

T.C
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ (NKÜBAP)

BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ
SONUÇ RAPORU

NKUBAP.00.20.AR.13.06 nolu proje
SARKOPENİDE KAS GÜCÜNÜ ETKİLEYEN FAKTÖRLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Yürütücü: Doç. Dr. Aliye YILDIRIM GÜZELANT

2016

ÖNSÖZ

Yaşam süresinin uzaması ile toplumlarda yaşlı birey nüfusu artmaktadır. Nüfus piramidindeki bu ters döngü yaşlılıkla birlikte ortaya çıkan değişimlerin önemini gündeme getirmektedir. Yaşlı nüfusun artışı sağlıklı yaşlanma konusunun önemine bir kez daha dikkat çekmiştir. Bu bağlamda sarkopeni yaşlılık kavramı içerisinde son yıllarda en ilgi çeken geriatrik sendromların başında gelmektedir. Sarkopenik bireyler fonksiyonelliklerine göre değerlendirildiğinde kırılabilir ve terminal olarak ikiye ayrılmaktadırlar. Sağlıklı yaşlılar hayatlarının tek başlarına sürdürürken, sarkopenik kırılabilir yaşlılar bakıma ihtiyaç gösterirler. Sarkopeni nedenleri araştırıldığında pek çok faktör ile karşılaşmakta ve neden olan yollar halen açıklanmaya çalışılmaktadır. Bu çalışma sarkopeni ile ilişkili faktörlerden IGF-1, IGFBP-3, mTOR, FoxO-1, alfa aktinin-3, caspase 3, vitamin D ve TNF α düzeylerinin, sarkopenik olan ve olmayan bireylerde karşılaştırılarak, bir birleri ile ilişkisinin olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Çalışmamız Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, Aile Hekimliği Anabilim Dalları ile Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapıldı. NKUBAP.00.20.AR.13.06 no'lu '**Sarkopenide Kas Gücünü Etkileyen Faktörlerin Değerlendirilmesi**' adlı proje Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Birimi tarafından desteklenmiştir. Çalışmamızı bilimsel araştırma projesi olarak kabul edip destekleyen Namık Kemal Üniversitesi Rektörlüğü'ne içten teşekkürlerimizi sunarız.

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	4
ÖZET.....	5-6
ABSTRACT.....	7-8
GİRİŞ.....	9-10
GEREÇ VE YÖNTEM.....	11-13
BULGULAR VE TARTIŞMA	14-16
SONUÇ	17-19
KAYNAKLAR.....	20-23
EKLER.....	24

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Grupların yaş dağılımı ve değerlendirilen moleküler belirteçlerin tanımlayıcı istatistik ile analizi.

Tablo 2. Gruplar arası karşılaştırmalar (% 95 Güven aralığı, Student-t test).

Tablo 3. Gruplar arası karşılaştırmalar (% 95 Güven aralığı, Kolmogorov-Smirnov Testi).

ÖZET

Amaç: Sarkopeni, 65 yaş üzeri bireylerde morbidite ve mortalite ile seyreden, en sık karşılaşılan geriatrik sendromlardan biridir. Sarkopeni kas gücü ve kas kütlelerinde azalma ile karakterize, çoklu mekanizmaların rol oynadığı bir durumdur. Yaşam süresinin artması ile toplumlarda yaşlı insan sayısı artmakta, bu artış beraberinde sağlık sorunlarını getirmektedir. Fonksiyonelliklerine göre değerlendirildiğinde yaşlılar; sağlıklı, kırılabilir ve terminal olarak ayrılırlar. Sağlıklı yaşlılar hayatlarının tek başlarına sürdürürken, kırılabilir yaşlılar bakıma ihtiyaç gösterirler. Bu araştırma projesinde sarkopenik olan ve olmayan gönüllü bireylerde, hastalığa ilişkin biyobelirteçlerin değerlendirilmesi amaçlandı.

