T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

OSTEOSARKOPENİK HASTALARDA MİYOSTATİN DÜZEYİ KIRIK RİSKİNİN BELİRLEYİCİSİ MİDİR?

Dr. Gözde DEMİR YILDIZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

OSTEOSARKOPENİK HASTALARDA MİYOSTATİN DÜZEYİ KIRIK RİSKİNİN BELİRLEYİCİSİ MİDİR?

Dr. Gözde DEMİR YILDIZ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Hande PEYNİRCİ
Yardımcı Tez Danışmanı: Uzm. Dr. Tuğçe EMİROĞLU GEDİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin başından sonuna kadar desteklerini esirgemeyen, etik yaklaşımı ve klinik bilgisi ile bana her zaman rehberlik eden başta tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Hande Peynirci ’ye; güler yüzüyle yanımda olan çok şey öğrendiğim yardımcı tez danışmanım sayın hocam Uzm. Dr. Tuğçe Emiroğlu Gedik’e,

Asistanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren bana kazandırdığı bilgi, tecrübe ve akademik yaklaşımları ile daima yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Ömür Tabak ve Doç. Dr. Murat Akarsu’ya, asistanlığımın son döneminde çalışma şansı bulduğum sayın hocam Doç. Dr. Şengül Aydın Yoldemir’e,

Tıbbi donanımımı artıran saygıdeğer yandal hocalarıma ve uzmanlarıma,

Hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen sevgili Gülden Anataca’ya,

Hayatımın her döneminde yanımda olan, haklarını ödeyemeyeceğim canım annem, babam, ilk öğretmenim ablam ve beni her zaman gururlandıran biricik kardeşime,

Sevgi, saygı ve sabrını her zaman yanımda hissettiğim eşim Dr. Sinan Yıldız’a

Sonsuz teşekkür ederim

Dr. Gözde Demir Yıldız

İstanbul, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....**i**

İÇİNDEKİLER.....**ii**

KISALTMALAR.....**iv**

TABLOLAR DİZİNİ.....**vi**

ŞEKİLLER DİZİNİ.....**vii**

ÖZET.....**viii**

ABSTRACT.....**x**

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....**1**

2. GENEL BİLGİLER.....**2**

2.1. OSTEOPOROZ.....2

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....2

2.1.2. Sınıflandırma.....3

2.1.3. Tarama.....3

2.1.4. Fizyopatoloji.....4

2.1.4.1. Postmenopozal Osteoporoz Fizyopatoloji.....5

2.1.5. Osteoporoz Tanı.....6

2.1.5.1. Dual X-Işını Absorbsiyometri (DXA).....6

2.1.5.2. Kırık Riski Belirleme Aracı, Fracture Risk Assessment Tool: FRAX 8

2.1.6. Tedavi.....9

2.1.6.1. Non-farmakolojik Tedavi.....10

2.1.6.2. Farmakolojik Tedavi.....10

2.2. SARKOPENİ.....11

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji.....11

2.2.2. Kas gücü.....12

2.2.3. Kas Kütlesi....12
2.2.4. Fiziksel Performans....13
2.2.5. Tarama Testi: SARC-F....14
2.2.6. Sarkopeni Tanı Algoritması....15
2.2.7. Sarkopeni Sınıflandırması....15
2.3. OSTEOSARKOPENİ....16
2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji....16
2.3.2. Osteosarkopeni Fizyopatolojisi....17
2.3.3. Klinik Değerlendirme ve Tanı....17
2.4. MİYOSTATİN....18
3. GEREÇ VE YÖNTEM....20
3.1. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE HASTA SEÇİMİ....20
3.2. ARAŞTIRMANIN DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ....20
3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE ETİK KURUL ONAYI....21
3.4. HASTA VERİLERİ....21
3.5. LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ....23
3.5.1. Miyostatin Düzeyinin Değerlendirilmesi....23
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ....24
4. BULGULAR....25
5. TARTIŞMA....32
6. SONUÇ....40
7. KAYNAKLAR....41
8. ÖZGEÇMİŞ....46

KISALTMALAR

ALP : Alkalen fosfataz

BIA : Biyoelektrik impedans analizi

BT : Bilgisayarlı tomografi

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

DXA : Dual enerjili X-ray absorbsiyometri

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay (Enzim bağlı immünosorbent tahlil yöntemi)

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

FFMI : Fat-free mass index(Yağsız vücut kütle indeksi)

FGF : Fibroblast growth factor (Fibroblast büyüme faktörü)

FRAX : Fracture risk assessment tool (kırık riski belirleme aracı)

