,25)                              | 2,02±0,18<br>2,03(0,28)                                      | 0,619           |
| Albümin (g/dl)                     | 45,47±3,66<br>45,95(4,05)                            | 44,94±2,83<br>45,10(4,07)                                    | 0,160           |
| HDL (mg/dl)                        | 44,73±14,34<br>41,50(16,5)                           | 46,76±11,35<br>46(10,5)                                      | 0,108           |
| LDL (mg/dl)                        | 89,90±31,72<br>82,50(37)                             | 102,42±34,84<br>100(44,75)                                   | <b>0,030</b>    |
| Trigliserid (mg/dl)                | 147,26±69,83<br>136(107,5)                           | 154,52±102,48<br>127,50(88,5)                                | 0,724           |
| Total kolesterol<br>(mg/dl)        | 164,08±38,91<br>163(45)                              | 180,37±40,79<br>173(54,5)                                    | <b>0,018</b>    |
| Total bilirubin<br>(mg/dl)         | 0,68±0,37<br>0,58(0,45)                              | 0,57±0,35<br>0,47(0,34)                                      | 0,051           |
| Direkt bilirubin<br>(mg/dl)        | 0,26±0,11<br>0,24(0,14)                              | 0,21±0,10<br>0,20(0,14)                                      | <b>0,046</b>    |
| ALT (U/L)                          | 22,60±7,96<br>22(10)                                 | 20,07±7,86<br>19(9,75)                                       | 0,067           |
| AST (U/L)                          | 21,48±5,58<br>21(7,75)                               | 21,67±7,08<br>20(7)                                          | 0,745           |
| GGT (U/L)                          | 28,95±22,83<br>24,50(9,75)                           | 26,22±15,30<br>23(15)                                        | 0,384           |

|                                 |                                |                               |              |
|---------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------|
| ALP (U/L)                       | 80,18±27,33<br>74,50(30)       | 83,31±20,20<br>81(26,75)      | 0,155        |
| HbA1c (%)                       | 6,90±1,61<br>6,4(1,57)         | 6,53±1,67<br>5,9(1,50)        | <b>0,004</b> |
| TSH (mIU / L)                   | 1,63±1,11<br>1,47(0,92)        | 1,86±1,36<br>1,59(1,41)       | 0,370        |
| Vitamin D (µg/L)                | 17,11±9,45<br>15,06(11,91)     | 16,03±9,57<br>14,17(14,26)    | 0,286        |
| Hemoglobin (g/dL)               | 14,54±1,61<br>14,75(1,72)      | 14,95±1,66<br>14,4(1,70)      | 0,636        |
| Lökosit (x10 <sup>9</sup> /L)   | 7,42±1,85<br>7,30(2,47)        | 7,27±1,98<br>7,16(2,17)       | 0,503        |
| Lenfosit (x10 <sup>9</sup> /L)  | 2,15±0,64<br>2,04(1,12)        | 1,98±0,67<br>1,88(0,97)       | 0,104        |
| Nötrofil (x10 <sup>9</sup> /L)  | 4,40±1,39<br>4,16(1,88)        | 4,42±1,44<br>4,23(1,69)       | 0,876        |
| Monosit (x10 <sup>9</sup> /L)   | 0,71±0,22<br>0,67(0,28)        | 0,59±0,15<br>0,58(0,23)       | <b>0,001</b> |
| Monosit yüzdesi (%)             | 9,43±3,11<br>8,80(3,33)        | 8,36±1,67<br>8,00(2,35)       | <b>0,041</b> |
| Platelet/lenfosit oranı         | 118,96±44,69<br>111,53(43,51)  | 136,79±51,13<br>126,69(65,53) | <b>0,018</b> |
| Lenfosit/monosit oranı          | 3,26±1,18<br>3,29(1,58)        | 3,41±1,03<br>3,29(1,41)       | 0,419        |
| Trombosit (x10 <sup>9</sup> /L) | 237,85±57,14<br>229(80,5)      | 248,78±69,62<br>232,5(72,75)  | 0,450        |
| MCV (fL)                        | 87,03±6,05<br>87,4(7,15)       | 87,53±6,47<br>87,85(6,35)     | 0,468        |
| MPV (fL)                        | 10,45±0,80<br>10,4(1,30)       | 10,25±0,93<br>10,1(1,28)      | 0,160        |
| Folat (ng/mL)                   | 7,48±2,55<br>7,41(3,44)        | 8,26±3,91<br>7,41(3,76)       | 0,561        |
| Vitamin B12 (pg/mL)             | 395,90±207,50<br>363(182,75)   | 386,06±240,24<br>321,5(201,5) | 0,340        |
| Ferritin (ng/ml)                | 85,85±64,83<br>61,60(61,75)    | 135,68±156,90<br>71,6(161,95) | 0,251        |
| CRP (mg/L)                      | 2,82±3,09<br>1,6(3,1)          | 3,11±3,96<br>1,8(2,03)        | 0,376        |
| ESH (mm/saat)                   | 9,38±7,55<br>6,5(9,75)         | 9,45±8,21<br>6(8)             | 0,705        |
| DHEA-S (mcg/dL)                 | 130,01±72,36<br>107,5(86,38)   | 109,54±63,68<br>103(80,97)    | 0,102        |
| Osteokalsin (ng/mL)             | 17,79±7,09<br>16,9(9,68)       | 21,16±9,55<br>20,1(9,7)       | <b>0,013</b> |
| Total testosteron (ng/dL)       | 395,15±154,13<br>349,5(204,25) | 450,30±170,21<br>438(204,5)   | <b>0,044</b> |
| Parathormon (pg/mL)             | 40,76±15,53<br>37,5(23,75)     | 42,01±14,95<br>42(21)         | 0,541        |

Kısaltmalar: BUN: Kan Üre Azotu, GFH: Glomerüler Filtrasyon Hızı, HDL: High Density Lipoprotein, LDL: Low Density Lipoprotein, ALT: Alanin Transaminaz, AST: Aspartat Transaminaz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, ALP: Alkalen Fosfataz, HbA1c: Glikolize Hemoglobin, TSH: Tiroid Stimüle edici Hormon, CRP: C-Reaktif Protein, ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı, MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi, MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, n:hasta sayısı, SS: Standart Sapma, ÇAA: Çeyrekler Arası Açıklık

KMY azalmış grup ile kontrol grubu arasında alfa Klotho düzeyi ve KMY ilişkisi Tablo 6.6.'da verilmiş olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,005$ ).

**Tablo 6.6.** Katılımcıların alfa Klotho düzeyi ile KMY arasındaki ilişki

|                     | <b>Kontrol<br/>(n=60)</b> | <b>KMY azalmış olanlar<br/>(n=80)</b> | <b>P değeri</b> |
|---------------------|---------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| Alfa Klotho (ng/ml) | 0,42±0,47                 | 0,34±0,26                             | 0,817           |
| Ortalama±ss         | 0,19(0,07-2,04)           | 0,31(0,06-1,58)                       |                 |
| Medyan (min- maks)  |                           |                                       |                 |

ss: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum, n:hasta sayısı

Katılımcılar 60-74 yaş ve  $\geq 75$  yaş olarak gruplandırıldığında alfa Klotho düzeyleri ile yaş arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ( $p=0,013$ ). Yaş gruplarıyla alfa Klotho ilişkisi Tablo 6.7.'de gösterilmiştir.

**Tablo 6.7.** Katılımcıların yaş gruplarına göre alfa Klotho düzeyi ilişkisi

|                     | <b>60-74 yaş</b> | <b><math>\geq 75</math> yaş</b> | <b>P değeri</b> |
|---------------------|------------------|---------------------------------|-----------------|
| Alfa Klotho (ng/ml) | 0,42±0,39        | 0,25±0,26                       | <b>0,013</b>    |
| Ortalama±ss         | 0,35(0,07-2,04)  | 0,16(0,06-1,61)                 |                 |
| Medyan (min- maks)  |                  |                                 |                 |

ss: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum

Osteoporozu olan 40 hastanın 11'inde kompresyon fraktürü tespit edilmiş olup, fraktür olmayanlarla alfa Klotho düzeyi açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ( $p>0,005$ ). Veriler Tablo 6.8.'de gösterilmiştir.

**Tablo 6.8.** Osteoporoz hastalarında kompresyon fraktürü ile alfa Klotho düzeyi ilişkisi

| <b>Osteoporozlularda kompresyon fraktürü</b> |                    |                       |                 |
|----------------------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------|
|                                              | <b>Olan (n=11)</b> | <b>Olmayan (n=29)</b> | <b>P değeri</b> |
| Alfa Klotho (ng/ml)                          | 0,33±0,20          | 0,32±0,22             | 0,682           |
| Ortalama±ss                                  | 0,33(0,39)         | 0,22(0,33)            |                 |
| Medyan(ÇAA)                                  |                    |                       |                 |

ss: standart sapma, ÇAA: çeyrekler arası açıklık, n:sayı

Çalışmada BİA sonuçlarında kontrol grubunda kas kütlelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p=0,002$ ). Kas kütle indeksi de kontrol grubunda daha yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Yağsız vücut kütle indeksi (FFMI) de kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ( $p=0,001$ ). BİA ölçüm sonuçlarının analizi Tablo 6.9.'da sunulmuştur.

**Tablo 6.9.** Katılımcıların BİA sonuçları

|                                                                 | <b>Kontrol<br/>(n=60)</b>        | <b>KMY azalmış olanlar<br/>(n=80)</b> | <b>P değeri</b>  |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|------------------|
| Kas Kütlesi, kg,<br>Ortalama±SS<br>Medyan (min-maks)            | 30,31±3,76<br>30,15(23,84-41,58) | 28,33±4,26<br>27,55(19,86-41,07)      | <b>0,002</b>     |
| Kas Kütle İndeksi,<br>kg/m2<br>Ortalama±SS<br>Medyan (min-maks) | 10,53±1,14<br>10,45(8,19-12,94)  | 9,87±1,14<br>9,74(7,76-13,59)         | <b>&lt;0,001</b> |
| FFMI<br>Ortalama±SS<br>Medyan (min-maks)                        | 20,34±2,03<br>20,45(15,30-24,60) | 19,02±2,49<br>18,80(12,60-28,90)      | <b>0,001</b>     |
| Vücut Yağ Yüzdesi,<br>Ortalama±SS<br>Medyan (min-maks)          | 27,86±5,29<br>27,20(15,20-47,90) | 27,59±4,04<br>28,50(15,90-36,00)      | 0,889            |

FFMI: Yağsız Vücut Kütle İndeksi, SS: Standart Sapma, min: minimum, maks: maksimum, n:hasta sayısı