Materyal Metod: Çalışma evrenini; 2013-2014 yılları arasında Fiziksel tıp ve Rehabilitasyon ile Aile Hekimliği Anabilim Dallarında polikliniklerine, 65 yaş üzeri olup, herhangi bir nedenle başvuran olgular oluşturuyordu. Bu olgulardan, sarkopeni tanısı alan (n=60) ve cinsiyet, yaş ve VKİ açısından eşdeğer aralıklarda olan gönüllüler (n=30) araştırmaya dahil edildi. Sarkopeni tanısı; “Avrupa (EWGSOP) ve Uluslararası (IWGS) Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu” kriterlerine göre konuldu. Hem çalışma grubunu oluşturan ve sarkopeni tanısı alan olgulardan hem de kontrol grubunu oluşturan ancak sarkopeni tanısı almayan gönüllülerden, venöz kanlar alındı. Bu kanlardan elde edilen plazmadan, ELISA cihazı yardımı ile; IGF-1, IGFBP-3, mTOR, FoxO-1, alfa aktinin-3, caspase 3, vitamin D ve TNF- α düzeyleri analiz edildi. İstatistiksel değerlendirmeler sonrasında gruplar arası karşılaştırmalar gerçekleştirilerek alfa anlamlılık değeri <0,05 olarak kabul edildi.

Sonuçlar: Sarkopeni tanısı alan olgulardan elde edilen IGF-1, mTOR, FoxO-1 ve TNF- α seviyelerine ait değerler, sarkopeni tanısı almayan olgulardan elde edilen değerlere oranla yüksek bulundu ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0,05).

Tartışma: IGF-1, mTOR, FoxO-1 ve TNF- α düzeyleri sarkopenik hastalarda inflamasyonun bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Ancak bu belirteçlerin hastalık şiddetini belirlemede kullanımları uygun değildir.

Anahtar kelimeler: Alfa aktinin-3; caspase 3; FoxO-1, IGF-1, IGFBP-3, mTOR, sarkopeni biyobelirteçleri, TNF- α ; vitamin D.

ABSTRACT

Aim: Sarcopenia is one of the most seen geriatric syndrome which can lead morbidity and mortality over the 65 years old. Multiple mechanism play a role in the etiology of sarcopenia which characterized reduction of the muscle strength and muscle mass. With the increase of life time, the number of elderly people in society is increasing, and this increase brings health problems and creates difficulties for maintaining their lives for the elderly people. The elderly are classified by functionality as healthy fragile and terminally. Healthy people can live alone but fragile ones need to care. The aim of the research project was to evaluate the biomarkers of disease by ELISA in sarcopenic and non-sarcopenic volunteers.

Materials and Method: The study population consisted of patients who were older 65 years old and applied for any reason in the outpatients clinics of physical medicine and rehabilitation and family medicine departments between the years 2013 and 2014. The patients who diagnosed sarcopenia (n=60) and volunteers who were equivalent intervals in terms of gender, age body mass index included to the study. Sarcopenia was diagnosed according to the criteria of European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) and International Working Group of Sarcopenia (IWGS). Venous blood was withdrawn from patients diagnosed sarcopenia who constituted the study group and healthy volunteers who constituted the control group. IGF-1, IGFBP-3, mTOR, FoxO1, alpha actinin-3, caspase 3, vitamin D, and TNF- α levels were analyzed by ELISA from plasma obtained from these blood samples. Statistical evaluations were performed and the level of alpha significance was accepted as < 0.05 .

Results: The values of IGF-1, IGFBP-3, mTOR, FoxO1, alpha actinin-3, caspase 3, vitamin D, and TNF- α levels obtained from the study group with sarcopenia were found to be higher than the control group. These values were statistically significant ($P < 0.05$).

Conclusions: The values of IGF-1, mTOR, FoxO-1, and TNF- α may be considered as a sign of inflammation in sarcopenia patients. But the usage of these markers in determining disease severity may not be appropriate.

Key words: Alpha actinin-3; Caspase 3; FoxO-1, IGF-1, IGFBP-3, mTOR, sarcopenic biomarkers, TNF-a; Vitamin D.

GİRİŞ

Geriatrik sendromlar ve yaşlı nüfusun sahip olduğu kronik hastalıklar için yapılan harcamalar, hem ülkemiz hem de dünyada sağlık alanında yapılan harcamaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır (1, 2).