FRAX(KK) : FRAX ile hesaplanan kalça kırığı riski

FRAX(OK) : FRAX ile hesaplanan osteoporotik kırık riski

HGS : Hand grip strenght, el kavrama kuvveti

IOF : International Osteoporosis Foundation, Uluslararası Osteoporoz Vakfı

ISCD : International Society for Clinical Densitometry, Uluslararası Klinik Dansitometri Birliği

KK : Kalça kırığı

KMY : Kemik mineral yoğunluğu

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

MSTN : Miyostatin

OK : Osteoporotik Kırık

OP : Osteoporoz

OPG **:** Osteoprotegerin

OS : Osteosarkopeni

PTH **:** Parathormon

RANK : Receptor activator of nuclear factor kappa-B, Reseptör aktivator nükleer kappa-B

SARC-F **:** Strength, Assisted walking, Rise from a chair, stair Climbing and Falls (Güç, yürümede yardım, sandalyeden kalkma, merdiven çıkma ve düşme)

SD : Standart deviasyon

SMI **:** Skeletal muscle index (İskelet kas kütlesi indeksi)

TEMD **:** Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TGF- β **:** Transforming growth faktör- β

TNF-α **:** Tümör nekrozis faktör-alfa

VKİ **:** Vücut kütle indeksi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Osteoporoz Açısından Taranması Önerilen Kişiler.....4

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü Osteoporoz Tanı Kriterleri..... 7

Tablo 3: Tedavide Kullanılan İlaçlar ve İlaçların Kırık Azaltmadaki Gücü..... 10

Tablo 4: 2018 EWGSOP2 Sarkopeni Tanımı.....12

Tablo 5: SARC-F Anketi..... 14

Tablo 6: Sarkopeni Sınıflaması.....16

Tablo 7: Grupların Yaş, Menopoz Yaşı, Eğitim Düzeyi, Aylık Gelir ve Komorbid Hastalıklar Yönünden Karşılaştırılması.....25

Tablo 8: Grupların Bioimpedans Analiz Sonuçlarının Karşılaştırılması.....26

Tablo 9: Grupların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması..... 26

Tablo 10: Grupların Miyostatin, FRAX Skoru, SARC-F, L1-L4 Vertebra, Femur Boyun, HGS Skorları, Yürüme Hızı ve Otur Kalk Sürelerinin Karşılaştırılması.....27

Tablo 11: Grupların Miyostatin Düzeyi ile FRAX Skoru, SARC-F, L1-L4 Vertebra, Femur Boyun, HGS Skorları, Yürüme Hızı, Otur Kalk Sürelerinin, VKİ, İskelet Kas Ağırlığı, SMMI, Yağ Oranı, FFMI, Bel/Kalça Oranlarının ve Laboratuvar Değerlerinin İlişkisi..... 28

Tablo 12: Hasta Grubunda Miyostatin Ölçümüne İlişkin Kurulan Lineer Regresyon Modeli.....31

Tablo 13: Osteosarkopeni Tanısını Öngörmede Miyostatin Düzeyi Sınır Değerleri 31

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Kemik Döngüsü..... 5

Şekil 2: Östrojen, Sitokin ve Kemik döngüsü..... 6

Şekil 3: Kırık Riski Belirleme Aracı..... 8

Şekil 4: Osteoporotik Kırık Riskine Yaklaşım..... 9

Şekil 5: Sarkopeni Tanı Algoritması..... 15

Şekil 6: Hasta Grubunda Miyostatin Düzeyi ile FRAX (OK) İlişkisi..... 29

Şekil 7: Hasta Grubunda Miyostatin Düzeyi ile FRAX (KK) İlişkisi..... 29

Şekil 8: Kontrol Grubunda Miyostatin Düzeyi ile FRAX (OK) İlişkisi..... 30

Şekil 9: Kontrol Grubunda Miyostatin Düzeyi ile FRAX (KK) İlişkisi..... 30

Şekil 10: Osteosarkopeni Tanısını Öngörmede Miyostatin Düzeyi İçin Önerilen Sınır Değerlerinin ROC Eğrisi..... 31

