

MUSTAFA KAHRAMAN

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2020

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

YAŞLIDA SARKOPENİ İLE ACTN3 R577X GENİ İLİŞKİSİ

MUSTAFA KAHRAMAN

**DANIŞMAN
PROF. DR. ALİ SARPER DİLER**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
FİZYOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2020

TEZ ONAYI

BEYAN

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

MUSTAFA KAHRAMAN

(İmza)



TEŞEKKÜR

Fizyoloji doktora eğitimim süresince çalışmalarına destek veren, eğitimimi başarıyla bitirebilmem için gerekli koşulları sağlayan, Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, değerli tez danışmanım Prof. Dr. Ali Sarper DİLER'e,

Doktora eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. F. Aytül UYAR ve Anabilim Dalı Öğretim Üyelerine,

TÜBİTAK destekli projelerine ve bilimsel çalışmalarına beni dahil eden, gerek bilimsel gerekse insani olarak iyi yetişmem için emek veren, kendisini pek çok konuda örnek aldığım, tezimin bütün aşamalarında bana destek veren, ikinci tez danışmanı Geriatri Bilim Dalı Öğretim Üyesi, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mehmet Akif KARAN'a,

Akademik başarıları ve konuyu ele alış biçimiyle bana vizyon kazandıran, her zaman güler yüzlü ve samimi yaklaşımıyla yanımda duran, Tıbbi Genetik Bilim Dalı'nda tezimin deneysel çalışmalarını yapabilmeme imkan tanıyan, değerli hocam Prof. Dr. Şükrü ÖZTÜRK'e,

Bilgi birikimlerini benimle paylaşan, her zaman nazik bir yaklaşım içinde olan, tez izleme komitesindeki çok değerli hocalarım Prof. Dr. Levent ERTUĞRUL ve Prof. Dr. Gülistan BAHAT ÖZTÜRK'e,

Geriatri Bilim Dalı'nda tezimle ilgili yaptığım çalışmalarda bilgi ve önerileriyle beni doğru yönlendiren, ilgi ve hoşgörüsüyle yardımlarını esirgememiş olan kıymetli ablam Uzm. Dr. Banu ÖZULU TÜRKMEN'e,

Tezimin deneysel çalışmalarını yapma ve sonuçları yorumlama konusunda bana yardım eden neşeli Tıbbi Biyolog Ayla ŞAHİN, Dr. Aynur DAĞLAR ve Öğretim Görevlisi Dr. İlknur SÜER'e,

Hastalardan numune alma konusunda tez çalışmama destek veren Uzm. Hemşire Şükran DURMAZOĞLU ve arşivden hasta dosyalarını bulma konusunda yardımcı olan Veri Giriş Personeli Eren GENÇ'e,

Güveni, sevgisi ve desteğiyle hayatım boyunca her daim yanımda olan SEVGİLİ AİLEME,

Yürekten teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	2
BEYAN.....	3
TEŞEKKÜR.....	4
İÇİNDEKİLER	4
TABLolar LİSTESİ.....	7
ŞEKİLLER LİSTESİ	7
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	10
ÖZET	10
ABSTRACT.....	12
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
2. GENEL BİLGİLER	15
2.1. Kaslar	15
2.1.1. İskelet Kası.....	15
2.1.2. Kas Lifi Tipleri.....	18
2.1.3. Yaşlanan Kaslar ve Genetik İlişkisiyle İlgili Çalışmalar	20
2.2. Alfa aktinin	22
2.2.1. Gen ve Polimorfizm	23
2.2.2. ACTN3 Geni ve Polimorfizmi.....	23
2.2.3. ACTN3 Polimorfizminin Etkileri	24
2.3. Sarkopeni	25
2.3.1. Sarkopeninin Patofizyolojisi	26
2.3.2. Sarkopeni Tanı Testleri.....	28
2.3.2.1. SARC-F Testi.....	28
2.3.2.2. El kavrama Kuvveti Testi.....	29
2.3.2.3. Sandalyeye Otur-Kalk Testi	30
2.3.2.4. İskelet Kas Kütlesi Değerlendirme Testleri	30
2.3.2.5. Fiziksel Performans Testleri	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Hasta Örneklerinin Toplanması	35
3.2. Genetik Analiz	37

3.2.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu	38
3.2.2. DNA İzolasyonu	38
3.2.3. Kandan Alınan DNA'nın Konsantrasyonu ve Kalitesinin Tayin Edilmesi	39
3.2.4. ACTN3 R577X Polimorfizminin Real Time (Gerçek Zamanlı) Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT PZR) Yöntemiyle Analizi	39
3.3. İstatistiksel Analiz.....	40
4. BULGULAR.....	41
5. TARTIŞMA	64
KAYNAKLAR	73
HAM VERİLER	80
FORMLAR	81
ETİK KURUL KARARI	82
PATENT HAKKI İZNİ	83
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	84
6. ÖZGEÇMİŞ	85

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Kas lifi tipleri

Tablo 2.3. SARC-F testi

Tablo 3.1. ACTN3 R577X Polimorfizminin analizi için hazırlanan PZR karışımının bileşenleri

Tablo 3.2. ACTN3 R577X analizinde kullanılacak RT PZR Reaksiyonunun PZR koşulları

Tablo 4.2.1. Çalışma grubunun (n=197) ACTN3 R577X genotipi sıklığı

Tablo 4.2.2. Çalışma grubunun özellikleri

Tablo 4.3.1. ACTN3 R577X genotiplerine göre tüm olguların özellikleri

Tablo 4.4.1. Kas kütlesi düşük ve normal olan gruplarda ACTN3 R577 X genotipi dağılımı

Tablo 4.4.2. Kas kütlesi düşük ve normal olan grupların karşılaştırılması

Tablo 4.4.3. Kas kütlesi düşük olgularla kontrol grubunun ACTN3 R577X genotipi dağılımı

Tablo 4.4.4. Kas kütlesi düşük olan olguların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması

Tablo 4.6.1. Muhtemel sarkopeni olan ve olmayan gruplarda ACTN3 R577X genotipi dağılımı

Tablo 4.6.2. Muhtemel sarkopeni olanlarla olmayanların karşılaştırılması

Tablo 4.6.3. Muhtemel sarkopeni grubu ile kontrol grubunun ACTN3 R577X genotipi dağılımı

Tablo 4.6.4. Muhtemel sarkopeni grubu ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Tablo 4.7.1. Konfirme sarkopeni olan ve olmayan gruplarda ACTN3 R577X genotipi dağılımı

Tablo 4.7.2. Konfirme sarkopeni olan ve olmayan grupların özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 4.7.3. Konfirme sarkopeni grubu ile kontrol grubunun ACTN3 R577X genotipi dağılımı

Tablo 4.7.4. Konfirme sarkopeni ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması

Tablo 4.8.1. Ciddi sarkopeni olan ve olmayan gruplarda ACTN3 R577X genotipi dağılımı

Tablo 4.8.2. Ciddi sarkopeni olan ve olmayan grupların özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 4.8.3. Ciddi sarkopeni grubu ile kontrol grubunun ACTN3 R577X genotipi dağılımı

Tablo 4.8.4. Ciddi sarkopeni ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması

Tablo 4.9.1. Kas kütlesi ile ACTN3 R577X genotipi ilişkisini araştırmak amacıyla yapılan lojistik regresyon analizi modeli

Tablo 4.10.1. Muhtemel sarkopeni varlığı ile ACTN3 R577X genotipi ilişkisini araştırmak amacıyla yapılan lojistik regresyon analizi modeli

Tablo 4.11.1. Konfirme sarkopeni varlığı ile ACTN3 R577X genotipi ilişkisini araştırmak amacıyla yapılan lojistik regresyon analizi modeli

Tablo 4.12.1. Ciddi sarkopeni varlığı ile ACTN3 R577X genotipi ilişkisini araştırmak amacıyla yapılan lojistik regresyon analizi modeli

Tablo 4.13.1. Çalışma grubunda parametreler arasında korelasyonlar

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İskelet kasının şematik temsili

Şekil 2. İskelet kası sarkomerinde miyozin ve aktin filamentlerin düzenlenmesini ve bunlar arasındaki örtüşme bantlarını gösteren şematik diyagram. b) Sarkomerik proteinlerin organizasyonunu ve yerini özetleyen şematik diyagram

Şekil 3. İskelet kasında fiziksel aktivite ve yaşlanmanın neden olduğu morfolojik adaptasyon

Şekil 4. İskelet kasındaki aktin ve alfa aktinin lokalizasyonu ve yapısı

Şekil 5. ACTN3 geni 11q13.2 kromozomal lokalizasyonu

Şekil 6. Yaşlılarda yapılan bazı ACTN3 araştırmalarının sonuçları

Şekil 7. Kas kontraksiyonu ve kas hasarı

Şekil 8. Sarkopeni tanı algoritması

Şekil 9. Kısa performans batarya testi

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

GYA: Günlük Yaşam Aktiviteleri

AGYA: Aletli Günlük Yaşam Aktiviteleri

BIA: Biyoimpedans Analizi

BMI: Beden kütle indeksi (“body mass index”)

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü (WHO)

DXA: Dual Enerji X-Işınli Absorpsiyometri

EQ-5D: Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği

EQ-5D%: Genel Yaşam Kalitesi Ölçeği (Sağlık durumunu 100 üzerinden puanlama)

EWGSOP: Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (The European Working Group on Sarcopenia in Older People)

RT: Real Time (Gerçek Zamanlı)

Maks: Maksimum

Min: Minimum

MNA: Mini Nutrisyonel Değerlendirme Testi

Ort.: Ortalama

OYH: Olağan Yürüme Hızı

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RT PZR: Real-Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu

san: Saniye

sh: Standart Hata

ss: Standart Sapma

OR: Olasılık Oranı

CI: Güven Aralığı

SMM: İskelet Kası Kütlesi

SMMI: İskelet Kası Kütlesi İndeksi

SOKT: Sandalyeye Otur-Kalk Testi

TUG: Zamanlı Kalk-Yürü Testi (“timed up and go test”)

ÖZET

KAHRAMAN, M. (2020). Yaşlılıkta Sarkopeni ve ACTN3 Geni İlişkisi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji Anabilim Dalı. Doktora Tezi. İstanbul.

Sarkopeni, yaşlanmayla birlikte iskelet kas kütlesi ve fonksiyonunda progresif jeneralize azalmayla karakterize bir durumdur. Çalışmamızın amacı Türk yaşlılarda iskelet kası kütlesi ve sarkopeni ile ACTN3 R577X geni ilişkisini incelemektir.

Çalışmaya geriatri polikliniğine başvuran, 65 yaş üzerindeki hastalar dahil edildi. Sarkopeni tanısı EWGSOP2 kriterlerine göre konuldu. Tüm katılımcılardan kan örnekleri alındı, DNA izolasyonundan sonra polimorfizmlerin genotiplenmesi için RT-PCR yöntemi kullanıldı.

Çalışmaya 65-99 yaş arası 197 katılımcı (ortalama yaş: $76,2 \pm 6,1$ yaş) alındı. Olguların 151'i (%76,6) kadındı. ACTN3 XX genotipine sahip olanlar %23,9'du. Homozigot (RR) ve heterozigot (RX) genotipler sırasıyla %31 ve %45,2 olarak tespit edildi. SMMI(BMI) olguların %50,8'inde düşük bulundu. SMMI normal grupta allel sıklığı (RR %33, RX %43, XX %24) ve SMMI düşük grupta allel sıklığı (RR% 29, RX% 47,% XX 24) ($p=0,81$) arasında fark saptanmadı. Katılımcıların %44,6'sında muhtemel sarkopeni, %29,4'ünde konfirme sarkopeni ve %19,2'sinde ciddi sarkopeni vardı. Tek değişkenli analizlerde, ACTN3 polimorfizminde muhtemel/konfirme/ciddi sarkopeni olan yaşlılar ile kontrol grubu (kas kuvveti ve kütlesi normal olan yaşlılar) arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Regresyon analizlerinde ne düşük kas kütlesi ne de sarkopeninin ACTN3 R577X genotipleri ile ilişkili olmadığı görüldü. Lojistik regresyon analizinde kas kütlesi düşük olanlarda BMI daha yüksek bulunmuş, ortak değişkenlerin ayarlanmasıyla anlamlılık devam etmiştir (OR=1.611; %95 CI=1.225-2.119, $p=0.001$).

Çalışmamızda, Türk yaşlılarda kas kütlesi veya sarkopeni ile ACTN3 R577X gen polimorfizmi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Sarkopeni, ACTN3, el kavrama kuvveti, SMMI, kas kütlesi

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: TSA-2019-34004

ABSTRACT

KAHRAMAN, M. (2020). Relationship between Sarcopenia and ACTN3 R577X Gene in Older Adults. Istanbul University, Institute of Health Science, Department of Physiology. Doctoral Thesis. Istanbul.

Sarcopenia is characterized by decreased muscle strength, mass and function with an increased risk of adverse outcomes. We aimed to evaluate whether there is a relationship between ACTN3 R577X gene polymorphism and low muscle mass or sarcopenia in older Turkish adults.

The study included patients ≥ 65 years admitted to the geriatric outpatient clinic. Sarcopenia was diagnosed according to EWGSOP2 criteria. Blood samples were collected from the all participants, after DNA isolation, RT-PCR method was used for genotyping of polymorphisms.

197 participants were included aged between 65-99 years (mean age: $76,2 \pm 6,1$ years old). 151 patients (76,6%) were female. XX genotype of ACTN3 was present in 23,9%. Homozygous (RR) and heterozygous (RX) genotypes were 31% and 45,2%, respectively. 50,8% had low SMMI(BMI). Alleles were not different between SMMI normal (RR 33%, RX 43%, XX 24%) and low groups (RR 29%, RX 47%, XX 24%)($p=0,81$). 44.6% of the participants had probable sarcopenia, 29.4% had confirmed sarcopenia, and 19,2% had severe sarcopenia. In univariate analyses, there was no significant difference in ACTN3 polymorphism between older people with probable/confirmed/severe sarcopenia, and control group (the older people with normal muscle strength and mass). In regression analyses, neither low muscle mass nor sarcopenia was associated with ACTN3 R577X genotypes. In logistic regression analysis, high BMI having low muscle mass remained significant (OR=1.611; 95%CI=1.225-2.119, $p=0.001$) after the adjustment for covariates.

Our study suggests that there is no significant relationship between muscle mass or sarcopenia and ACTN3 R577X gene polymorphism in Turkish older adults.

Key Words: Sarcopenia, ACTN3, handgrip strength, SMMI, muscle mass

This work was supported by Scientific Research Projects Coordination Unit of Istanbul University. Project number: TSA-2019-34004

1. GİRİŞ VE AMAÇ

“Sarkopeni” ilk olarak 1989 yılında Rosenberg tarafından yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan kas kaybını tanımlamak için kullanılmış bir terimdir [1]. Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP) 2019 yılı kriterlerine göre sarkopeni bir kas hastalığı olarak tanımlanmıştır [2]. Sarkopeni, progresif ve jeneralize iskelet kası sorunu olup düşmeler, kırıklar, fiziksel dizabilite ve ölüm riskinde artış gibi birçok olumsuz sağlık sonlanımı ile ilişkilidir [3].

EWGSOP sarkopeniyi 3 evrede değerlendirmeyi önermiştir: Muhtemel sarkopeni, konfirme sarkopeni ve ciddi sarkopeni. Muhtemel sarkopeni, kas kuvvetinin azalmasıyla karakterizedir, konfirme sarkopeni ise kas kuvvetinde azalma ile eşlik eden düşük kas kalitesi veya kantitede azalma durumunu ifade etmek için kullanılır. Kas kuvvetinde azalmaya düşük kas kalite/kantitesi ve düşük fiziksel performans eşlik ettiği durumlar ciddi sarkopeni olarak adlandırılır [2]. Sarkopeni prevalansı 70 yaşın altındakilerde yaklaşık %25 iken, 80 yaş ve üstü yaşlılarda %50'ye kadar çıkmaktadır [4]. EWGSOP1 ve EWGSOP2 sınıflandırmalarına göre sarkopeni prevalansı sırasıyla %8.14 ve %0.36 saptanmıştır [5].

Sarkopeni patofizyolojisinin moleküler temelini araştıran birçok araştırma yapılmış ve bazı genlerin ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Alfa aktinin 3 (ACTN3) geni 11. kromozomda yer alan ve sarkopeni ile ilişkisi olduğu ileri sürülen genlerden biridir [6, 7]. Bu genin 4 farklı izoformu bulunmaktadır. Bu izoformlar; ACTN1, ACTN2, ACTN3 ve ACTN4 olarak isimlendirilirler. ACTN3 izoformu iskelet kasında görevlidir. ACTN3 izoformu, kaslarda bulunan Tip IIx ve Tip IIa liflerinden sentezlenen alfa aktinin 3 proteinini de kodlamaktadır. ACTN3 proteini kaslarda bulunan Z çizgisi temel yapısal bileşenlerinden biridir. Kas kasılması sırasında aktin fibrillerinin bağlanması ve hücre içi sinyal iletiminde etkin bir rol oynar [8, 9].

Literatüründe sarkopeni ve ACTN3 R577X geni ilişkisinin incelendiği Uzak Doğu Asya popülasyonunda yapılan tek bir çalışma vardır. Güney Koreli yaşlılarda yapılan çalışmada ACTN3 gen polimorfizmi olan ACTN3 R577X genotipi ile sarkopeni arasındaki ilişki araştırılmış; kas kütlesinde azalma ve osteoporoza yatkınlık arasında ilişki saptanmıştır [10].

Çalışmamızın amacı Türk yaşlılarda görülen sarkopeni ile ACTN3 R577X geni ilişkisini incelemektir. Bu gen ile ilgili Türk popülasyonunda yapılacak ilk çalışma olmasıyla birlikte sarkopeni için riskli hastaları erken dönemde teşhis edip, kendilerine uygun tedavi planıyla sarkopeniyi engelleme veya geciktirme şansı olabilir. Böylelikle dizabilite ve maliyet azalmasının yanı sıra hastaların yaşam kalitelerinin bozulması engellenebilir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kaslar

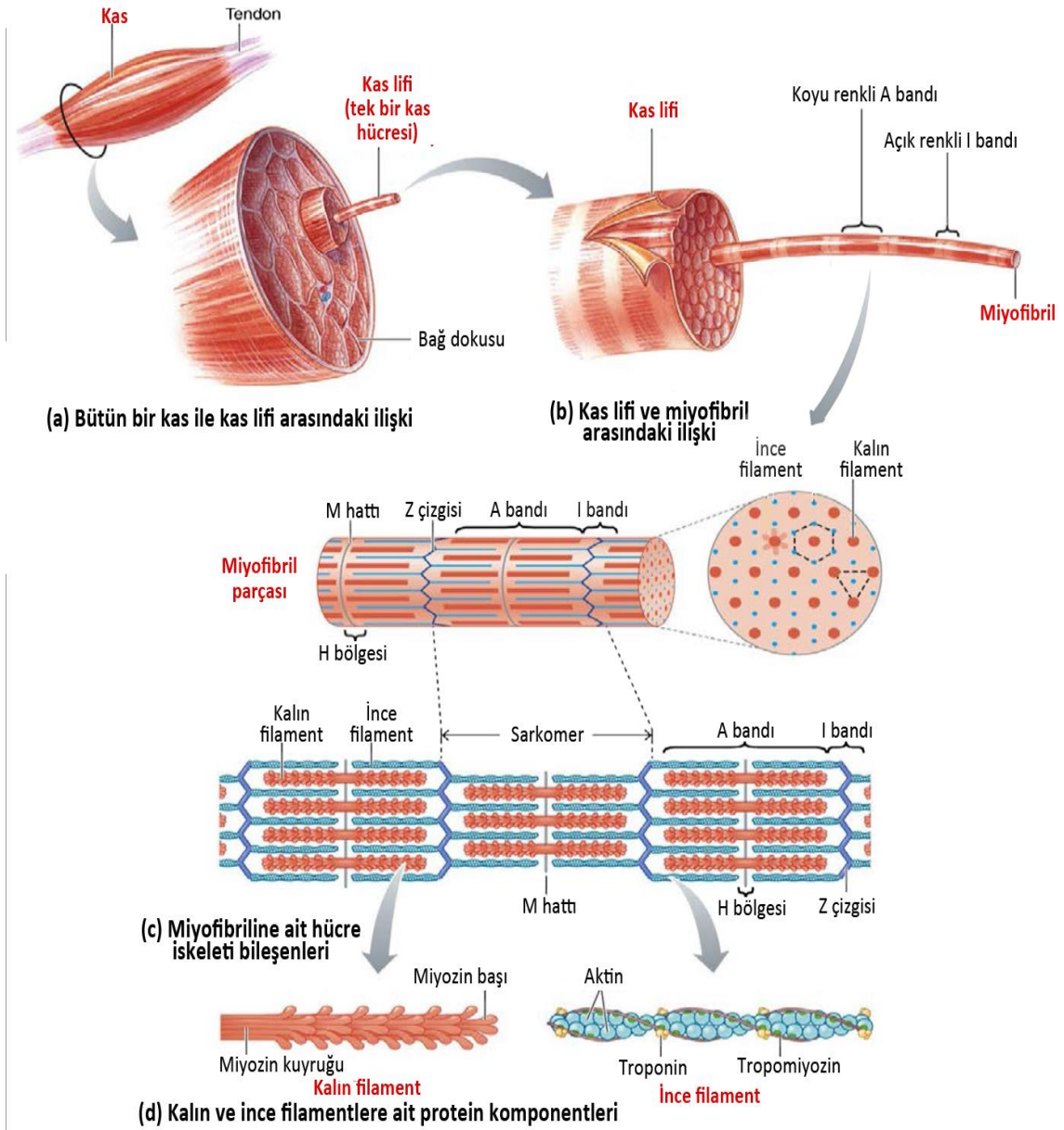
Organizmanın hareket fonksiyonunun gerçekleştirebilmesini sağlayan yapıya “kas dokusu” denir. Kas dokusu; mekanik, elektriksel ve biyokimyasal olarak uyarılabilme özelliğine sahiptir. Kaslar biyokimyasal enerjiyi mekanik enerjiye dönüştürerek kasılma ve gevşeme hareketlerini yapar. Bu hareketlerin ardı sıra yapılmasıyla organizma hareketlilik kazanır. İnsan vücudu, toplam vücut ağırlığının yaklaşık %50'sine katkıda bulunan yaklaşık 600 civarında kastan oluşur. Yapısı ve fonksiyonuna göre kaslar üç grupta incelenir; iskelet kası, kalp kası ve düz kas [11-13].

2.1.1. İskelet Kası

İskelet kasının hücresel yapısına ve moleküler çaprazlanmalarına bakıldığında; kasılma, kuvvet üretme ve hareket etme görevlerini yerine getirmek için kas kompozisyonu, morfolojisi ve fonksiyonlarına sahip özel bir doku olduğu görülmektedir.

İskelet kası histolojik olarak çizgili kaslardan oluşur. Metabolik olarak yüksek enerji gereksinimi olan, yorgunluk gösteren, istemli çalışan kas hücrelerini temsil eder. İnsan vücudundaki en dinamik ve esnek dokulardan biri iskelet kas dokusudur. İskelet kası, birbirinden bağımsız kas lifi demetlerini içeren oldukça organize bir dokudur. Her kas lifi sarkolemma adı verilen plazma zarı ile çevrilir [12, 14].

Kas lifleri çok çekirdekli ve postmitotiktir (mitozla bölünmeyen olgun hücre). [15]. Tek bir kas lifi, endomisyum olarak bilinen bir bağ doku tabakası ile çevrilidir. Lifler bir araya gelerek demetler/fasiküller halinde düzenlenir ve perimisyum olarak adlandırılan başka bir bağ doku tabakası katmanı ile sarılır. Kas fasikülleri bir araya gelerek iskelet kasını oluşturur ve etrafı epimisyum adlı bağ dokusu ile kaplıdır. Endomisyumun altında bulunan hücre zarına sarkolemma denir [16, 17]. İskelet kasının şematik görünümü Şekil 1’de gösterilmiştir.