Hastalığa ait tanım; Rosenberg ve Roubenoff tarafından yapılmasına rağmen, ilk işlevsel tanımlama, Baumgartner ve ark. tarafından, *“kas kitlesinin genç erişkin popülasyon kas kitlesi ortalamasının altında kalması”* şeklinde yapılmıştır (3).

Daha sonraki çalışmalarda kas kitlesi ile majör klinik sonlanım noktaları arasında anlamlı ilişki saptanamaması üzerine bu tanımlamanın sarkopeni de yetersiz kaldığı anlaşılmıştır (4).

Ardından multidisipliner kuruluşlardan oluşturulan Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP) araştırmalara başlamıştır. Çıkan raporlar ile tanımlama, *“iskelet kas kütlesi ve gücünün genel ve ilerleyici kaybı ve buna bağlı fiziksel özürlülük, düşük yaşam kalitesi ve ölüm gibi olumsuz sonuçlara neden olma riskiyle karakterize bir sendromdur”* şeklinde değiştirilmiştir (5).

Yaşa bağlı anabolik ve katabolik mekanizmaların hızında değişiklikler oluşmaktadır. Yaşlı bireylerde insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1 düzeyinin azalmasına bağlı olarak viseral yağ miktarı artmaktadır. Bunun sonucunda yağsız kas kütlesi ve kemik mineral yoğunluğunun azaldığı bildirilmektedir (6).

Sarkopeni patogenezi incelendiğinde, yaşlanma ile birlikte vücutta sentezlenen hormon ve inflamatuvar sitokinlerin seviyelerinin değiştiği görülmektedir (7).

Bu sitokinlerden özellikle Tümör nekroz faktör (TNF)- α , interlökin-1 β gibi protein sentezini azaltarak, miyofibriller protein degradasyonunu artırması sonucu kas kaybı meydana gelmektedir. Bunun sonucu olarak da, TNF- α translasyonun etkinliği azalmakta ve iskelet kası

protein sentezi bozulmaktadır. Dolaylı olarak insülin kas protein sentezi artmakta ve proteolizi azaltıcı etki inhibe olmaktadır (8).

Yaşlanma ile birlikte kanda TNF- α ve Interlökin-1 β reseptör antagonisti, çözünen TNF reseptörü, serum reaktif protein (CRP) ve nötrofil sayısı gibi akut faz reaktan seviyelerinin de artmakta olduğu literatürde bildirilmekte ancak etki mekanizması tam olarak aydınlatılmamıştır (9).

Tüm bunlara ek olarak; iskelet kasındaki reseptöre bağlanıp, kas protein sentezini etkileyen vitamin D düzeylerinin, özellikle tip 2 kas liflerinde, atrofi ve sarkopeni ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (10). Literatürde; alfa aktinin-3; caspase 3; FoxO-1, IGF-1, IGFBP-3 ve mTOR gibi biyobelirteçlerin yaşlılarda oluşan sarkopeni ile ilişkili olduğuna dair çalışmalara rastlanmaktadır (11-14).

Biz bu araştırma projesinde, sarkopeni tanısı alan ve almayan yaşlı olgularda, kas gücünü etkileyen faktörlerin moleküler düzeyde değerlendirilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik izinler:

Bu araştırma projesi, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yerel Etik Kurulu ve gönüllü ve/veya hastalardan alınan bilinçlendirilmiş gönüllü olur formları sayesinde gerçekleştirildi.

Gereçler:

mTOR, FoxO-1, IGF-1, IGFBP-3, alfa aktinin-3, caspase-3, vitamin D, ve TNF- α ticari kitleri, ELISA çalkalayıcısı ile otomatik gun pipetor uçları Doğan Kimya ve Tekstil Sanayi Ticaret firması üzerinden temin edildi.

YÖNTEM:

Deneyel analizlerde hataları minimize edebilmek için, benzer analizler aynı araştırmacılar tarafından gerçekleştirildi. Deneyler en az üç kez tekrar edildi.