Alfa Klotho düzeyi komorbiditelerden etkilendiği için çalışmamızda katılımcıların komorbiditeleri ile Klotho düzeyi de karşılaştırılmış olup sadece hipotiroidi olan ve olmayanlar arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (p=0,008). Veriler Tablo 6.10.'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.10.** Katılımcıların Klotho düzeyi ile komorbiditelerinin karşılaştırılması

|                     | <b>Hipertansiyon (-)<br/>Medyan (min-maks)</b>                            | <b>Hipertansiyon (+)<br/>Medyan (min-maks)</b>                          | <b>P değeri</b> |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Klotho Düzeyi,ng/ml | N=55<br>0,230(0,06-1,90)                                                  | N=85<br>0,220(0,07-2,04)                                                | 0,824           |
| Klotho Düzeyi,ng/ml | <b>Diyabet (-)<br/>Medyan (min-maks)</b><br>N=63<br>0,320(0,06-1,58)      | <b>Diyabet (+)<br/>Medyan (min-maks)</b><br>N=77<br>0,180(0,07-2,04)    | 0,375           |
| Klotho Düzeyi,ng/ml | <b>KOAH (-)<br/>Medyan (min-maks)</b><br>N=125<br>0,220(0,07-2,04)        | <b>KOAH (+)<br/>Medyan (min-maks)</b><br>N=15<br>0,230(0,06-1,61)       | 0,777           |
| Klotho Düzeyi,ng/ml | <b>ASKH (-)<br/>Medyan (min-maks)</b><br>N=95<br>0,190(0,07-2,04)         | <b>ASKH (+)<br/>Medyan (min-maks)</b><br>N=45<br>0,360(0,06-1,61)       | 0,219           |
| Klotho Düzeyi,ng/ml | <b>KBH (-)<br/>Medyan (min-maks)</b><br>N=131<br>0,230(0,06-1,90)         | <b>KBH (+)<br/>Medyan (min-maks)</b><br>N=9<br>0,200(0,09-2,04)         | 0,936           |
| Klotho Düzeyi,ng/ml | <b>Hipotiroidi (-)<br/>Medyan (min-maks)</b><br>N=134<br>0,210(0,06-2,04) | <b>Hipotiroidi (+)<br/>Medyan (min-maks)</b><br>N=6<br>0,700(0,23-0,99) | <b>0,008</b>    |

|                     |                                    |                                    |       |
|---------------------|------------------------------------|------------------------------------|-------|
| Klotho Düzeyi,ng/ml | SVO (-)<br>Medyan (min-maks)       | SVO (+)<br>Medyan (min-maks)       |       |
|                     | N=133                              | N=7                                |       |
|                     | 0,220(0,06-1,90)                   | 0,540(0,10-2,04)                   | 0,288 |
| Klotho Düzeyi,ng/ml | Demans (-)<br>Medyan (min-maks)    | Demans (+)<br>Medyan (min-maks)    |       |
|                     | N=137                              | N=3                                |       |
|                     | 0,230(0,06-2,04)                   | 0,170(0,10-1,26)                   | 0,977 |
| Klotho Düzeyi,ng/ml | Depresyon (-)<br>Medyan (min-maks) | Depresyon (+)<br>Medyan (min-maks) |       |
|                     | N=135                              | N=5                                |       |
|                     | 0,220(0,06-2,04)                   | 0,390(0,08-1,26)                   | 0,728 |
| Klotho Düzeyi,ng/ml | Parkinson (-)<br>Medyan (min-maks) | Parkinson (+)<br>Medyan (min-maks) |       |
|                     | N=136                              | N=4                                |       |
|                     | 0,220(0,06-2,04)                   | 0,470(0,22-1,04)                   | 0,154 |
| Klotho Düzeyi,ng/ml | PAH (-)<br>Medyan (min-maks)       | PAH (+)<br>Medyan (min-maks)       |       |
|                     | N=137                              | N=3                                |       |
|                     | 0,230(0,07-2,04)                   | 0,120(0,06-0,36)                   | 0,171 |

ASKH: Aterosklerotik Kalp Hastalığı, KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı, SVO: Serebrovasküler Olay, KBH: Kronik Böbrek Hastalığı, PAH: Perifer Arter Hastalığı, min:minimum, maks: maksimum, n:hasta sayısı

Serum alfa Klotho düzeyiyle ilişkili parametreleri tespit etmek için yaptığımız korelasyon çalışmasında kapsamlı geriatric testler ile Klotho düzeyi arasında korelasyon incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Kas kütlesi ile Klotho düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Klotho düzeyi ile laboratuvar parametrelerinden AST, ALT arasında pozitif korelasyon; platelet, lenfosit, monosit arasında negatif bir korelasyon görülmüştür ( $p<0,05$ ). Alfa Klotho düzeyi ile antropometrik ölçümlerden sadece bel ve baldır çevresi arasında anlamlı ilişki saptanmış olup ( $p<0,05$ ) bu değerlerdeki artış Klotho düzeyinde artış ile korele bulunmuştur. Veriler Tablo 6.11.'de gösterilmiştir.

**Tablo 6.11.** KMY azalmış hastalarda Klotho düzeyi ile diğer değişkenlerin korelasyonu

| N=80           | r değeri | p değeri         |
|----------------|----------|------------------|
| Baldır çevresi | 0,260    | <b>0,020</b>     |
| Bel çevresi    | 0,234    | <b>0,036</b>     |
| AST            | 0,387    | <b>&lt;0,001</b> |
| ALT            | 0,337    | <b>0,002</b>     |
| Platelet       | -0,283   | <b>0,011</b>     |
| Lenfosit       | -0,234   | <b>0,037</b>     |
| Monosit        | -0,231   | <b>0,039</b>     |

## 7. TARTIŞMA

Günümüzde osteoporozu erken tespit edecek bir marker henüz bulunmamakla birlikte özellikle erkek osteoporozu klinik pratikte göz ardı edilmekte ve erkeklerdeki çalışma sayısı kadın osteoporozuna göre oldukça az sayıda bulunmaktadır. Ayrıca günümüzde osteoporoz için kullanılan farmakolojik tedaviler kısıtlı olup uzun dönem kullanımlarında çeşitli yan etkiler görülebilmektedir. Kırık geliştiğinde dahi sessiz seyreden bu hastalık için güncel çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamıza KMY ölçümü yapılmış olan toplam 140 erkek hasta dahil edilerek KMY azalmasını etkileyen faktörler ve KMY azalmasının alfa Klotho protein ile ilişkisi araştırıldı. Çalışma sonucunda alfa Klotho düzeyi ile KMY azalması arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı. Literatür bilgilerine göre çalışmalar çoğunlukla postmenopozal osteoporoz ile ilgilidir. Erkek osteoporozu ve alfa Klotho protein ile ilgili yapılmış çalışma az olup osteoporoz çalışmalarında birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu nedenle bu çalışma göz ardında kalan erkek osteoporozuna dikkat çekerek konuyla ilgili yeni çalışmalara temel oluşturacaktır.

### 7.1. KMY ile Sosyodemografik Özelliklerin İlişkisi

Çalışmamızda KMY azalmış ve normal olan gruplar arasında yaş ortalaması, eğitim durumu, medeni durum ve yaşama şekli açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Çin’de ortalama yaşı 64 olan 1092 erkek ile yapılan bir çalışmada daha düşük eğitim düzeyine sahip erkeklerin osteoporoz prevalansı daha yüksek tespit edilmiş ( $p<0,001$ ) (81). 55 yaş üstü 625 kadının dahil edildiği çalışmada kemik mineralizasyonu ile medeni durum, ikamet yeri ve meslek arasında anlamlı ilişki saptanmış ( $p < 0,05$ ) (82). 157 ‘si erkek 288 yaşlı hasta ile yapılan bir çalışmada yalnız yaşama, osteoporoz gelişimi açısından riskli bulunmuş (83). Bizim merkezimize, benzer özellikte hastaların başvurmasına bağlı olarak sonuçları etkileyen parametrelerde benzer bir dağılım görülmektedir. Daha fazla hasta sayısı ile yapılan çalışmalarda farklı hasta gruplarının çalışmaya dahil edilmiş olması, gruplar arasındaki farklılığı açıklayabilir.

Sigara içmenin KMY’yi azalttığı ve osteoporoz için risk faktörü olduğu bilinmektedir (84). Yapılan bir çalışmada 40’lı yaşlarında kronik/ağır sigara içen kadınlarda ortalama 50-65 yaşları arasında osteoporoz gelişme riskinin yüksek olduğunu göstermiştir (85). Genetik faktörlerin kemik kütlesine önemli ölçüde katkıda bulunmasına rağmen, kesitsel bir çalışma; yaş, cinsiyet ve genetik yatkınlıktan bağımsız olarak aynı cinsiyetten ikiz çiftlerde sigara içme

ile KMY arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir (86). KMY azalmış ve normal olanlar arasında aktif sigara kullanımı, kullanıp bırakma ve hiç kullanmama arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ). Sigara kullanmış olanlar paket/yıl açısından incelendiğinde 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p=0,009$ ). Hastaların %50'den fazlasının sigarayı bırakmış olması ve aktif sigara içenlerin kontrol grubunda %11,7 vaka grubunda %17,5 olması anlamlı fark bulunamamasına neden olmuş olabilir. Toplam sigara maruziyeti göz önüne alındığında paket/yıl ile KMY arasında beklendiği şekilde anlamlı fark tespit edilmiştir.

## **7.2. KMY ile Çok Yönlü Geriatrik Değerlendirme Testleri Arasındaki İlişki**

Katılımcıların geriatrik değerlendirme testleri incelendiğinde KMY azalmış olan hastalarda Katz skoru anlamlı olarak düşük bulunmuştur ( $p=0,025$ ). Literatürde gruplar arasında Katz skorunu etkileyecek faktörlerle ilgili çalışma bulunamamıştır. Katz skorunun düşük olmasında KMY azalmış olanlarda farklı sebeplerden kaynaklı olabilecek ağrı varlığı veya kırık gelişenlerde hareket kısıtlılığı ve ağrı sebep olabilir. Ayrıca KMY azalmış olanlarda SARC-F ve SARC-CalF testleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş olup (sırasıyla  $p=0,025$  ve  $p=0,037$ ), bu grupta sarkopeninin eşlik ediyor olması da Katz skorunun düşüklüğünde rol oynayabilir. KMY azalmasında etkili olan faktörler ile Katz skorunu etkileyen faktörlerin, benzer risk faktörleri olması da çalışmamızdaki sonuçta etkili olabilir. Ayrıca yaşlanmada sürece eşlik eden kronik inflamasyonun ve IL-6 (İnterlökin-6), TNF-alfa (Tümör nekroz faktör alfa) gibi bazı sitokinlerin yüksekliğinin hem KMY hem Katz skoru üzerinde olumsuz yönde ortak etkisi olabilir. Kronik inflamasyon, proinflamatuvar sitokinler, IL-6 ve TNF- $\alpha$ , bozulmuş kemik formasyonu, kemik rezorpsiyonu ve kemik döngüsündeki artışla osteoporozu zemin hazırlamaktadır. Bu durum inflamatuvar mediatörlerin osteoklast ve osteoblastların farklılaşması ve aktivitesi üzerine etkisinin bir sonucudur (87). İnflamasyonun, büyüme faktörlerini inhibe ederek, katabolizmayı artırarak multimorbiditeyi ve kırılabilirliği etkilediği ile ilgili çalışmalar mevcuttur. İnflamasyon ayrıca kronik böbrek hastalığı, diabetes mellitus, kanser, depresyon, demans ve sarkopeni için bir risk faktörüdür (88). Yaşla birlikte inflamming olarak isimlendirilen artmış sitokin deşarjı ve buna bağlı inflamatuvar durumun sonucunda komorbiditede artış ve osteoporotik süreçte hızlanma söz konusu olabilir.

Çalışmamızda PASE skoru ile KMY arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,005$ ). Bunda hastaların çalışmaya 1 yıllık süreç içerisinde farklı zamanlarda dahil edilmiş olması, mevsimlere göre aktivitelerinin farklı olması, PASE skorunda son 1 haftalık aktivite süresinin

sorgulanıyor olması, çalışmanın COVID-19 pandemi sürecinde yapılmış olması etkili olmuştur. Ayrıca PASE skorlarının benzer çıkması grupların homojen dağılımını göstermekte olup alfa Klotho'nun KMY üzerindeki etkisini incelemede egzersizin etkisini ekarte ederek daha güvenilir ilişki tespit edilmesini sağlamıştır.

CCI skoru ve KMY arasındaki ilişki incelendiğinde kontrol grubunda CCI anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,038$ ). Kontrol grubunda ASKH ve diyabet hastalarının daha fazla olması ve eşlik eden diyabet komplikasyonları nedeniyle kontrol grubunda CCI skoru daha yüksek bulunmuştur.

Çin'de yapılan bir metaanalizde Tip 2 Diabetes Mellitus hastalarında osteoporoz prevalans oranı %37,8 olarak tespit edilmiş (89). Diyabet ve osteoporoz arasındaki ilişki karmaşıktır. Bazı çalışmalarda, Tip 2 Diabetes Mellitus ile artan kırık riski arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Kırık riskindeki artışta yaş, retinopati ve azalmış renal fonksiyonun etkili olabileceği bulunmuştur (90). Bununla birlikte, Tip 2 Diabetes Mellitus tanılı bireylerde KMY'nin daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (91).