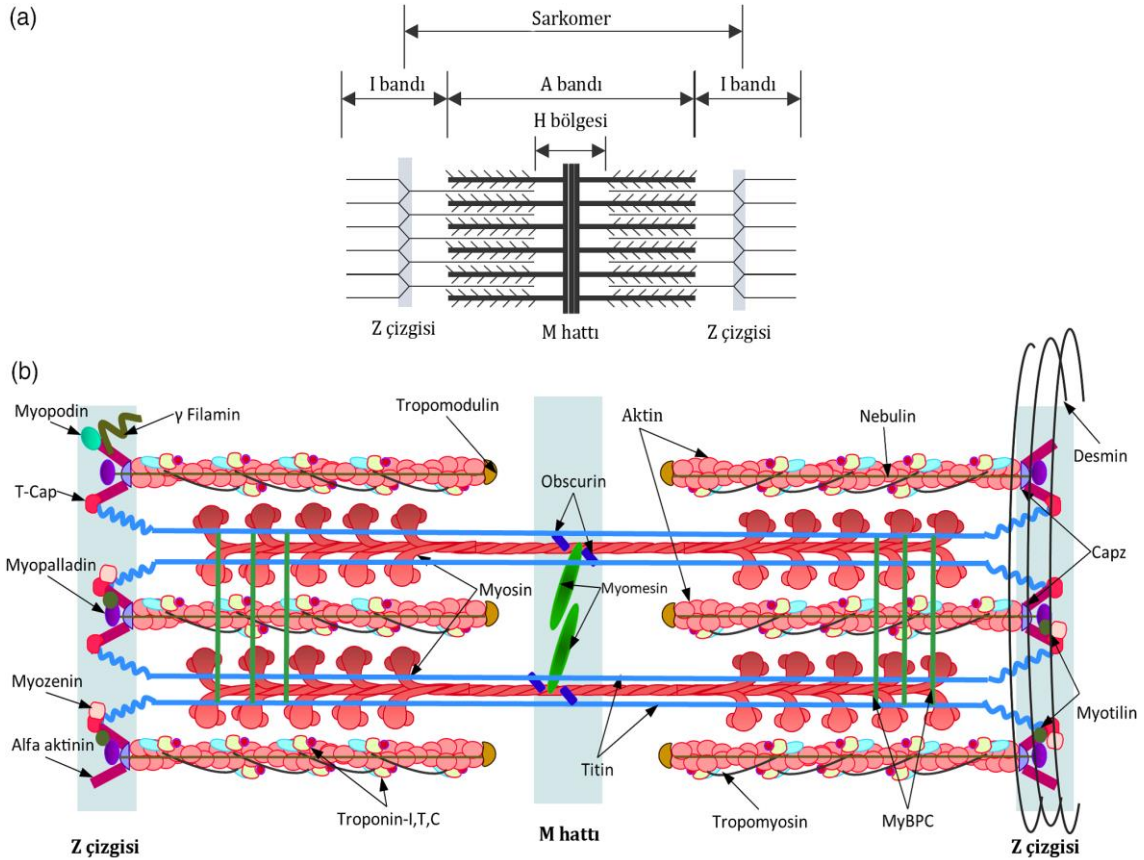


Şekil 1: İskelet kasının şematik görünümü [18]

Kas lifleri yüzlerce miyofibrilden oluşur. Miyofibrilin yapısında kalın ve ince filamentler bulunur. Kalın filamentler miyozin molekülünden meydana gelir. İnce filamentler; aktin, troponin ve tropomiyozin molekülünden oluşur. Troponin molekülü; troponin I (aktine bağlanmayı sağlar), troponin T (tropomiyoze bağlanmayı sağlar) ve troponin C (kalsiyumun bağlanmasını sağlar) alt ünitelerinden oluşur. Kalın ve ince filamentler kas kasılmasında görevlidirler [19].

İskelet kasının kasılabilen en küçük fonksiyonel birimine sarkomer denir. Sarkomerin kasılmasıyla ortaya çıkan kuvvet üretimi ve hızlı hareket fonksiyonları iskelet kasına özgü, ayırt edici özelliklerdir. Sarkomerler, kompleks yapısı itibarıyla iki ana protein filament (kalın ve ince) setinden oluşan zarif bir moleküler makine parçasını temsil eder. Görsel olarak, sarkomer her iki uçta birer tane bulunan Z çizgisi adı verilen koyu dar çizgiler ile sınırlanmıştır. Her Z çizgisi, bitişik sarkomerler arasında bulunan I bandını ikiye ayırır. Sarkomerin merkezinde bulunan açık renkli bir H bölgesi ve miyozin filamentinden oluşan bir A bandı bulunur. M hattı, H bölgesini ikiye ayırır. M hattı miyozinleri (kalın filamentleri) birbirine bağlarken aktinler (ince filamentler) de Z çizgisinde bir arada tutulur [18, 20].

Bütün kas tiplerinde olduğu gibi iskelet kasında da kasılmayı başlatan kalsiyum iyonudur (Ca^{2+}). Sitozolik Ca^{2+} , ince filamentlerin yapısında bulunan troponin C molekülünün miyozin bağlanma yerlerini açığa çıkaran, konformasyonel bir değişikliğe sebep olur. Miyozin başları aktin filamentinin uzunluğu boyunca art arda bağlanır ve sarkomerik kasılmaya neden olur. İskelet kasının yapısal proteinlerinden olan titin ve nebulin sırasıyla miyozin ve aktin filamentlerinin uzunluğunu koruyan ve Z çizgisine bağlayan "moleküler şablonlar" ya da mekanoreseptörler olarak işlev görür. M hattı ve Z çizgisi içindeki bir dizi protein, esas olarak miyozin ve aktin filamentlerinin yapısal bütünlüğünü korur. Yine yapısal proteinlerden olan desmin proteini, Z çizgileri arasında enine bağlantılar oluşturarak kas hücresinin yapısını güçlendirir ve bütünleştirir. Yapısal proteinler kas kompozisyonunun korunması ve kas hareketliliğinin sağlanmasında oldukça önemlidir [14, 21]. Sarkomerin yapısı Şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2: a) İskelet kası sarkomerinde miyozin ve aktin filamentlerinin düzenlenmesini ve bunlar arasındaki örtüşme bantlarını gösteren şematik diyagram. b) Sarkomerik proteinlerin organizasyonunu ve yerini özetleyen şematik diyagram [14].

2.1.2. Kas Lifli Tipleri

Kuvvet üretmek iskelet kasının görevlerindendir. Kuvvet üretimi, iskelet kasının boyuna ve lif tipine bağlıdır. Kas lifleri yavaş (Tip I) ve hızlı (Tip II) lifler olarak 2 ana grupta incelenmektedir.

Tip I kas lifleri, vaskülarize yapıdadır ve düşük glikolitik aktiviteye sahiptir. Yapısında çok sayıda mitokondri ve oksidatif enzim içerir. Miyoglobin yapısındaki eritrositler sayesinde kaslara oksijen sağlayan bir proteindir ve rengi kırmızıdır. Tip I kas lifleri miyoglobin içerir, rengi kırmızıdır ve yavaş kaslardır. Tip I kas lifi yorgunluğa dayanıklıdır. Enerji için oksidatif metabolizmaya ihtiyaç duyar ve düşük kuvvetle uzun süre kasılabilir [22].

Tip II kas lifi 3'e ayrılır: IIa, IIb ve IIx. Tip II kas liflerinde görülen çeşitliliğin histogenez sırasında miyozin ağır zincir izoformlarının ekspresyon paternlerine bağlı olarak ortaya çıktığı bilinmektedir [23]. Tip II kas lifleri büyük liflerdir ve böylelikle

daha güçlü kasılabilirler. Yapılarında çok sayıda sarkoplazmik retikulum vardır ve böylece kas kasılmasını başlatmak için hızlıca Ca^{2+} serbestleyebilirler. Yüksek glikolitik aktiviteye sahiptirler. Kapiller damar ve mitokondri sayıları görece daha azdır. Enerji gereksiniminde önceliği anaerobik metabolizmadır ve böylece daha hızlı kasılabilirler. Tip II kas liflerinde az miktarda miyogloblin bulunduğu için rengi beyazdır. Tip II kas lifleri daha kısa süre kasılırlar [24]. Tablo 2.1’de kas lifi tiplerinin özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Kas lifi tipleri

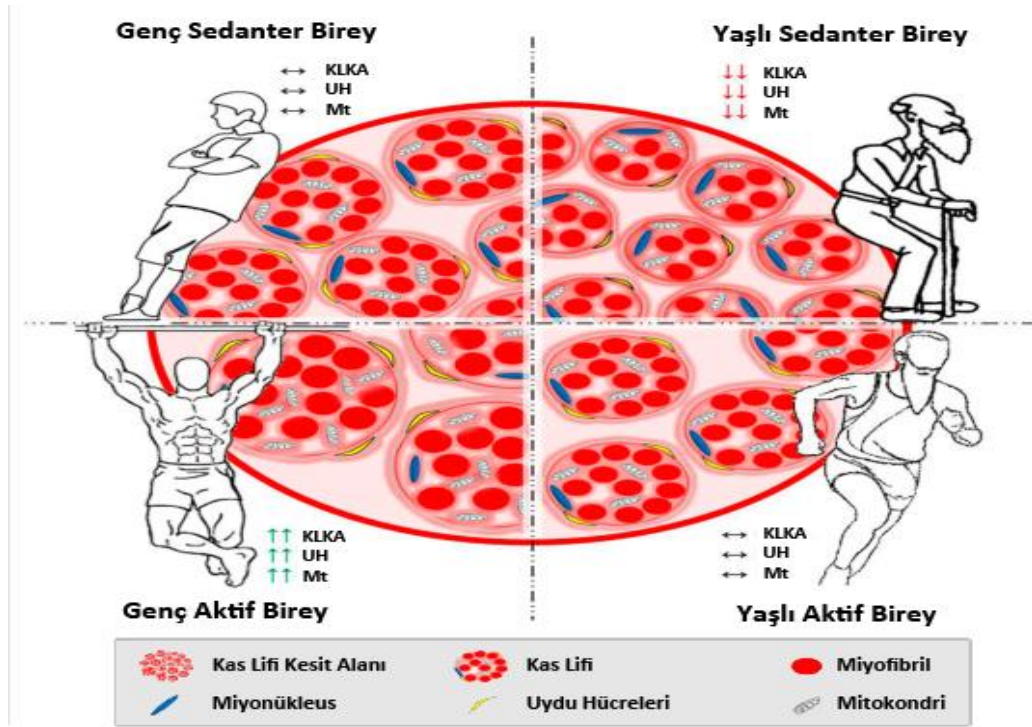
	Tip I Kas Lifi	Tip II Kas Lifi
Kasılma Tipi	Yavaş	Hızlı
Renk	Kırmızı	Beyaz
Miyoglobin Miktarı	Çok	Az
Kasılma Kuvveti	Düşük	Yüksek
Kas Lifi Çapı	Dar	Geniş
Kasılma Süresi	Uzun	Kısa
Solunum Tipi	Aerobik Sistem	Anaerobik Sistem
Enzim Tipi	Oksidatif	Glikolitik
Kapiller Damar Sayısı	Çok	Az
Sarkoplazmik Retikulum	Az	Çok
Mitokondri Sayısı	Çok	Az

2.1.3.Yaşlanma ve İskelet Kası

Yaşlanma ve hastalıklar, kas filament yapılarında düzensizliğe ve protein katabolizmasında artışa sebep olarak iskelet kasının dejenerasyonunu indüklerler. Bunlarla beraber mobilitenin azalması kas kuvvetinde azalmaya ve kas lifi atrofisine (kesit alanında azalma) neden olur [25].

İskelet kası homeostazı özellikle iki durumdan etkilenir: fiziksel aktivite ve yaş. Şekil 3’te tasvir edilen iskelet kası, dört farklı koşulu temsil etmek için bölümlere ay-

rılmıştır; sedanter yaşlı, spor yapan yaşlı, spor yapan genç ve sedanter genç. Yaşlanma, kas lifi atrofisine, uydu hücreleri (UH) sayısı ve mitokondri (Mt) sayısında azalmaya neden olur. Spor yapmak, yaşlanmanın iskelet kası üzerindeki olumsuz etkilerini yavaşlatabilir. Genç bireylerde düzenli spor yapmak, kuvvet veya dayanıklılık antrenmanından sonra kas lifi kesit alanında (KLKA), UH ve Mt sayısında artış gibi spesifik adaptasyonlara neden olur [24, 26].



Şekil 3: İskelet kasında fiziksel aktivite ve yaşlanmanın neden olduğu morfolojik adaptasyon [24]

2.1.3. Yaşlanan Kaslar ve Genetik İlişkisiyle İlgili Çalışmalar

İskelet kası özelliklerinin yüksek oranda kalıtsal olduğu bilinmekle birlikte, bu kalıtsallığı destekleyen spesifik genlere ilişkin kanıtlar üzerine yapılan çalışmalar devam etmektedir [27]. 2002 yılında, Dünya Sağlık Örgütü, biyopsikososyal sağlıklı yaşamı desteklemek ve yaşlı nüfusun aktif yaşlanmasını sağlamak için küresel bir strateji oluşturmuştur. O tarihten bu yana, çok sayıda akademik çalışma yaşlıların yaşam kalitesinin nasıl iyileştirileceği ve sağlıklı yaşlanmanın bir ölçüsü olarak bireylerin fiziksel kapasitelerin geliştirilmesine dayanan ölçümlerin araştırılmasına odaklanmıştır [28, 29]. Konuyla ilgili dünyanın farklı ülkelerinden çok sayıda çalışma yayınlanmıştır.

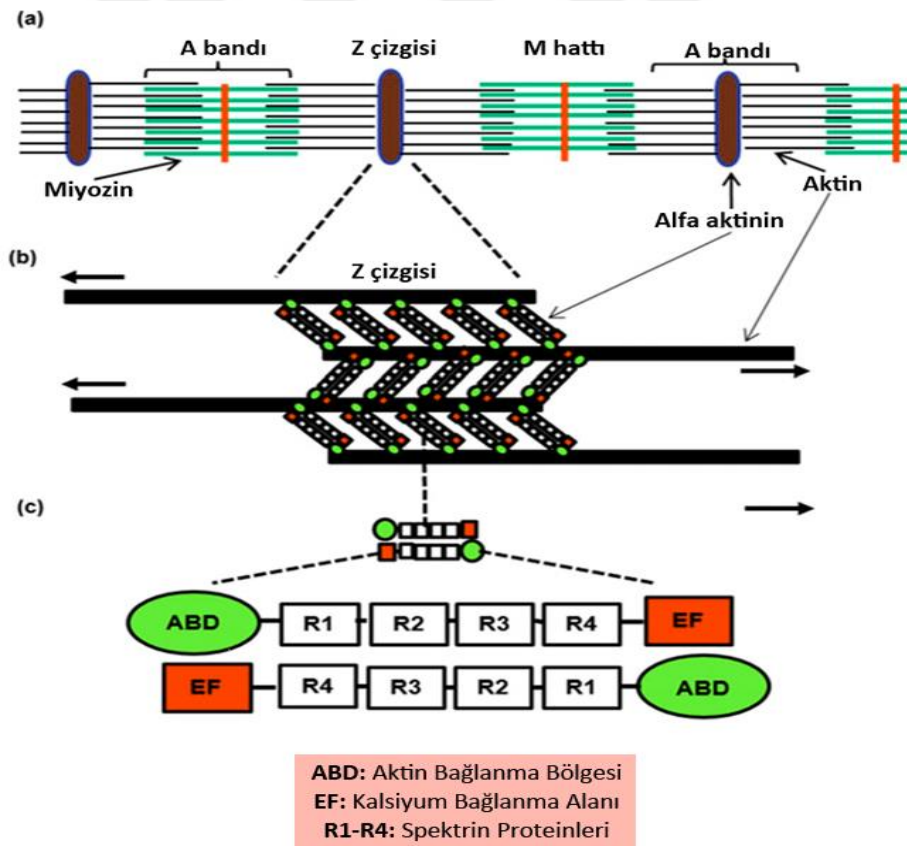
Dünya nüfusunun uzun yaşam beklentisi her geçen gün artmaktadır. Hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde yaşlıların popülasyon içindeki oranları giderek yükselmektedir. Gelişmiş ülkelerde yaşlıların oranı daha yüksektir; ancak tüm dünyaya bakıldığında az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki toplam yaşlı sayısı gelişmiş ülkelerdeki yaşlılardan daha fazladır. Yani yaşlılıkla ilgili sorunlar tüm dünyayı etkilemektedir. Nüfusun yaşlanması ile beraber kronik hastalıkların artışı, düşme riskinin artması, kas kütlesi, kas kuvveti ve fiziksel performanstaki azalmaya bağlı sarkopeni gibi hastalıkların gelişmesine bağlı olarak bireylerin bağımsız yaşayamaz hale gelmesi gibi problemler, yaşlıların yaşam kalitesinin düşmesine sebep olmaktadır [28]. EWG-SOP1 ve EWG-SOP2 sınıflandırmalarına göre sarkopeni prevalansı sırasıyla %8.14 ve %0.36 saptanmıştır [5].

Yaşlanan iskelet kaslarını genetik olarak inceleyen çok sayıda çalışma yapılmıştır. İncelenen genler genellikle üç ana gruba ayrılabilir; büyüme faktörü/sitokin genleri (IGF-1, IGFBP3, TNF α gibi), hormon genleri (VDR, AR, TRH2 gibi) ve yapısal/metabolik genler (ACTN3, ACE, APOE gibi) [30].

2.2. Alfa aktinin

Alfa aktinin (ACTN) gen ailesinin ACTN1, ACTN2, ACTN3, ACTN4 olmak üzere 4 üyesi bulunmaktadır. Bu genlerin eksprese ettikleri çapraz bağlayıcı proteinler iskelet kasında sarkomerin yapısında bulunan Z çizgisinin önemli bir yapısal bileşenidir. Sinyal iletiminde protein-protein etkileşimleri ve metabolik proteinler için bir platform sağlayan aktinin gen ailesi ürünleri ayrıca CapZ ve titin-telfonin/TCAP proteinlerinin de Z proteinine bağlanmasını sağlar. Miyopalladin, nebulini ACTN ile bağlar ve daha sonra nebulini Z çizgisine sabitler. ACTN; bir aktin demetleme proteini olan miyopodin, filamin ve sinaptopodin 2-like ile birlikte lokalize olur. Miyozinin çeşitli Z çizgisi proteinleri olan ACTN, filamin ve miyotiline bağlanır [8, 9, 31, 32].

Sarkomerin yapısında bulunan Z çizgisinin içerdiği bu proteinler, Şekil 2'de b diyagramında gösterilmiştir. Ayrıca iskelet kasındaki aktin ve alfa aktinin lokalizasyonu ve yapısı Şekil 4'de gösterilmiştir.



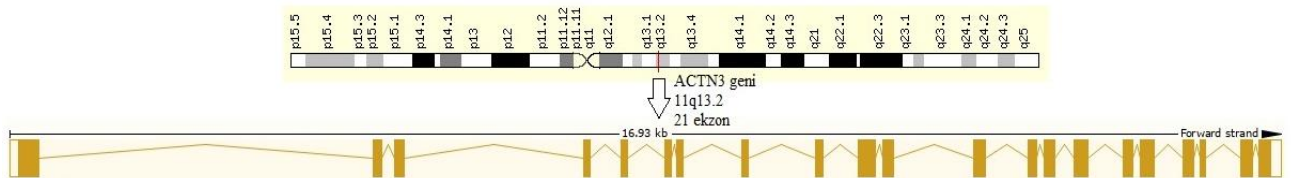
Şekil 4. İskelet kasındaki aktin ve alfa aktinin lokalizasyonu ve yapısı [33].

2.2.1. Gen ve Polimorfizm

Adenin, guanin, sitozin ve timin bazlarının ester bağları ile bağlanmış fosfat ve şekerle bir araya gelerek oluşturduğu yapıya DNA (deoksiribonükleik asit) denir. DNA her insanın eşsiz genetik kodunu (kalıtsal bilgi) içeren uzun bir moleküldür. Gen ise kalıtım materyali olan DNA'nın temel fiziksel ve fonksiyonel birimidir [34, 35]. Her bireyin kendine özgü olan genomunun %99,9'u benzer olmakla birlikte, bireyler arasında farklılıklar olmasının sebebi genomda meydana gelen değişikliklerdir. Polimorfizm olarak adlandırılan bu genetik değişikliklere (varyasyonlara) popülasyonda %1'den fazla rastlanmaktadır [36].

2.2.2. ACTN3 Geni ve Polimorfizmi

ACTN3 geni 11q13.2 kromozomal lokalizasyona sahip, sarkopeni ile ilişkisi olduğu bildirilen genlerden biridir (Şekil 5). Literatürde sürat ve güç genlerinin en önemlilerinden birinin ACTN3 geni olduğu belirtilmiştir [37]. Yapılan çalışmalarda ACTN3 geninin ekspresyonu yüksek hızda kasılmalar ve yüksek güç üretimi için belirleyici bir faktör olduğu iddia edilmektedir [37, 38]. Her insan biri anneden ve biri babadan olmak üzere iki ACTN3 gen kopyasını ebeveynlerinden alır. Bundan ötürü, bu lokusta üç kombinasyon veya genotip olasılığı vardır: ACTN3 proteininin her iki kopyasının da fonksiyonel olduğu RR veya C/C genotipi; ACTN3 proteininin sadece bir kopyasının fonksiyonel olduğu RX veya C/T genotipi; ve ACTN3'ün her iki kopyasının da işlevsel olmadığı XX veya T/T genotipi [39]. ACTN3 genindeki yaygın bir durdurma kodon polimorfizmi R577X, kas distrofisine sebep olabilecek olan genleri ararken rastlantı eseri keşfedilmiştir. ACTN3 R577X polimorfizmi; 16. ekzon 1747. pozisyonda ortaya çıkan sitozin – timin değişiminin bir sonucu olarak 577. pozisyonda arginin aminoasidinin (R) yerine stop kodonunun (X) gelmesidir [40, 41].



Şekil 5. ACTN3 geni 11q13.2 kromozomal lokalizasyonu [42, 43] (Kaynaklardaki görseller birleştirilerek bu şekil hazırlanmıştır)

2.2.3. ACTN3 Polimorfizminin Etkileri

Sarkopeni patofizyolojisinin moleküler temelini araştıran birçok araştırma yapılmış ve ACTN3 geninin bazı kas hastalıklarıyla ilişkili olabileceği iddia edilmiştir. ACTN3 geni kaslarda bulunan Tip IIa ve Tip IIx liflerinden sentezlenen ACTN3 proteinini kodlamaktadır [42-44].

Fonksiyonunu kaybetmiş gen ürünü olarak bilinen “null” polimorfizmi için homozigot olma durumu insanlarda çok yaygındır. Bunun bir örneği de ACTN3 R577X polimorfizmidir [40]. ACTN3 R577X polimorfizmiyle ilgili yapılan çalışmalarda, ACTN3 proteini üretimi eksikliğinin herhangi bir kas hastalığına neden olmadığı, ancak kas fonksiyonunu değiştirdiği ortaya konmuştur. ACTN3 R577X polimorfizminin, genellikle ACTN3 R577R normale kıyasla daha düşük kas gücü ve fonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ACTN3 R577X polimorfizminin genel popülasyondaki kas performansını etkilediği de bildirilmiştir [30, 40]. Clarkson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ACTN3 R577X polimorfizmi görülen kadınların, ACTN3 eksprese edebilen ACTN3 R577RR alleli için homozigot olan kadınlara göre istatistiksel olarak daha az dirsek eklemi fleksiyon kuvveti ürettiği saptanmıştır [44]. Yunanistan’da 992 erkek adolesanin üzerinde yapılan bir çalışmada, 40 metre uzunluğundaki sprint koşu parkurunu bitirme süreleri ölçüldüğünde ACTN3 R577X polimorfizm genotipli olanların, ACTN3 R577R normal genotipli olanlara kıyasla parkuru daha uzun sürede bitirdikleri, yani polimorfizmlilerin daha yavaş oldukları sonucu görülmüştür [45].