ÖZET

Giriş ve Amaç: Osteosarkopenik hastalarda osteoporoz ve/veya sarkopeniye bağlı kırıklar olabilmektedir. Kırık riskinin saptanmasında FRAX Skoru (Kırık Riski Belirleme Aracı, Fracture Risk Assessment Tool) klinik takip açısından önem taşımaktadır. Fakat bu yaklaşımda kimi kırık risk etkenlerinin dikkate alınmaması, kimi etkenlerinse yalnızca var olup olmadığı değerlendirilerek doz ve süre vb. etkilerin dikkate alınmaması gibi dezavantajlar nedeniyle klinisyenleri yeni biyobelirteçler aramaya yöneltmiştir. Miyostatin düzeyi, osteoporoz ve sarkopeni ile ilgili çalışmalar mevcut olsa da osteosarkopeni ve miyostatin ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Bu çalışmada osteosarkopenik hastalarda FRAX skoru ile belirlenen kırık riski ve serum miyostatin düzeyinin ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza hastanemiz Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ile Geriatri polikliniklerine Ekim 2023 ve Haziran 2024 tarihleri arasında başvuran osteosarkopeni tanılı hastalar dahil edildi. Hastalar osteosarkopenik ve osteosarkopenik olmayan kişiler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik verileri, laboratuvar parametreleri, DXA (Dual-enerjili X-ray absorpsiyometresi) yöntemiyle ölçülen kemik mineral yoğunluğu (KMY), FRAX skoru, bioimpedans analiz cihazı (BIA) ile belirlenen iskelet kası kütle indeksi (SMI) ve serumdan alınan örnekte miyostatin düzeyleri incelendi. İki grup arasındaki FRAX skoru ve miyostatin düzeyi arasındaki ilişki araştırıldı.

Bulgular: Her iki grubun demografik verileri değerlendirildiğinde, menopoz yaşı, eğitim düzeyi, aylık gelir açısından anlamlı farklılık saptandı. Miyostatin değeri osteosarkopeni grubunda anlamlı düzeyde yüksekti($p=0.037$). Buna ek olarak hasta grubunda FRAX, SARC-F (Güç, yürümede yardım, sandalyeden kalkma, merdiven çıkma ve düşme) ölçümleri, yürüme hızı ve otur kalk süreleri kontrol grubuna nazaran anlamlı yüksek saptandı($p<0.001$). L1-L4 vertebra, femur boyun T skoru, el kavrama kuvveti hasta grubunda kontrol grubuna nazaran istatistiki bakımdan anlamlı düşük bulundu ($p<0.001$). Vaka ve kontrol grubu ayrımında miyostatin 16.72 ng/mL cut-off değerinin anlamlı (Eğri altında kalan alan 0.636) etkinliği izlendi. Bu cut-off değerinde miyostatinin % 70.7 duyarlılık, % 57.5 özgüllük gösterdiği saptandı. Tek yönlü

regresyon analizi yapılarak FRAX ile hesaplanan kalça kırığı (KK) risk düzeyinin miyostatin üzerindeki bağımsız etkileri incelendi; miyostatin düzeyi= 12,961+ [0.998* FRAX (KK)] şeklinde bir formül oluşturuldu.

Sonuç: Miyostatin düzeyinin osteosarkopeni patogenezindeki rolü netleştirilememiş olsa da miyostatin düzeyleri osteosarkopeni tanısı ve osteosarkopeniye bağlı komplikasyonları öngörmede önemli bir belirteç olabilir.

Anahtar Kelimeler: Osteoporoz, sarkopeni, osteosarkopeni, kırık riski belirleme aracı, miyostatin

ABSTRACT

Objective: Osteoporosis and/or sarcopenia in patients with osteosarcopenia might result in fractures. The fracture risk assessment tool, FRAX, is crucial for clinical follow-up in assessing fracture risk. The risk of fracture is either higher or lower than it actually is because some significant fracture risk factors are ignored in this model, some factors are only evaluated in terms of their presence or absence, ignoring effects like dosage and duration, and lumbar vertebra measurements are not taken into account when measuring bone mineral density. Clinicians are now looking for novel biomarkers as a result of its drawbacks, including predictability. Despite research on myostatin levels, osteoporosis, and sarcopenia, no conclusive investigation into the connection between osteosarcopenia and myostatin. In our study, it was aimed to determine the relationship between the fracture risk determined by the FRAX score and the serum myostatin level.

Materials and Methods: The study included patients diagnosed with osteosarcopenia who presented to the Endocrinology and Metabolism and Geriatrics outpatient clinics of our hospital between October 2023 and June 2024. The patients were divided into two groups: osteosarcopenic and non-osteosarcopenic individuals. The demographic data, laboratory parameters, bone mineral density (BMD) measured by DXA (Dual-energy X-ray Absorptiometry), FRAX score, skeletal muscle mass index (SMI) determined by bioimpedance analysis (BIA), and myostatin levels in serum samples were examined. The relationship between FRAX score and myostatin levels was investigated between the two groups.