Tip 2 diyabetin yanı sıra tedavide kullanılan oral ve parenteral tedaviler de osteoporoz üzerinde etkili olabilmektedir. Antidiyabetik tedavi ile osteoporoz ve kırık riski arasında çalışmalarda farklı sonuçlar tespit edilmiştir. 40 yaş ve üzeri 1259 Latin Amerikalı kadının katıldığı kesitsel bir çalışmada, Tip 2 diyabet veya obezite varlığından bağımsız olarak metformin kullanımı yetişkin kadınlarda daha düşük osteoporoz riski ile ilişkilendirilmiştir (92). Metformin, bazı çalışmalarda herhangi bir kırık riskinde azalma ile ilişkili bulunmuşken (93-95); bazı çalışmalarda ise ilişkisiz bulunmuştur (96-98). Anlamlı ilişkinin tespit edildiği çalışmalarda vertebra kırığı değil, herhangi bir kırık olması incelenmiş (93-95). ABD'de Tip 2 Diyabetes Mellituslu 779 erkek hasta ile yapılan prospektif bir çalışmada, vertebra dışı kırıklar ile metformin kullanımı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış (98). Çalışmamızda kontrol grubundaki hastaların %51'i, vaka grubundakilerin ise %31'i metformin kullanmaktaydı. Metforminin osteoklast aktivasyonunu inhibe ederek ve doku inflamasyonunu azaltarak osteoporozdan koruyucu etki gösterebildiği bilinmektedir.

İnsülin kullanan hastalarda kırık riskinin daha yüksek olabileceğini gösteren çalışmalar vardır; bu yüksek risk, hipogliseminin neden olduğu düşme insidansının artmasıyla açıklanabilir (93, 96, 99).

HbA1c, uzun süreli glukoz regülasyonunu tespititte açlık glukozuna göre daha etkili ve stabil bir belirteçtir. Yapılan bir çalışmada Tip 2 diyabeti olan postmenopozal kadınlarda

diyabete bağı kemik formasyonunun inhibe edildiği tespit edilmiştir (100). HbA1c düzeyine göre hastalar %8,5'in üzerinde veya altında olanlar şeklinde iki gruba ayrılmış. HbA1c < 8.5 grubunda daha yüksek serum N-MID osteokalsin(N-terminal midfragment of osteocalcin) ve PTH düzeyi gözlenirken; serum PINP(prokollajen tip 1 propeptid) ve  $\beta$ -CTX(beta-crosslaps) düzeyinde anlamlı bir fark gözlenmemiş. Kemik oluşumu belirteçleri olan N-MID osteokalsin ve PINP'nin, çoğu çalışmayla uyumlu olarak, Tip 2 diyabeti olan postmenopozal kadınlarda kontrollere göre daha düşük olduğu tespit edilmiş. Bu çalışmada ayrıca HbA1c ile kemik yıkım belirteçlerinden olan  $\beta$ -CTX arasındaki ilişkiye bakılmış. HbA1c %7,4'ten fazla olduğunda  $\beta$ -CTX ile anlamlı bir ilişki gözlenmezken; %7,4'ten az olduğunda negatif korelasyon izlenmiş.

### 7.3. KMY ile Komorbiditeler Arasındaki İlişki

Çalışmamızda katılımcıların komorbiditeleri ile KMY karşılaştırıldığında, kontrol grubunda diyabet sıklığı %71.7 iken vaka grubunda %42,5 tespit edilip fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,001$ ). Bunda, diyabet hastalarında yaygın bir bulgu olan obezitenin, iskelet üzerindeki gerilimin yanı sıra muhtemelen kemik kütlesini ve kalitesini artırarak osteoporoz için “koruyucu” etki yapmasına bağlı olabilir. Çalışmamızda ayrıca VKİ de kontrol grubunda yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda diyabet tanısı sonrasında tedaviye uyum, yaşam tarzı değişiklikleri ve yakın takiplerin yapıyor olmasının, hastaların kontrollerde D vitamini ve nutrisyonel açıdan daha fazla destekleniyor olmasının osteoporoz gelişimini önlediği düşünülmüştür. Ayrıca takip ve tedaviye bağlı hipergliseminin kemik metabolizması üzerindeki zararlı etkilerinin azalması, insülin direncinin azaltılarak doku inflamasyonunun azalması sonuçlara olumlu katkıda bulunabilir (101, 102).

Diyabette kemik oluşumunun inhibisyonu, organik kemik matriksinde normal osteoblast fonksiyonuna müdahale edebilen ileri glikasyon son ürünlerinin birikmesine bağlı olabilir (103). Bizim çalışmamızda ise diyabetik hastalar kontrol grubunda daha fazla sayıda olup bu hastaların HbA1c düzeyleri daha düşük tespit edilmiştir. HbA1c kontrol grubumuzda  $6,90\pm1,61$ ; KMY azalmış grupta ise  $6,53\pm1,67$  saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,004$ ). Çalışmamızda benzer şekilde, kontrol grubunda diyabet yüzdesi de vaka grubuna göre fazla olup istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmişti ( $p=0,001$ ). HbA1c düzeyleri, diyabet tanısıyla korele olarak tespit edilmiş olup kontrol grubumuzda diyabetik hasta sayısının daha fazla olması ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca kontrol grubundaki hastaların kan şekeri regülasyonunun ve takibinin daha iyi yönetilmiş olması sonuçlar üzerinde etkili olmuş olabilir.

Osteoporozu olan ve olmayan hastaların karşılaştırıldığı Asya popülasyonunda yapılan bir kohort çalışmasında osteoporozu olanlarda ASKH ve KOAH daha yüksek oranda tespit edilmiş (104). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda ASKH sıklığı %41.7 iken vaka grubunda %25 ( $p=0,037$ ); KOAH sıklığı kontrol grubunda %3.3, vaka grubunda %16.3 ( $p=0,014$ ) olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. KOAH ve osteoporoz arasındaki nedensel ilişki ve moleküler bağlantı henüz ortaya konmamış olsa da KOAH'ta kronik inflamasyonun olması, tedavide kullanılan ilaçlardan bağımsız olarak osteoporoz ve kırık riskini artırmaktadır (105). Vaka grubumuzda ASKH'nın daha az oranda görülmesi diyabet gibi komorbiditelerin de vaka grubunda az olması, ASKH tanısı olan hastaların sayısı ve aynı zamanda hastaların kalp hastalığı tespitinden sonra yaşam tarzı değişikliklerine, medikal tedavilerine ve düzenli hastane kontrollerine dikkat etmesi ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda Klotho protein düzeyi ile komorbiditeler karşılaştırıldığında sadece hipotiroidi tanısı olan grupta anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p=0,008$ ). Hipotiroidi tanısı olan toplam 6 hasta olup Klotho protein düzeyleri hipotiroidisi olmayanlara göre daha yüksek tespit edilmiştir (0,07 ng/ml). Literatür incelendiğinde hipotiroidi ile Klotho protein arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışma bulunamamış olup yeni çalışmalar planlanabilir.

#### **7.4. KMY ile Sarkopeni İlişkisi**

Sarkopeni tarama testleri olan SARC-F ve SARC-CalF test skorları vaka grubumuzda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (sırayla  $p=0.025$  ve  $p=0.037$ ). Literatürde sarkopeni ve osteoporoz birlikteliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (106). 590 postmenopozal kadının dahil edildiği bir kohort çalışmasında, sarkopenisi olanlarda osteoporoz 12,9 kat fazla saptanmıştır (60). 3334 yaşlının dahil edildiği bir çalışmada olası ve kesin sarkopenisi olanlarda KMY daha düşük saptanmıştır (61). 60 yaş ve üzeri 324 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada, 93 (%28.7) hasta osteosarkopeni tanısı almış ve bir yıllık mortalite hızı %15,1 olarak bildirilmiş, bu oran sadece osteoporozu olanlara (%5,1) ya da sarkopenisi olanlara (%10,3) göre daha yüksek bulunmuş (62). Literatürdeki çalışmalara bakıldığında osteoporoz ve sarkopeni arasında karşılıklı bir ilişki olduğu görülmektedir (107).

Yoshimuro ve arkadaşlarının çalışmasında sarkopeni için risk faktörlerinden birinin de osteoporoz olabileceği belirtilmiştir (108). Osteosarkopeni, yaşlanma ile ilişkili kronik kas iskelet sistemi hastalıklarından olan osteoporoz ve sarkopeninin birlikteliğini tanımlayan bir sendromdur. Bizim çalışmamızda da osteoporoz/osteopeni ve sarkopeni birlikteliği görülmektedir. Ayrıca çalışma gruplarının biyoimpedans ölçüm sonuçlarında kontrol grubunda

kas kütlesinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ( $p=0,002$ ). Yağsız vücut kütle indeksi (FFMI) de kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ( $p=0,001$ ). VKİ ( $p<0,001$ ) ve vücut ağırlığı ( $p=0,001$ ) KMY normal olan kontrol grubunda daha yüksek izlenmiştir ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. Benzer şekilde baldır çevresi ( $p=0,001$ ), üst kol çevresi ( $p=0,021$ ) ve bel çevresi ( $p=0,007$ ) ölçümleri de kontrol grubunda daha yüksek saptanıp istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Antropometrik ölçümler ve BIA sonuçlarımız da osteosarkopeniyi desteklemektedir.

### 7.5. KMY ile Laboratuvar Testleri Arasındaki İlişki

Çalışmamızda, ürik asit seviyeleri vaka grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır ( $p=0,004$ ). Literatürde ürik asitin KMY ile korele olduğu ve osteoporozdan koruyucu etkisi olduğu ifade edilmektedir (109, 110). 4256 postmenopozal kadın ve 943 erkek hastanın dahil edildiği bir çalışmada kadın cinsiyette ürik asit ile KMY arasında anlamlı fark saptanırken erkek cinsiyette anlamlı fark bulunmamıştır (111). Ürik asit yüksekliğinin metabolik sendromla olan ilişkisi ve VKİ yüksek olan grubun KMY değerlerinin de iyi olması, ürik asitin bilinen antioksidan etkisi sonuçlar üzerinde etkili olabilir.

Çin’de 45-65 yaş arasında olan 290 postmenopozal kadınla yapılmış çalışmada; osteoporoz grubu (123), osteopeni (127) grubu ve sağlıklı grup (31) arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken, osteoporozu olanların serum potasyum düzeyleri ile KMY arasında pozitif korelasyon gösterilmiş ve postmenopozal kadınlarda osteoporoz gelişiminde potasyumun rol oynayabileceği yorumu yapılmış (112). Çalışmamızda da benzer şekilde KMY azalmış olan grupta potasyum düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ( $p=0,017$ ). KMY azalmış grupta kronik böbrek hastalığı oranının daha az ve GFR düzeyinin daha yüksek olması, potasyum düzeyleri arasındaki farkı açıklamamakta olup her 2 grupta da potasyum ortalamaları normal aralıkta bulunmaktadır. Ayrıca çalışmada tek potasyum değeri bakılmış olması, laboratuvar ve kan alma tekniklerinden kaynaklı potasyum düzeyinin etkilenmesi ve hastaların kullandığı ilaçlar ile beslenme alışkanlıklarına bağlı potasyum düzeyinde farklılıklar saptanmış olması muhtemeldir. Gerçek potasyum değerini yansıtacak daha kapsamlı çalışmalar planlanabilir.

Hücrel, hayvansal ve klinik araştırma çalışmalarının önemli verileri, kolesterolün azaltılmasının osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemik kaybını önleyebileceğini düşündürmektedir (113). Hayvan çalışmalarında, yüksek kolesterol diyeti, serum osteokalsin ve karboksiterminal kollajen çapraz bağlarının eş zamanlı artışıyla birlikte femurda KMY’de

bir azalma olduğunu göstermiştir, bu da yüksek kolesterolün kemik döngüsünü artırabileceğini düşündürmektedir (114). In vitro, in vivo ve klinik çalışmalar, statinin osteoporoz azaltılmasında etkili olduğunu göstermektedir (115, 116). Hem osteoporoz hem de ASKH'da hiperlipidemi, diyabet, oksidatif stres, inflamasyon, hiperhomosisteinemi gibi etiyolojik faktörler ortak olabilmektedir. Statinler, hipolipidemik ilaçlar, sadece aterogenezi azaltmakla kalmaz, aynı zamanda kemik oluşumunu da uyarır (117). Çalışmamızda kontrol grubunda LDL ve total kolesterol düzeyi anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ( $p=0,03$  ve  $p=0,018$ ). Dislipideminin osteoporoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir (118). Kontrol grubunda ASKH tanısının daha fazla olması ve hiperlipidemiye yönelik statin kullanım yüzdesinin fazla olması ve yaşam tarzı değişikliklerine daha fazla dikkat edilmiş olması sonuçlar üzerinde etkili olmuştur.