Yaşlılarda yapılan bazı ACTN3 araştırmalarının sonuçları Şekil 6’da gösterilmiştir.

	ACTN3 Genotipi	
	RR	XX
Kas Fonksiyonu	↑ Tip II kas lifi yüzdesi ↑ Kas fonksiyonu ↓ Düşme riski ↓ Sarkopeni riski	↓ Kas kitlesi ↓ Kas fonksiyonu ↑ Düşme riski ↑ Sarkopeni riski
Kemik Sağlığı	↑ KMY (Kemik Mineral Yoğunluğu)	↓ KMY (Kemik Mineral Yoğunluğu)
Metabolizmanın Sağlığı	İnsülin direnci gelişme riskinde potansiyel düşüş Obezite ve kan basıncı üzerine etkisi belirsiz	İnsülin direnci gelişme riskinde potansiyel artış Obezite ve kan basıncı üzerine etkisi belirsiz

Şekil 6: Yaşlılarda yapılan bazı ACTN3 araştırmalarının sonuçları [46]

2.3. Sarkopeni

“Sarkopeni” ilk olarak 1989 yılında Rosenberg tarafından yaşlanma ile birlikte ortaya çıkan kas kaybını tanımlamak için kullanılmış bir terimdir [1]. Sarkopeni, yaşlanmayla birlikte iskelet kas kütlesi ve fonksiyonunda progresif jeneralize azalmayla karakterize bir durumdur [3]. Uluslararası Sarkopeni Çalışma Grubu (IWGS) 2009 yılında sarkopeniyi “yaşla ilişkili iskelet kası kütlesi ve fonksiyonu kaybı” olarak tanımlamıştır [6, 7].

Avrupa Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP) 2019 yılında sarkopeniyi güncel verilerle tanımlayan “EWGSOP2 Sarkopeni Tanımlama/Tanı Uzlaşı Raporu” başlıklı bir rehber yayınlamıştır. Bu rehberde göre sarkopeni; azalmış kas kuvveti, kas kütlesi ve kas fonksiyonuyla birlikte yaşam kalitesinin düşmesi, fiziksel dizabilite ve ölüm gibi olumsuz klinik sonuçların artması riskiyle karakterize edilen yaygın bir geriatrik sendrom olarak tanımlanmıştır. EWGSOP2 klinik uygulamada yararlı olabileceğini öngörerek sarkopeniyi 2 kategoriye (primer ve sekonder) ve 3 evreye (muhtemel, konfirme ve ciddi) ayırmıştır. Ayrıca rehberde akut ve kronik olarak 2 yeni alt kategori tanımlamıştır [2, 47].

Primer sarkopeni yaşlanmaya bağlı olarak gelişir. Sekonder sarkopeni ise hastalıklar, malnütrisyon sendromu ve mobilitenin azalmasıyla ortaya çıkar. Sarkopeni evrelerini tanımlamak için kas kuvveti, kas kütlesi veya kalitesi ile fiziksel performans parametreleri kullanılmaktadır [2].

Kas kuvveti, kas fonksiyonunun en güvenilir ölçөгüdür. Sarkopeni taraması yapılırken hastaya yapılan ölçümlerde sadece kas kuvvetinde azalma tespit edilirse muhtemel sarkopeni evresinde olarak değerlendirilir. Kas kuvvetinde azalmayla birlikte kas kütlesi veya kalitesinde azalma varsa konfirme sarkopeni tanısı konulur. Yukarıda belirtilen durumlara ilave olarak fiziksel performans düşüklüğü saptanırsa ciddi sarkopeni olarak kabul edilir [2]. Tanı algoritması Şekil 8’de detaylı olarak gösterilmiştir.

Akut sarkopeni, genellikle geçici bir hastalık veya yaralanma ile ilişkili olup 6 aydan daha kısa süren akut bir durum; ≥ 6 ay süren sarkopeni kronik bir durum olarak kabul edilmiştir. Kronik sarkopeni progresif ve ölüm riskini arttırması muhtemel olan sarkopeni çeşididir. Yeni tanımlama, sarkopeni riski altında olan yaşlılarda hastalığın gelişme veya kötüleşme hızını belirlemek için sarkopeni değerlendirmelerini periyodik olarak yapma gereğinin altını çizmeyi amaçlamaktadır [2].

EWGSOP2 yukarıda bahsedilen kategorilerin dışında sarkopenik obezite, kırıl-ganlık ve malnütrisyon ile ilişkili sarkopeni tanımlarına da EWGSOP2 rehberinde yer vermiştir [2].

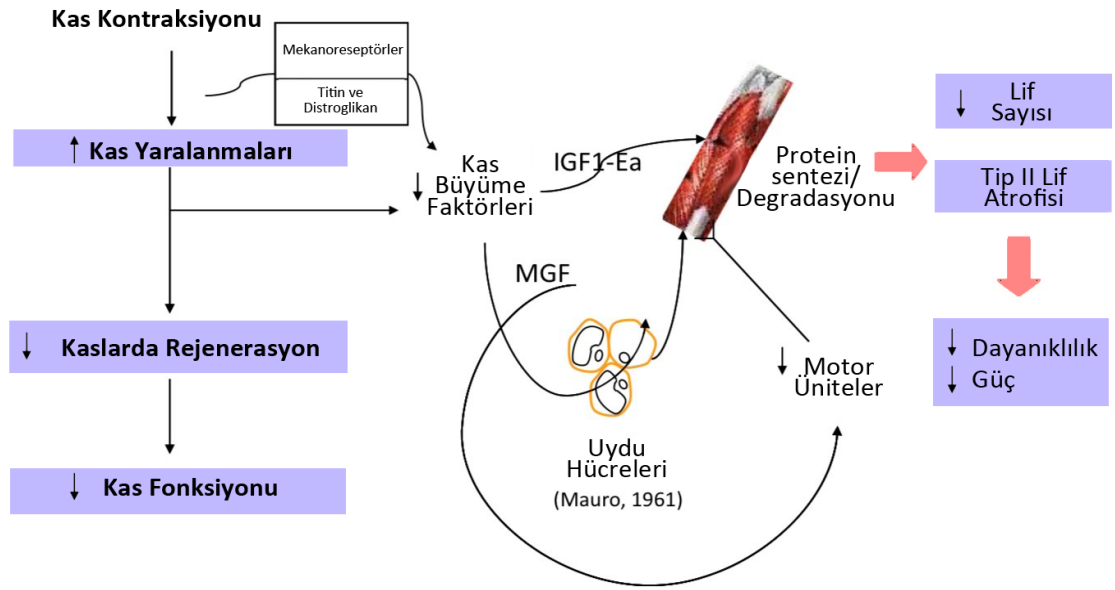
Literatürde sarkopeni prevalansı büyük ölçüde değişim göstermektedir. Bunun sebebi; incelenen popülasyonların özellikleri, kullanılan sarkopeni tanı kriterlerinin, eşik değerlerin ve seçilen ölçüm yöntemlerinin farklı olmasıdır [2, 7, 47, 48]. Sarkopeni prevalansı 70 yaşın altındakilerde yaklaşık %25 iken, 80 yaş ve üstü yaşlılarda %50'ye kadar çıkmaktadır [4]. EWGSOP1 ve EWGSOP2 sınıflandırmalarına göre sarkopeni prevalansı sırasıyla %8,14 ve %0,36 saptanmıştır [5].

Sarkopeni tedavisi egzersiz, nütrisyonel destek ve hormonal tedavi seçeneklerini içerir [7].

2.3.1. Sarkopeninin Patofizyolojisi

Sarkopeninin ortaya çıkması ve ilerlemesinde birbiriyle ilişkisi olan çok sayıda faktör olduğu bilinmektedir. Bunlar arasında yaşlanma, fiziksel aktivitede azalma, yaşlanma anoreksisi, nöronal motor ünitelerin sayısında azalma, damarlanmada azalma, sistemik inflamasyon, proenflamatuar sitokin düzeylerinde artış (TNF, IL-1, IL-6 gibi), oksidatif stres, azalan hormon (Testosteron, büyüme hormonu, IGF-1 gibi) düzeyleri ve çevresel faktörler sayılabilir [49, 50].

Kas kasıldığında titin, distroglukan gibi mekanoreseptörler aktive edilir. Mekanoreseptörler kas büyüme faktörlerinin (IGF1-EA ve kas büyüme faktörü) aktivitesini artırır. Bu artış, protein sentezini, uydu hücreleri ve nöronal motor üniteleri uyarır. Bu sayede kaslarda hem rejenerasyon görülür hem de fonksiyonellik artar. Yaşlanma ile kasların yaralanma riski artarken, aynı zamanda kasların rejenerasyon yetenekleri ve fonksiyonlarında gerileme görülür. Bu duruma neden olan faktörler protein sentezi/degradasyonu oranının azalması, uydu hücresi ve nöronal motor ünitesi aktivasyonunun azalmasına yol açan kas büyüme faktörlerinin azalmasıdır. Anatomik olarak yaşlanma ile tip II liflerde atrofi ortaya çıkar. Bunun sonucunda da kas kütlesi, direnci ve kuvvetinde azalma ortaya çıkar. Yaşlanmayla birlikte motor nöronlarda %25'lik bir kayıp görülür. Bu durum tip II lifleri inerve eden küçük motor nöronların filizlenmesine ve sonuçta tip II liflerin kaybolmasına yol açar. Kas kontraksiyonu ve kas hasarı süreci Şekil 7'de gösterilmiştir [7, 51, 52].



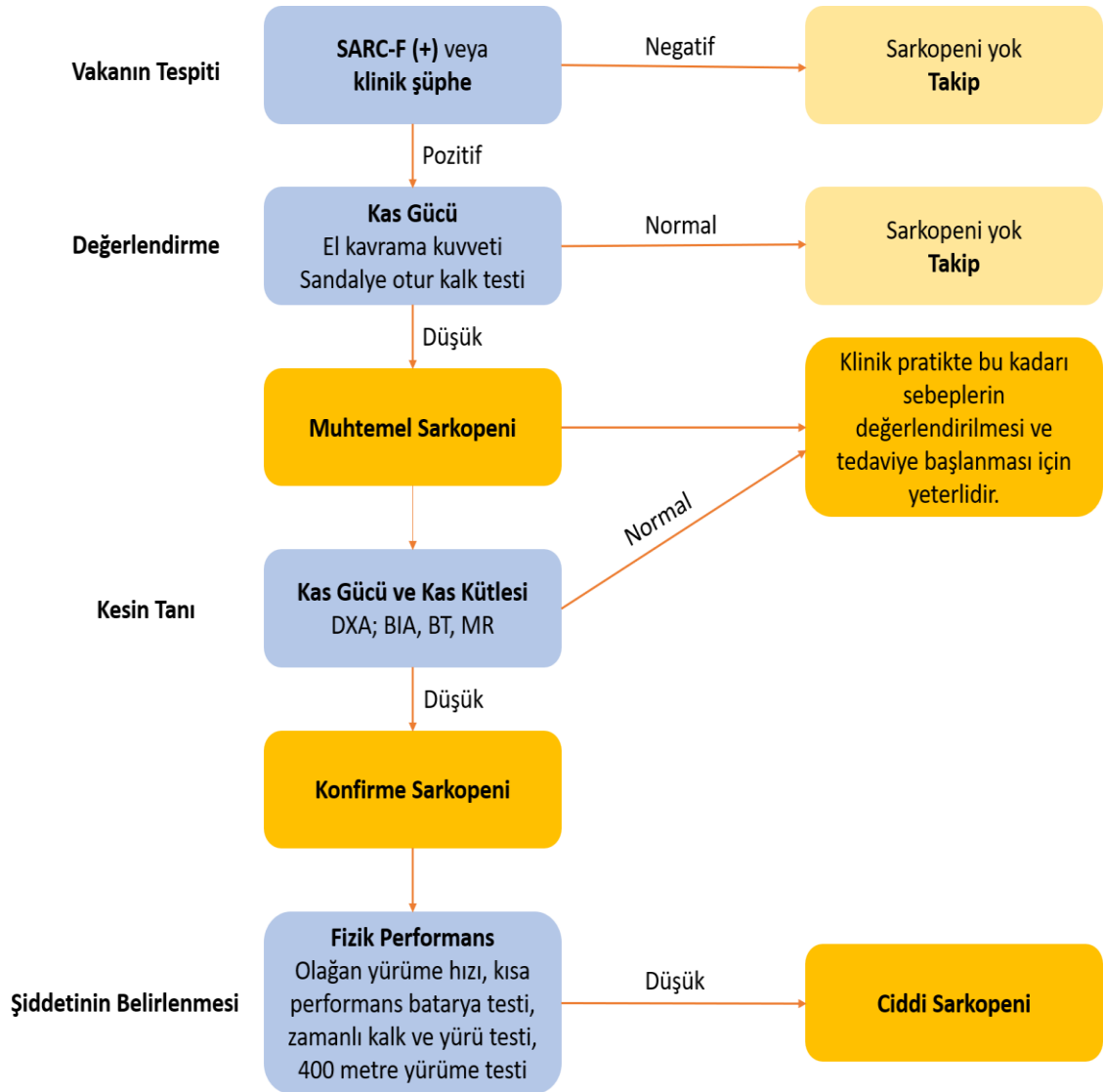
Şekil 7: Kas kontraksiyonu ve kas hasarı [52]

Sarkopeni gelişiminden sorumlu olarak hücre ve doku düzeyindeki değişikliklerin yanı sıra çevresel ve davranışsal faktörler de söz konusudur. Bu faktörler:

- 1) Potansiyel olarak tedavi edilebilen faktörler: Sosyal faktörler, toplu taşıma ya da ulaşım erişim eksikliği, sosyal izolasyon/yalnız yaşama, yoksulluk/ihtiyaç duyulan sağlıklı gıdalara ulaşamama, kendi beslenmesi için yemek hazırlayamama ve yemek yiyememe, alışveriş yapamama, alkolizm gibi.
- 2) Medikal faktörler: Tiroit hastalıkları, kalp yetmezliği, besin alımını veya emilimini etkileyen malabsorpsiyon sendromu, ishal, kusma benzeri gastrointestinal hastalıklar, depresyon, paranoya gibi ruh halini etkileyen (psikiyatrik) hastalıklar, görme/işitme gibi duylarda kayıp (duyusal yoksunluk), oral problemler, çeneye tam oturmamayan protez, disfaji ve kötü yönetilen/uygun tedavi edilmeyen ağrı veya kabızlık gibi faktörlerdir.
- 3) İlaçlar/Polifarmasi: Bulantı ve kusmaya neden olabilen ilaçlar (antibiyotikler/ opiatlar), erken doyma hissine sebep olabilen ilaçlar (antikolinerjik ilaçlar), kabızlığa yol açabilen ilaçlar (opiatlar/diüretikler), ishale neden olabilen ilaçlar (müshil/antibiyotikler).
- 4) Tedavi edilmesi zor olan faktörler: Kanser, demans, tat ve koku duyusunun kaybolması, diyetle kısıtlamalar gibi [53].

2.3.2. Sarkopeni Tanı Testleri

EWGSOP2'ye göre oluşturulan sarkopeni tanı algoritması Şekil 8'de gösterilmiştir [2].



Şekil 8: Sarkopeni tanı algoritması [2]

2.3.2.1. SARC-F Testi

Sarkopeni için hızlı bir tarama testi olarak geliştirilmiştir. SARC-F testinin 5 komponenti vardır: Kuvvet, yürümede yardım, sandalyeden kalkma, merdiven çıkma ve düşmeler. Her komponent için verilen puanlar 0 ile 2 puan arasında değişmektedir. Toplam skor 0 ile 10 arasında olmakla birlikte, test sonucunun 4 veya daha yüksek bir skor olması sarkopeni lehinedir [54]. SARC-F testi Tablo 2.3.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3. SARC-F testi

SARC-F (Sarkopeni Tarama Testi)			
1.	Kuvvet	~5kg. kaldırma ve taşıma	0 -hiç, 1 -biraz zorlanır, 2 - çok zorlanır veya yapamaz
2.	Yürüme	odada yürüme	0 -hiç, 1 -biraz zorlanır, 2 - çok zorlanır, yardımla yapar veya yapamaz
3.	Sandalye	sandalye, yataktan transfer	0 -hiç, 1 -biraz zorlanır, 2 - çok zorlanır veya yardımsız yapamaz
4.	Merdiven	10 basamak çıkma	0 -hiç, 1 -biraz zorlanır, 2 - çok zorlanır, yardımla yapar veya yapamaz
5.	Düşme	1 yıl içinde kaç kez düştü	0 -hiç, 1 -1-3 kez düştü, 2 - 4 veya daha fazla düştü
(≥ 4 puan zayıf fiziksel performansı gösterir)			
Toplam:/10			

2.3.2.2. El Kavrama Kuvveti Testi

Kas performansını değerlendirmek için araştırmalarda sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Vücudun farklı bölgelerindeki kaslarla ilişkili olan el kavrama kuvveti, kol ve bacak kuvvetinin daha karmaşık ölçümleri yerine kullanılmaktadır. Kullanım kolaylığı nedeniyle, el kavrama kuvveti ölçümünün hastane uygulamasında, özel klinik ortamlarda ve toplum sağlığı hizmetlerinde rutin kullanımı önerilmektedir.

El kavrama kuvveti, bir el dinamometresi kullanılarak kilogram cinsinden kantitatif olarak ölçülebilir. Piyasada çok sayıda el dinamometresi vardır, ancak Jamar el dinamometresi valide edilmiş ve el kavrama kuvvetini ölçmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca Jamar el dinamometresinin hem kullanım hem de değerlendirme kolaylığı sayesinde hastalar testi kolaylıkla tekrar edebilir (örneğin 3 tekrar). İlgili sağlık çalışanı ya da klinisyen hastanın sonuçlarını dinamometre ekranından görüp değerlendirebilir [2, 53, 55].

2.3.2.3. Sandalyeye Otur-Kalk Testi

Bu test klinik uygulamada kuvvet ve dayanıklılığı değerlendirmek için yapılır. Bacaklarda bulunan kuadriseps kas grubunun değerlendirilmesi için yapılan bir testtir. Bir hastanın kollarını kullanmadan 5 kez sandalyeye oturup kalkma süresi ölçümlenir. Ayrıca 30 saniyelik bir aralıkta hastanın toplam kaç kez oturup kalktığını ölçümleyen başka bir versiyonu da vardır. Nitelikli ve kolay bir testtir [2, 56].

2.3.2.4. İskelet Kas Kütlesi Değerlendirme Testleri

2.3.2.3.1. Biyoimpedans Analizi

Vücutta bulunan elektrolit bakımından zengin sıvıların (örneğin su), yağ dokusu gibi lipitçe zengin olanlardan daha fazla elektrik akımı geçişine olanak sağladığı ve morfolojik olarak az impedans oluşturduğu bilinmektedir. Biyoimpedans analizi (BIA) kas kütlesini doğrudan ölçmeyen, bunun yerine tüm vücut elektriksel iletkenliğine dayanarak kas kütlesi tahmini yapan bir yöntemdir [57]. Kas kütlesi vücut boyutu ile koreledir. BIA için kullanılan cihazlar; invazif olmayan, kullanımını kolay, taşınabilir, uygun maliyetli, yaygın olarak bulunan, hem ayaktan hem de yatalak hastalar için kullanılabilen cihazlardır. Sağlık çalışanı tarafından, hasta sırtüstü pozisyonda yatarken aktif elektrotlar hastanın sağ el bileği (metakarpal hat) ile sağ ayak bileğine (metatarsal hat) bağlanır ve cihaz yardımıyla BIA ölçümü yapılır. Sarkopeni tanısı için kullanılan etkin, yaygın ve önemli yöntemlerden biridir [58, 59].

BIA yöntemiyle iskelet kas kütlesi (SMM) değerlendirilebilir. Literatürde geçerliliği doğrulanmış formüllerden faydalanılarak hesaplamalar yapılır ve elde edilen sonuçlar sarkopeni tanısı için kullanılır. Vücut kompozisyonu değerlendirmesinde yağsız vücut kütlesi (FFM) ölçümü BIA ile yapılır. SMM değerini hesaplamak için literatürde geçerliliği olan bir denklem kullanılır:

$$\text{SMM (kg)} = 0.566 * \text{FFM}$$

Sarkopeni tanısında kullanılan bir yöntem olan iskelet kas kütlesi indeksini (SMMI) hesaplamak için birden fazla parametre vardır. Bunlar boy, kilo ile vücut kütle indeksi parametreleridir ve hesaplamaları sırasıyla şu şekildedir: SMM (kg)/boy² (kg), SMM (kg)/kilo (kg), SMM (kg)/ BMI (kg/m²) [60, 61].

BIA sonucunu etkileyen faktörler 4 başlık altında incelenir [59]:

1. Kullanılan BIA cihazına bağlı faktörler (cihazın kalibre olmaması gibi),
2. Sağlık çalışanına bağlı faktörler (elektrotların uygun yerleştirilmemesi gibi),
3. Hastaya bağlı faktörler (yatış pozisyonu, mesane doluluğu, menstrüel siklus gibi),
4. Çevresel faktörler (ortam sıcaklığı gibi).

2.3.2.3.2. Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometre

Dual Enerji X-Ray Absorpsiyometre (DXA) vücut kompozisyonunun tahmini için en popüler tekniktir. DXA, invazif olmayan bir tekniktir ve kemik mineral yoğunluğunu belirlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. DXA'nın çalışma prensibi, X ışınlarının, içinden geçtiği materyalin kalınlığı ve bileşimiyle orantılı olarak geçişinin azalması özelliğine dayanır. DXA'dan sarkopeni tanısında da yararlanılmaktadır.

DXA'nın kısa sürede içinde güvenilir ve tekrarlanabilir sonuçlar vermesi bu cihazın avantajlarından biridir. DXA ekipmanının taşınabilir olmaması, maliyetinin yüksek olması ve hastaların radyasyona maruz kalma zaruriyeti bu cihazın dezavantajlarından biridir. Bu dezavantajlar büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalarda DXA kullanımına engel teşkil eder. Buna ek olarak, DXA tarayıcıları genellikle birinci basamak sağlık kuruluşlarında da kullanılmamaktadır. Ayrıca hidrasyon durumu ve su tutulumuna sebep olan hastalıklar (böbrek yetersizliği gibi) DXA sonuçlarını olumsuz etkileyebilir [59, 62].

2.3.2.3.3. Kas Ultrasonografisi

Vücut kompozisyonu değerlendirmesinde ultrason (US) kullanımı güncel ve umutlandırıcı bir gelişmedir. US ışını dokularda yayılır ve kısmen yankı olarak algılandığı dönüştürücüye geri yansır. US ile kasın kalınlığını, kas mimarisindeki değişiklikleri ve lif uzunluklarını ölçebilir. Böylece kas hakkında hem nicel hem de nitel bilgiler elde edilir [63]. Ultrasonografisi radyasyon içermemesi, ölçüm yapmanın kolaylığı, noninvazif bir teknik olması ve cihazların kolaylıkla taşınabilmesi nedeni ile avantajlı bir tekniktir. Bununla birlikte sonuçları değerlendirmenin kişiye bağlı olduğu unutulmamalıdır [64].

2.3.2.3.4. Bilgisayarlı Tomografi

Günümüzde bilgisayarlı tomografi (BT) vücut kompozisyonunun değerlendirilmesinde kullanılan, yüksek standardı olan güvenilir bir yöntemdir. Öyle ki BT'den bazı yayınlarda doku-organ seviyesinde vücut kompozisyonu analizi için altın standartta bir görüntüleme yöntemi olarak bahsedilmektedir. BT hem yağ dokusunu hem de yağsız dokuyu ölçebilir. Özellikle, spesifik L3 vertebra düzeyindeki ölçüm, tüm vücut kası ile anlamlı derecede korele olduğu bulunmuştur. Ayrıca, BT toplam yağ içeriğinin subkutan ve viseral bileşenlere ayrılmasını sağlar. Ancak BT tarafından üretilen ve bireylere uygulanan radyasyon dozu yüksektir. Bu nedenle tekrarlanan ölçümler için BT yöntemi güvenli kabul edilmez. Özellikle sağlıklı bireyleri klinik araştırma yapmak amacıyla bu düzeyde yüksek doz radyasyona maruz bırakmanın etik dışı olduğu düşünülebilir [2, 65].