Olguların araştırmaya dahil edilme kriterleri ve Çalışma dizaynı:

Çalışma evrenini; 2013-2014 yılları arasında Fiziksel tıp ve Rehabilitasyon ile Aile Hekimliği Anabilim Dalları polikliniklerine, 65 yaş üzeri olup, her hangi bir nedenle başvuran olgular oluşturuyordu. Günlük yaşam aktivitelerini bağımsız sürdüren, farklı nedenlerle başvuran enfektif, inflamatuvar hastalığı ve/veya malignite öyküsü olmayanlar araştırmaya dahil edildi.

Bu olgulardan, sarkopeni tanısı alan (n=60) ve cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından eşdeğer aralıklarda olan gönüllüler (n=30) araştırmaya dahil edildi.

Sarkopeni tanısı; “Avrupa (EWGSOP) ve Uluslar arası (IWGS) Sarkopeni Çalışma Grubu” kriterlerine göre konuldu. Hem çalışma grubunu oluşturan ve sarkopeni tanısı alan

olgulardan hem de kontrol grubunu oluşturan ancak sarkopeni tanısı almayan gönüllülerden venöz kanlar alındı.

Bu kanlardan elde edilen plazmadan, Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) cihazı yardımı ile; IGF-1, IGFBP-3 , mTOR, FoxO-1, alfa aktinin-3, caspase 3, vitamin D ve TNF- α düzeyleri analiz edildi.

Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Sarkopeni tanısının konması:

Üst kol çevresini ölçerek kas kütlesi antropometrik ölçüm, el sıkma kuvvet ölçümlerine dayalı kas gücü değerlendirmesi ve yürüme hızına bağlı fiziksel performansın değerlendirilmesi sayesinde sarkopeni tanısı konuldu. El sıkma gücü değerlendirmeleri esnasında, cut-off değerleri erkekler için 30 kg, kadınlar için 20 kg'ın altı olan değerler düşük kas gücü olarak kabul edildi (15).

Ticari kitler yardımı ile ELISA analizi:

Plazmadan antijen- antikor ilişkisi, antikora bağlanmış bir enzimin aktivitesini araştırma temeline dayanan kantitatif ölçümlerle gerçekleştirildi. Antijene karşı antikor ya da antikora karşı antijen aranmasında; immobilize edilmiş antijen kullanılarak, kompetitif olmayan indirek boyama yönteminin kullanıldığı bu analizde; elde edilen serum örneklerine, bir enzim ile işaretlenmiş insan globülini antiserumları eklenerek çeşitli yıkamalar yapıldı. Süre sonunda enzime uygun bir kromojen substrat eklenerek, sisteme bağlanmış enzimin, bu substratı parçaladığında ortaya çıkan renk, yapılacak kolorimetrik yöntemlerle ölçülerek bağlanmış olan enzim dolayısıyla, bağlanmış olan antikor hakkında bilgi edinilmesi esasına dayalı ELISA cihazı ve ticari kitler kullanıldı.

Hastalar ve sağlıklı kontrollerden alınan açlık kan örnekleri 3000 g de +4°C de santrifuj edildi ve plazma ayrıldı. Eritrositler serum fizyolojik ile 3 kez yıkandı ve süpernatant atıldı.

Eritrositler ve plazma 86°C’de analiz yapılncaya kadar saklandı. Serum FOXO-1, alfa aktinin-3, caspase 1 ve caspase 3 düzeyleri USCN Life ELISA kit ile ölçüldü. Serum mTOR düzeyleri Cusabio ELISA kit ile ölçüldü. Serum 25 OH D vitamini, TNF-alfa, IGF-1 ve IGFBP3 düzeyleri Dia Source ELISA kit ile ölçüldü.

İstatistiksel analizler:

Tüm istatistik analizler için SPSS programı 20 versiyonu kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, frekans (%) olarak verildi. Grup varyanslarının homojenliğini test etmede Levene’s testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığını anlamak için Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı. Normal dağılan verilerdeki örneklem sayıları küçük olduğundan ve de ana kütle normal dağılım gösterdiği için, çıkartımsal istatistik uygulaması için en çok kullanılan süreklilik olasılık dağılımı testi olan Student-t test ile değerlendirildi. Normal dağılımı olmayan veriler arasındaki fark Mann Whitney-U test ile değerlendirildi.