Karaciğer hastalığı olmayan 918 postmenopozal kadın hasta ile yapılan bir çalışmada osteoporozu olanlarda total bilirubin düzeyi daha düşük tespit edilmiş (119). Başka bir çalışmada ise total bilirubin düzeyi ile KMY ya da kırık riski arasında ilişki bulunmamış (120).

17 Gilbert sendromu olan hasta ile 30 kişilik kontrol grubu arasında yapılan bir çalışmada osteoporoz ile indirekt bilirubin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamış (121). Çalışmamızda total bilirubin düzeyinde gruplar arasında anlamlı farklılık yokken ( $p>0,05$ ); direkt bilirubin düzeyi vaka grubunda anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır ( $p=0,046$ ). Literatürde bilirubin düzeyi ve KMY ilişkisi açısından farklı sonuçları olan çalışmalar olup osteoporozla ilgili farklı hasta gruplarında çalışma yapılmış olduğu için gruplar arasında farklı ilişkiler bulunmuş olabilir, daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

45-80 yaşları arasında 107 postmenopozal kadın üzerinde yapılan çalışmada serum osteokalsin, düzeylerinin kemik oluşum oranları ile korele olduğu gösterilmiş (122). Kalsiyuma yüksek afinitesi olan osteokalsinin, kişide kalsiyum eksikliği olması durumunda dolaşımdaki serbest düzeyi artırır. Osteoporotik olan ve olmayan erkekler arasında yapılmış vaka kontrol çalışmalarından oluşan bir metaanalizde serum osteokalsin ve testosteron konsantrasyonları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmamış (123). 330 postmenopozal Tip 2 diyabeti olan hastayla yapılan bir çalışmada osteokalsin düzeylerinin Tip 2 diyabeti olmayan kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilmiş (100). Bizim çalışmamızda osteokalsin ve total testosteron düzeyleri vaka grubumuzda anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi (sırayla  $p=0,013$  ve  $p=0,044$ ). Yapılan çalışmalarda çoğunlukla postmenopozal osteoporoz ile osteokalsin seviyesi arasındaki ilişki incelenmiş olup erkek osteoporozu ile ilgili yeterli veri yoktur. Sekonder osteoporoz sebeplerinden hipogonadizmin de çalışmamızda

dışlanmış olması ve hormonların salınım varyasyonu vaka grubunda beklenenin aksine total testosteronun düşük çıkmamasına katkıda bulunmuş olabilir. Ayrıca çalışmamızda vaka grubunda osteokalsinin yüksek tespit edilmesinin nedenlerinden biri de kontrol grubunda diyabet hastalarının daha fazla olması, diyabet ile osteokalsin ilişkisine bağlı olabilir. Tip 2 diyabetli hastalarda kemik döngüsü azalmıştır ve kemik oluşum belirteçlerinden olan osteokalsinin serum seviyeleri azalmıştır (124). İn vitro olarak yapılmış bir çalışmada insan osteoblastik hücrelerinin, yüksek glikoz konsantrasyonlarının osteoblastlarda biyomineralizasyon sürecini etkileyerek kemik mineral kalitesini düşürdüğü bulunmuştur. Hipergliseminin ozmotik stresinin mekanik bir rol oynayarak osteoblast işlevinde değişiklik yapması, serum osteokalsin düzeylerinin düşmesine neden olabilir (125).

Farelerle yapılan bir deneyde, beta-Klotho +/- farelerin karaciğerinde bazı lipid birikimi belirtileri gösterilmesine rağmen, karaciğer kolesterolü veya trigliserit içeriklerinde önemli bir farklılık gözlemlenmemiş. Bu farelerde hepatoselüler nekrozun belirteçleri olan plazma ALT ve AST seviyelerinde hafif artış izlenmiş (126). Başka bir çalışmada ise diyabeti olan farelerden vahşi tip ile kıyaslandığında Klotho +/- olanlarda AST ve ALT aktivitesinde artış gözlenmiş. Serum Klotho düzeyinin, Tip 2 diyabette hepatik lipid birikimini engelleyebileceği saptanmış (127). Çalışmamızda, Klotho düzeyi ile lipit düzeyleri arasında korelasyon saptanmazken, karaciğer enzimlerinden AST ( $r=0,387$ ,  $p<0,001$ ) ve ALT ( $r=0,337$ ,  $p=0,002$ ) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. AST düzeyi ile korelasyon, osteosarkopeninin birlikteliği ve kas dokusundan da AST salınmasına bağlı olabilir.

Kardiyoloji bölümüne başvuran 156 hastanın dahil edildiği bir çalışmada ortalama trombosit hacmi ve trombosit dağılım genişliği ile Klotho arasında anlamlı ilişki saptanmamış (128). 10 yıl boyunca toplam 11.128 kişinin dahil edildiği bir çalışmada Klotho düzeyi ile ortalama trombosit hacmi doğru orantılı, lökosit sayısı ise ters orantılı bulunmuş (129). Bizim çalışmamızda ise Klotho düzeyi ile tam kan sayımı parametrelerinden sadece platelet, lenfosit, monosit arasında negatif bir korelasyon görülmüştür ( $p<0,05$ ). Literatürde lenfosit ve monositle ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

252 postmenopozal kadın hastada yapılan retrospektif bir çalışmada daha yüksek platelet/lenfosit oranı postmenopozal osteoporozu tahmin etmede oldukça basit bir belirteç olarak belirtilmiş (130). Bizim çalışmamızda da platelet/lenfosit oranı KMY azalmış olan grupta daha yüksek çıkmış olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,018$ ).

## 7.6. KMY ile Alfa Klotho İlişkisi

Literatürde osteoporoz, KMY ve Klotho düzeyleri ilişkisinin araştırıldığı çalışma sayısı sınırlı olup genelde kadın cinsiyette yapılmıştır ve çalışma sonuçları farklı bulgular içermektedir. Baldan ve arkadaşlarının beta Talasemi Major tanılı kadın hastalarda yaptıkları çalışmada osteoporoz ve osteopenisi olanlarda Klotho protein düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuş (131). Zheng ve arkadaşlarının hemodiyaliz hastalarında yaptığı bir çalışmada osteoporoz grubundaki serum Klotho seviyeleri, KMY normal ve osteopeni grubundakilerden anlamlı olarak daha düşük bulunmuş (132). Chalhoub ve arkadaşlarının çalışmasında ise Klotho düzeyi ile KMY ve kırık riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmamış (133). Yaşlanmayı önleyen bir gen olan Klotho ile yapılan hayvan çalışmalarında osteoporozla anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Klotho geninden sentezlenen farklı proteinler olduğu bilinmekle birlikte bunların görevleriyle ilgili araştırmalar günümüzde devam etmektedir. Yaşlanma süreciyle birlikte osteoporoz görülme sıklığı da artmakta fakat; çalışmamızda Klotho ile osteoporoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Baldan ve arkadaşlarının çalışmasında ise sonucu, genetik kan hastalığı olan gruptaki osteoporozun senil osteoporozdan farklı olması etkilemiş olabilir. Yapılan çalışmalarda genel olarak belli bir hastalık grubunun dahil edilmiş olması da sonuçları etkilemiştir.

Klotho yaşlanmayı baskılayan bir gendir; fakat genin ürünü olan solubl Klotho'nun yaşlanmadaki önemi açıklığa kavuşturulmamıştır (134). Klotho'nun çeşitli işlevleri tanımlanmıştır: tam uzunlukta Klotho, FGF23'ün reseptörü olarak görev alır ve mineral metabolizmasını sürdürmek için FGF23 sinyalini iletir; Wnt sinyal iletimini baskılayabilir; TRPV5 ve ROMK (Renal Outer Medullary Potassium Channel)'u değiştirir; IGF/insülin sinyal yolunun aktivasyonunu inhibe eder; oksidatif strese karşı direnci artırır. Bilinen bu işlevler ve ilgili mekanizmalar, Klotho'nun yaşlanma sürecini nasıl yavaşlattığını ve yaşam süresini nasıl uzattığını anlamada yetersizdir (135).

Kurosu ve arkadaşları tarafından farelerle yapılan bir deneyde Klotho  $\pm$  farelerin yaklaşık 2 aylıkken öldüğü, diğer farelerin 3 yıl kadar yaşadığı gözlenmiştir. Klotho  $\pm$  farelerde yaşam süresinin kısa olması, bu proteinin yaşlanmayı baskıladığını göstermektedir (8). Fareler ile yapılan çalışmalarda Klotho'nun homozigot mutasyonu olan farelerin kortikal kemiğinde vahşi tip farelere göre KMY'nin %20-40 daha az olduğu gösterilmiştir (49). Klotho mutasyonu olan farelerde KMY azalması, kemik turnoverındaki azalmayı göstermekte olup bu durum insanlarda görülen senil osteoporozun karakteristik özelliğidir (50). Ancak şu

belirtilmelidir ki farklı canlı türlerinin yaşam süreleri, kronik hastalıkları, genetik ve epigenetik süreçleri farklı seyretmektedir, bu yüzden hayvan deney sonuçları ile insandaki sonuçlar arasında farklılıklar olabilmektedir. 32 kadın ve 22 erkeğin dahil edildiği bir çalışmada Klotho düzeyinin yaşla ters orantılı olarak azaldığı ve osteoporozu olanlarda da düzeyin daha az olduğu tespit edilmiş (134). Literatürdeki çoğu veriye benzer şekilde bizim çalışmamızda da yaşın artmasıyla Klotho düzeylerinde anlamlı azalma saptanmıştır ( $p=0,037$ ).

276 yetişkinin 5 yıl boyunca takip edildiği bir kohort çalışmasında Klotho konsantrasyonu ile yaşlılarda kemik kaybı veya kırık riski arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamış (133). Ortalama yaşın 72 olduğu 130 diyaliz hastasında yapılan bir çalışmada ise FGF-23 seviyeleri kırık ile pozitif olarak ilişkilendirilirken, Klotho düzeyi ile kırık riski arasında ilişki tespit edilememiş (136). Bizim çalışmamızda da 11 hastada kompresyon kırığı tespit edilmiş olup alfa Klotho ile arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p>0,005$ ).

#### **7.7. Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Güçlü Yanları**

Çalışmamızın kesitsel özellikte ve vaka kontrol olarak düzenlenmiş olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. KMY ve alfa Klotho arasında nedenselliğin olup olmadığının net anlaşılabilmesi için daha fazla katılımcı içeren prospektif gözlemsel kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır. Alfa Klotho proteininin kabul görmüş ortak bir plazma referans değerinin olmayışı ve literatürde bu konuyla ilgili yeterli veri bulunmaması çalışmamızı kısıtlayan diğer faktörlerdir. Pek çok hormon ve sinyal ileti yolağıyla ilişkisi olan alfa Klotho proteinin serum düzeyini etkileyecek komorbiditeler gibi pek çok faktörün varlığı göz önünde bulundurularak yapılacak çalışmalar daha güçlü sonuçlar verecektir.

Çalışmamızın güçlü yanı ise, erkek cinsiyette osteoporozla sarkopeninin ilk kez birlikte değerlendirilmesi ve ölçümlerle testlerin tek araştırmacı tarafından yapılmış olmasıdır.

## 8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Erkek cinsiyette daha az akla gelen osteoporoz, kırık oluşuncaya kadar sessiz seyirli olabilen bir hastalıktır. Gelişen komplikasyonlarıyla mortal seyredebilen ve günümüzde tedavi sürecinde de kısıtlılıkları olan hastalığın erken tespiti ve önlemeye yönelik tedbirlerin alınması oldukça önemlidir. Erken tespit edilmesi adına marker olabilmesi için çalışmamızda araştırdığımız Klotho düzeyi ile erkeklerde KMY azalması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamış olup daha fazla sayıda hastayla yapılacak prospektif gözlemsel çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca çalışmamızda KMY azalmış grupta kas kütlesi de anlamlı olarak düşük tespit edilmiş olup bu hastaların hem osteoporoz hem sarkopeni açısından yakın takipte tutulması önemlidir.