2.3.2.3.5. Manyetik Rezonans Görüntülemesi

Manyetik rezonans görüntülemesi (MRI) yönteminde veriler, insan vücudundaki hidrojen atomlarının özel bir manyetik alan oluşturularak hizalanmasıyla elde edilir. Bu teknik, kesitsel veya girişimsel çalışmalarda vücut kompozisyonu değişikliklerinin değerlendirilmesinde yararlıdır. İyonize radyasyon içermez ve yumuşak dokuları görüntülemek için uygundur. Klinikte MRI kullanımındaki sınırlamalar; oldukça pahalı bir yöntem olması, çekiminin uzun sürmesi, kapalı alan korkusu olanlar için sakıncalı olması ve çekim sonuçlarının değerlendirilmesi için teknik uzmanlık gerektirmesidir. Ayrıca L3 vertebra kesit alanı MRI tarafından da ölçülebilir [65, 66].

2.3.2.4. Fiziksel Performans Testleri

Fiziksel performans testleri, hareket ile ilişkili olarak tüm vücut fonksiyonunun çok boyutlu değerlendirilmesini sağlar. Ayrıca kasları analiz etmenin yanı sıra dengede durmanın da dahil olduğu merkezi ve periferik sinir fonksiyonlarını analiz etmeye yardımcı olurlar [56].

2.3.2.4.1. Olağan Yürüme Hızı Testi

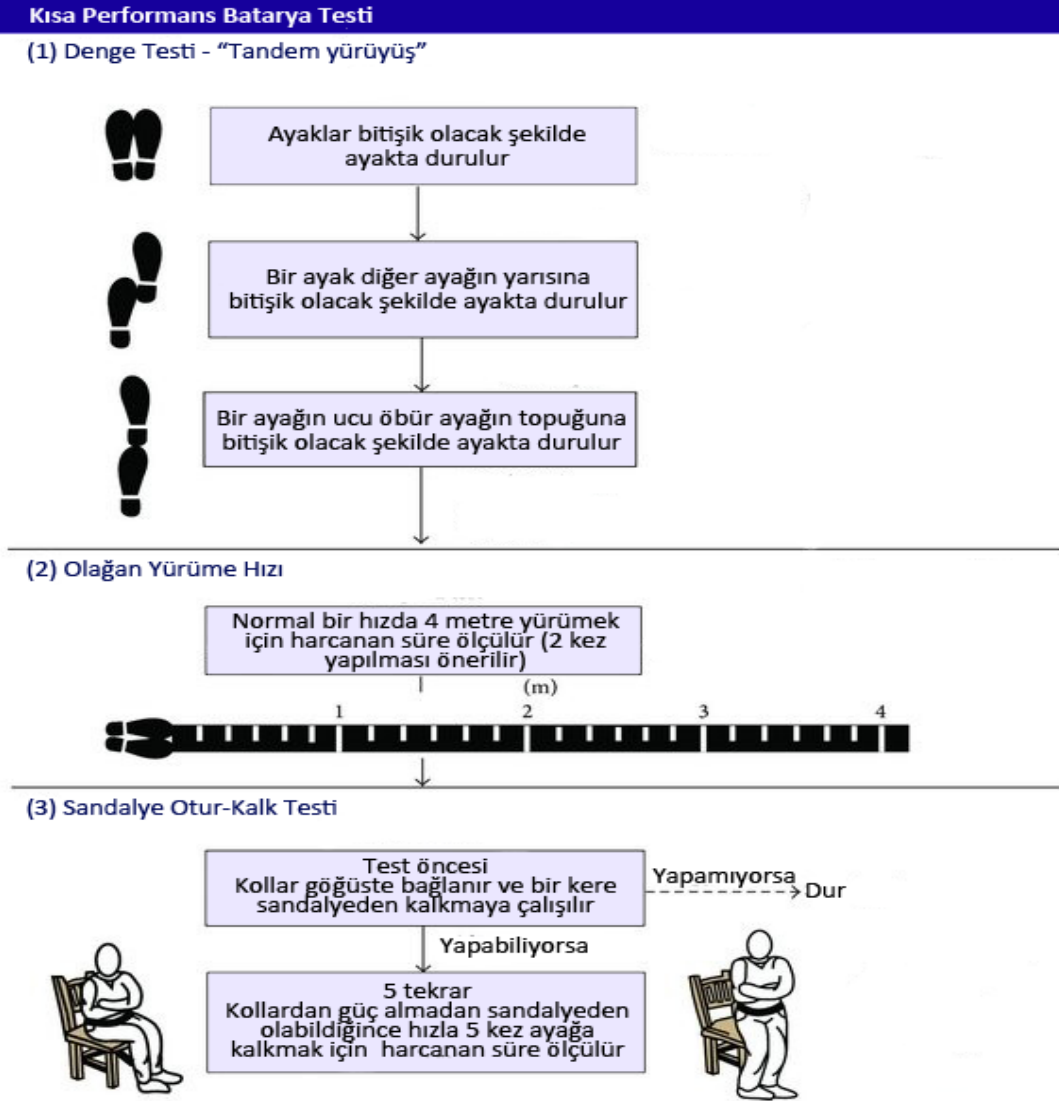
Amerika Ulusal Sağlık Enstitüleri Vakfı (FNIH) ve EWGSOP konsensusları için olağan yürüme hızı (OYH) testi; pratikte yaygın olarak kullanılan, hızlı, son derece güvenilir ve performansı değerlendirmek için önerilen bir yöntem olarak kabul edilir. Testte, yaşlı normal yürüme hızında 4-6 metre yürür. Test sonucunun $\leq 0,8$ m/s olması, fiziksel performansın düşük olduğunu düşündürür [2, 67].

2.3.2.4.2. Zamanlı Kalk ve Yürü Testi

Hızlı, kolay uygulanan ve yaşlı bireyler arasında düşme riskinin taranması için kullanılan bir testtir [68]. Bu test ile yaşlılarda denge ve düşme riski değerlendirilir. Hastaların standart bir sandalyeden ayağa kalkmaları, 3 metre uzaklıktaki (farklı uzaklıktaki mesafeler de olabilir) önceden işaretlenmiş bir noktaya kadar yürümeleri, oradan geri dönmeleri ve tekrar sandalyeye oturmaları istenir. Hastadan bu testi hızlı bir şekilde tamamlaması istenir. Testin uygulanma süresi kaydedilir [56].

2.3.2.4.3. Kısa Performans Batarya Testi

Fiziksel performansı değerlendirmek için yapılan bir testtir ve 3 aşamadan oluşur. Bunlar; denge testi, olağan yürüme hızı testi (OYH) ve sandalyeye otur-kalk testidir (SOKT). Her test kendi içinde puanlanır ve puanlar toplanarak kısa performans batarya testi sonucu elde edilir. Puanlama 0 ila 12 arasında yapılır. En iyi fiziksel performansı gösteren puan 12 iken, 0 puan testlerin yapılamadığını gösterir. Klinikte ≤ 8 puan düşük fiziksel performans göstergesidir [69, 70]. Kısa performans batarya testi Şekil 7’de gösterilmiştir.



Şekil 7. Kısa performans batarya testi [71]

2.3.2.4.4. 400 Metre Yürüme Testi

Yürüme kabiliyetini ve dayanıklılığı değerlendiren bir testtir. Bu teste tabi tutulan her katılımcıdan 20 metre uzunluğunda bir yürüyüş mesafesinde, olabildiğince hızlı şekilde, 20 tur atması istenir. Test sırasında maksimum iki dinlenme molasına izin verilir [2].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Örneklerinin Toplanması

Bu tez çalışması, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Fizyoloji Anabilim Dalı ile Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı ve İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı'nın ortak katkılarıyla yapılmıştır.

Tez çalışması için T.C. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2018/1618 numaralı etik kurul izni alındı. Çalışma Aralık 2018 – Ağustos 2019 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir (“Yaşlıda Sarkopeni ile ACTN3 R577X Geni İlişkisi” başlıklı proje: Proje No: TSA-2019-34004).

Çalışmaya dahil etme ve dışlanma kriterleri göz önüne alınarak uygun hastaları belirledik. Belirlediğimiz hastalardan rutin poliklinik kontrollerine ardı sıra başvuranlara çalışmamızı anlatıp onları çalışmamıza davet ettik. “Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu”nu imzalayanlar çalışma grubunu oluşturdu.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- 1) 65 yaş ve üzeri olmak,
- 2) Ölçümler için verilen talimatları anlamak ve uygulamak için yeterli mental ve fonksiyonel kapasiteye sahip olmak,
- 3) Çalışmaya katılmayı kabul etmek ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalamak,

Dışlama kriterleri:

- 1) 64 yaş ve altında olmak,
- 2) Hastanın çalışmaya katılmayı kabul etmemesi, bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu imzalamak istememesi,
- 3) Ölçümler sırasında talimatları anlamasına ve uygulamasına engel teşkil edecek kognitif (ileri evre demans, major depresyon ve deliryum), duysal ve fonksiyonel sorunları olması,

4) Hastanın verilen talimatları efektif uygulamasına engel teşkil edecek akut hastalık tablosu,

5) Biyoimpedans analizi (BIA) ölçümüne engel teşkil edecek pacemaker-ICD varlığı, amputasyon öyküsü, belirgin ödem varlığı,

6) Kanser kaşeksi,

7) Ciddi organ yetmezlikleri (kalp, solunum, karaciğer, böbrek),

8) Malabsorpsiyon sendromu,

9) Protein kaybettiren enteropatiler,

10) Steroid ve GH kullanımı,

11) Tiroit disfonksiyonu (aşık klinik hipotiroidi – hipertiroidi),

12) Serebrovasküler olay (SVO) sekeli.

Çalışma grubunda alınması gereken olgu sayısı güç analizi yapılarak, Türkiye sağlıklı grubunu içeren bir kontrol grubunda saptanan [72] 3 farklı genotipin sıklık oranlarını normal kabul ederek;

- %2,7'lik RR oranını %10 hata ile %80 güçle %95 güven düzeyinde belirleyebilmek için 52 kişilik bir örneklem hesaplandı.

- %86,48 RX oranını %10 hata ile %80 güçle %95 güven düzeyinde belirleyebilmek için 64 kişilik bir örneklem hesaplandı.

- %10,81 XX oranını %10 hata ile %80 güçle %95 güven düzeyinde belirleyebilmek için 106 kişilik bir örneklem hesaplandı.

Bu bağlamda çalışma grubunun sarkopenik 100 yaşlı ile sarkopenik olmayan 100 yaşlıdan oluşması planlandı.

Çalışmaya dahil edilen olguların sosyodemografik özellikleri, cinsiyet, yaş, boy, kilo, beden kütle indeksi ($BMI=kg/m^2$), eğitim verileri, eşlik eden hastalıkları, kullandığı ilaçlar, son 1 yıl içinde düşme (varsa sıklığı) sorularak kaydedildi ve baldır çapları ölçüldü. Günlük yaşam aktivitelerini (GYA) değerlendirmek için Katz'ın GYA indeksi [73] ve Lawton-Brody'nin aletli GYA indeksi (AGYA) [74] kullanıldı. Yaşam kalitesini değerlendirmek için EQ-5D ölçeği ve EQ-5D% dolduruldu [75]. Malnütrisyon değerlendirmesinde MNA-SF (mini nütrisyonel değerlendirme kısa formu) kullanıldı. Buna göre 0-7 arasında alınan puan malnütrisyon, 8-11 arasında alınan puan malnütrisyon riski, >11'den yüksek alınan puan normal nütrisyonel durum olarak yorumlandı [76].

El kavrama kuvveti, İTF İç Hastalıkları Geriatri Polikliniğinde bulunan Jamar el dinamometresi ile ölçüldü. Hastalar otururken veya istirahat pozisyonundayken her iki koldan 3 ölçüm yapıldı ve en yüksek değerler kaydedildi. El kavrama kuvveti olarak EGSWOP2'nin önerisi; erkekler için <27 kg, kadınlar için <16 kg eşik değerdir [2]. Gülistan Bahat ve arkadaşlarının 2018 yılında yayımlanan, İstanbul Tıp Fakültesine başvuran 60-99 yaş arası 992 katılımcı arasında gerçekleştirilen çalışma sonucunda Türk toplumu için el kavrama kuvveti eşik değeri olarak erkekler için <32 kg ve kadınlar için <22 kg önerilmiştir [60]. Türk toplumu için önerilen el kavrama kuvveti eşik değerlerinin bizim çalışmamıza daha uygun olduğu kabul edildi ve değerlendirmeler buna göre yapıldı. Tüm olgularda zamanlı kalk-yürü testi (TUG, normal <20 sn), olağan yürüme hızı (OYH, normal >0.8 m/san), sandalyeye otur-kalk testi (hastanın yapabildiği en hızlı şekilde 5 kez sandalyeden kalkıp oturması, normal <15 sn) yapıldı [2] ve sonuçlar “Bulgular” bölümünde bildirildi.

Vücut kompozisyonu ve kas kütlesini belirlemek amacıyla, İTF İç Hastalıkları Geriatri Polikliniğindeki Tanita BC532 BIA cihazı ile olguların FFM'si belirlendi ve özel bir formül ($FFM \times 0.566$) ile SMM hesaplandı. SMMI hesaplanmasında SMM/BMI şeklinde değerlendirme yapıldı [60] ve sonuçlar “Bulgular” bölümünde bildirildi.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz tüm hastalardan kan örnekleri EDTA'lı tüplere alındı. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvarına götürüldü. Genetik analiz çalışmaları başlayıncaya kadar uygun koşullarda buzdolabında saklandı.

Sarkopeni tanısı EWGSOP2 kriterlerine göre konuldu [2]. Buna göre; el kavrama kuvveti eşik değerden yüksekse normal, düşükse muhtemel sarkopeni olarak değerlendirildi. Muhtemel sarkopeni saptanan olguda BIA ile saptanan kas kütlesi düşükse konfirme sarkopeni olarak tanımlandı. Konfirme sarkopeni olgusunda olağan yürüme hızı veya zamanlı kalk-yürü testi bozuksa ciddi sarkopeni olarak değerlendirildi.

3.2. Genetik Analiz

Rutin poliklinik kontrolü sırasında, çalışmaya katılmayı kabul eden, profili uygun olan her katılımcıdan 1 tüp kan örneği görevli hemşire tarafından 200 µl hacmindeki ED-

TA'lı tüpe alındı. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Moleküler Genetik Laboratuvarı'nda kan örneklerinden ACTN3 R577X gen polimorfizmi araştırması yapıldı. Gen analizinin nasıl yapıldığı aşağıda detaylı şekilde anlatılmıştır.

3.2.1. Periferik Kandan DNA İzolasyonu

Alınan periferik kan örneklerinden kit manuelinde belirtilen şekilde genomik DNA izolasyonu gerçekleştirildi.

3.2.2. DNA İzolasyonu

DNA izolasyonunun yapılma aşamaları aşağıda anlatılmıştır.

- 1- Mikrosantrifüj tüpüne 200 µl kan, 200 µl binding buffer ve 40 µl Proteinaz K konularak karıştırılır ve 70C'de 10 dakika süresince inkübe edilir.
- 2- İnkübasyon sonrasında izopropanol (100 µl) alkol eklenerek kısa bir vorteks uygulanır.
- 3- Atık tüplerinin içine filtreli tüpler yerleştirilir.
- 4- Her bir örnek filtreli tüplere alınır.
- 5- 8000 g'de 1 dakika süresince santrifüj edilir.
- 6- Atık tüplerinde biriken sıvı uzaklaştırılır.
- 7- 500 µl inhibitör removal buffer eklenir.
- 8- 8000 g'de 1 dakika süresince santrifüj edilir.
- 9- Atık tüplerinde biriken sıvı uzaklaştırılır.
- 10- 500 µl wash buffer eklenir
- 11- 8000 g'de 1 dakika süresince santrifüj edilir.
- 12- Basamak 7 ve 8 bir kez daha tekrar edilir.
- 13- 2 dakika maksimum devirde santrifüj edilir.
- 14- Atık tüplerinde biriken sıvı uzaklaştırılır.
- 15- Filtreli tüpler 1,5 ml'lik steril, kapaklı, Dnase/Rnase free mikrosantrifüj tüplerine konur.
- 16- 100 µl Elution Buffer eklenir.
- 17- 8000 g'de 1 dakika süresince santrifüj edilir.
- 18- Kolonlar atılır. DNA, elution buffer ile birlikte tüpte kalır.

3.2.3. Kandan Alınan DNA'nın Konsantrasyonu ve Kalitesinin Tayin Edilmesi

İzole edilen DNA örneklerinin konsantrasyonunun tayini Nanodrop 2000c spektrofotometre ile gerçekleştirilmiştir (Thermo Scientific, USA). Laboratuvarında bulunan spektrofotometrede 260 nm ile 280 nm dalga boyunda yapılan ölçümlerle kandan alınan DNA'nın saflığı ve konsantrasyonu belirlendi.

Elde edilen DNA çalışma yapılana kadar +4°C'de saklandı.

3.2.4. ACTN3 R577X Polimorfizminin Real Time (Gerçek Zamanlı) Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT PZR) Yöntemiyle Analizi

ACTN3 R577X polimorfizminin RT PZR reaksiyonu, LightCycler 480 Real-Time PCR Sistemi (Roche Diagnostics, Basel, İsviçre) üzerinde gerçekleştirildi. SimpleProbe® melting eğrisi analizine (Roche Diagnostics, Basel, İsviçre) dayanan LightSNiP analizi (rs1815739) kullanıldı. Melting profillerini belirlemek için, numunenin floresansı ısıtma sırasında azalır, bu sayede probdan alınan sinyal probun yer değiştirmesi sırasında söndürülür. Floresan veriler, sıcaklığa (T) karşı floresansın (F) negatif türevini çizerek türevi melting eğrilerine dönüştürülür. Böylece PZR sonrasında iki ACTN3 alleli, doğal tip (R) ve polimorfik tip (X) allel birbirinden ayırt edilebilir. RT PZR için gerekli PZR karışım bileşenleri (Tablo 3.1) ve PZR protokolü (Tablo 3.2) tablolar halinde aşağıda verilmiştir.

Tablo 3.1. ACTN3 R577X Polimorfizminin analizi için hazırlanan PZR karışımının bileşenleri.

PZR BİLEŞENLERİ	Reaksiyon için gerekli miktar (µl)
2 µL of FastStart DNA Master HybProbe mix	2
1 µL LightSNiP reagent mix	1
MgCl ₂	0.8
Nükleaz içermeyen steril ultra saf su	11,2
DNA (50ng/ µl)	5
Toplam hacim	20

Tablo 3.2. ACTN3 R577X analizinde kullanılacak RT PZR Reaksiyonunun PZR koşulları.

Program	Denatürasyon	Amplifikasyon			Melting			Soğuma
Analiz mode	Yok	Kantifikasyon			Melting Eğrileri			Yok
Döngü	1	50			1			1
Segment	1	1	2	3	1	2	3	1
Hedef (°C)	95	95	60	72	95	40	75	40
Süre	10 dk	10 sn	10 sn	15 sn	30 sn	2 dk	1 sn	30 sn
Rampa oranı (°C/sn)	4,4	4,4	2,2	4,4	4,4	2,2	4,4	2,2
Toplama modu	Yok	Yok	Tek	Yok	Yok	Yok	Devamlı	Yok

RT PZR sonunda, melting eğrileri analiz edilerek örneklerin genotipleri belirlendi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler, SPSS versiyon 21.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) programıyla analiz edilecek. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnow testi kullanılarak analiz edildi. Normal dağılım gösteren veriler ortalama $\pm$ standart sapma (ss) olarak, normal dağılım göstermeyen veriler ise medyan, minimum (min), maksimum (maks) değerleri ile gösterildi ve ikili veriler sayı ve yüzde olarak sunuldu.

Bağımsız gruplar arasındaki farkların anlamlılık düzeyi, parametrik değişkenler için bağımsız Student t, ANOVA testleri ve nonparametrik değişkenler için ise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik değişkenler arasındaki farklar ki-kare testi kullanılarak belirlendi. Parametrik değişkenler arasındaki doğrusal ilişki Pearson korelasyon testi, parametrik olmayan verilerin korelasyon analizi Spearman testi kullanılarak yapıldı. Lojistik regresyon analizi yapıldı. Univariante anlamlı çıkanlar ve sarkopeni ile ilişkili olduğu literatürde çalışmalarda da gösterilmiş olan parametreler lojistik regresyona dahil edildi. Sonuçlar olasılık oranı (OR) ve güven aralığı (95%CI) ile verildi.

İstatistiksel önem seviyesi, tüm testler için $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

1- Çalışmaya 197 olgu alındı. Çalışmaya 100 sarkopenik ve 100 nonsarkopenik olgunun alınması planlanmıştı. Kas kütlesi düşük 100 olgu ve normal olan 100 olgu tamamlanınca olgu alımı sonlandırıldı. Veriler gözden geçirildiğinde, verilerinde eksiklik olan 3 olgu çıkarıldı, çalışmaya toplam 197 olgu dahil edildi. Örneklem büyüklüğü olarak, ülkemizden bir yayında [77] verilen kontrol grubunun genotip sıklığından hareketle kas kütlesi düşük 100 olgu ve 100 kontrol alınmasının gerektiği hesaplanmıştı.

Çalışmaya alınan 197 olgu, güncel EWGSOP2 kriterlerine göre değerlendirildiğinde 88 olguda sarkopeni saptandı. Sarkopeni saptanan 88 olgunun hepsi muhtemel sarkopeni, 58'i konfirme sarkopeni ve 38'inin ise ciddi sarkopeni olduğu belirlendi. Olgulardan kas kuvveti ve kas kütlesi normal olan 67'si kas açısından sağlıklı kontrol grubu olarak belirlendi. Bulgularda bu grupların karşılaştırılmalarına yer verilmektedir.

2- Çalışmaya alınan 197 olgunun 46'sı (%23,4) erkek, 151'i (%76,6) kadın olmakla birlikte olguların yaşları 65 – 99 arasında olup; yaş ortalamaları $76,2 \pm 6,1$ idi. Tüm vakaların genotipik özellikleri Tablo 4.2.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.1. Çalışma grubunun (n=197) ACTN3 R577X genotipi sıklığı

	RR	RX	XX
Olgu sayısı (n) (%)	61 (%31)	89 (%45)	47 (%24)

Çalışma grubunu oluşturan 197 vakanın özellikleri Tablo 4.2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2.2. Çalışma grubunun özellikleri

Değişken	Min-Maks	Ortalama $\pm$ ss
Yaş (yıl)	65-99	76,2 $\pm$ 6,1
Boy (cm)	135-182	156 $\pm$ 8
Kilo (kg)	39-105	72 $\pm$ 13
BMI (kg/m ²)	18.13-44.00	29,59 $\pm$ 5,27
El kavrama kuvvetleri (kg)		
Kadınlar	10-40	22,1 $\pm$ 5,4
Erkekler	20-50	35,8 $\pm$ 7,0
TUG (san)	5-31	9,7 $\pm$ 3,6
SOKT (san)	6.2-28.5	11,9 $\pm$ 4,1 (medyan: 11,9)(sh: 0,46)
OYH (san)	0.2-3.5	1 $\pm$ 0,36
Baldır çapı (cm)	28-46	36,9 $\pm$ 3,7
GYA skoru	1-6	5,6 $\pm$ 0,6
AGYA skoru	0-8	7,0 $\pm$ 1,7
EQ-5D skoru	5-12	7,3 $\pm$ 2,0
EQ-5D%	20-100	69,2 $\pm$ 17,4
MNA skoru	8-14	12,7 $\pm$ 1,6
Hastalık sayısı	0-5	1,4 $\pm$ 1,1
Kullanılan ilaç sayısı	0-13	5,0 $\pm$ 2,6
Vücut suyu (%)	35.1-60.2	44,48 $\pm$ 5,52
Yağsız doku kütlesi (kg)	31.5-64.1	43,4 $\pm$ 6,6
Kemik kütlesi (kg)	1.7-3.3	2,3-0,3
Düşme (son 1 yılda kaç kez)	0-3	Medyan: 0

Çalışmamıza katılan 197 hastanın 180'i (%91,4) son 1 yıl içinde hiç düşmediğini, 12 (%6,1) hasta 1 kez düştüğünü, 4 (%2) hasta 2 kez düştüğünü ve 1 (%0,5) hasta da 3 kez düştüğünü beyan etti. Çalışma grubunda MNA testine göre malnütrisyon saptanan olgu mevcut değildir. Gruplar arasında malnütrisyon riski olanlar karşılaştırılmıştır.