P değeri 0,05 'in altında anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Araştırmada sarkopeni oranı % 66,66 olarak saptandı. Araştırmaya dahil edilen erkek ve kadınların VKİ'leri sırası ile 27,16±3,64 ve 28,66±3,98 olarak hesaplandı. Sarkopenik hastaların moleküler biyobelirteçlerine ait değerler ile sarkopenik olmayanlara ait değerlerin istatistiksel olarak karşılaştırılması gerçekteştirildi (Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3).

Tablo 1. Grupların yaş dağılımı ve değerlendirilen moleküler belirteçlerin tanımlayıcı istatistik ile analizi.

Parametreler	Çalışma Grubu		Kontrol Grubu	
	N	Ortalama±Standart sapma	N	Ortalama±Standart sapma
YAŞ (yıl)	60	72,43±5,03	30	71,91±5,08
TNF- α	60	6,06±1,79	30	11,84±3,84
IGF-1	60	159,64±51,62	30	129,03±33,90
IGFBP-3	60	3187,24±694,36	30	2640,40±737,99
Vitamin-D	60	20,95±8,14	30	16,9±7,7
Caspase-3	60	48,87±20,58	30	71,32±15,15
mTOR	60	102,18±42,48	30	124,16±20,42
FoxO-1	60	2963,94±1711,55	30	4274,25±2431,11
Actinin-3	60	33,81±11,52	30	39,69±9,26

Tablo 2. Gruplar arası karşılaştırmalar (% 95 Güven aralığı, Student-t test).

		Independent Samples Test										
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means							95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper		
Yaş (Yıl)	Eşit varyansların kabulü	,033	,857	,476	90	,635	,51927	1,09118	-1,64855	2,68709		
	Eşit varyansların kabul edilmeyişi			,474	68,594	,637	,51927	1,09455	-1,66453	2,70307		
TNF- α	Eşit varyansların kabulü	36,381	,000	-8,111	90	,000	-4,78518	,58994	-5,95720	-3,61317		
	Eşit varyansların kabul edilmeyişi			-6,836	41,608	,000	-4,78518	,70000	-6,19824	-3,37213		
IGF-1	Eşit varyansların kabulü	11,544	,001	3,086	90	,003	30,61170	9,92073	10,90244	50,32096		
	Eşit varyansların kabul edilmeyişi			3,428	88,753	,001	30,61170	8,93091	12,86549	48,35792		
IGFBP	Eşit varyansların kabulü	,184	,669	3,562	90	,001	546,83976	153,50170	241,88183	851,79768		
	Eşit varyansların kabul edilmeyişi			3,506	65,868	,001	546,83976	155,98655	235,39089	858,28862		
Caspase-3	Eşit varyansların kabulü	2,378	,127	-5,537	90	,000	-22,45651	4,05542	-30,51331	-14,39970		
	Eşit varyansların kabul edilmeyişi			-5,989	85,242	,000	-22,45651	3,74969	-29,91159	-15,00142		
mTOR	Eşit varyansların kabulü	17,541	,000	-2,827	90	,006	-21,98292	7,77652	-37,43234	-6,53350		
	Eşit varyansların kabul edilmeyişi			-3,337	87,352	,001	-21,98292	6,58742	-35,07539	-8,89045		
Actinin-3	Eşit varyansların kabulü	1,178	,281	-2,531	90	,013	-5,87648	2,32157	-10,48869	-1,26428		
	Eşit varyansların kabul edilmeyişi			-2,679	81,271	,009	-5,87648	2,19385	-10,24133	-1,51163		

Tablo 3. Gruplar arası karşılaştırmalar (% 95 Güven aralığı, Kolmogorov-Smirnov Testi).