Her yaşlı bireyin osteoporoz açısından poliklinik kontrollerinde değerlendirilmesi, gerekli ölçüm ve görüntülemelerin yapılması; beslenme ve egzersiz önerilerinde bulunulması osteoporoz/osteopeninin daha erken tespit edilmesini ve erken dönemde tedavi başlanmasını sağlayacaktır. Kırık oluşmadan önce hastalığın erken fark edilmesi sağlık alanında ve ekonomik alanda pek çok sorunun önüne geçecektir. Osteopenik olanların da takipte tutulması farkındalığı artırarak hastalığın erken tespitini sağlayacaktır. Henüz osteoporoz gelişmemiş olsa dahi kırılabilirlikte artışla bu sürecin hızlanabileceği göz ardı edilmemelidir. Morbidite ve mortalitenin önlenmesi açısından kadınlardaki kadar erkeklerde de osteoporozun ve kırıkların sık görülebileceği akılda bulundurularak gereken hastalarda taramalar yapılmalıdır.

## 9. KAYNAKLAR

1. De Winter G. Aging as disease. *Medicine, Health Care and Philosophy*. 2015;18(2):237-43.
2. BAŞIBÜYÜK HH. BİYogerontolojide GÜNCEL GELİŞMELER: YENİ ARAŞTIRMA PERSPEKTİFLERİ. *Yaşlı Sorunları Araştırma Dergisi*. 2017;10(1):51-9.
3. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, Campisi J, Cuervo AM, Epel ES, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*. 2014;159(4):709-13.
4. Cooper C, Campion G, Melton L, 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporosis international*. 1992;2(6):285-9.
5. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporosis international*. 2005;16(2):S3-S7.
6. Trombetti A, Herrmann F, Hoffmeyer P, Schurch M, Bonjour J-P, Rizzoli R. Survival and potential years of life lost after hip fracture in men and age-matched women. *Osteoporosis International*. 2002;13(9):731-7.
7. Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *The Lancet*. 1999;353(9156):878-82.
8. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Nandi A, Gurnani P, et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. *Science*. 2005;309(5742):1829-33.
9. Melekhin VV, Ponomarev AI, Desyatova MA, Makeev OG. Investigation of the Role of Induced Overexpression of the Isolated Secreted Klotho on the A-172 Human Glioblastoma Cells. *J Mol Neurosci*. 2022;72(2):401-9.
10. Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, et al. Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(11):6500-5.
11. Larsson T, Marsell R, Schipani E, Ohlsson C, Ljunggren O, Tenenhouse HS, et al. Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the alpha1(I) collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology*. 2004;145(7):3087-94.

12. Huang C-L. Regulation of ion channels by secreted Klotho: mechanisms and implications. *Kidney international*. 2010;77(10):855-60.
13. MA M. Osteoporoz tanımlama ve sınıflaması. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics*. 2012;5(3):1-5.
14. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff M, Lewiecki E, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis international*. 2014;25(10):2359-81.
15. Guo Y-C, Yuan Q. Fibroblast growth factor 23 and bone mineralisation. *International journal of oral science*. 2015;7(1):8-13.
16. Wang H, Yoshiko Y, Yamamoto R, Minamizaki T, Kozai K, Tanne K, et al. Overexpression of fibroblast growth factor 23 suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro. *Journal of bone and mineral research*. 2008;23(6):939-48.
17. Zarrabeitia M, Hernandez J, Valero C, Zarrabeitia A, Ortiz F, Gonzalez-Macias J, et al. Klotho gene polymorphism and male bone mass. *Calcified tissue international*. 2007;80(1):10-4.
18. Risk WSGoAoF, Osteoporosis iAtSfP. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: World Health Organization; 1994.
19. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporosis international*. 2012;23(3):949-55.
20. Johnell O, Kanis J. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporosis international*. 2006;17(12):1726-33.
21. Johnell O, Kanis J. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture. *Osteoporosis international*. 2004;15(11):897-902.
22. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *Jama*. 2009;301(5):513-21.
23. Siminoski K, Warshawski R, Jen H, Lee K. The accuracy of historical height loss for the detection of vertebral fractures in postmenopausal women. *Osteoporosis international*. 2006;17(2):290-6.

24. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *Cmaj*. 2010;182(17):1864-73.
25. Edwards M, Jameson K, Denison H, Harvey N, Sayer AA, Dennison E, et al. Clinical risk factors, bone density and fall history in the prediction of incident fracture among men and women. *Bone*. 2013;52(2):541-7.
26. Compston J, Cooper A, Cooper C, Francis R, Kanis J, Marsh D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. *Maturitas*. 2009;62(2):105-8.
27. Cummings S, Cawthon P, Ensrud K, Cauley J, Fink H, Orwoll E. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Groups; Study of Osteoporotic Fractures Research Groups. BMD and risk of hip and nonvertebral fractures in older men: a prospective study and comparison with older women. *J Bone Miner Res*. 2006;21(10):1550-6.
28. Wong PK, Christie JJ, Wark JD. The effects of smoking on bone health. *Clinical science*. 2007;113(5):233-41.
29. Kanis JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporosis international*. 2005;16(7):737-42.
30. Kanis J, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Odén A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004;35(2):375-82.
31. Fox K, Cummings SR, Powell-Threets K, Stone K. Family history and risk of osteoporotic fracture. *Osteoporosis international*. 1998;8(6):557-62.
32. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporosis international*. 2011;22(3):809-16.
33. Sarkis KS, Salvador MB, Pinheiro MM, Silva RG, Zerbini CA, Martini LA. Association between osteoporosis and rheumatoid arthritis in women: a cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal*. 2009;127(4):216-22.
34. Raisz LG. Screening for osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(2):164-71.
35. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, et al. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(6):1802-22.

36. Kanis J. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. <http://www.shef.ac.uk/FRAX>. 2008.
37. Watts NB, Ettinger B, LeBoff MS. FRAX facts. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2009;24(6):975-9.
38. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Johansson H, McCloskey E, et al. The impact of a FRAX-based intervention threshold in Turkey: the FRAX-TURK study. *Archives of osteoporosis*. 2012;7(1):229-35.
39. Kanis J, McCloskey E, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Odén A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX®—assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporosis international*. 2008;19(10):1395-408.
40. Ngugyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *American journal of epidemiology*. 1996;144(3):255-63.
41. Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *The Lancet*. 2002;359(9320):1841-50.
42. Khosla S. Role of hormonal changes in the pathogenesis of osteoporosis in men. *Calcified Tissue International*. 2004;75(2):110-3.
43. Meier C, Nguyen TV, Handelsman DJ, Schindler C, Kushnir MM, Rockwood AL, et al. Endogenous sex hormones and incident fracture risk in older men: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. *Archives of internal medicine*. 2008;168(1):47-54.
44. Herrera A, Lobo-Escolar A, Mateo J, Gil J, Ibarz E, Gracia L. Male osteoporosis: a review. *World journal of orthopedics*. 2012;3(12):223.
45. McLendon AN, Woodis CB. A review of osteoporosis management in younger premenopausal women. *Women's Health*. 2014;10(1):59-77.
46. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttrop M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Annals of internal medicine*. 2008;148(3):197-213.
47. Kuro-o M. The Klotho proteins in health and disease. *Nature Reviews Nephrology*. 2019;15(1):27-44.

48. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *nature*. 1997;390(6655):45-51.
49. Kawaguchi H, Manabe N, Miyaura C, Chikuda H, Nakamura K, Kuro-o M. Independent impairment of osteoblast and osteoclast differentiation in klotho mouse exhibiting low-turnover osteopenia. *The Journal of clinical investigation*. 1999;104(3):229-37.
50. Kuro-o M. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. 2008.
51. Bian A, Neyra JA, Zhan M, Hu MC. Klotho, stem cells, and aging. *Clinical Interventions in Aging*. 2015;10:1233.
52. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annual review of physiology*. 2013;75:503-33.
53. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiological reviews*. 2012.
54. Itoh N, Ornitz DM. Functional evolutionary history of the mouse Fgf gene family. *Developmental dynamics: an official publication of the American Association of Anatomists*. 2008;237(1):18-27.
55. John GB, Cheng C-Y, Kuro-o M. Role of Klotho in aging, phosphate metabolism, and CKD. *American journal of kidney diseases*. 2011;58(1):127-34.
56. Riancho JA. Role of the Klotho gene in bone and mineral metabolism. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*. 2008;6(1):31-6.
57. Pavlatou M, Remaley A, Gold P. Klotho: a humeral mediator in CSF and plasma that influences longevity and susceptibility to multiple complex disorders, including depression. *Translational psychiatry*. 2016;6(8):e876-e.
58. Almeida M, Han L, Ambrogini E, Bartell SM, Manolagas SC. Oxidative stress stimulates apoptosis and activates NF- $\kappa$ B in osteoblastic cells via a PKC $\beta$ /p66shc signaling cascade: counter regulation by estrogens or androgens. *Molecular Endocrinology*. 2010;24(10):2030-7.
59. Shimoyama Y, Nishio K, Hamajima N, Niwa T. KLOTHO gene polymorphisms G-395A and C1818T are associated with lipid and glucose metabolism, bone mineral density and systolic blood pressure in Japanese healthy subjects. *Clinica chimica acta*. 2009;406(1-2):134-8.

60. Sjöblom S, Suuronen J, Rikkinen T, Honkanen R, Kröger H, Sirola J. Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia. *Maturitas*. 2013;75(2):175-80.
61. Scott D, Johansson J, McMillan LB, Ebeling PR, Nordstrom P, Nordstrom A. Associations of sarcopenia and its components with bone structure and incident falls in Swedish older adults. *Calcified tissue international*. 2019;105(1):26-36.
62. Yoo J-I, Kim H, Ha Y-C, Kwon H-B, Koo K-H. Osteosarcopenia in patients with hip fracture is related with high mortality. *Journal of Korean medical science*. 2018;33(4).
63. Huo YR, Suriyaarachchi P, Gomez F, Curcio CL, Boersma D, Muir SW, et al. Phenotype of osteosarcopenia in older individuals with a history of falling. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2015;16(4):290-5.
64. Arik G, Varan HD, Yavuz BB, Karabulut E, Kara O, Kilic MK, et al. Validation of Katz index of independence in activities of daily living in Turkish older adults. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2015;61(3):344-50.
65. Isik EI, Yilmaz S, Uysal I, Basar S. Adaptation of the Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale to Turkish: Validity and Reliability Study. *Ann Geriatr Med Res*. 2020;24(1):35-40.
66. Gungen C. Standardize Mini Mental Test'in Turk toplumunda hafif demans tanisinda gecerlik ve guvenilirligi. *Turk Psikiyatri Dergisi*. 2002;13:273-81.
67. Sarikaya D, Halil M, Kuyumcu ME, Kilic MK, Yesil Y, Kara O, et al. Mini nutritional assessment test long and short form are valid screening tools in Turkish older adults. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2015;61(1):56-60.
68. Yavuz B. Geriatrik değerlendirme ve testler. *İç Hastalıkları Dergisi*. 2007;14(1):5-17.
69. Hymabaccus Muradi BAB. Yaşlılarda Kırılganlığı Ölçmeye Yönelik FRAİL Ölçeğinin Türkçe Geçerlik ve Güvenirlik Çalışması. 2017.
70. Ayvat E, Kilinc M, Kirdi N. The Turkish version of the Physical Activity Scale for the Elderly (PASE): its cultural adaptation, validation, and reliability. *Turkish journal of medical sciences*. 2017;47(3):908-15.
71. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases*. 1987;40(5):373-83.

72. Bahat G, Yilmaz O, Kiliç C, Oren MM, Karan MA. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. *The journal of nutrition, health & aging*. 2018;22(8):898-903.
73. Barbosa-Silva TG, Menezes AMB, Bielemann RM, Malmstrom TK, Gonzalez MC. Enhancing SARC-F: Improving Sarcopenia Screening in the Clinical Practice. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2016;17(12):1136-41.
74. 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.
75. Bahat G, Tufan A, Tufan F, Kilic C, Akpinar TS, Kose M, et al. Cut-off points to identify sarcopenia according to European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition. *Clin Nutr*. 2016;35(6):1557-63.
76. Bahat G, Aydin CO, Tufan A, Karan MA, Cruz-Jentoft AJ. Muscle strength cutoff values calculated from the young reference population to evaluate sarcopenia in Turkish population. *Aging Clin Exp Res*. 2021.
77. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ, Patel HP, Syddall H, Cooper C, et al. A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. *Age Ageing*. 2011;40(4):423-9.
78. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1226-43.
79. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *Journal of applied physiology*. 2000;89(2):465-71.
80. Ford N, Norris SL, Hill SR. Clarifying WHO's position on the FRAX® tool for fracture prediction. *Bulletin of the World Health Organization*. 2016;94(12):862-.
81. Yu C-X, Zhang X-Z, Zhang K, Tang Z. A cross-sectional study for estimation of associations between education level and osteoporosis in a Chinese men sample. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2015;16(1):1-7.
82. Pluskiewicz W, Adamczyk P, Czekajło A, Grzeszczak W, Drozdowska B. Influence of education, marital status, occupation, and the place of living on skeletal status, fracture prevalence, and the course and effectiveness of osteoporotic therapy in women in the RAC-OST-POL Study. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2014;32(1):89-95.