3- Çalışma grubu RR, RX ve XX genotiplerinin özellikleri Tablo 4.3.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.3.1. ACTN3 R577X genotiplerine göre tüm olguların özellikleri

	RR		RX		XX		P
	ort±ss	min-maks	ort±ss	min-maks	ort±ss	min-maks	
Yaş (yıl)	76,9±5,9	66-89	75,8±6,1	65-91	76,2±6,5	67-99	0,559
Boy (cm)	156±8	135-182	155±7	140-175	156±9	142-176	0,797
Kilo (kg)	73,8±11,9	44-105	70,9±12,9	43-104	71,6±14,6	39-103	0,417
BMI (kg/m ²)	30,14±4,23	20,09-43,15	29,39±5,63	18,13-43,85	29,26±5,81	19,07-44,00	0,620
Baldır çapı (cm)	37,2±3,3	48-46	36,6±3,6	30-46	37,0±4,5	29-46	0,643
Vücut suyu (%)	43,4±4,7	35,6-53,7	44,8±5,7	35,1-59,8	49,1±5,9	36,5-60,2	0,240
Kemik kütlesi (kg)	2,31±0,35	1,7-3,3	2,32±0,34	1,7-3,3	2,33±0,33	1,8-3,2	0,937
Yağsız doku (kg)	43,72±7,01	31,7-64,1	42,9±6,5	31,5-62,3	43,9±6,6	33,5-61,8	0,688
TUG	9,7±2,8	6-19	9,8±4,2	5-31	9,4±3,5	5-22	0,861
OYH	0,97±0,19	0,49-1,55	1,02±0,48	0,20-3,50	1,01±0,26	0,42-1,86	0,774
MNA	13,0±1,5	8-14	12,6±1,5	8-14	12,6±1,7	8-14	0,311
GYA	5,7±0,4	5-6	5,4±0,7	1-6	5,7±0,5	3-6	0,04*
AGYA	6,8±1,9	0-8	7,1±1,6	0-8	7,1±1,6	0-8	0,447
EQ-5D	7,2±1,9	5-11	7,2±2,0	5-12	7,6±2,0	5-12	0,695
EQ-5D%	75±17	30-100	70±15	50-100	59±18	20-90	0,139
İlaç sayısı	4,7±2,8	1-13	5,0±2,5	0-10	5,4±2,3	1-10	0,608
Hastalık sayısı	1,2±1,0	0-4	1,2±1,1	0-4	1,3±1,3	0-5	0,866
Düşme (medyan)	0	0-2	0	0-2	0	0-2	0,803

* İstatistiksel olarak anlamlı.

Genotipler arasında ortalama yaş, boy, kilo, BMI, baldır çapı, vücut suyu, kemik kütlesi, yağsız doku kütlesi, zamanlı kalk yürü testi, olağan yürüme hızı, sandalyeye otur-kalk testi, olağan yürüme hızı, mini nütrisyonel değerlendirme skoru, aletli günlük yaşam aktiviteleri skoru, EQ-5D, EQ-5D%, kullanılan ilaç sayıları, hastalık sayıları ve düşme sayıları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Sadece GYA skorları arasında fark gözlemlendi ($p=0,04$); RX genotipini taşıyanlarda GYA skoru daha düşüktü.

4- Düşük kas kütlesi tanısında, iskelet kası kütlesinin (SMM) BMI'ne bölünmesi ile elde edilen indeks değer yani SMMI(BMI) kullanıldı. “SMMI=iskelet kası kütlesi (kg)/BMI (kg/m^2)” şeklinde hesaplandı ve eşik değeri olarak erkekler için 1.049 kg/BMI ve kadınlar için 0.823 kg/BMI alındı [60].

SMMI hesaplanırken BMI yerine boyun karesi alındığında SMMI(boy²), bir olgu dışındaki olguların hepsinin de kas kütlesi normal sınırlardaydı.

Çalışmamıza alınan 197 olgu SMMI(BMI)'ye göre değerlendirildiğinde 100 olgunun kas kütlesi düşük, 97 olgunun ise normal sınırlarda idi. Kas kütlesi düşük grubun 29'u RR, 47'si RX ve 24'ü XX genotipi taşıyordu; kas kütlesi normal grubun ise 32'si RR, 42'si RX, 23'ü ise XX taşıyıcısıydı (Tablo 4.4.1.).

Tablo 4.4.1. Kas kütlesi düşük ve normal olan gruplarda ACTN3 R577X genotipi dağılımı ($p=0,817$)

	RR	RX	XX	TOPLAM
Düşük SMMI(BMI) (n) (%)	29 (%29)	47 (%47)	24 (%24)	100
Normal SMMI(BMI) (n) (%)	32 (%33)	42 (%43)	23 (%24)	97
Toplam (n) (%)	61 (%31)	89 (%45)	47 (%24)	197

SMMI(BMI) eşik değerleri olarak erkekler ve kadınlar için sırasıyla 1.049 ve 0.823 kg/BMI alınmıştır.

Kas kütlesi düşük ve normal olan grupların karşılaştırılması Tablo 4.4.2'te gösterilmiştir.

Tablo 4.4.2. Kas kütlesi düşük ve normal olan grupların karşılaştırılması

Değişken	Kas kütlesi düşük (n=100)	Kas kütlesi normal (n=97)	P
Cinsiyet (E/K)	16/84	30/67	0,013*
Malnütrisyon riski (n)	17	18	0,711
Düşme (n)	11	5	0,133
Yaş (yıl, ort±ss)	76.6±6.2	75.8±6.0	0,335
Boy (cm, ort±ss)	151±6	161±7	<0,0001*
Kilo (kg, ort±ss)	75,3±12,1	68,5±13,1	<0,0001*
BMI (kg/m ² , ort±ss)	32,87±4,5	26,21±3,5	<0,0001*
El kavrama kuvveti (kg, (ort±ss)	22,8±7,2	28±8,4	<0,0001*
TUG (san, ort±ss)	10,5±4,1	8,9±2,8	0,002*
SOKT (san, ort±ss)	12,0±3,7	11,7±4,7	0,699
OYH (san, ort±ss)	0,9±0,3	1,0±0,3	0,004*
Baldır çapı (cm, ort±ss)	37,7±3,6	35,9±3,7	0,001*
GYA skoru (ort±ss)	5,5±0,7	5,7±0,4	0,018*
AGYA skoru (ort±ss)	6,6±2,0	7,4±1,2	0,001*
EQ-5D skoru (ort±ss)	8,0±2,0	6,2±1,4	<0,0001*
EQ-5D% (ort±ss)	68±18	70±16	0,516
MNA skoru (ort±ss)	12,7±1,6	12,8±1,5	0,651
Hastalık sayısı (ort±ss)	1,4±1,2	1,0±1,10	0,010*
Kullanılan ilaç sayısı (ort±ss)	5,2±2,5	4,8±2,7	0,480
Vücut su oranı (% , ort±ss)	41,6±4,2	47,2±5,1	<0,0001*
Kemik kütlesi (kg, ort±ss)	2,26±0,27	2,38±0,39	0,020*

* İstatistiksel olarak anlamlı.

Erkeklere göre kadınlarda kas kütlesi düşüklüğü daha sıktı (p=0,013). Tablo 4.4.2’de gösterildiği üzere, kas kütlesi düşük olan grup, normal olanlarla karşılaştırıldığında boyları daha kısa, kiloları daha fazla, BMI’leri daha fazla idi. Kas kütlesi düşük olan grupta el kavrama kuvveti daha düşük, zamanlı kalk yürü testi süresi daha uzun, olağan yürüme hızları daha yavaş, temel ve aletli günlük yaşam aktivitesi skorları (GYA

ve AGYA) daha kötü, EQ-5D ile ölçülen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi skorları daha kötü, ortalama hastalık sayıları daha fazla bulundu.

Buna karşılık, kas kütlesi düşük olan grupta, normal olanlara kıyasla baldır çapları daha kalın, BMI'leri daha fazla, vücut suyu oranı daha az ve kemik kütlesi daha az idi.

Sandalyeye otur-kalk testi süresi, EQ-5D% ile ölçülen hastanın kendisinin sağlık durumunu %100 üzerinden değerlendirme skorları, MNA skorları, kullanılan ilaç sayıları, malnütrisyon riski olan olgu sayısı ve düşme öyküsü olan olgu sayısı iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermedi.

Kas kütlesi düşük olan olgular kas açısından sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılma sonuçları Tablo 4.4.3 ve 4.4.4'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4.3. Kas kütlesi düşük olgularla sağlıklı kontrol grubunun ACTN3 R577X genotipi dağılımı (p=0,943)

	RR	RX	XX	TOPLAM
Düşük SMMI(BMI) (n)	29 (%29)	47 (%47)	24 (%24)	100
Sağlıklı Kontrol grubu (n)	21 (%31)	30 (%45)	16 (%24)	67

SMMI(BMI) eşik değerleri olarak erkekler ve kadınlar için sırasıyla 1.049 ve 0.823 kg/BMI alınmıştır.

Tablo 4.4.4. Kas kütlesi düşük olan olguların sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılması

	Kas kütlesi düşük (n=100)	Sağlıklı Kontrol (n=67)	p
Cinsiyet (E/K) (n)	16/84	24/43	0,003*
Malnütrisyon riski olanlar (n)	17	7	0,272
Düşme öyküsü (n)	11	3	0,136
Yaş (yıl, ort±ss)	76,6±6,2	74,6±5,2	0,033*
Boy (cm, ort±ss)	151±6	163±7	<0,0001*
Kilo (kg, ort±ss)	75,3±12,1	72,0±12,2	0,081
BMI (kg/m ² , ort±ss)	32,87±4,55	26,94±3,25	<0,0001*
Baldır çapı (cm, ort±ss)	37,8±3,6	36,7±3,7	0,088
El kavrama kuvveti (kg, ort±ss)	22,8±7,2	31,5±7,5	<0,0001*
TUG (san, ort±ss)	10,5±4,1	8,5±2,7	0,001*
OYH (san, ort±ss)	0,9±0,3	1,07±0,2	0,003*
SOKT (san, ort±ss)	12,0±3,7	9,9±2,0	0,012*
GYA skoru (ort±ss)	5,5±0,7	5,7±0,4	0,051
AGYA skoru (ort±ss)	6,6±2,0	7,6±1,1	0,001*
EQ-5D skoru (ort±ss)	8,0±2,0	5,9±1,3	<0,0001*
EQ-5D% (ort±ss)	68±18	70±18	0,664
MNA skoru (ort±ss)	12,7±1,6	13,2±1,0	0,023*
Hastalık sayısı (ort±ss)	1,4±1,2	1,0±1,0	0,013*
Kullanılan ilaç sayısı (ort±ss)	5,2±2,5	4,4±2,3	0,202
Vücut suyu (% , ort±ss)	41,6±4,2	47,0±5,2	<0,0001*
Kemik kütlesi (kg, ort±ss)	2,26±0,27	2,46±0,38	<0,0001*

* İstatistiksel olarak anlamlı.

Tablo 4.4.3 ve 4.4.4’de gösterildiği üzere, kas kütlesi düşük olanlar kas kuvveti ve kütlesi açısından normal bireylerden oluşan sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ACTN3 R577X genotipe sahip olanların dağılımında fark tespit edilmedi. Kas kütlesi düşük olan grupta kadınların sayısı daha fazla, boyları daha kısa, BMI’leri daha fazla bulundu. Yine kas kütlesi düşük olan grupta, sağlıklı kontrol grubuna göre el kavrama kuvveti daha düşük, zamanlı kalk yürü testi süresi daha uzun, olağan yürüme hız-

ları daha yavaş, sandalyeye otur- kalk testi süresi daha uzun, aletli günlük yaşam aktivitesi skorları (AGYA) daha kötü, EQ-5D ile ölçülen sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi skorları daha kötü, MNA skorları daha düşük, ortalama hastalık sayıları daha fazla, vücut suyu oranı daha az ve kemik kütlesi daha az bulundu.

Buna karşılık, kiloları, baldır çapları, GYA skorları, EQ-5D% ile ölçülen hastanın kendisinin sağlık durumunu %100 üzerinden değerlendirme skorları, kullanılan ilaç sayıları, malnütrisyon riski olan olgu sayısı ve düşme öyküsü olan olgu sayısı sağlıklı kontrol grubundan farklı saptanmadı.

5- EGSWOP2 kriterlerine göre sarkopeni değerlendirildiğinde, katılımcıların 88'inde (%44,6) el kavrama kuvvetleri düşüktü (muhtemel sarkopeni); 58'inde (%29,4) ise el kavrama kuvvetleri ile birlikte kas kütleleri de (SMMI) düşüktü (konfirme sarkopeni); 38 olguda (%19,3) ise el kavrama kuvveti ve kas kütlesi düşüklüğü ile birlikte TUG veya SOKT süresi uzun veya OYH yavaş bulundu (ciddi sarkopeni). Olguların 67'sinde ise el kavrama kuvveti ve kas kütlesi normal idi; bu olgular kas kuvveti ve kütlesi açısından normal olmaları nedeniyle sağlıklı kontrol grubu olarak sınıflandırıldılar.

El kavrama kuvveti eşik değeri olarak EGSWOP2 erkekler için <27 kg, kadınlar için <16 kg alınmasını önermektedir [2]. El kavrama kuvvetini değerlendirmede EGSWOP2'nin önerisi [2] eşik değeri olarak alındığında, sadece 6 olguda muhtemel sarkopeni, 2 olguda da konfirme sarkopeni saptandı. İstanbul Tıp Fakültesinde Gülistan Bahat ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Türk toplumu için el kavrama kuvveti eşik değerinin erkekler için <32 kg ve kadınlar için <22 kg alınmasının daha doğru olduğunu bildirilmiştir [78]. Burada istatistiksel analizlerde toplumumuz için doğru olduğunu öngördüğümüz bu el kavrama kuvveti değerlerini eşik değeri olarak kullandık.

6- Muhtemel sarkopeni (el kavrama kuvveti düşük olanlar) saptanan (n=88) grupla saptanmayan olguların (n=109) ACTN3 R577X genotipi sıklıkları farklı olmadığı tespit edildi (p=0,788) (Tablo 4.6.1).

Tablo 4.6.1. Muhtemel sarkopeni olan ve olmayan gruplarda ACTN3 R577X genotipi dağılımı (p=0,788)

	RR	RX	XX	Toplam
Muhtemel sarkopeni grubu (n) (%)	26 (%30)	39 (%44)	23 (%26)	88 (%100)
Normal (n) (%)	35 (%32)	50 (%46)	24 (%22)	109
Toplam (n) (%)	61 (%31)	89 (%45)	47 (%24)	197

Tablo 4.6.2. Muhtemel sarkopeni olanlarla olmayanların karşılaştırılması

	Muhtemel sarkopeni olanlar (n=88)	Muhtemel sarkopeni olmayanlar (n=109)	P
Cinsiyet (E/K) (n)	12/76	34/75	0,004*
Malnütrisyon riski olanlar (n)	24	11	0,002*
Düşme öyküsü (n)	9	7	0,331
Yaş (yıl, ort±ss)	78,4±6,7	74,4±4,9	<0,0001*
Boy (cm, ort±ss)	152±6	159±8	<0,0001*
Kilo (kg, ort±ss)	67,8±12,1	75,3±12,8	<0,0001*
BMI (kg/m ² , ort±ss)	29,33±5,03	29,80±5,46	0,531
Baldır çapı (cm, ort±ss)	36,1±3,6	37,5±3,8	0,014*
TUG (san, ort±ss)	10,9±4,4	8,7±2,4	<0,0001*
OYH (san, ort±ss)	0,9±0,3	1,0±0,3	0,006*
SOKT (san, ort±ss)	13,5±5,1	10,3±2,0	<0,0001*
GYA skoru (ort±ss)	5,6±0,7	5,6±0,5	0,710
AGYA skoru (ort±ss)	6,5±2,1	7,4±1,2	<0,0001*
EQ-5D skoru (ort±ss)	7,8±2,1	6,8±1,7	0,032*
EQ-5D% (ort±ss)	69±17	68±17	0,843
MNA skorları (ort±ss)	12,1±1,8	13,2±1,1	<0,0001*
Hastalık sayısı(ort±ss)	1,3±1,3	1,1±1,0	0,465
Kullanılan ilaç sayısı (ort±ss)	5,2±2,5	4,8±2,6	0,367
Vücut suyu (% , ort±ss)	43,7±5,1	45,0±5,7	0,158
Kemik kütleleri (% , ort±ss)	2,17±0,26	2,43±0,35	<0,0001*

* İstatistiksel olarak anlamlı.

Muhtemel sarkopeni grubu, bu gruba girmeyen tüm olgularla karşılaştırıldığında; Tablo 4.6.2’de görüldüğü üzere muhtemel sarkopeni grubunda kadınlar ve malnütrisyon riski olanlar daha fazla idi. Yine bu grubun yaşları daha fazla, boyları daha kısa, kiloları ve baldır çapları daha azdır, TUG testi süreleri daha uzun, olağan yürüme hızları daha yavaş, sandalyeye otur-kalk testini tamamlama süreleri daha uzun, AGYA skorları daha uzun, EQ-5D skorları daha yüksek (yani genel yaşam kaliteleri daha kötü), MNA skorları daha düşük (malnütrisyon lehine), kemik kütleleri daha az bulundu.

Düşme sıklıkları, BMI’leri, GYA skorları, EQ-5D%, hastalık sayıları, kullanılan ilaç sayıları, vücut su oranları arasında muhtemel sarkopeni olanlar ve olmayanlar arasında fark tespit edilmedi.

Muhtemel sarkopeni grubu ile kas kuvveti ve kütlesi normal olan sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırmalı verileri Tablo 4.6.3. ve 4.6.4.’de sunulmuştur.

Tablo 4.6.3. Muhtemel sarkopeni grubu ile sağlıklı kontrol grubunun ACTN3 R577X genotipi dağılımı (p=0,942)

	RR	RX	XX	Toplam
Muhtemel sarkopeni grubu (n) (%)	26 (%30)	39 (%44)	23 (%26)	88 (%100)
Sağlıklı Kontrol (n) (%)	21 (%31)	30 (%45)	16 (%24)	67 (%100)

Muhtemel sarkopeni (el kavrama kuvveti düşük olanlar) grubunda RR, RX ve XX genotipleri sırasıyla %31, %45 ve %24 sıklığında bulundu, kas kuvveti ve kütlesi normal olan sağlıklı kontrol grubu ile (n=67) karşılaştırıldığında ACTN3 R577X genotipi sıklıkları arasında fark bulunmadı (p=0.942) (Tablo 4.6.3).

Tablo 4.6.4. Muhtemel sarkopeni grubu ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması

	Muhtemel sarkopeni (n=88)	Sağlıklı kontrol (n=67)	p
Cinsiyet (E/K) (n)	12/76	24/43	0,001*
Malnütrisyon riski olanlar (n)	24	7	0,012*
Düşme öyküsü (n)	9	3	0,185
Yaş (yıl, ort±ss)	78,4±6,7	74,6±5,2	<0,0001*
Boy (cm, ort±ss)	152±6	163±7	<0,0001*
Kilo (kg, ort±ss)	67,8±12,1	72,0±12,2	0,038*
BMI (kg/m ² , ort±ss)	29,33±5,03	26,94±3,25	0,001*
Baldır çapı (cm, ort±ss)	36,1±3,6	36,7±3,7	0,302
TUG (san, ort±ss)	10,9±4,4	8,5±2,7	<0,0001*
OYH (san, ort±ss)	0,9±0,3	1,07±0,2	0,005*
SOKT (san, ort±ss)	13,5±5,1	9,9±2,0	0,002*
GYA skoru (ort±ss)	5,6±0,7	5,7±0,4	0,243
AGYA skoru (ort±ss)	6,5±2,1	7,6±1,1	<0,0001*
EQ-5D skoru (ort±ss)	7,8±2,1	5,9±1,3	<0,0001*
EQ-5D% (ort±ss)	69±17	70±18	0,912
MNA skoru (ort±ss)	12,1±1,8	13,2±1,0	0,001*
Hastalık sayısı (ort±ss)	1,3±1,3	1,0±1,0	0,119
Kullanılan ilaç sayısı (ort±ss)	5,2±2,5	4,4±2,3	0,174
Vücut suyu (% , ort±ss)	43,7±5,1	47,0±5,2	0,001*
Kemik kütlesi (kg, ort±ss)	2.17±0.26	2.46±0.38	<0.0001*

* İstatistiksel olarak anlamlı.

Muhtemel sarkopeni grubu kas açısından sağlıklı olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; Tablo 4.6.4’de görüldüğü üzere muhtemel sarkopeni grubunda kadınlar ve malnütrisyon riski olanlar daha fazla idi. Yine bu grubun yaşları daha fazla, boyları daha kısa, kiloları daha az, BMI’leri daha düşük, baldır çapları daha az, TUG testi süreleri daha uzun, olağan yürüme hızları daha yavaş, sandalyeye otur-kalk testini tamamlama süreleri daha uzun, AGYA skorları daha uzun, EQ-5D skorları daha yüksek (yani genel yaşam kaliteleri daha kötü), MNA skorları daha düşük (malnütrisyon lehine), vücut su oranları daha az, kemik kütleleri daha az bulundu.

Düşme sıklıkları, GYA skorları, EQ-5D%'leri, hastalık sayıları, kullanılan ilaç sayıları arasında muhtemel sarkopeni grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark saptanmadı.

7- Konfirme sarkopeni (n=58) grubunda (el kavrama kuvveti düşük olmakla birlikte kas kütlesi de düşük bulunanlar) ACTN3 R577X genotipi dağılımına bakıldığında RR, RX ve XX genotipleri sırasıyla %26, %47 ve %27 sıklığında bulundu, konfirme sarkopeni saptanmayan (n=139) olgularla kıyaslandığında genotip sıklıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0.548) (Tablo 4.7.1).

Tablo 4.7.1. Konfirme sarkopeni olan ve olmayan gruplarda ACTN3 R577X genotipi dağılımı (p=0,548)

	RR	RX	XX	Toplam
Sarkopeni grubu (n)	15 (%26)	27 (%47)	16 (%27)	58 (%100)
Diğerleri (n)	46 (%33)	62 (%45)	32(%22)	139 (%100)

Konfirme sarkopeni olan (n=58) ve olmayan (n=139) grupların karşılaştırılması Tablo 4.7.2’de sunulmuştur.