		Yaş (Yıl)	TNF- α	IGF-1	IGFBP	Vitamin D	Caspase-3	mTOR	FoxO-1	Actinin-3
Normal Parametreler	Ortalama	72,4194	8,6516	147,6423	3014,3430	19,4625	57,5555	114,9653	102,2255	38,2388
	Standart sapma	4,75236	3,68760	40,03748	783,07983	8,39491	18,12789	32,51363	47,06371	10,81676
Farklılıklar	Absolute	,082	,149	,102	,085	,121	,122	,176	,092	,134
	Pozitif	,082	,149	,102	,078	,121	,068	,171	,092	,134
	Negatif	-,082	-,088	-,093	-,085	-,061	-,122	-,176	-,081	-,067
Kolmogorov-Smirnov Z		,456	,829	,570	,471	,671	,679	,979	,513	,747
Asymp. Sig. (2-tailed)		,985	,498	,901	,980	,759	,746	,293	,955	,633

Sarkopeni tanısı alan olgulardan elde edilen IGF-1, mTOR, FoxO-1 ve TNF- α seviyelerine ait değerlerin, sarkopeni tanısı almayan olgulardan elde edilen değerlere oranla yüksek olduğu ve bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu raporlandı ($p < 0,05$).

TARTIŞMA

Sarkopeni; kas kütlesi, kas gücü ve fonksiyonların ilerleyen bir kaybıdır. Özellikle yaşlanmaya bağlı süreçle beraber ilerleyen geriatrik bir sendromdur. Ancak bu sendromun; kullanmama-immobilite, malnütrisyon ve kaşeksi gibi durumlarda da sekonder olarak gelişebildiğinden literatürde bahsedilmektedir. Sarkopeniye genellikle fiziksel inaktivite, mobilitede azalma, yavaş yürüme ve fiziksel dayanıklılıkta azalma eşlik eder. Sarkopeni gelişiminde kas kütlesi ve kas liflerinde kayıp, artmış inflamasyon, hormonal düzeylerde değişim, kötü nütrisyonel durum ve bozulmuş renin-anjiyotensin sistemi gibi çok sayıda faktörün rolü olduğu bildirilmektedir (16, 17).

Sarkopeni tanısı için kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performansın değerlendirilmesi gerekmektedir. Ancak sarkopenik hastaları belirlemeye yönelik en kabul gören, tanı kriterlerinin bile yeterli olmaması, potansiyel tedavi olanaklarına engel oluşturmaktadır (18).

Literatürde kanıt değeri yüksek olan bir çalışmada; sarkopeni prevalansı 70 yaş altı erkeklerin %14'ünde, 70–74 yaş arası erkeklerin %20 'sinde, 75–80 yaş arası erkeklerin %27'sinde, 80 yaş üzeri yaş erkeklerin ise %53'ünde saptandığı, bu oranların aynı yaş gruplarındaki kadınlarda ise sırasıyla, %23, %33, %36 ve %43 olduğu bildirilmektedir (19).

Bu araştırmadan elde edilen veriler, literatür ile uyumlu bulundu ve sarkopeni tanılı olguların, çalışma evreninin %66, 66'sını oluşturduğu gözlemlendi.

Sarkopeni sık görülen, fiziksel özürlülük, bağımlılık, yaşam kalitesinde azalma ve ölüm gibi ciddi sonuçlara neden olan ve buna bağlı olarak ülke ekonomilerine yük getiren bir hastalıktır.

Literatür incelendiğinde; sarkopeni tanısı için altın standardın olmamasına rağmen, kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performans ile değerlendirildiği görülmüştür (20).

Her ne kadar altın standartlara sahip bir tanı yöntemi bulunmasa bile, biz bu araştırmada tanı koyarken; üst kol çevresinin değerlendirildiği antropometrik ölçüm ile kas kütlesi, el sıkma kuvvet ölçümüne dayalı kas gücü değerlendirmesi ve yürüme hızına bağlı fiziksel performansın değerlendirilmesi kullanılarak sarkopeni tanısı konuldu. El sıkma gücü değerlendirmeleri esnasında, cut-off değerleri, erkekler için 30 kg, kadınlar için 20 kg'ın altı olan değerler düşük kas gücü olarak kabul ederek analizler gerçekleştirildi (15).