83. Yu X, Zhang Y, Han P, Fu L, Chen X, Hou L, et al. Effects of different living conditions on the risk of osteoporosis in Chinese community-dwelling elderly: a 3-year cohort study. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(8):0300060520943450.
84. Aloia JF, Cohn SH, Vaswani A, Yeh JK, Yuen K, Ellis K. Risk factors for postmenopausal osteoporosis. *The American journal of medicine*. 1985;78(1):95-100.
85. Brook JS, Balka EB, Zhang C. The smoking patterns of women in their forties: their relationship to later osteoporosis. *Psychological reports*. 2012;110(2):351-62.
86. Hopper JL, Seeman E. The bone density of female twins discordant for tobacco use. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(6):387-92.
87. Shapiro CL, Van Poznak C, Lacchetti C, Kirshner J, Eastell R, Gagel R, et al. Management of osteoporosis in survivors of adult cancers with nonmetastatic disease: ASCO clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(31):2916-46.
88. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nature Reviews Cardiology*. 2018;15(9):505-22.
89. Yuhao S, Cenyi W, Yang G, Guihua X, Yong M. Prevalence of osteoporosis in patients with type 2 diabetes mellitus in the Chinese mainland: a systematic review and meta-analysis. *Iranian Journal of Public Health*. 2019;48(7):1203.
90. Viégas M, Costa C, Lopes A, Griz L, Medeiro MA, Bandeira F. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and their relationship with duration of the disease and chronic complications. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2011;25(4):216-21.
91. Sealand R, Razavi C, Adler RA. Diabetes mellitus and osteoporosis. *Current diabetes reports*. 2013;13(3):411-8.
92. Blümel JE, Arteaga E, Aedo S, Arriola-Montenegro J, López M, Martino M, et al. Metformin use is associated with a lower risk of osteoporosis in adult women independent of type 2 diabetes mellitus and obesity. REDLINC IX study. *Gynecological Endocrinology*. 2020;36(5):421-5.
93. Melton III LJ, Leibson CL, Achenbach SJ, Therneau TM, Khosla S. Fracture risk in type 2 diabetes: update of a population-based study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008;23(8):1334-42.

94. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia*. 2005;48(7):1292-9.
95. Starup-Linde J, Gregersen S, Vestergaard P. Associations with fracture in patients with diabetes: a nested case-control study. *BMJ open*. 2016;6(2):e009686.
96. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Sugimoto T. Relationship between treatments with insulin and oral hypoglycemic agents versus the presence of vertebral fractures in type 2 diabetes mellitus. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2010;28(5):554-60.
97. Monami M, Cresci B, Colombini A, Pala L, Balzi D, Gori F, et al. Bone fractures and hypoglycemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study. *Diabetes care*. 2008;31(2):199-203.
98. Napoli N, Strotmeyer ES, Ensrud KE, Sellmeyer DE, Bauer DC, Hoffman AR, et al. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study. *Diabetologia*. 2014;57(10):2057-65.
99. Hidayat K, Du X, Wu MJ, Shi BM. The use of metformin, insulin, sulphonylureas, and thiazolidinediones and the risk of fracture: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obesity Reviews*. 2019;20(10):1494-503.
100. Wang L, Li T, Liu J, Wu X, Wang H, Li X, et al. Association between glycosylated hemoglobin A1c and bone biochemical markers in type 2 diabetic postmenopausal women: a cross-sectional study. *BMC endocrine disorders*. 2019;19(1):1-9.
101. Hur KY, Lee MS. New mechanisms of metformin action: Focusing on mitochondria and the gut. *Journal of diabetes investigation*. 2015;6(6):600-9.
102. Jiating L, Buyun J, Yinchang Z. Role of metformin on osteoblast differentiation in type 2 diabetes. *BioMed research international*. 2019;2019.
103. Furst JR, Bandeira LC, Fan W-W, Agarwal S, Nishiyama KK, McMahon DJ, et al. Advanced glycation endproducts and bone material strength in type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(6):2502-10.
104. Chen S-J, Lin C-S, Lin C-L, Kao C-H. Osteoporosis is associated with high risk for coronary heart disease: a population-based cohort study. *Medicine*. 2015;94(27).
105. Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2016;11:637.

106. Reiss J, Iglseider B, Alzner R, Mayr-Pirker B, Pirich C, Kässmann H, et al. Sarcopenia and osteoporosis are interrelated in geriatric inpatients. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*. 2019;52(7):688-93.
107. Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment—facts and numbers. Wiley Online Library; 2020. p. 609-18.
108. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, Iidaka T, Kodama R, Kawaguchi H, et al. Is osteoporosis a predictor for future sarcopenia or vice versa? Four-year observations between the second and third ROAD study surveys. *Osteoporosis International*. 2017;28(1):189-99.
109. Nabipour I, Sambrook PN, Blyth FM, Janu MR, Waite LM, Naganathan V, et al. Serum uric acid is associated with bone health in older men: a cross-sectional population-based study. *Journal of bone and mineral research*. 2011;26(5):955-64.
110. Kim B-J, Baek S, Ahn S, Kim S, Jo M-W, Bae S, et al. Higher serum uric acid as a protective factor against incident osteoporotic fractures in Korean men: a longitudinal study using the National Claim Registry. *Osteoporosis International*. 2014;25(7):1837-44.
111. Yan D-d, Wang J, Hou X-h, Bao Y-q, Zhang Z-l, Hu C, et al. Association of serum uric acid levels with osteoporosis and bone turnover markers in a Chinese population. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2018;39(4):626-32.
112. Liu S-Z, Yan H, Xu P, Li J-P, Zhuang G-H, Zhu B-F, et al. Correlation analysis between bone mineral density and serum element contents of postmenopausal women in Xi'an urban area. *Biological trace element research*. 2009;131(3):205-14.
113. Mandal CC. High cholesterol deteriorates bone health: new insights into molecular mechanisms. *Frontiers in endocrinology*. 2015;6:165.
114. You L, Sheng Z-y, Tang C-l, Chen L, Pan L, Chen J-y. High cholesterol diet increases osteoporosis risk via inhibiting bone formation in rats. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2011;32(12):1498-504.
115. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science*. 1999;286(5446):1946-9.
116. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *Jama*. 2000;283(24):3205-10.
117. Nowicka G, Panczenko-Kresowska B. Coronary heart disease and osteoporosis: factors related to development of both diseases. *Przegląd Lekarski*. 2007;64(3):153-8.

118. Omura Y, Nishio Y, Kashiwagi A. Osteoporosis and atherosclerosis. *Clinical Calcium*. 2007;17(3):346-53.
119. Bian L-Q, Li R-Z, Zhang Z-Y, Jin Y-J, Kang H-W, Fang Z-Z, et al. Effects of total bilirubin on the prevalence of osteoporosis in postmenopausal women without potential liver disease. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2013;31(6):637-43.
120. He B, Quan Z, Li Y, Zhao J. Systematic influence of circulating bilirubin levels on osteoporosis. *Frontiers in Endocrinology*. 2021:1022.
121. Minuk G, Greenberg R, Uhanova J, Hawkins K, Leslie W. Bone mineral densities in individuals with Gilbert's syndrome: A cross-sectional, case-control pilot study. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2009;23(6):431-6.
122. Alam MF, Rana MA, Alam MS. Osteocalcin, a promising marker of osteoporosis: evaluation in post-menopausal females with osteoporosis. 2019.
123. Liu Z-Y, Yang Y, Wen C-Y, Rong L-M. Serum osteocalcin and testosterone concentrations in adult males with or without primary osteoporosis: a meta-analysis. *BioMed Research International*. 2017;2017.
124. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, Yamauchi M, Kurioka S, Yano S, et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(1):45-9.
125. García-Hernández A, Arzate H, Gil-Chavarria I, Rojo R, Moreno-Fierros L. High glucose concentrations alter the biomineralization process in human osteoblastic cells. *Bone*. 2012;50(1):276-88.
126. Żelaźniewicz A, Nowak-Kornicka J, Pawłowski B. S-Klotho level and physiological markers of cardiometabolic risk in healthy adult men. *Aging (Albany NY)*. 2022;14(2):708.
127. Gu H, Jiang W, You N, Huang X, Li Y, Peng X, et al. Soluble klotho improves hepatic glucose and lipid homeostasis in type 2 diabetes. *Molecular Therapy-Methods & Clinical Development*. 2020;18:811-23.
128. Takeda Y, Fujita S-i, Ikemoto T, Okada Y, Sohmiya K, Hoshiga M, et al. The relationship of fibroblast growth factors 21 and 23 and  $\alpha$ -Klotho with platelet activity measured by platelet volume indices. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. 2015;53(10):1569-74.

129. Wu S-E, Chen W-L. Soluble klotho as an effective biomarker to characterize inflammatory states. *Annals of Medicine*. 2022;54(1):1520-9.
130. Eroglu S, Karatas G. Platelet/lymphocyte ratio is an independent predictor for osteoporosis. *Saudi Medical Journal*. 2019;40(4):360.
131. Binkley N, Krueger D, Buehring B. What's in a name revisited: should osteoporosis and sarcopenia be considered components of "dysmobility syndrome?". *Osteoporosis international*. 2013;24(12):2955-9.
132. Zheng S, Chen Y, Zheng Y, Zhou Z, Li Z. Correlation of serum levels of fibroblast growth factor 23 and Klotho protein levels with bone mineral density in maintenance hemodialysis patients. *European Journal of Medical Research*. 2018;23(1):1-7.
133. Chalhoub D, Marques E, Meirelles O, Semba RD, Ferrucci L, Satterfield S, et al. Association of serum klotho with loss of bone mineral density and fracture risk in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2016;64(12):e304-e8.
134. Koyama D, Sato Y, Aizawa M, Maki T, Kurosawa M, Kuro-o M, et al. Soluble alphaKlotho as a candidate for the biomarker of aging. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;467(4):1019-25.
135. Xu Y, Sun Z. Molecular basis of Klotho: from gene to function in aging. *Endocrine reviews*. 2015;36(2):174-93.
136. Desbiens L-C, Sidibé A, Ung R-V, Fortier C, Munger M, Wang Y-P, et al. FGF23-klotho axis, bone fractures, and arterial stiffness in dialysis: a case-control study. *Osteoporosis International*. 2018;29(10):2345-53.

## 10. EKLER

### EK-1. Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği

| <b>Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği</b>                          |       |                                                                                                                |                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (ADL)</b> |       |                                                                                                                |                                                                                                                                              |
| Hastanın Adı Soyadı: _____                                            |       | Tarih: ____/____/____                                                                                          |                                                                                                                                              |
| Etkinlikler                                                           | Puan  | Bağımsız (1 Puan)                                                                                              | Bağımlı (0 Puan)                                                                                                                             |
| Banyo yapma                                                           | _____ | Kendi başına yıkanabiliyor veya vücudunun küçük bir parçasının yıkanması için yardım alıyor.                   | Kendi başına yıkanamıyor veya vücudunun büyük bir kısmının yıkanmasında başkasına ihtiyaç duyuyor                                            |
| Giyinme                                                               | _____ | Dolaptan kendi başına kıyafetlerini çıkarıp giyinebilir (Ayakkabısını bağlarken yardım alabilir).              | Giyinirken yardım alıyor veya tamamen başkası tarafından giydiriliyor.                                                                       |
| Tuvalet yapma                                                         | _____ | Tuvalete gitme, tuvaletini yapma, temizlenme, üzerini tekrar giyme gibi aktiviteleri kendi başına yapabiliyor. | Tuvalete giderken yardım alıyor, tek başına temizlenme vb. etkinlikleri yapamıyor ya da lazımlık (sürgü) veya lazımlıklı iskemle kullanıyor. |
| Transfer                                                              | _____ | Yataktan kanepeye veya tersi etkinliği tek başına veya baston vb. cihaz ile yapabiliyor.                       | Yataktan sandalyeye geçerken kısmi veya tam olarak bir başkasının yardımına ihtiyaç duyuyor.                                                 |
| Kontinans                                                             | _____ | Defekasyon ve mesane üzerine tam kontrolü mevcut.                                                              | Kısmi veya tam mesane veya bağırsak inkontinansı mevcut                                                                                      |
| Beslenme                                                              | _____ | Yemeği tabaktan ağzına kendisi götürebiliyor (Yemeği başkası hazırlayabilir).                                  | Bir başkası tarafından yediriliyor veya parenteral beslenmeye muhtaç                                                                         |

Katz, S., Down, T.D., Cash, H.R., & Groze, R.C. (1970) Progress in the development of the index of ADL. The Gerontologist, 10(1), 20-30.