Tablo 4.7.2. Konfirme sarkopeni olan ve olmayan grupların özelliklerinin karşılaştırılması

	Konfirme sarkopeni olanlar (n=58)	Konfirme sarkopeni olmayanlar (n=139)	p
Cinsiyet (E/K) (n)	6/52	40/99	0,005*
Malnütrisyon riski olanlar (n)	13	22	0,293
Düşme öyküsü (n)	7	9	0,190
Yaş (yıl, ort±ss)	78,5±6,7	75,3±5,6	0,001*
Boy (cm, ort±ss)	149±5	158±8	<0,0001*
Kilo (kg, ort±ss)	71,5±10,6	72,2±13,9	0,720
BMI (kg/m ² , ort±ss)	31,79±3,70	28,67±5,55	<0,0001*
Baldır çapı (cm, ort±ss)	37,2±3,4	36,7±3,9	0,458
TUG (san, ort±ss)	11,6±4,9	8,9±2,6	<0,0001*
OYH (san, ort±ss)	0,8±0,2	1,0±0,3	<0,0001*

SOKT (san, ort±ss)	12,8±4,2	11,4±4,0	0,155
GYA skoru (ort±ss)	5,5±0,8	5,6±0,5	0,187
AGYA skoru (ort±ss)	6,2±2,3	7,4±1,3	<0,0001*
EQ-5D skoru (ort±ss)	8,1±2,2	6,8±1,7	0,003*
EQ-5D% (ort±ss)	68±20	69±16	0,865
MNA skoru (ort±ss)	12,3±1,8	12,9±1,4	0,025*
Hastalık sayısı (ort±ss)	1,4±1,3	1,1±1,0	0,137
Kullanılan ilaç sayısı (ort±ss)	5,2±2,2	4,9±2,7	0,637
Vücut suyu (% , ort±ss)	41,7±3,6	45,5±5,7	<0,0001*
Kemik kütlesi (% , ort±ss)	2,18±0,23	2,38±0,36	<0,0001*

* İstatistiksel olarak anlamlı.

Konfirme sarkopeni (n=58) grubu, konfirme sarkopeni olmayan diğer olgularla (n=139) karşılaştırıldığında, konfirme sarkopeni grubunda kadınlar daha fazla, yaşları daha fazla, boyları daha kısa, BMI'leri daha yüksek, TUG süreleri daha uzun, olağan yürüme hızları daha yavaş, AGYA skorları daha kötü, EQ-5D skorları daha yüksek (yaşam kaliteleri daha kötü), malnütrisyon skorları daha düşük (malnütrisyon lehine), vücut suları ve kemik kütleleri daha az bulundu.

Buna karşılık malnütrisyon riski olanların sayısı, düşme öyküsü olanların sayısı, kiloları, baldır çapları, sandalyeye kalk-otur testini tamamlama süreleri, GYA skorları, EQ-5D% değerleri, hastalık sayıları, kullandıkları ilaç sayıları arasında ikik grup arasında fark saptanmadı.

Konfirme sarkopeni ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırmalı verileri Tablo 4.7.3. ve 4.7.4'te sunulmuştur.

Tablo 4.7.3. Konfirme sarkopeni grubu ile sağlıklı kontrol grubunun ACTN3 R577X genotipi dağılımı (p=0,774)

	RR	RX	XX	TOPLAM
Ciddi sarkopeni (n)	15 (%26)	27 (%47)	16 (%27)	58 (%100)
Kontrol (n)	21 (%31)	30 (%45)	16 (%24)	67 (%100)

Tablo 4.7.4. Konfirme sarkopeni ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması

	Konfirme sarkopeni (n=58)	Sağlıklı kontrol (n=67)	p
Cinsiyet (E/K) (n)	6/52	24/43	0,001*
Malnütrisyon riski olanlar (n)	13	22	0,082
Düşme öyküsü (n)	7	3	0,119
Yaş (yıl, ort±ss)	78,5±6,7	74,6±5,2	0,001*
Boy (cm, ort±ss)	149±5	163±7	<0,0001*
Kilo (kg, ort±ss)	71,5±10,6	72,0±12,2	0,806
BMI (kg/m ² , ort±ss)	31,79±3,70	26,94±3,25	<0,0001*
Baldır çapı (cm, ort±ss)	37,2±3,4	36,7±3,7	0,521
TUG (san, ort±ss)	11,6±4,9	8,5±2,7	<0,0001*
OYH (san, ort±ss)	0,8±0,2	1,7±02	<0,0001*
SOKT (san, ort±ss)	12,8±4,2	9,9±2,0	0,004*
GYA skoru (ort±ss)	5,5±0,8	5,7±0,4	0,107
AGYA skoru (ort±ss)	6,2±2,3	7,6±1,1	<0,0001*
EQ-5D skoru (ort±ss)	8,1±2,2	5,9±1,3	<0,0001*
EQ-5D% (ort±ss)	68±20	70±18	0,800
MNA skoru (ort±ss)	12,3±1,8	13,2±1,0	0,001*
Hastalık sayısı (ort±ss)	1,4±1,3	1,0±1,0	0,050*
Kullanılan ilaç sayısı (ort±ss)	5,2±2,2	4,4±2,3	0,207
Vücut suyu (% , ort±ss)	41,7±3,6	47,0±5,2	<0,0001*
Kemik kütlesi (% , ort±ss)	2,18±0,23	2,46±0,38	<0,0001*

* İstatistiksel olarak anlamlı.

Konfirme sarkopeni (n=58) grubunda (el kavrama kuvveti düşük olmakla birlikte kas kütlesi de düşük bulunanlar) ACTN3 R577X genotipi dağılımına bakıldığında RR, RX ve XX genotipleri sırasıyla %26, %47 ve %27 sıklığında bulundu, sağlıklı kontrol grubunda (n=67) ise (hem el kavrama kuvveti hem de kas kütlesi normal olanlar) RR, RX, XX genotipleri sırasıyla %31, %45, %24 sıklığında bulundu. Gruplar arasında genotip sıklıkları istatistiksel olarak fark tespit edilmedi (p= 0,548) (Tablo 4.7.3.).

Konfirme sarkopeni (n=58) grubu kas açısından sağlıklı kontrol grubu (n=67) ile karşılaştırıldığında, konfirme sarkopeni grubunda kadınların sayısı daha çok, yaşları daha yüksek, boyları daha kısa, BMI'leri daha fazla, TUG süreleri daha uzun, olağan yürüme hızları daha yavaş, sandalyeye kalk-otur testini tamamlama süreleri daha uzun, AGYA skorları daha kötü, EQ-5D skorları daha yüksek (yaşam kaliteleri daha kötü), malnütrisyon skorları daha düşük (malnütrisyon lehine), hastalık sayıları daha fazla, vücut suları ve kemik kütleleri daha az bulundu.

Buna karşılık malnütrisyon riski olanların sayısı, düşme öyküsü olanların sayısı, kiloları, baldır çapları, GYA skorları, EQ-5D% değerleri, kullandıkları ilaç sayıları arasında fark saptanmadı.

8- Konfirme sarkopeni olan olgulardan TUG veya SOKT sürelerinin uzun, OYH'larının yavaş bulunduğu 38 olguya ciddi sarkopeni tanısı kondu. Ciddi sarkopeni grubunda (n=38) RR, RX, XX genotipleri sıklıkları sırasıyla %29, %47 ve %24 olup, ciddi sarkopeni saptanmayan (n=159) olgularla kıyaslandığında ACTN3 R577X genotipi sıklıkları arasında fark bulunmadı (p=0,506) (Tablo 4.8.1.).

Tablo 4.8.1. Ciddi sarkopeni olan ve olmayan gruplarda ACTN3 R577X genotipi dağılımı (p=0,506)

	RR	RX	XX	TOPLAM
Ciddi sarkopeni (n) (%)	11 (%29)	18 (%47)	9 (%24)	38 (%100)
Diğer (n) (%)	51 (%32)	71 (%45)	37 (%23)	159 (%100)

Tablo 4.8.2. Ciddi sarkopeni olan ve olmayan grupların özelliklerinin karşılaştırılması

	Ciddi sarkopeni olanlar (n=38)	Ciddi sarkopeni olmayanlar (n=159)	P
Cinsiyet (E/K) (n)	6/32	40/119	0,220
Malnütrisyon riski olanlar (n)	6	29	0,590
Düşme öyküsü (n)	5	11	0,206
Yaş (yıl, ort±ss)	76,9±6,1	76,0±6,1	0,429
Boy (cm, ort±ss)	150±4	157±8	<0,0001*
Kilo (kg, ort±ss)	71,6±9,3	72,1±13,8	0,857
BMI (kg/m ² , ort±ss)	31,69±3,26	29,09±5,53	<0,006*
Baldır çapı (cm, ort±ss)	36,9±3,3	36,8±3,8	0,965
GYA skoru (ort±ss)	5,6±0,5	5,6±0,6	0,443
AGYA skoru (ort±ss)	6,6±2,2	7,1±1,6	0,120
EQ-5D skoru (ort±ss)	7,7±2,3	7,1±1,8	0,205
EQ-5D% (ort±ss)	64±18	71±16	0,123
MNA skoru (ort±ss)	12,6±1,6	12,8±1,6	0,552
Hastalık sayısı (ort±ss)	1,5±1,3	1,1±1,1	0,092
Kullanılan ilaç sayısı (ort±ss)	5,7±2,2	4,8±2,7	0,114
Vücut suyu (% , ort±ss)	41,5±4,0	45,2±5,6	0,009*
Kemik kütlesi (kg, ort±ss)	2,18±0,23	2,35±0,35	<0,0001*

* İstatistiksel olarak anlamlı.

Ciddi sarkopeni saptanan (n=38) olgular, ciddi sarkopeni saptanmayan diğer olgularla (n=159) karşılaştırıldığında (Tablo 4.8.2.) boyları daha kısa, BMI'leri daha yüksek, vücut su oranları ve kemik kütleleri daha az idi. Buna karşılık cinsiyet, malnütrisyon riski olan olgu sayısı, düşme öyküsü olan olgu sayısı, yaş, kilo, baldır çapları, GYA ve AGYA skorları, EQ-5D skorları ve EQ-5D% değerleri, MNA skorları, hastalık sayıları, kullandıkları ilaç sayıları açısından aralarında fark saptanmadı.

Ciddi sarkopeni grubu (n=38) ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırmalı verileri Tablo 4.8.3. ve 4.8.4.'de sunulmuştur.

Tablo 4.8.3. Ciddi sarkopeni grubu ile sağlıklı kontrol grubunun ACTN3 R577X genotipi dağılımı (p=0,960)

	RR	RX	XX	TOPLAM
Ciddi sarkopeni (n) (%)	11 (%29)	18 (%47)	9 (%24)	38
Sağlıklı Kontrol (n) (%)	21 (%31)	30 (%45)	16 (%24)	67

Ciddi sarkopeni grubunda (n=38) RR, RX, XX genotipleri sıklıkları sırasıyla %29, %47 ve %24 olup, kas kuvveti ve kütlesi açısından sağlıklı olan sağlıklı kontrol grubu (n=67) ile kıyaslandığında ACTN3 R577X genotipi sıklıkları arasında fark bulunmadı (p=0,960) (Tablo 4.8.3.).

Tablo 4.8.4. Ciddi sarkopeni ile sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması

	Ciddi sarkopeni (n=38)	Sağlıklı kontrol (n=67)	p
Cinsiyet (E/K) (n)	6/32	24/43	0,029*
Malnütrisyon riski olanlar (n)	6	7	0,523
Düşme öyküsü (n)	5	3	0,107
Yaş (yıl, ort±ss)	76,9±6,1	74,6±5,2	0,047*
Boy (cm, ort±ss)	150±4	163±7	<0,0001*
Kilo (kg, ort±ss)	71,6±9,3	72,0±12,2	0,884
BMI (kg/m ² , ort±ss)	31,69±3,26	29,94±3,25	<0,0001*
Baldır çapı (cm, ort±ss)	36,9±3,3	36,7±3,7	0,854
GYA skoru (ort±ss)	5,6±0,5	5,7±0,4	0,755
AGYA skoru (ort±ss)	6,6±2,2	7,6±1,1	0,006*
EQ-5D skoru (ort±ss)	7,7±2,3	5,9±1,3	0,002*
EQ-5D% (ort±ss)	64±18	70±18	0,309
MNA skoru (ort±ss)	12,6±1,6	13,2±1,0	0,019*
Hastalık sayısı (ort±ss)	1,5±1,3	1,0±1,0	0,044*
Kullanılan ilaç sayısı (ort±ss)	5,7±2,2	4,4±2,3	0,049*
Vücut suyu (% , ort±ss)	41,5±4,0	47,0±5,2	<0,0001*
Kemik kütlesi (% , ort±ss)	2,18±0,23	2,46±0,38	<0,0001*

* İstatistiksel olarak anlamlı.

Ciddi sarkopeni grubu kas kuvveti ve kütlesi açısından sağlıklı kontrol grubu (n=67) ile kıyaslandığında (Tablo 4.8.4.); ciddi sarkopeni grubunda kadınlar daha fazla, yaşları daha fazla, boyları daha kısa, BMI'leri daha yüksek, AGYA skorları daha düşük, EQ-5D skorları daha yüksek (yaşam kaliteleri daha kötü), MNA skorları daha düşük (malnütrisyon lehine), hastalık sayıları daha fazla, kullandıkları ilaç sayıları daha fazla, vücut su oranları ve kemik kütleleri daha az idi. Buna karşılık malnütrisyon riski olan olgu sayısı, düşme öyküsü olan olgu sayısı, kilo, baldır çapları, GYA skorları, EQ-5D% değerleri açısından iki grup arasında fark saptanmadı.

9- Kas kütlesi (SMMI) düşüklüğü ile ACTN3 R577X genotipi arasında bir ilişkinin varlığını araştırmak amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Bağımlı değişken olarak SMMI'ye göre belirlenen kas kütlesi düşüklüğü alındı. Bağımsız değişkenler olarak kategorik olan ACTN3 R577X genotipi ve cinsiyet ile yaş, malnütrisyon risk varlığı, MNA skoru, BMI, baldır çapı, GYA, AGYA, EQ5D, EQ5D%, kullanılan ilaç sayısı, hastalık sayısı alındı. Kas kütlesi düşüklüğü ile sadece BMI arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki tespit edildi (Beta=0,477; OR=1,611; %95 GA=1.225-2.119, p=0,001). BMI yüksekliği ile kas kütlesi düşüklüğü riski artıyordu. Buna karşılık kas kütlesi ile ACTN3 R577X genotipi ve denkleme alınan diğer değişkenlerin hiçbirisi arasında regresyon modelini açıklayacak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.9.1).

Tablo 4.9.1. Kas kütlesi ile ACTN3 R577X genotipi ilişkisini araştırmak amacıyla yapılan lojistik regresyon analizi modeli

		Variables in the Equation					95% CI.for OR	
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	
								Lower Upper
Step 1 ^a	Genotip			1.438	2	.487		
	Genotip(1)	1.456	1.256	1.343	1	.247	4.288	.366 50.299
	Genotip(2)	.520	1.172	.197	1	.657	1.682	.169 16.719
	Yaş	.098	.086	1.289	1	.256	1.103	.931 1.306
	Cinsiyet	.562	1.078	.272	1	.602	1.755	.212 14.510
	MNA	-.299	.397	.568	1	.451	.742	.341 1.614
	BMI	.477	.140	11.648	1	.001	1.611	1.225 2.119
	GYA	-.509	1.102	.213	1	.644	.601	.069 5.214
	EGYA	-.041	.512	.007	1	.936	.959	.351 2.619
	EQ5D	.381	.323	1.391	1	.238	1.464	.777 2.757
	EQ5Dyuzde	.027	.034	.645	1	.422	1.028	.961 1.099
	İlaç_sayısı	.167	.188	.790	1	.374	1.182	.817 1.710
	HastalıkSayısı	.115	.437	.070	1	.792	1.122	.477 2.641
	Constant	-20.37	12.79	2.536	1	.111	.000	

a. Variable(s) entered on step 1: Genotip, Yaş, Cinsiyet, MNA, VKİ, Günlük Yaşam Aktivitesi, EGYA, Genel Yaşam Kalitesi, EQ5D%, İlaç sayısı, Hastalık sayısı.

10- Muhtemel sarkopeni varlığı ile ACTN3 R577X genotipi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Bağımlı değişken olarak kategorik olarak belirlenen muhtemel sarkopeni alındı. Bağımsız değişkenler olarak kategorik olan ACTN3 R577X genotipi ve cinsiyet ile yaş, malnütrisyon risk varlığı, MNA skoru, BMI, baldır çapı, GYA, AGYA, EQ5D, EQ5D%, kullanılan ilaç sayısı, hastalık sayısı alındı. Konfirme sarkopeni ile ACTN3 R577X genotipi ve denkleme alınan diğer değişkenlerin hiçbirisi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.10.1.).

Tablo 4.10.1. Muhtemel sarkopeni varlığı ile ACTN3 R577X genotipi ilişkisini araştırmak amacıyla yapılan lojistik regresyon analizi modeli

		Variables in the Equation					95% CI. for OR	
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	Lower Upper
Step 1 ^a	Genotip			.301	2	.860		
	Genotip(1)	.355	.847	.175	1	.675	1.426	.271 7.497
	Genotip(2)	.388	.728	.284	1	.594	1.474	.354 6.139
	Yaş	.027	.055	.237	1	.626	1.027	.922 1.144
	Cinsiyet	.244	.772	.100	1	.752	1.277	.281 5.801
	MNA	-.342	.239	2.057	1	.151	.710	.445 1.134
	BMI	-.053	.063	.702	1	.402	.948	.838 1.074
	GYA	.297	.555	.287	1	.592	1.346	.453 3.997
	EGYA	-.339	.278	1.486	1	.223	.713	.413 1.229
	EQ5D	.083	.230	.131	1	.717	1.087	.693 1.705
	EQ5D%	.026	.022	1.335	1	.248	1.026	.982 1.073
	İlaç sayısı	.177	.152	1.354	1	.245	1.194	.886 1.609
	Hastalık sayısı	-.093	.283	.107	1	.744	.912	.523 1.588
	Constant	1.266	7.864	.026	1	.872	3.548	

a. Variable(s) entered on step 1: Genotip, Yaş, Cinsiyet, MNA, VKİ, Günlük Yaşam Aktivitesi, EGYA, Genel Yaşam Kalitesi, EQ5D%, İlaç sayısı, Hastalık sayısı.

11- Konfirme sarkopeni varlığı ile ACTN3 R577X genotipi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Bağımlı değişken olarak kategorik olarak belirlenen konfirme sarkopeni alındı. Bağımsız değişkenler olarak kategorik olan ACTN3 R577X genotipi ve cinsiyet ile yaş, malnütrisyon, MNA skoru, GYA, AGYA, EQ5D, EQ5D%, kullanılan ilaç sayısı, hastalık sayısı alındı. Konfirme sarkopeni ile ACTN3 R577X genotipi ve denkleme alınan diğer değişkenlerin hiçbirisi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.11.1.).

Tablo 4.11.1. Konfirme sarkopeni varlığı ile ACTN3 R577X genotipi ilişkisini araştırmak amacıyla yapılan lojistik regresyon analizi modeli

		Variables in the Equation					95% CI. for OR	
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	Lower Upper
Step 1 ^a	Genotip			1.965	2	.374		
	Genotip(1)	.966	.931	1.076	1	.300	2.627	.424 16.284
	Genotip(2)	1.143	.825	1.917	1	.166	3.135	.622 15.802
	Yaş	.070	.061	1.310	1	.252	1.072	.952 1.208
	Cinsiyet	-.036	.834	.002	1	.966	.965	.188 4.948
	MNA	-.116	.236	.242	1	.622	.890	.561 1.413
	BMI	.126	.065	3.808	1	.051	1.134	.999 1.288
	GYA	.693	.603	1.318	1	.251	1.999	.613 6.519
	EGYA	-.345	.283	1.485	1	.223	.708	.407 1.233
	EQ5D	.007	.248	.001	1	.978	1.007	.619 1.637
	EQ5D%	.011	.023	.216	1	.642	1.011	.967 1.056
	İlaç sayısı	.140	.161	.756	1	.385	1.150	.839 1.576
	Hastalık sayısı	.155	.290	.283	1	.594	1.167	.661 2.062
	Constant	12.15	8.349	2.120	1	.145	.000	

a. Variable(s) entered on step 1: Genotip, Yaş, Cinsiyet, MNA, VKİ, Günlük Yaşam Aktivitesi, EGYA, Genel Yaşam Kalitesi, EQ5D%, İlaç sayısı, Hastalık sayısı.

12- Ciddi sarkopeni varlığı ile ACTN3 R577X genotipi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla lojistik regresyon analizi yapıldı. Bağımlı değişken olarak kategorik olarak belirlenen ciddi sarkopeni alındı. Bağımsız değişkenler olarak kategorik olan ACTN3 R577X genotipi ve cinsiyet ile yaş, malnütrisyon (MNA skoru), GYA, AGYA, EQ5D, EQ5D%, kullanılan ilaç sayısı, hastalık sayısı alındı. Konfirme sarkopeni ile ACTN3 R577X genotipi ve denkleme alınan diğer değişkenlerin hiçbirisi arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 4.12.1.).

Tablo 4.12.1. Ciddi sarkopeni varlığı ile ACTN3 R577X genotipi ilişkisini araştırmak amacıyla yapılan lojistik regresyon analizi modeli

		Variables in the Equation					95% CI. for OR	
		B	S.E.	Wald	df	Sig.	OR	Lower Upper
Step 1 ^a	Genotip			.949	2	.622		
	Genotip(1)	.366	.880	.173	1	.678	1.442	.257 8.098
	Genotip(2)	.733	.769	.910	1	.340	2.082	.461 9.399
	Yaş	.051	.059	.737	1	.391	1.052	.937 1.181
	Cinsiyet	-.256	.831	.095	1	.758	.774	.152 3.946
	MNA	-.024	.220	.012	1	.914	.976	.635 1.502
	BMI	.125	.067	3.476	1	.062	1.133	.994 1.291
	GYA	.474	.577	.674	1	.412	1.606	.518 4.979
	EGYA	-.132	.243	.294	1	.588	.877	.545 1.411
	EQ5D	-.088	.234	.141	1	.707	.916	.578 1.449
	EQ5D%	-.020	.021	.904	1	.342	.981	.942 1.021
	İlaç sayısı	.137	.154	.790	1	.374	1.147	.848 1.551
	Hastalık sayısı	.204	.269	.573	1	.449	1.226	.723 2.079
	Constant	9.170	7.997	1.315	1	.252	.000	

a. Variable(s) entered on step 1: Genotip, Yaş, Cinsiyet, MNA, VKİ, Günlük Yaşam Aktivitesi, EGYA, Genel Yaşam Kalitesi, EQ5D%, İlaç sayısı, Hastalık sayısı.

13. Olgularda kas kütlesi ile BMI arasında anlamlı negatif bir korelasyon saptandı ($r=-0,639$, $p<0.0001$). Kas kütlesi ile GYA ve EGYA skorları arasında anlamlı ve pozitif; TUG ve OYH arasında da anlamlı negatif korelasyon saptandı ise de ihmal edilebilir düzeylerde idi ($r<0.35$). Kas kütlesi ile yaş arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p=0.433$).