Günümüzde sarkopeni etkileri ile mücadelede farmakolojik yaklaşımların etkinliği kısıtlıdır. Ancak hastalık ve engellilik oluşmadan önce alınacak önlemlerin önemli olduğu bilinmektedir. Tedavisinde egzersiz ve fiziksel aktivite, beslenme destek tedavisi, hormonal yaklaşımlar ve yeni farmakolojik ajanlar en çok kabul gören ve üzerinde çalışılan yaklaşımlardır (21).

Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada yaşları 70 ila 90 yıl arasında değişen ve vitamin D düzeyleri 24 ng/mL'nin altında olan kadınlara, vitamin D 1000 IU/gün replasmanı yapılarak, alt ekstremitte kas gücü ve mobilite düzeyleri, zamanlı kalk ve yürü testi ile değerlendirilmiştir. Vitamin D replasmanının kas gücünü artırıcı etkisi en fazla, serum düzeyleri en düşük olan grupta olduğu sonucu raporlanmıştır (22).

İnsan ve kemirgen canlı memeli deneklerde mTOR ve alfa aktinin-3 protein sentezinin anabolik stimülasyonunda önemli role sahip olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (23, 24). Benzer şekilde FoxO-1 ve IGF-1 ile ilgili araştırma sonuçlarında da bu belirteçlerin sinyal yollarında önemli olduğu vurgulanmaktadır (13, 25). Buna ek olarak sarkopenik olgularda

yine en az bu biyobelirteçler kadar önemli olduğu bildirilen; IGFBP-3 (14), caspase-3, (12) ve TNF- α (26) ile ilişkili sinyal yollarının açıklanmaya çalışıldığı araştırmalar bulunmaktadır.

Sarkopeni, kronik hastalıklar, sedanter yaşam, malnutrisyon gibi durumlara sekonder daha erken yaşlarda görülse bile, primer olarak 65 yaş üzerinde %30 oranlarında, 80 yaş üzerinde ise %50 oranında karşımıza çıkmaktadır. Kronik hastalıklar, çevresel, genetik ve davranışsal faktörlerle oluşabilen, düşme, kırık, yürüme hızı ve fonksiyonelliğin azalması, bağımlılığın artması ve ölüm gibi sonlanım noktaları ile geriatri ile ilişkilendirilir (27).

Sonuç olarak bu araştırmada; mTOR, FoxO-1, IGF-1, IGFBP-3, alfa aktinin-3, caspase-3, vitamin D, ve TNF- α gibi biyobelirteçler moleküler düzeylerde değerlendirilerek karşılaştırıldı. Sarkopeni tanısı alan olgulardan elde edilen IGF-1, mTOR, FoxO-1 ve TNF- α seviyelerine ait değerlerin, sarkopeni tanısı almayan olgulardan elde edilen değerlere oranla daha yüksek bulunduğu gözlemlendi. Buna ek olarak elde edilen bu verilerin, istatistiksel olarak da anlamlı olduğu kaydedildi ($p < 0,05$).

ÇIKARIM:

Gerek literatür incelenmesi gerekse bu çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda; IGF-1, mTOR, FoxO-1 ve TNF düzeyleri sarkopenik hastalarda inflamasyonun bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Ancak bu belirteçlerin hastalık şiddetini belirlemede kullanımlarının Klinik ve maliyet etkin bir şekilde kullanılmayacağına altı çizilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Desmaele S, Putman K, De Wit L, Dejaeger E, Gantenbein AR, Schupp W, Steurbaut S, Dupont AG, De Paepe K. A comparative study of medication use after stroke in four countries. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;148:96-104.
2. Wawruch M, Bozekova L, Krcmery S, Kozlikova K, Foltan V, Galatova J, Lassanova M, Kriska M. Cost-effectiveness analysis of switching from intravenous to oral administration of antibiotics in elderly patients. *Bratisl Lek Listy.* 2004;105(10-11):374-8.
3. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol.* 2004; 159(4):413-21.
4. Abellan van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Health Aging.* 2009;13(8):708-12.
5. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(10):1059-64.
6. Poggiogalle E, Lubrano C, Gnessi L, Mariani S, Lenzi A, Donini LM. Fatty Liver Index Associates with Relative Sarcopenia and GH/IGF- 1 Status in Obese Subjects. *PLoS One.* 2016;11(1):e0145811.
7. Bonomo SM, Rigamonti AE, Giunta M, Galimberti D, Guaita A, Gagliano MG, Müller EE, Cella SG. Menopausal transition: a possible risk factor for brain pathologic events. *Neurobiol Aging.* 2009;30(1):71-80.
8. Walrand S, Guillet C, Salles J, Cano N, Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *Clin Geriatr Med.* 2011;27(3):365-85.