**Toplam Puan:** \_\_\_\_\_ (6 puan: hasta bağımsız / 0 puan: hasta tam bağımlı)

**EK-2. Lawton-Brody Enstrümantal Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği**

| <b>LAWTON BRODY ENSTRUMENTAL GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ SKALASI</b>                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>PUAN</b>                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>TELEFONU KULLANABİLME</b><br>Telefonu rahatlıkla kullanabilir<br>Birkaç iyi bilinen numarayı çevirebilir<br>Telefona cevap verir ancak arayamaz<br>Telefonu hiç kullanamaz                                                                                                                                             | <br><b>1</b><br><b>1</b><br><b>1</b><br><b>0</b>             |
| <b>ALIŞVERİŞ</b><br>Tüm alışverişini bağımsız olarak kendisi yapar<br>Küçük alışverişlerini de kendisi yapar<br>Tüm alışverişlerinde yardıma ihtiyaç duyar<br>Alışveriş yapamaz                                                                                                                                           | <br><b>1</b><br><b>0</b><br><b>0</b><br><b>0</b>             |
| <b>YEMEK HAZIRLAMA</b><br>Yeteri kadar yemeği planlar, hazırlar ve servis edebilir<br>Kullanılacak malzeme sağlanırsa yeteri kadar yemek hazırlayabilir<br>Hazır yemeği ısıtır ve sunar veya yemek hazırlar ancak yeterli diyeti sağlayamaz<br>Yemeklerin hazırlanması ve servis edilmesine ihtiyacı vardır               | <br><b>1</b><br><b>0</b><br><b>0</b><br><b>0</b>             |
| <b>EV TEMİZLİĞİ</b><br>Yalnız başına veya nadir destekle evin üstesinden gelir<br>Bulaşık yıkama, yatak yapma gibi günlük hafif işleri yapabilir<br>Günlük hafif işleri yapar ancak yeterli temizliği sağlayamaz<br>Tüm ev idame işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir<br>Hiçbir ev temizliği işine katılamaz                | <br><b>1</b><br><b>1</b><br><b>1</b><br><b>1</b><br><b>0</b> |
| <b>ÇAMAŞIR</b><br>Kişisel çamaşırlarını tamamen kendisi yıkar<br>Çorap, mendil, gibi küçük malzemeleri yıkayabilir<br>Tüm çamaşır işi başkaları tarafından halledilmek zorundadır                                                                                                                                         | <br><b>1</b><br><b>1</b><br><b>0</b>                         |
| <b>YOLCULUK</b><br>Toplu taşıma araçlarından bağımsız olarak faydalanır veya kendi arabasını kullanır<br>Taksiye biner, toplu taşıma araçlarını kullanamaz<br>Başkalarının yardımı ile toplu taşıma araçlarından faydalanabilir<br>Yolculuğu başkalarının yardımı ile taksi veya otomobile sınırlıdır<br>Yolculuk yapamaz | <br><b>1</b><br><b>1</b><br><b>1</b><br><b>0</b><br><b>0</b> |
| <b>İLAÇLARINI KULLANABİLME SORUMLULUĞU</b><br>İlaçlarını zamanında ve belirtilen dozlarda alabilir<br>İlaçları önceden farklı dozlarda hazırlanırsa düzenli kullanabilir<br>İlaçlarını kendi başına düzenli kullanamaz                                                                                                    | <br><b>1</b><br><b>0</b><br><b>0</b>                         |
| <b>MALİ İŞLER</b><br>Bağımsız olarak tüm mali işlerinin üstesinden gelir<br>Günlük mali işlerini halleder ancak büyük mali işlerde ve banka işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir<br>Mali işlerini takip edemez                                                                                                              | <br><b>1</b><br><b>1</b><br><b>0</b>                         |
| <b>TOPLAM PUAN</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>...../8</b>                                               |

### EK-3. Mini Mental Durum Değerlendirme Testi

## Mini Mental Durum Testi Mini-Mental State Examination (MMSE)

Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Puanı

| Oryantasyon (Her soru 1 puan, toplam 10 puan) |       |
|-----------------------------------------------|-------|
| Hangi yıl içindeyiz?                          | ----- |
| Hangi mevsimdeyiz?                            | ----- |
| Hangi aydayız?                                | ----- |
| Bu gün ayın kaç?                              | ----- |
| Hangi gündeiz?                                | ----- |
| Hangi ülkede yaşıyoruz?                       | ----- |
| Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?          | ----- |
| Şu an bulunduğunuz semt neresidir?            | ----- |
| Şu an bulunduğunuz bina neresidir?            | ----- |
| Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız?          | ----- |

| Kayıt Hafızası (Toplam puan 3)                                                                                                                                  |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| • Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn. süre tanınır). Her doğru isim 1 puan. | ----- |

| Dikkat ve Hesap Yapma (Toplam puan 5)                                                                                         |       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| • 100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. (Her doğru işlem 1 puan: 100, 93, 86, 79, 72, 65 ) | ----- |

| Hatırlama (Toplam puan 3)                                                                         |       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| • Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri tekrar söyleyin (Masa, Bayrak, Elbise) (Her kelime 1 puan) | ----- |

| Lisan (Toplam puan 9)                                                                                                                                                                                                                        |       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| a. Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 1'er puan toplam 2 puan (20 saniye süre ver)                                                                                                                                       | ----- |
| b. Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 saniye süre ver) 1 puan                                                                                           | ----- |
| c. Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söyledigimi yapın. "Masada duran kâğıdı elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan: 3, süre: 30 sn. her bir doğru işlem: 1 puan | ----- |
| d. Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan) -Bir kâğıda "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazıp hastaya gösterin-                                                                                                  | ----- |
| e. Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)                                                                                                                                                                  | ----- |
| f. Size göstereceğim şeklin aynısını çizin; aşağıdaki şekli arka sayfaya (1 puan)                                                                                                                                                            | ----- |

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) J Psychiatr Res. 12(3):189-98.



Toplam Puan (0-30): -----

#### EK-4. Mini Nutrisyonel Değerlendirme - Kısa Form

| Tarama                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| <b>A Son üç ayda iştahsızlığa, sindirim sorunlarına, çiğneme veya yutma zorluklarına bağlı olarak besin alımında bir azalma oldu mu?</b><br>0 = besin alımında şiddetli düşüş<br>1 = besin alımında orta derece düşüş<br>2 = besin alımında düşüş yok                | <input type="checkbox"/>                          |
| <b>B Son üç ay içindeki kilo kaybı durumu</b><br>0 = 3 kg'dan fazla kilo kaybı<br>1 = bilinmiyor<br>2 = 1-3 kg arasında kilo kaybı<br>3 = kilo kaybı yok                                                                                                             | <input type="checkbox"/>                          |
| <b>C Hareketlilik</b><br>0 = yatak veya sandalyeye bağımlı<br>1 = yataktan, sandalyeden kalkabiliyor ama evden dışarıya çıkamıyor<br>2 = evden dışarı çıkabiliyor                                                                                                    | <input type="checkbox"/>                          |
| <b>D Son üç ayda psikolojik stres veya akut hastalık şikayeti oldu mu?</b><br>0 = evet 2 = hayır                                                                                                                                                                     | <input type="checkbox"/>                          |
| <b>E Nöropsikolojik problemler</b><br>0 = ciddi bunama veya depresyon<br>1 = hafif düzeyde bunama<br>2 = hiçbir psikolojik problem yok                                                                                                                               | <input type="checkbox"/>                          |
| <b>F1 Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (Vücut ağırlığı-kg)/(Boy'un metre cinsinden kare'si)</b> <input type="checkbox"/><br>0 = VKİ 19'dan az (19 dahil değil)<br>1 = VKİ 19'la 21 arası (21 dahil değil)<br>2 = VKİ 21'le 23 arası (23 dahil değil)<br>3 = VKİ 23 ve üzeri | <input type="checkbox"/>                          |
| EĞER VKİ DEĞERİ YOKSA F1 SORUSU YERİNE F2 SORUSUNU CEVAPLAYIN.<br>F1 TAMAMLANDIYSA F2 SORUSUNA CEVAP VERMEYİN.                                                                                                                                                       |                                                   |
| <b>F2 Baldır Çevresi (BÇ) cm</b><br>0 = BÇ 31'den az<br>3 = BÇ 31 veya daha fazla                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/>                          |
| <b>Tarama puanı</b><br>(En fazla 14 puan)                                                                                                                                                                                                                            | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 12-14 puan: <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                 | Normal nütisyonel durum                           |
| 8-11 puan: <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                  | Malnütisyon riski altında                         |
| 0-7 puan: <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                   | Malnütisyonlu                                     |

## Geriatric Depression Scale Short Form

### Geriatric Depression Scale Short Form (GDS-SF)

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Geçen hafta kendinizi nasıl hissettiniz? Aşağıdaki sorulara en doğru cevapları veriniz.

|           |                                                                           | Evet                                  | Hayır                                 |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>1</b>  | Genel olarak hayatınızdan memnun musunuz?                                 | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> |
| <b>2</b>  | Faaliyet ve ilgilerinizin çoğunu bıraktınız mı?                           | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>3</b>  | Hayatınızın anlamsız olduğunu düşünüyor musunuz?                          | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>4</b>  | Sıklıkla canınız sıkın mıdır?                                             | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>5</b>  | Keyfiniz çoğu zaman yerinde mi?                                           | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> |
| <b>6</b>  | Sanki size kötü bir şey olacaktı gibi bir korku yaşıyor musunuz?          | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>7</b>  | Kendinizi çoğu zaman mutlu hissedersiniz mi?                              | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> |
| <b>8</b>  | Sıklıkla çaresiz hissedersiniz mi?                                        | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>9</b>  | Dışarı çıkıp değişik şeyler yapmaktansa evde kalmayı mı tercih edersiniz? | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>10</b> | Birçok kişiye göre daha fazla unutkanlığınız var mı?                      | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>11</b> | Hayatta olmak sizin için güzel bir şey mi?                                | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> |
| <b>12</b> | Kendinizi oldukça değersiz buluyor musunuz?                               | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>13</b> | Gücünüz kuvvetiniz yerinde mi?                                            | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> |
| <b>14</b> | Durumunuz size ümitsiz geliyor mu?                                        | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>15</b> | Çoğu insanın sizden daha iyi durumda olduğunu düşünüyor musunuz?          | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |

0-4: Depresyon yok

5-8: Hafif depresyon

9-11: Orta düzey depresyon

12-15: Şiddetli depresyon

Javald I. Sheikh, Yesavage JA (1986) J Clin Gerontol. 1986 June;5(1/2):165-173

**Toplam Puan (0-15):** \_\_\_\_\_

**EK-6. Frail Kırılganlık Ölçeği**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>1 PUAN</b>        | <b>0 PUAN</b>     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|
| <b>Yorgunluk:</b><br>“Son 4 haftanın ne kadarında kendinizi yorgun hissettiniz?”<br>1= Her zaman<br>2=Çoğu zaman<br>3=Bazı zamanlarda<br>4=Çok az zaman<br>5=Hiçbir zaman                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 1 veya 2             | 3 veya 4 veya 5   |
| <b>Direnç:</b><br>“Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan 10 basamak merdiveni dinlenmeden çıkmakta zorluk çeker misiniz?”                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | EVET                 | HAYIR             |
| <b>Dolaşma:</b><br>“Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan birkaç yüz metreyi yürümekte zorluk çeker misiniz?”                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | EVET                 | HAYIR             |
| <b>Hastalık:</b><br>“Bir doktor size hiç şu hastalıklarınızın olduğunu söyledi mi?”<br>-Hipertansiyon<br>-Diyabet<br>-Kanser (küçük cilt kanseri dışında)<br>-Kronik akciğer hastalığı<br>-Kalp krizi<br>-Konjestif Kalp Yetmezliği<br>-Anjina<br>-Astım<br>-Artrit<br>-İnme<br>-Böbrek Hastalığı<br>• (0-4 hastalık= 0 puan)<br>• (5-11 hastalık= 1 puan)                                                                                                              | 5-11 hastalık        | 0-4 hastalık      |
| <b>Kilo Kaybı:</b><br>“Kıyafetleriniz üzerinizdeyken ama ayakkabısızken kaç kilosunuz? (şu anki ağırlık?)”<br>“1 yıl önce ....yılının...ayında kıyafetleriniz üzerinizdeyken ama ayakkabısızken kaç kiloydunuz? (bir yıl önceki ağırlık?)”<br><br>Ağırlık yüzdesi hesaplama formülü:<br>((bir yıl önceki ağırlık-şu anki ağırlık)/bir yıl önceki ağırlık)x100<br>• Ağırlık değişikliği yüzdesi $\geq$ %5 ise 1 puan<br>• Ağırlık değişikliği yüzdesi $<$ %5 ise= 0 puan | $\geq$ %5 kilo kaybı | $<$ %5 kilo kaybı |
| <b>TOPLAM PUAN:</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                      |                   |

## EK-7.Yaşlılar İçin Fiziksel Aktivite Ölçeği (PASE)

### BOŞ ZAMAN AKTİVİTESİ

- 1) Son yedi gün içerisinde ne sıklıkta el işi yapmak, TV seyretmek, ya da kitap okumak gibi oturma aktivitelerinde bulundunuz?