BMI ile yaş arasında anlamlı, ancak ihmal edilebilir negatif bir korelasyon saptandı ($r=-0.157$, $p=0.027$); benzer şekilde BMI ile GYA, EQ5D, MNA skorları arasındaki anlamlı korelasyonlar da ihmal edilebilir düzeylerdeydi ($r<0.35$). Parametreler arasındaki korelasyonlar Tablo 4.13.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.13.1. Çalışma grubunda parametreler arasında korelasyonlar

	Yaş	BMI	GYA	AGYA	EQ5D	EQ5D%	MNA	TUG	OYH	SOKT
SMMI										
r	-0,05	-0,639	0,221	0,239	-0,465	0,053	0,002	-0,299	0,257	-0,055
p	0,433	<0,0001*	0,002*	0,001*	<0,0001*	0,662	0,980	<0,0001*	0,001*	0,627
Yaş										
r		-0,157	-0,151	-0,392	0,290	0,097	-0,265	0,468	-0,318	0,282
p		0,027*	0,040*	<0,0001*	0,006*	0,424	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	0,011*
BMI										
r			-0,171	-0,034	0,246	-0,015	0,204	0,118	-0,051	0,049
p			0,020*	0,650	0,021*	0,901	0,006*	0,106	0,495	0,661
GYA										
r				0,328	-0,293	0,205	0,123	-0,240	0,245	-0,034
p				<0,0001*	0,006*	0,089	0,108	0,001*	0,001*	0,769
AGYA										
r					-0,621	0,092	0,340	-0,577	0,414	-0,350
p					<0,0001*	0,447	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*	0,002*
EQ5D										
r						-0,429	-0,236	0,506	-0,390	0,424
p						<0,0001*	0,030*	<0,0001*	<0,0001*	<0,0001*
EQ5D%										
r							0,102	-0,110	0,053	-0,085
p							0,409	0,370	0,666	0,525
MNA										
r								-0,233	0,177	-0,115
p								0,002*	0,022*	0,318
TUG										
r									-0,579	0,664
p									<0,0001*	<0,0001*
OYH										
r										-0,515
p										<0,0001*

* Anlamlı; r= Pearson korelasyon katsayısı

5. TARTIŞMA

Yaşın ilerlemesi ile ortaya çıkan kas kuvveti ve kas kütlesindeki kayıplar yaşlı bireyin sağlık durumunu ve hayat kalitesini doğrudan etkilemektedir. Sarkopeni olarak da ifade edilen bu bozukluğun önlenmesi ve olduğunca erken dönemde tedavisi için çalışılması geriatrik yaklaşımın temel ilkelerindendir. Bu yaklaşımla düşmeler, bunlarla ilişkili kırıklara karşı tedbirler alınır, başta kalp ve solunum sistemi olmak üzere ciddi hastalıklar, kognitif bozukluklar gibi ciddi sağlık sorunları ile daha iyi baş edilir, günlük yaşam aktivitelerindeki yetersizlik ve bağımsızlığın kaybedilmesi, sürekli bakım ihtiyacı ile ölümle sonlanacak sürecin önlenmesi veya geciktirilmesi amaçlanır. Riskli hastaların erkenden tespit edilmesi klinik uygulama için çok önemli ve yararlı bir hedeftir. Kas kütlesinin genetik belirleyicileri, kas kaybının moleküler mekanizmalarını etkileyen faktörlerden birisidir. Bu çalışmada ACTN3 R577X genotipinin yaşlılarımızdaki kas kütlesi ve sarkopeni ile ilişkisini araştırdık.

Toplum içinde yaşayan, bağımsız ve fiziksel olarak aktif yaşlılardan oluşan çalışma grubumuzda (n=197) ACTN3 RR genotipi %31 (61 olgu), RX genotipi %45 (89 olgu), XX genotipi %24 (47 olgu) sıklığında bulundu. Çalışma grubu içinde yer alan, kas kuvveti ve kas kütlesi normal bulunan, 67 olgudan oluşan kas açısından sağlıklı kontrol grubunda da benzer şekilde RR genotipi %31 (21 olgu), RX genotipi %45 (30 olgu), XX genotipi %24 (16 olgu) sıklığında bulundu. Kas kütlesi düşük olan grup ile normal olan grup arasında ACTN3 R577X genotipleri sıklığı arasında bir fark saptanmadı. EWSGOP2 kriterlerine göre muhtemel sarkopeni, konfirme sarkopeni ve ciddi sarkopeni saptanan gruplarda da sağlıklı kontrol gruplarına göre ACTN3 R577X genotipleri sıklıkları istatistiksel olarak farklı olmadığı tespit edildi.

Değişik ülkelerden yapılan çalışmalardaki sağlıklı kontrol gruplarında saptanan ACTN3 R577X genotipi sıklıkları Tablo 5.1’de gösterilmiştir. Kas kuvveti ve kütlesi normal olan sağlıklı kontrol grubumuzda RX genotipi sıklığı dünya örnekleri ile benzerdir. Öte yandan Türkiye’den bildirilen çalışmada RX genotipi diğer bildirilere göre çok yüksek bir sıklıkta görülmektedir. RR ve XX sıklıkları ise yayınlarda heterojen dağılmaktadır.

Tablo 5.1. Değişik Çalışmalarda Sağlıklı Kontrol Gruplarında ACTN3 R577X Genotipi Sıklığı

	Ülke	n	RR (%)	RX (%)	XX(%)
Sandoval-García ve ark. [79]	Meksika	85	18	46	36
Kikuchi ver ark. [80]	Japonya	333	27	45	28
Ahmetov ve ark. [81]	Rusya	1301	36,8	48,7	14,5
Vincent ve ark. [82]	Belçika	90	31	44	24
Santiago ve ark. [83]	Brezilya	123	28,5	53,7	17,8
Gunel ve ark. [77]	Türkiye	37	2,7	86,4	10,8
Mevcut çalışmamız	Türkiye	67	31	45	24

Yaşlı Güney Koreli bir popülasyonda yapılan ve 2017 yılında yayınlanan bir çalışmada, ACTN3 genotipi ile sarkopeni ve osteoporoza eğilim arasındaki ilişki araştırılmıştır [10]. Bu çalışmada 62 erkek, 270 kadından oluşan ve ortalama $73,7 \pm 6,6$ yaşındaki bir grup dahil edilmiş ve bizim çalışmamıza benzer şekilde hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, kronik böbrek yetersizliği, bronşiyal astım, romatoid artrit, glukokortikoid ve tiroid hormonu gibi ilaçların kullanımı dışlama kriterleri olarak belirlenmiştir. Sarkopeni için kas kütlelerinin belirlenmesinde DXA; SMI hesaplanmasında (ASM/h^2) formülü kullanılmıştır. Sarkopeni tanısında AWGS (the Asian Working Group for Sarcopenia) kriterleri temel alınmıştır. İkili lojistik regresyon analizi yapılmış; ACTN3 XX homozigot olanlarda, RR olanlara (referans grup, OR=1) kıyasla anlamlı düzeyde artmış sarkopeni (OR=2,056; %95 GA=1,024–4,127; p=0,043) ve osteoporoz (OR=2,794; %95 GA=1,208–5,461; p=0,016) riski olduğu gösterilmiştir. Sarkopenik grupta XX homozigot olanlarda yaş, cinsiyet, vücut yağı ve serum vitamin D düzeylerine göre düzeltme yapıldıktan sonra da anlamlılığını sürdürmüştür (OR=2,237; %95 GA=1,044–4,836; p=0,038). Buna karşılık, osteoporoz grubunda eş değişkenlere göre düzeltmeden sonra XX homozigot olanlarda anlamlılığını kaybetmiştir (OR=2,682; %95 GA=0,960–7,942; p=0,075). ACTN3 XX genotipi taşıyıcılığının burada sarkopeni için tahmini rölatif riskteki artışı göstermesi önemli ve teyit edilmesi gereken bir bulgudur.

Çalışmamızda sarkopeni ile ACTN3 R577X arasında bir ilişki gösteremedik. Çalışmamızda kas kütlelerini belirlemede BIA (biyoimpedans analizi) yöntemini kullandık. BIA; DXA, manyetik rezonans, ultrasonografi gibi yöntemler kullanılamadığında veya birinci basamakta hızlı değerlendirme gereken durumlarda kolay ulaşılabilir, nispeten ucuz bir değerlendirme yöntemidir ve günlük kullanımda yaygın olarak tercih edilmektedir [84]. Sarkopeniyi değerlendirmede EWGSOP kriterlerini ve toplumumuz için daha uygun olduğunu gösterdiğimiz kas kuvveti eşik değerlerini ve boy uzunluğuna göre değil BMI'ye göre düzeltilmiş SMI'yı kullandık.

Güney Kore'den 68 yaşlı kadında ($67,38 \pm 3,68$ yaş) yapılan çalışmada, ACTN3 genotipi ile fiziksel zindelik arasında bir ilişki bulunmamıştır. Bu çalışmada fiziksel zindelik değerlendirilirken kas kuvveti, endürans, fleksibilite, denge, TUG, SOKT ve VO2max bakılmıştır; çalışmada DXA ile alt ve üst ekstremita kas kütlesi, vücut yağı kütlesi ve yüzdesi ölçülmüş, ancak sarkopeni değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte alt ve üst ekstremita kas kütlesi, total vücut kas kütlesi ve genotipler arasında fark görülmemiştir [85].

İspanya'da yapılan ve 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada, 22 erkek, 59 kadından oluşan ve yaş ortalaması $82,8 \pm 4,8$ yıl olan bir grup yaşlı alınmış, ACTN3 R577X polimorfizminin el kavrama kuvveti, sandalyeye otur-kalk testi, Barthel günlük yaşam aktiviteleri indeksi, kemik mineral yoğunluğuna etkisi incelenmiş olup ACTN3 R577X polimorfizminin yaşlılarda kas fenotipine anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir [86]. Benzer şekilde İngiltere'de 60-70 yaşları arasında 100 erkek ile yapılan bir çalışmada ise, ACTN3 R577X polimorfizminin fiziksel performansa etkisi araştırılmış ve aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [87]. İspanya'da yapılan başka bir çalışmada, 90-97 yaşları arasında 33 kadın, 8 erkek yaşlı dahil edilmiş ve ACTN3 R577X polimorfizminin iskelet kası fenotipi ile ilişkisini incelenmiştir. ACTN3 R577X polimorfizminin kas fenotip özellikleri üzerinde bir etkisinin olmadığı saptanmıştır [88].

“Baltimore Longitudinal Yaşlanma Çalışması” kohortundaki kadınlarda, XX genotipi taşıyanlarda hem total vücut hem de alt ekstremita yağsız vücut kütlelerinin RR ve RX grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür [89]. Birleşik Krallık'tan iki büyük kohortun verilerinde (“Kuzey İskoçya Osteoporoz Çalışması” ($n = 1245$) ve “Aberdeen

Prospektif Osteoporoz Tarama Çalışması” (n = 2918)) beyaz yaşlı kadınlarda düşme riski üzerine ACTN3 genotipini etkisi incelenmiştir. En az bir X alleli olan grupta R allel taşıyıcılarına göre daha fazla düşme riski olduğu ortaya konmuştur. Bu durum düşme ile ilgili bir genetik risk faktörünün gösterilmesi açısından da önemlidir [90]. Portekiz’den yaşlılığın erken dönemlerindeki 60 kadında yapılan çalışmada da benzer şekilde XX taşıyıcılarında RR ve RX grubuna göre bir yıl içinde düşme prevalansı daha yüksek (%42’ye %21) bulunmuştur. Bu çalışmada ACTN3 genotipi ile BMI ve el kavrama kuvveti, sandalyeye otur-kalk testi gibi kas fonksiyonları arasında bir ilişki gösterilememiştir [91].

Teng Ma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya, %57,8’i kadın, %42,2’si erkek, 70-87 yaş arası 1463 Çinli yaşlı dahil edilmiş; ACTN3 R577X polimorfizminin fiziksel performans ve kırılabilirlikle ilişkisi incelenmiştir. ACTN3 R557X polimorfizminin XX, RX ve RR genotipleri sırasıyla %17,1, %46,9 ve %36 olarak tespit edilmiştir. Çalışmada cinsiyet ile 70-79 ve 80-87 yaş aralığını ayrı ayrı değerlendirilmiştir. ACTN3 R577X polimorfizminin, fiziksel performansta yaşa ve cinsiyete bağlı bir azalma ve kırılabilirlikte artış ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [92].

Delmonico ve arkadaşlarının 5 yıllık bir süre boyunca 3000’den fazla fonksiyonelliği korunmuş fit yaşlı üzerinde gerçekleştirdikleri gözlemsel çalışmada, erkeklerde 400 metrelik yürüme mesafesini tamamlama süresi XX homozigotlarında RR genotiplerine göre anlamlı derecede daha uzun bulunmuştur. Bununla birlikte XX homozigotları ile RX genotipleri arasındaki anlamlı fark tespit edilmedi. Yani ACTN3 RR yaşlı erkekler, XX ve RX yaşlılardan daha hızlıydı ve mesafeyi daha kısa sürede tamamlamaktaydılar. Kadınlarda ise RR genotiplerinin, XX genotiplerinden yaklaşık %35 daha düşük kalıcı alt ekstremite kas kuvveti yetersizliği (400 metreyi zor yürümek veya dinlenmeden 10 basamak tırmanmak olarak tanımlanmıştır) izlenmiştir. İlginç bir şekilde genotipler arasında diğer kas ve performans fenotipleri açısından anlamlı bir fark gözlenmedi [93]. Kikuchi ve arkadaşları Japon yaşlılarda benzer bir işlev kaybı bildirmişlerdir. Çalışmaya katılan yaşlılarda, sandalyeye otur-kalk testinde XX genotipleri RR ve RX genotiplerine kıyasla önemli ölçüde daha düşük puan aldıkları gözlemlenmiştir [80].

Bazı çalışmalarda X alleli varlığının kas kuvveti ve fiziksel fonksiyonların bozulması için predispozisyon oluşturduğu öne sürülmektedir. Yaşlı Japon kadınlarında XX homozigot taşıyanların RR veya RX grubuna göre baldır kası kesitsel alanının 4,5 cm² daha düşük olduğu bildirilmiştir. Ayrıca ACTN3 R577X polimorfizminin yaşlı Japon kadınlarında kas kütlesini etkilediği belirtilmiştir [94].

Cho, Teng Ma, Kikuchi ve Zempo'nun Asya popülasyonu üzerinde yaptıkları 4 kesitsel çalışmada, ACTN3 R577X polimorfizmi ile iskelet kas kütlesi, kas kuvveti ve fiziksel performans arasında anlamlı ilişki bulduklarını bildirmişlerdir [10, 80, 92, 94]. Öte yandan Garatachea, McCauley, Bustamante-Ara, ve Frattini'nin Avrupa popülasyonu üzerinde yaptıkları 4 kesitsel çalışmada ise ACTN3 R577X polimorfizmi ve fiziksel performans arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [86-88, 91]. Bizim geriatric yaş grubundaki Türk popülasyonu üzerinde yaptığımız çalışmamızda da Avrupa popülasyonu üzerinde yapılan çalışmalara benzer sonuçlar elde ettik.

ACTN3 geni özellikle 2003'ten sonra spor bilimlerinin çok dikkatini çekmiş ve yayınlarda yer almaya başlamıştır [95]. Bu gen sarkomerik Z çizgilerinde yerleşmiş olan yapısal proteinleri kodlar [96]. DNA zincirinde 1747.sıradaki mononükleotid değişimi ile kodon 577'de "stop kodon" oluşmakta (R577X) ve kısa bir protein üretilmektedir. Proteinin üretilen bu kısa formu herhangi bir hastalığa yol açmamaktadır [97]. Dünya çapında tahmini 1,5 milyar insanda bu mutant genotipin bulunduğu düşünülmektedir [98].

İspanya'da 2008 yılında yapılan bir çalışmada, 50 profesyonel bisikletçi, 39 elit kürekçi ve 52 olimpik koşucu ile 123 sedanter bireyin ACTN3 R577X ve diğer bazı genlerin (PPARGC1A, ACE ID, Gly482Ser, CKMM 985bp/1170bp, GDF8 (myostatin) K153R, AMPD1 C34T) frekansları karşılaştırılmıştır. Gruplar arası ACTN3 R577X geni frekans dağılımında herhangi bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir [99]. Döring ve arkadaşlarının Kuzey Amerika, Finlandiya ve Almanya'dan 316 elit erkek endürans sporcusu (kros kayağı, triatlon, bisiklet, koşu ve kürek çekme) ile 304 sedanter bireyi kontrol grubu olarak dahil ettiği çalışmada, ACTN3 R577X polimorfizmi araştırılmıştır. ACTN3 R577X homozigot genotipinin prevalansı, endürans sporcuları ve kontrol grubunda benzerdi (sırasıyla %20 ve %17,5). ACTN3 R577X varyantı ile elit dayanıklılık performansı arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmemiştir [100].

Ülkemizden bildirilen bir çalışmada 37 elit atlet ile aynı yaşlarda (21 ± 3 yıl) ve düzenli fiziksel aktivite yapmayan 37 olgu kontrol grubunu oluşturmaktadır. Burada elit atletlerde allel sıklıklarına bakıldığında XX sıklığının arttığı görülmüştür (RR %10,8, RX %54, XX %35,1) [77]. Ülkemizde rüzgar sörfü yapan sporcularda yapılan çalışmada, 8 sporcunun 7'sinin x alleli taşıdığı (2'si homozigot) bildirilmiştir [101].

Ülkemizde futbolcular üzerinde yapılan bir çalışmada da 25 kişilik grupta RR %44, RX %36, XX %20 olguda bulunmuştur [102]. Yazarlar kendi gruplarında olduğu gibi değişik ülkelerden bildirilen yazılarda da sporcularda R allellerinin daha sık olduğunu vurgulamışlardır. Nitekim Brezilya'da futbolcularda yapılan bir çalışmada RR ve RX %48,3 ve %36,7 sıklığında iken kontrol grubunda (n=123 ve sedanter yaşayan bir grup) RR ve RX %28,5 ve %53,7 bulunmuştur [83]. İspanya kökenli bir araştırmada da 37 profesyonel sporcuda RR %41, 13 RX %35, XX %24 sıklığında bulunmuştur [103].

Futbolcularda R allelinin sık bulunduğu vurgulanan Ulucan ve arkadaşlarının çalışmasında, genin “wild-type” allelinin R olduğu [102], sarkomerlerin hızlı kasılması ve daha güçlü kas kasılması ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir; buna karşılık X alleli daha çok endürans alleli olarak görülmektedir, tip II kas liflerinin gelişimini sağlamaktadır [104].

Pimenta ve arkadaşlarının yaptığı İspanyol kökenli çalışmada, sporcularda aşırı egzersiz sonucunda ortaya çıkan testosteron ve kortizol cevapları ile kas hasarı (CK ve α -actin düzeyi) ve inflamatuvar cevap (IL-6) araştırılmıştır. XX alleli taşıyan atletlerde aşırı egzersizden sonra CK, α -aktin ve kortizol cevaplarının RR ve RX taşıyıcılarına göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Yazarlar XX taşıyıcılarının, RR ve RX taşıyanlara göre aşırı egzersizde kas hasarına daha eğilimli olduklarını ve daha belirgin bir katabolik durumu gösteren metabolik, hormonal ve immün cevap verdiklerini öne sürmüşlerdir [103].

ACTN3 “knockout” farelerde yapılan çalışmalardan hareketle, XX genotipinin metabolik yollarda kayma ve aerobik performansın artması şeklinde bir etkiye yol açtığı öne sürülmüştür [105]. ACTN3 “knockout” farelerde yapılan başka çalışmalarda “wild-type”a göre, kas kütlesinin daha düşük olduğu [106], hızlı kasılan tip II liflerin sayılarının daha düşük olduğu [89, 106], kuadriseps kasındaki kaybın daha belirgin ol-

duğu [107] ve muhtemelen kalsinörin sinyalinin uyardığı miyojenik aktivasyonla yavaş kasılmalı ve oksidatif fenotipe doğru bir değişim olduğu gösterilmiştir [108].

Egzersize bağılı rabdomyolizin genetik temelini araştıran bir çalışmada ACTN3 XX genotipinin ilişkili (OR=2,97; %95 GA=1,30-3,37) olduğu bulunmuştur [109]. Başka bir çalışmada ACTN3 R577XX alleli taşıyanlarda kontrol grubuna göre idyopatik inflamatuvar miyopati riskinin artmış olduğu (OR=4,12; %95 GA=1,67-10,33; $p<0.001$) gösterilmiştir [79]. XX alleli taşıyanlarda miyopatinin daha az ciddi seyrettiğinin gözleendiğı ve bu vakalarda kas enzimi düzeylerinin daha düşük olduğu da ilave edilmiştir.

Çalışmamızda, kas kütlesi düşük bulunan grupta BMI ($32,87\pm4,55$ kg/m²) hem kas kütlesi normal olan tüm olgulara hem de sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0,0001$). Muhtemel sarkopeni grubunda da BMI ($29,33\pm5,03$ kg/m²), sağlıklı kontrol grubuna kıyasla yüksek tespit edildi ($p<0,001$). BMI konfirme sarkopeni ($31,79\pm3,70$ kg/m²) ve ciddi sarkopeni ($31,69\pm3,26$ kg/m²) gruplarında da hem diğer olgulardan hem de sağlıklı kontrol grubundan yüksekti ($p<0,0001$). Bu önemli bir bulgu olarak dikkati çekmektedir. Burada çalışma grubumuzda BMI yüksekliğinin kas kütlesi düşüklüğü ve sarkopeniyi önlemediğı gibi bir sonuca varılabilir. Buna karşılık, regresyon analizinde kas kütlesi düşüklüğü ile sadece BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi (Beta = 0,477; OR=1,611; %95 GA=1,225-2,119; $p=0,001$). Sarkopeni gruplarında yapılan regresyon analizlerinde BMI'nin etkisi anlamlılık düzeyine ulaşmıyordu (muhtemel sarkopeni için $p=0,042$; konfirme sarkopeni için $p=0,051$; ciddi sarkopeni için $p=0,062$). Sarkopenik obezite kas kütlesi azalırken, vücut yağının ve BMI'nin normal veya artmış olduğu bir durum olarak tanımlanır [47]. DSÖ, yaştan bağımsız olarak obeziteyi BMI>30 kg/m² olarak tanımlamaktadır. Olgularımızda sarkopenik obezitenin öne çıktığını söylemek yine de mümkündür.

Gülistan Bahat ve arkadaşlarının Türkiye popülasyonunda yaptığı bir çalışmada, daha yüksek BMI bulunan yaşlılarda günlük yaşam aktivitelerinin daha iyi olduğunu bildirilmiştir [110]. Daha aktif ve toplum içinde yaşayan olguların bizim çalışmamızda yer alması benzer durumu düşündürmektedir. Buna karşılık yüksek BMI ve obezitenin sarkopeni riskini artırmakta olması önemli bir tehdit olarak görülebilir. Yaşlanan bireyimizin kilo kaybının olmaması veya kilo alıyor olmasını iyi bir haber olarak almamalı, klinik uygulamada sarkopeni ile mücadeleye dikkat çekmeliyiz. Obezitenin mobilitiyi

azalttığı iyi bilinir ve dizabiliteyi artıran önemli bir etmendir. Diğer taraftan obezite proinflatuvar molekülleri salgılatarak insülin direncine yol açar. Sarkopeni fonksiyonel ve metabolik bir sorundur; sarkopenik obezitenin tek başına sarkopeni veya obeziteye göre fonksiyonel ve metabolik sorunları artırması beklenir. Nitekim sarkopenik obezitenin yaşlılarda metabolik sorunlar, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, dizabilite, düşmeler, kırıklar ve ölüm riskini artırdığına dair kanıtlar giderek çoğalmaktadır [7] Bu klinik sorunların tek başına sarkopeni ve obeziteye göre sarkopenik obezitede daha belirgin olması, yaşlılarda sarkopenik obezitenin additif ve bağımsız olumsuz etkisi olduğunu düşündürmektedir [111].

Çalışmamızda kas kütlesi düşük ve sarkopenik (muhtemel, konfirme ve ciddi) olguların istatistiksel anlamlı olarak daha yaşlı olduğu görüldü. Kas kütlesi düşük olan veya sarkopenik olgularda anlamlı olarak kadınlar çoğunlukta idi. Bununla birlikte, yaşın ve cinsiyetin etkisi regresyon analizlerinde ortadan kalkmaktadır.

Çalışmamız kesitsel bir araştırma olduğu için bu tip araştırmaların avantaj ve dezavantajlarını taşımaktadır. Geriatri polikliniğine başvuran, toplum içinde yaşayan, bağımsızlık düzeyleri yüksek, özellikle performansla ilgili testleri yapabilecek fiziksel ve kognitif kapasiteye sahip bir olgu grubu çalışmaya alınmıştır. Bu verilerin tüm yaşlı topluma teşmil edilmesi doğru olmayacaktır. Erkek ve kadınlar için gerektiğinde ayrı eşik değerler alınmakla birlikte, istatistiksel analizlerde tüm grup birlikte alınmıştır. Kas kütlesinin yaşam tarzından etkilendiği bilinmektedir. Çalışmada malnütrisyon durumu değerlendirilmiştir. Buna karşılık olguların fiziksel aktivite alışkanlıkları ve düzeyleri konusunda ölçülebilir net bir bilginiz yoktur.