9. Stefanaki C, Peppas M, Boschiero D, Chrousos GP. Healthy overweight/obese youth: early osteosarcopenic obesity features. *Eur J Clin Invest*. 2016;46(9):767-78.
10. Walrand S. Effect of vitamin D on skeletal muscle. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2016;14(2):127-34.
11. Kawao N, Kaji H. Interactions between muscle tissues and bone metabolism. *J Cell Biochem*. 2015;116(5):687-95.
12. Lal N, Sheard P. Dying myofibers in elderly mouse skeletal muscles are characterized by the appearance of dystrophin-encircled vacuoles. *Biogerontology*. 2015;16(4):443-59.
13. Sandri M, Barberi L, Bijlsma AY, Blaauw B, Dyar KA, Milan G, Mammucari C, Meskers CG, Pallafacchina G, Paoli A, Pion D, Roceri M, Romanello V, Serrano AL, Toniolo L, Larsson L, Maier AB, Muñoz-Cánoves P, Musarò A, Pende M, Reggiani C, Rizzuto R, Schiaffino S. Signalling pathways regulating muscle mass in ageing skeletal muscle: the role of the IGF1-Akt-mTOR-FoxO pathway. *Biogerontology*. 2013;14(3):303-23.
14. Borst SE. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age Ageing*. 2004;33(6):548-55.
15. Woo J, Leung J. Anthropometric Cut Points for Definition of Sarcopenia Based on Incident Mobility and Physical Limitation in Older Chinese People. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(7): 935-40.
16. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging* 2010; 5:217-28.

17. Cesari M, Leeuwenburgh C, Lauretani F, Onder G, Bandinelli S, Maraldi C. Frailty syndrome and skeletal muscle: results from the Invecchiare in Chianti study. *Am J Clin Nutr* 2006; 83:1142-8.
18. Halil M, Ulger Z, Ariogul S. Approach to sarcopenia. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2011; 42:123-32 .
19. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147:755-63.
20. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:769-74.
21. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 1059-64.
22. Zhu K, Austin N, Devine A, Bruce D, Prince RL. A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:2063-8.
23. Sato T, Ito Y, Nagasawa T. Dietary L-Lysine Suppresses Autophagic Proteolysis and Stimulates Akt/mTOR_Signaling in the Skeletal Muscle of Rats Fed a Low-Protein Diet. *J Agric Food Chem*. 2015;63(37):8192-8.

24. Coble J, Schilder RJ, Berg A, Drummond MJ, Rasmussen BB, Kimball SR. Influence of ageing and essential amino acids on quantitative patterns of troponin T alternative splicing in human skeletal muscle. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015;40(8):788-96.
25. Wagatsuma A, Shiozuka M, Takayama Y, Hoshino T, Mabuchi K, Matsuda R. Effects of ageing on expression of the muscle-specific E3 ubiquitin ligases and Akt-dependent regulation of Foxo transcription factors in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem*. 2016;412(1-2):59-72.
26. Fan J, Kou X, Yang Y, Chen N. MicroRNA-Regulated Proinflammatory Cytokines in sarcopenia. *Mediators Inflamm*. 2016;2016:1438686.
27. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Topinková E, Michel JP. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(1):1-7.

EKLER:

EK-1. Çalışma verilerine ait raporun istenilen Poster sunum Formatı.

EK-2. Rapor.