[0.] HİÇ [1.] NADİREN [2.] BAZEN [3.] SIK SIK  
(1-2 GÜN) (3-4 GÜN) (5-7 GÜN)

1a. Bu aktiviteler nelerdi?

1b. Ortalama olarak günde kaç saat bu oturma aktiviteleriyle meşgul oldunuz?

[1.] 1 SAATTEN AZ [2.] 1 FAKAT 2 SAATTEN AZ  
[3.] 2-4 SAAT [4.] 4 SAATTEN  
FAZLA

- 2) Son yedi gün boyunca herhangi bir sebeple yürüyüş için evinizden veya bahçenizden ne sıklıkta dışarı çıktınız? Örneğin, egzersiz veya zevk için, işe gitmek için, köpek gezdirmek için vb.?

[0.] HİÇ [1.] NADİREN [2.] BAZEN [3.] SIK SIK  
(1-2 GÜN) (3-4 GÜN) (5-7 GÜN)

2a. Ortalama olarak yürüyüşe günde kaç saat harcadınız?

[1.] 1 SAATTEN AZ [2.] 1 FAKAT 2  
SAATTEN AZ  
[3.] 2-4 SAAT [4.] 4 SAATTEN FAZLA

- 3) Son yedi gün boyunca, bowling, bilardo, yürüyüş (yanındakiyle sohbet edebilecek hızda), dart, atıcılık, masa tenisi, yüzme, bontan veya iskeleden balık tutma, müzikal bir programa katılmak, namaz kılmak ya da diğer benzer aktiviteler gibi hafif sporlarla veya eğlence aktiviteleriyle ne sıklıkta meşgul oldunuz?

[0.] HİÇ [1.] NADİREN [2.] BAZEN [3.] SIK SIK  
(1-2 GÜN) (3-4 GÜN) (5-7 GÜN)

3a. Bu aktiviteler nelerdi?

3b. Ortalama olarak günde kaç saat bu hafif sporlarla veya eğlence aktiviteleriyle meşgul oldunuz?

[1.] 1 SAATTEN AZ [2.] 1 FAKAT 2 SAATTEN AZ  
[3.] 2-4 SAAT [4.] 4 SAATTEN FAZLA

- 4) Son yedi gün boyunca çiftler tenisi, dans, avcılık, voleybol, bisiklete binme (egzersiz amaçlı değil de ulaşım amaçlı), tempolu yürüyüş veya diğer benzer aktiviteler gibi orta dereceli sporlar ve eğlence aktiviteleriyle ne sıklıkta meşgul oldunuz?

[0.] HİÇ

[1.] NADİREN  
(1-2 GÜN)

[2.] BAZEN  
(3-4 GÜN)

[3.] SIK SIK  
(5-7 GÜN)

4a. Bu aktiviteler nelerdi?

4b. Ortalama olarak günde kaç saat orta derece spor ve eğlence aktiviteleriyle meşgul oldunuz?

[1.] 1 SAATTEN AZ

[2.] 1 FAKAT 2 SAATTEN AZ

[3.] 2-4 SAAT  
FAZLA

[4.] 4 SAATTEN

- 5) Son yedi gün boyunca tempolu koşu, profesyonel yüzme, bisiklete binme (egzersiz amaçlı), tekli tenis, aerobik dans, basketbol, futbol, arazi yürüyüşü, kürek çekme, ip atlama ya da diğer benzer aktiviteler gibi ağır sporlarla ve eğlence aktiviteleriyle ne sıklıkta meşgul oldunuz?

[0.] HİÇ

[1.] NADİREN  
(1-2 GÜN)

[2.] BAZEN  
(3-4 GÜN)

[3.] SIK SIK  
(5-7 GÜN)

5a. Bu aktiviteler nelerdi?

5b. Ortalama olarak günde kaç saat bu ağır sporlarla ve eğlence aktiviteleriyle meşgul oldunuz?

[1.] 1 SAATTEN AZ

[2.] 1 FAKAT 2 SAATTEN AZ

[3.] 2-4 SAAT  
FAZLA

[4.] 4 SAATTEN

- 6) Son yedi gün boyunca özellikle kas gücünü ve dayanıklılığını arttırmak için ağırlık kaldırma, ağırlıklarla fizyoterapi, mekik, şınav ve benzerleri egzersizleri gibi ne sıklıkta yaptınız?

[0.] HİÇ

[1.] NADİREN  
(1-2 GÜN)

[2.] BAZEN  
(3-4 GÜN)

[3.] SIK SIK  
(5-7 GÜN)

6a. Bu aktiviteler nelerdi?

6b. Ortalama olarak, kas gücünü ve dayanıklılığını arttırmak için günde kaç saat egzersizle meşgul oldunuz?

[1.] 1 SAATTEN AZ

[2.] 1 FAKAT 2 SAATTEN AZ

[3.] 2-4 SAAT  
FAZLA

[4.] 4 SAATTEN

## EV İŞİ AKTİVİTESİ

- 7) Son yedi gün boyunca toz alma, ütü yapma, yemek hazırlama, çamaşır yıkama- asma bulaşık yıkama-kurulama, gibi hiç hafif ev işleri yaptınız mı?

[1.] HAYIR [2.] EVET

- 8) Son yedi gün boyunca elektrik süpürgesiyle temizleme, yerleri silme, camları-duvarları silme, araba yıkamak, eşyaların yerlerini değiştirmek, ya da odun taşımak gibi ağır ev işleri ya da günlük işler yaptınız mı?

[1.] HAYIR [2.] EVET

- 9) Son yedi gün boyunca aşağıdaki aktivitelerden herhangi biriyle meşgul oldunuz mu?

Lütfen her maddeye EVET ya da HAYIR olarak cevap veriniz.

|                                                                                     | HAYIR<br>(1) | EVET<br>(2) |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|
| a. Boyama, duvar kağıdı kaplama, elektrik işleri gibi ev tamiratları vb.            | O            | O           |
| b. Kar ya da yaprak küreme, odun kesme ve benzerlerini içeren çim veya bahçe bakımı | O            | O           |
| c. Bahçe işleri                                                                     | O            | O           |
| d. Çocuk, bağımlı eş ya da başka bir yetişkin gibibaşkasının bakımı                 | O            | O           |

## İŞLE İLGİLİ AKTİVİTE

**10)** Son 7 gün boyunca, gönüllü veya ücretli olarak çalıştınız mı?

[1.] HAYIR [2.] EVET

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10a. Gönüllü veya ücretli olarak haftada kaç saat çalıştınız?<br><br>..... Saat                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 10b. Aşağıdaki kategorilerden hangisi işiniz ya da gönüllü çalışmanız için gerekli fiziksel aktivite miktarını en iyi tanımlar?<br><br>[1]     Çoğunlukla hafif kol hareketleriyle oturma.<br>[ <b>Örnekler:</b> büro memuru, saatçi, oturan montaj hattı işçisi, otobüs şoförü, vb.]<br><br>[2]     Biraz yürüme ile oturma ya da ayakta durma.<br>[ <b>Örnekler:</b> kasiyer, genel büro memuru, hafif araç ve makina işçisi.]<br><br>[3]     Genel olarak ağırlığı 20 kilodan az olan eşyaları taşıyarak yürüme.<br>[ <b>Örnekler:</b> postacı, garson, inşaat işçisi, ağır araç ve makine işçisi.]]<br><br>[4]     20 kilodan fazla olan eşyaları taşımayı gerektiren ağır el işi ve yürüme<br>[ <b>Örnekler:</b> oduncu, taş duvarcısı, çiftlik ya da umumi işçi.] |

**Total Skor:** .....

#### EK-8. Charlson Komorbidite İndeksi

| Charlson Komorbidite İndeksi |                                   |                                       |                                       |
|------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
|                              |                                   | var                                   | yok                                   |
| <b>1</b>                     | Miyokard enfarktüsü               | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>2</b>                     | Konjestif kalp yetmezliği         | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>3</b>                     | Periferik vasküler hastalık       | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>4</b>                     | Serebrovasküler hastalık          | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>5</b>                     | Demans                            | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>6</b>                     | Kronik Akciğer Hastalığı          | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>7</b>                     | Konnektif doku hastalığı          | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>8</b>                     | Peptik ülser hastalığı            | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>9</b>                     | Hafif düzeyde karaciğer hastalığı | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>10</b>                    | Diyabet                           | <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>11</b>                    | Hemipleji                         | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>12</b>                    | Orta-şiddetli böbrek hastalığı    | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>13</b>                    | Son organ hasarı yapan diyabet    | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>14</b>                    | Herhangi tümör varlığı            | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>15</b>                    | Lösemi                            | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>16</b>                    | Lenfoma                           | <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>17</b>                    | Orta-şiddetli karaciğer hastalığı | <input type="checkbox"/> <sub>3</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>18</b>                    | Metastatik solid tümör            | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |
| <b>19</b>                    | AIDS                              | <input type="checkbox"/> <sub>6</sub> | <input type="checkbox"/> <sub>0</sub> |

Modifiye Charlson Komorbidite İndeksinde 40 yaşından sonra her 10 yıl için ilave 1 puan eklenir.

**EK-9. SARC-F Sarkopeni Tarama Anketi**

| <b>SARC-F SARKOPENİ TARAMA ANKETİ</b> |                                                                   |                                                                                                   |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       | <b>SORULAR</b>                                                    | <b>PUAN</b>                                                                                       |
| <b>KUVVET</b>                         | 4.5 kg'lık ağırlığı ne zorlukla kaldırabilir ve taşıyabilirsiniz? | Zorlanmam= 0<br>Biraz zorlanırım= 1<br>Çok zorlanırım veya yapamam= 2                             |
| <b>YÜRÜRKEN YARDIM İHTİYACI</b>       | Oda içinde ne zorlukla yürüyorsunuz?                              | Zorlanmam= 0<br>Biraz zorlanırım= 1<br>Çok zorlanırım, yardımcı araç kullanırım veya yürüyemem= 2 |
| <b>SANDALYEDEN KALKMA</b>             | Sandalyeden veya yataktan kalkarken ne kadar zorlanırsınız?       | Zorlanmam= 0<br>Biraz zorlanırım= 1<br>Çok zorlanırım veya yardımsız kalkamam= 2                  |
| <b>MERDİVEN ÇIKMA</b>                 | 10 basamağı ne zorlukla çıkarsınız?                               | Zorlanmam= 0<br>Biraz zorlanırım= 1<br>Çok zorlanırım veya çıkamam= 2                             |
| <b>DÜŞME</b>                          | Geçen yıl boyunca kaç defa düştünüz?                              | Hiç düşmedim= 0<br>1-3 defa düştüm= 1<br>4 veya daha fazla kez düştüm= 2                          |