Çalışmamızın güçlü yönlerinden birincisi, ACTN3 R577X polimorfizmi ile ilgili yaşlı Türk popülasyonunda yapılan ilk çalışma olmasıdır. İkincisi, geniş dışlama kriterleri ile primer sarkopeni değerlendirilmesi açısından önemli olabileceği kanaatindeyiz. Üçüncüsü, çalışmamıza dahil ettiğimiz yaşlı sayısının fazla olması, sonuçlarımızın daha güvenilir olmasını sağlamıştır. Dördüncüsü, nonsarkopenik olgularla muhtemel, konfirme ve ciddi sarkopenik olguların ayrı ayrı değerlendirilmesi araştırmamızın sonuçlarını zenginleştirmiştir. Bu alanda yapılmış diğer çalışmalarda bu ayrımın yapılmadığını görmekteyiz.

Sonuç olarak, toplum içinde yaşayan yaşlılarda ACTN3 R577X geni polimorfizmi ile kas kütlesi ve sarkopeni arasında bir ilişki saptanmamıştır. Sarkopeni için sorumlu olabilecek farklı genlerin araştırılması önerilir. Ayrıca etnik kökenin ACTN3 R577X polimorfizmi olan bireylerin yaşlanan kaslarını ne dereceye kadar etkilediğini ortaya koymak için daha çok araştırma yapılması gerekmektedir.



KAYNAKLAR

1. Rosenberg, I.H. and R. Roubenoff, *Stalking sarcopenia*. Annals of internal medicine, 1995. **123**(9): p. 727-728.
2. Cruz-Jentoft, A.J., et al., *Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis*. Age and ageing, 2019. **48**(1): p. 16-31.
3. Cruz-Jentoft, A.J. and A.A. Sayer, *Sarcopenia*. The Lancet, 2019. **393**(10191): p. 2636-2646.
4. EYİGÖR, S. and Y.G. KUTSAL, *SARCOPENIA: AGAIN AND UPDATED*. Turkish Journal of Geriatrics/Türk Geriatri Dergisi, 2020. **23**(1).
5. Petermann-Rocha, F., et al., *New versus old guidelines for sarcopenia classification: What is the impact on prevalence and health outcomes?* Age and Ageing, 2020. **49**(2): p. 300-304.
6. Fielding, R.A., et al., *Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia*. Journal of the American Medical Directors Association, 2011. **12**(4): p. 249-256.
7. Erdoğan, T., G. Bahat, and M.A. Karan, *Impact of Sarcopenia in Healthy Aging and Suggested Interventions*, in *Molecular Basis and Emerging Strategies for Anti-aging Interventions*. 2018, Springer. p. 305-322.
8. Linnemann, A., et al., *The sarcomeric Z-disc component myopodin is a multiadapter protein that interacts with filamin and α -actinin*. European journal of cell biology, 2010. **89**(9): p. 681-692.
9. Hoffmann, C., et al., *Human muscle LIM protein dimerizes along the actin cytoskeleton and cross-links actin filaments*. Molecular and cellular biology, 2014. **34**(16): p. 3053-3065.
10. Cho, J., I. Lee, and H. Kang, *ACTN3 gene and susceptibility to sarcopenia and osteoporotic status in older Korean adults*. BioMed research international, 2017. **2017**.
11. Bonaldo, P. and M. Sandri, *Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy*. Dis Model Mech, 2013. **6**(1): p. 25-39.
12. Schnyder, S. and C. Handschin, *Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise*. Bone, 2015. **80**: p. 115-125.
13. Schiaffino, S. and C. Reggiani, *Fiber types in mammalian skeletal muscles*. Physiological reviews, 2011. **91**(4): p. 1447-1531.
14. Mukund, K. and S. Subramaniam, *Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease*. Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine, 2020. **12**(1): p. e1462.
15. S Hikida, R., *Aging changes in satellite cells and their functions*. Current aging science, 2011. **4**(3): p. 279-297.
16. Thomas, G.D., *Functional muscle ischemia in Duchenne and Becker muscular dystrophy*. Frontiers in physiology, 2013. **4**: p. 381.
17. Sleboda, D.A., K.K. Stover, and T.J. Roberts, *Diversity of extracellular matrix morphology in vertebrate skeletal muscle*. Journal of Morphology, 2020. **281**(2): p. 160-169.
18. Frontera, W.R. and J. Ochala, *Skeletal muscle: a brief review of structure and function*. Calcified tissue international, 2015. **96**(3): p. 183-195.

19. Ojima, K., *Myosin: Formation and maintenance of thick filaments*. Animal Science Journal, 2019. **90**(7): p. 801-807.
20. Rassier, D.E., *Sarcomere mechanics in striated muscles: from molecules to sarcomeres to cells*. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2017. **313**(2): p. C134-C145.
21. Linke, W.A., *Titin gene and protein functions in passive and active muscle*. Annual review of physiology, 2018. **80**: p. 389-411.
22. Hall, J.E., *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, Jordanian Edition E-Book*. 2016: Elsevier.
23. Rubinstein, N. and A. Kelly, *The diversity of muscle fiber types and its origin during development*. Myology, 2004. **1**: p. 87-108.
24. Marino Gammazza, A., et al., *Hsp60 in skeletal muscle fiber biogenesis and homeostasis: From physical exercise to skeletal muscle pathology*. Cells, 2018. **7**(12): p. 224.
25. Brack, A., et al., *The aged niche disrupts muscle stem cell quiescence*. 2012.
26. Garg, K. and M.D. Boppart, *Influence of exercise and aging on extracellular matrix composition in the skeletal muscle stem cell niche*. Journal of Applied Physiology, 2016. **121**(5): p. 1053-1058.
27. Christensen, K., et al., *Ageing populations: the challenges ahead*. The lancet, 2009. **374**(9696): p. 1196-1208.
28. Romero-Blanco, C., et al., *Strength and Endurance Training in Older Women in Relation to ACTN3 R577X and ACE I/D Polymorphisms*. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2020. **17**(4): p. 1236.
29. Organization, W.H., *Active ageing: A policy framework*. 2002, Geneva: World Health Organization.
30. Pratt, J., et al., *Genetic Associations with Aging Muscle: A Systematic Review*. Cells, 2020. **9**(1): p. 12.
31. Beqqali, A., et al., *CHAP is a newly identified Z-disc protein essential for heart and skeletal muscle function*. Journal of cell science, 2010. **123**(7): p. 1141-1150.
32. Koku, F.E., et al., *The relationship between ACTN3 R577X gene polymorphism and physical performance in amateur soccer players and sedentary individuals*. Biology of sport, 2019. **36**(1): p. 9.
33. Houweling, P.J., et al., *Is evolutionary loss our gain? The role of ACTN3 p. Arg577Ter (R577X) genotype in athletic performance, ageing, and disease*. Human mutation, 2018. **39**(12): p. 1774-1787.
34. Your Genome. *What is gene expression?* 2020
Available from: <https://www.yourgenome.org/facts/what-is-gene-expression>
35. Reference, G.H. *What is a gene?* 2020; Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/basics/gene>.
36. AKSOY, Z.B. and E. SOYDEMİR, *güncel gastroenteroloji 21*.
37. Yang, N., F. Garton, and K. North, *α -Actinin-3 and performance*, in *Genetics and Sports*. 2009, Karger Publishers. p. 88-101.
38. Foley, K.S. and P.W. Young, *The non-muscle functions of actinins: an update*. Biochemical Journal, 2014. **459**(1): p. 1-13.
39. Somers, D., T. Frey, and H. Lehman, *The science behind the ACTN3 polymorphism*. CourseSource. 2019.

40. Lee, F.X., et al., *How does α -actinin-3 deficiency alter muscle function? Mechanistic insights into ACTN3, the 'gene for speed'.* Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research, 2016. **1863**(4): p. 686-693.
41. Amorim, C.E.G., et al., *Differing evolutionary histories of the ACTN3* R577X polymorphism among the major human geographic groups.* PloS one, 2015. **10**(2).
42. Ensembl Transcript: ACTN3-201. 2020; Available from: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Transcript/Summary?db=core;g=ENSG00000248746;r=11:66546395-66563334;t=ENST00000502692.
43. Gene Cards The Human Gene Database. 2020; Available from: <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=ACTN3&keywords=ACTN3>
44. Clarkson, P.M., et al., *ACTN3 genotype is associated with increases in muscle strength in response to resistance training in women.* Journal of Applied Physiology, 2005. **99**(1): p. 154-163.
45. Moran, C.N., et al., *Association analysis of the ACTN3 R577X polymorphism and complex quantitative body composition and performance phenotypes in adolescent Greeks.* European Journal of Human Genetics, 2007. **15**(1): p. 88-93.
46. Pickering, C. and J. Kiely, *ACTN3, morbidity, and healthy aging.* Frontiers in genetics, 2018. **9**: p. 15.
47. Cruz-Jentoft, A.J., et al., *Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People* A. J. Cruz-Gentoft et al. Age and ageing, 2010. **39**(4): p. 412-423.
48. Cruz-Jentoft, A.J., et al., *Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS).* Age and ageing, 2014. **43**(6): p. 748-759.
49. Bauer, J., et al., *Sarcopenia: a time for action. An SCWD position paper.* Journal of cachexia, sarcopenia and muscle, 2019. **10**(5): p. 956-961.
50. Boirie, Y., *Physiopathological mechanism of sarcopenia.* JNHA-The Journal of Nutrition, Health and Aging, 2009. **13**(8): p. 717-723.
51. Purves-Smith, F.M., N. Sgarioto, and R.T. Hepple, *Fiber typing in aging muscle.* Exercise and sport sciences reviews, 2014. **42**(2): p. 45-52.
52. Morley, J.E., *Pharmacologic options for the treatment of sarcopenia.* Calcified tissue international, 2016. **98**(4): p. 319-333.
53. Yu, S., K. Umapathysivam, and R. Visvanathan, *Sarcopenia in older people.* International journal of evidence-based healthcare, 2014. **12**(4): p. 227-243.
54. Malmstrom, T.K. and J.E. Morley, *SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia.* Journal of the American Medical Directors Association, 2013. **14**(8): p. 531-532.
55. Alley, D.E., et al., *Grip strength cutpoints for the identification of clinically relevant weakness.* Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences, 2014. **69**(5): p. 559-566.
56. Borba, V.Z.C., et al., *MECHANISMS OF ENDOCRINE DISEASE: Sarcopenia in endocrine and non-endocrine disorders.* European journal of endocrinology, 2019. **180**(5): p. R185-R199.
57. Tosato, M., et al., *Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers.* Aging clinical and experimental research, 2017. **29**(1): p. 19-27.

58. Gonzalez, M.C. and S.B. Heymsfield, *Bioelectrical impedance analysis for diagnosing sarcopenia and cachexia: what are we really estimating?* Journal of cachexia, sarcopenia and muscle, 2017. **8**(2): p. 187-189.
59. Sergi, G., et al., *Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis: a consideration of the pros and cons.* Aging clinical and experimental research, 2017. **29**(4): p. 591-597.
60. Bahat, G., et al., *Cut-off points for height, weight and body mass index adjusted bioimpedance analysis measurements of muscle mass with use of different threshold definitions.* The Aging Male, 2018: p. 1-6.
61. Bahat, G., et al., *Prevalence of sarcopenia and its components in community-dwelling outpatient older adults and their relation with functionality.* The Aging Male, 2018: p. 1-7.
62. Kawakami, R., et al., *Calf circumference as a surrogate marker of muscle mass for diagnosing sarcopenia in Japanese men and women.* Geriatrics & gerontology international, 2015. **15**(8): p. 969-976.
63. Stringer, H.J. and D. Wilson, *The role of ultrasound as a diagnostic tool for sarcopenia.* The Journal of frailty & aging, 2018. **7**(4): p. 258-261.
64. Wagner, D.R., *Ultrasound as a tool to assess body fat.* Journal of obesity, 2013. **2013**.
65. Prado, C.M. and S.B. Heymsfield, *Lean tissue imaging: a new era for nutritional assessment and intervention.* Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 2014. **38**(8): p. 940-953.
66. Karlsson, A.K., et al., *Measurements of total and regional body composition in preschool children: a comparison of MRI, DXA, and anthropometric data.* Obesity, 2013. **21**(5): p. 1018-1024.
67. Studenski, S.A., et al., *The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates.* Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences, 2014. **69**(5): p. 547-558.
68. Alexandre, T.S., et al., *Accuracy of Timed Up and Go Test for screening risk of falls among community-dwelling elderly.* Brazilian Journal of Physical Therapy, 2012. **16**(5): p. 381-388.
69. Przkora, R., et al., *Functional Improvements Utilizing the Short Physical Performance Battery (SPPB) in the Elderly after Epidural Steroid Injections.* Current pain and headache reports, 2019. **23**(2): p. 14.
70. López-Montes, A., et al., *Frailty, physical function and affective status in elderly patients on hemodialysis.* Archives of gerontology and geriatrics, 2020. **87**: p. 103976.
71. Riskowski, J., et al., *Functional foot symmetry and its relation to lower extremity physical performance in older adults: the Framingham Foot Study.* Journal of biomechanics, 2012. **45**(10): p. 1796-1802.
72. Kaman, T., et al., *Türk milli bisikletçilerde Alfa-Aktinin-3 R577X polimorfizm dağılımının belirlenmesi.* Marmara Üniversitesi Spor Bilimleri Dergisi, 2017. **2**(1): p. 41-47.
73. Shelkey, M. and M. Wallace, *Katz index of independence in activities of daily living (ADL).* International Journal of Older People Nursing, 2012. **2**(3): p. 204-212.
74. Graf, C., *The Lawton instrumental activities of daily living (IADL) scale.* Medsurg Nurs, 2008. **17**(5): p. 343-344.

75. Ravens-Sieberer, U., et al., *Feasibility, reliability, and validity of the EQ-5D-Y: results from a multinational study*. Quality of life research, 2010. **19**(6): p. 887-897.
76. Kaiser, M.J., et al., *Validation of the Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA®-SF): A practical tool for identification of nutritional status*. JNHA-The Journal of Nutrition, Health and Aging, 2009. **13**(9): p. 782.
77. Gunel, T., et al., *Effect of angiotensin I-converting enzyme and α -actinin-3 gene polymorphisms on sport performance*. Molecular medicine reports, 2014. **9**(4): p. 1422-1426.
78. Bahat, G., et al., *Cut-off points to identify sarcopenia according to European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition*. Clinical nutrition, 2016. **35**(6): p. 1557-1563.
79. Sandoval-García, F., et al., *The ACTN3 R577X polymorphism is associated with inflammatory myopathies in a Mexican population*. Scandinavian journal of rheumatology, 2012. **41**(5): p. 396-400.
80. Kikuchi, N., et al., *The ACTN3 R577X genotype is associated with muscle function in a Japanese population*. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism, 2015. **40**(4): p. 316-322.
81. Ahmetov, I.I., et al., *The dependence of preferred competitive racing distance on muscle fibre type composition and ACTN3 genotype in speed skaters*. Experimental physiology, 2011. **96**(12): p. 1302-1310.
82. Vincent, B., et al., *ACTN3 (R577X) genotype is associated with fiber type distribution*. Physiological genomics, 2007. **32**(1): p. 58-63.
83. Santiago, C., et al., *ACTN3 genotype in professional soccer players*. British journal of sports medicine, 2008. **42**(1): p. 71-73.
84. Rossi, A.P., et al., *Identifying sarcopenia in acute care setting patients*. Journal of the American Medical Directors Association, 2014. **15**(4): p. 303. e7-303. e12.
85. Min, S.-K., S.-T. Lim, and C.-S. Kim, *Association of ACTN3 polymorphisms with BMD, and physical fitness of elderly women*. Journal of physical therapy science, 2016. **28**(10): p. 2731-2736.
86. Garatachea, N., et al., *Single and combined influence of ACE and ACTN3 genotypes on muscle phenotypes in octogenarians*. European journal of applied physiology, 2012. **112**(7): p. 2409-2420.
87. McCauley, T., S.S. Mastana, and J.P. Folland, *ACE I/D and ACTN3 R/X polymorphisms and muscle function and muscularity of older Caucasian men*. European journal of applied physiology, 2010. **109**(2): p. 269-277.
88. Bustamante-Ara, N., et al., *ACE and ACTN3 genes and muscle phenotypes in nonagenarians*. International journal of sports medicine, 2010. **31**(04): p. 221-224.
89. Walsh, S., et al., *ACTN3 genotype is associated with muscle phenotypes in women across the adult age span*. Journal of applied physiology, 2008. **105**(5): p. 1486-1491.
90. Judson, R.N., et al., *The functional ACTN3 577X variant increases the risk of falling in older females: results from two large independent cohort studies*. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences, 2011. **66**(1): p. 130-135.

91. Frattini, I., et al., *Association of ACE and ACTN3 genetics polymorphisms with functional capacity and prevalence of falls among women in late adulthood and early old age*. J. Phys. Educ, 2016. **27**: p. 1-12.
92. Ma, T., et al., *ACTN3 genotype and physical function and frailty in an elderly Chinese population: the Rugao Longevity and Ageing Study*. Age and ageing, 2018. **47**(3): p. 416-422.
93. Delmonico, M.J., et al., *Association of the ACTN3 genotype and physical functioning with age in older adults*. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2008. **63**(11): p. 1227-1234.
94. Zempo, H., et al., *ACTN3 polymorphism affects thigh muscle area*. International journal of sports medicine, 2010. **31**(02): p. 138-142.
95. Yang, N., et al., *ACTN3 genotype is associated with human elite athletic performance*. The American Journal of Human Genetics, 2003. **73**(3): p. 627-631.
96. MacArthur, D.G. and K.N. North, *A gene for speed? The evolution and function of α -actinin-3*. Bioessays, 2004. **26**(7): p. 786-795.
97. MacArthur, D.G. and K.N. North, *ACTN3: A genetic influence on muscle function and athletic performance*. Exercise and sport sciences reviews, 2007. **35**(1): p. 30-34.
98. Eynon, N., et al., *Genes for elite power and sprint performance: ACTN3 leads the way*. Sports medicine, 2013. **43**(9): p. 803-817.
99. Muniesa, C.A., et al., *World-class performance in lightweight rowing: is it genetically influenced? A comparison with cyclists, runners and non-athletes*. British journal of sports medicine, 2010. **44**(12): p. 898-901.
100. Döring, F.E., et al., *ACTN3 R577X and other polymorphisms are not associated with elite endurance athlete status in the Genathlete study*. Journal of sports sciences, 2010. **28**(12): p. 1355-1359.
101. Ulucan, K., et al., *Preliminary findings of α -actinin-3 gene distribution in elite Turkish wind surfers*. Balkan journal of medical genetics, 2013. **16**(1): p. 69-72.
102. Ulucan, K., C. Sercan, and T. Biyikli, *Distribution of angiotensin-1 converting enzyme insertion/deletion and α -actinin-3 codon 577 polymorphisms in turkish male soccer players*. Genetics & epigenetics, 2015. **7**: p. GEG. S31479.
103. Pimenta, E.M., et al., *The ACTN3 genotype in soccer players in response to acute eccentric training*. European journal of applied physiology, 2012. **112**(4): p. 1495-1503.
104. Delmonico, M.J., et al., *Alpha-actinin-3 (ACTN3) R577X polymorphism influences knee extensor peak power response to strength training in older men and women*. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 2007. **62**(2): p. 206-212.
105. Chan, S., et al., *A gene for speed: contractile properties of isolated whole EDL muscle from an α -actinin-3 knockout mouse*. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2008. **295**(4): p. C897-C904.
106. MacArthur, D.G., et al., *An Actn3 knockout mouse provides mechanistic insights into the association between α -actinin-3 deficiency and human athletic performance*. Human molecular genetics, 2008. **17**(8): p. 1076-1086.
107. Seto, J.T., et al., *The effect of α -actinin-3 deficiency on muscle aging*. Experimental gerontology, 2011. **46**(4): p. 292-302.

108. Seto, J.T., et al., *ACTN3 genotype influences muscle performance through the regulation of calcineurin signaling*. The Journal of clinical investigation, 2013. **123**(10): p. 4255-4263.
109. Deuster, P.A., et al., *Genetic polymorphisms associated with exertional rhabdomyolysis*. European journal of applied physiology, 2013. **113**(8): p. 1997-2004.
110. Bahat, G., et al., *Which body mass index (BMI) is better in the elderly for functional status?* Archives of gerontology and geriatrics, 2012. **54**(1): p. 78-81.
111. Atkins, J.L., et al., *Sarcopenic obesity and risk of cardiovascular disease and mortality: a population-based cohort study of older men*. Journal of the American Geriatrics Society, 2014. **62**(2): p. 253-260.



HAM VERİLER



FORMLAR

Çalışma sırasında herhangi bir form kullanılmamıştır.



ETİK KURUL KARARI



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**



Sayı : 1638

Tarih : 27.11.2018

Konu : Prof. Dr. Mehmet Akif KARAN ve Prof. Dr. Ali Sarper DİLER hk.

Sayın Prof. Dr. Ali Sarper DİLER
Fizyoloji Anabilim Dalında
Sayın Prof. Dr. Mehmet Akif KARAN
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

.İlgi: İç Hastalıkları Anabilim Dalının 21/11/2018 gün ve 322630 sayılı yazısı

Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Arş. Gör. Mustafa KAHRAMAN' ın yürüteceği 2018/1618 dosya numaralı "Yaşlıda Sarkopeni ile ACTN3 R577X Geni İlişkisi" başlıklı çalışma kurulumuzun 23/11/2018 tarih ve 20 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. A.Yağız ÜRESİN

**İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar
Etik Kurul Başkanı**

Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu

PATENT HAKKI İZNİ

Çalışma sonucunda herhangi bir patent başvurusu yapılmamıştır.



İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

YAŞLIDA SARKOPENİ İLE ACTN3 R577X GENİ İLİŞKİSİ

ORJİNALİTE RAPORU

% 5	% 5	% 2	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 1
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
3	ir.lib.uwo.ca İnternet Kaynağı	<% 1
4	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
5	dspace.cuni.cz İnternet Kaynağı	<% 1
6	eprints.soton.ac.uk İnternet Kaynağı	<% 1
7	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
8	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
9	Jinkyung Cho, Inhwan Lee, Hyunsik Kang.	<% 1

6. ÖZGEÇMİŞ

Mustafa KAHRAMAN, 2015 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. Asistanlığı süresince 1 TÜBİTAK 1512 projesinde (No: 2180203) yürütücü olarak, 1 TÜBİTAK 1003 projesinde (No: 217S106) bursiyer olarak, 1 TÜSEB projesi (No: 128) ve 1 BAP projesinde (No: TSA-2019-34004) araştırmacı olarak görev aldı. Sağlık teknolojisi alanında yaptığı çalışmalarla Türk Patent Enstitüsü'ne 4 adet, Patent Cooperation Treaty'e 1 adet patent başvurusu (PCT/TR2019/050078) yaptı. Ağustos 2020'de "Senkronize İlaç Takip Sistemi" adlı patentiyle ABD (No: 16/968,135.), İngiltere (No: 2012410.3) ve Çin (No: 2019800124749) ülkelerine giriş yaptı.

Araştırmacı 2016 yılında İstanbul Üniversitesi Teknokent'in düzenlediği girişimcilik yarışmasında 1. oldu. Yine aynı yıl Brezilya'da Grupo Coimbra De Dirigentes De Universidades Brasileiras tarafından düzenlenen "Brazilian Public Health System and Tropical Diseases" adlı kursa tam burslu olarak 22 gün ve 2019 yılında İngiltere'de Royal Academy of Engineering tarafından düzenlenen "Leaders in Innovation Fellowship" adlı kursa tam burslu olarak 15 gün süresince katıldı. Araştırmacı bilimsel çalışmalarını ulusal ve uluslararası hakemli dergilerde yayınladı. Yurt içi ve yurt dışında katıldığı kongrelerde sözlü bildiri ve poster sunumları yaptı. İstanbul Üniversitesi Teknokent'te bulunan SAİNO Medikal Teknoloji Ar-Ge Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.'de genel müdür olarak görev icra etmektedir. 2018 yılı Haziran ayından bu yana "Parakrin" isimli popüler sağlık dergisinin genel yayın yönetmenliği ve editörlüğünü yapmaktadır.