Results: When the demographic data of both groups were evaluated, significant differences were found in terms of age at menopause, education level, and monthly income. Myostatin levels were significantly higher in the osteosarcopenia group ($p=0.037$). Additionally, in the patient group, the FRAX score, SARC-F (Strength, Assistance with Walking, Rising from a Chair, Climbing Stairs, and Falling), walking speed, and sit-to-stand times were significantly higher compared to the control group ($p<0.001$). The L1-L4 vertebra, femoral neck T score, and handgrip strength were significantly lower in the patient group compared to the control group ($p<0.001$). The 16.72 ng/mL cut-off value of myostatin showed significant efficacy in

distinguishing between the case and control groups (Area Under the Curve = 0.636). At this cut-off value, myostatin exhibited 70.7% sensitivity and 57.5% specificity. A univariate regression analysis was performed to investigate the independent effects of FRAX-calculated hip fracture (HF) risk level on myostatin levels; a formula was developed: myostatin level = 12.961 + [0.998 * FRAX (HF)].

Conclusion: Although the role of myostatin levels in the pathogenesis of osteosarcopenia remains unclear, myostatin levels may serve as an important marker in diagnosing osteosarcopenia and predicting complications associated with osteosarcopenia.

Keywords: Osteoporosis, sarcopenia, osteosarcopenia, fracture risk assessment tool, myostatin.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz, kemik yoğunluğunun azalması neticesinde kemik kırıklarına yatkınlığın artmasıyla karakterize bir iskelet kas hastalığıdır (1). Osteoporoz tanısı olan hastalarda kırık riskinin değerlendirilmesi, tedavi kararlarını yönlendirmek açısından kritiktir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 senesinde klinik risk etkenlerinin kolayca kullanımıyla on senelik kalça kırık riski veya majör osteoporotik kırık risklerini tahmin eden, kırık risk değerlendirme aracı olan (Kırık Riski Belirleme Aracı, Fracture Risk Assessment Tool) kullanılmasını önermiştir (2).

Sarkopeni, ilerleyen yaşla ve çeşitli uzun vadeli rahatsızlıklarla birlikte ortaya çıkan bir iskelet kası bozukluğudur. Sarkopeni mobilitenin bozulması, morbidite ve mortalitenin artmasına neden olan önemli bir geriatrik sendromdur.

Osteosarkopeni; osteopeni/osteoporoz ve sarkopeninin birlikte görülmesidir. Yapılmış olan araştırmalarda dünyada yaşlı nüfusun artması ile osteosarkopeni prevelansının da artacağı öngörülmüştür. Bunun da kırık riskini ve hastaneye yatış ihtiyacını arttıracağı ortaya konulmuştur (3). Osteoporozun tek başına tedavi edilmesi yeterli değildir, yaşam kalitesinin arttırılması için sarkopeninin de tanımlanması ve tedavi edilmesi gerekmektedir.

Miyostatin; kas kütlesini negatif yönde düzenleyen bir proteindir. Sarkopeni ve miyostatinin ilişkisini inceleyen hayvan ve insan çalışmalarında çoğunlukta miyostatin eksikliğinin-yokluğunun sarkopeniyi azalttığı gösterilmiştir. Kemik üzerine yapılan çalışmalar sınırlı olsa da miyostatin inhibisyonunun KMY'yi arttığı görülmüştür (4).

Çalışmamızda Ekim 2023 ve Haziran 2024 tarihleri arasında İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrin ve Metabolizma Hastalıkları ile Geriatri polikliniklerine başvuran osteosarkopeni tanılı hastaların demografik verileri, laboratuvar parametreleri, DXA (Dual-enerjili X-ray absorpsiyometresi) yöntemiyle ölçülen KMY, FRAX skoru, biyoimpedans analiz cihazı ile belirlenen iskelet kası kütle indeksi (SMI) ve serumdan alınan örnekte miyostatin düzeyleri incelendi. Kırık riskini belirlemede miyostatin biyobelirtecinin etkisi araştırılmak istenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. OSTEOPOROZ

Osteoporoz (OP) terimi, 1820'li yıllarda Fransız patolog Jean Lobstein tarafından Yunanca osteon (kemik) ve poron (küçük delik) kelimelerinin birleştirilmesiyle türetilmiştir (5).

2.1.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Osteoporoz, kemik yoğunluğunun azalmasıyla kendini gösteren bir iskelet kas hastalığıdır. Kemik yoğunluğunun azalması da kemik kırıklarına yol açabilir.

DSÖ'ye göre KMY'nin genç sağlıklı kadınlara göre ortalama değerin 2.5 standart deviasyon (SD) veya daha altında (T skoru <−2.5 SD) olması osteoporoz, -1'le -2.5 SD arasında olmasıysa "düşük kemik kütlesi" veya osteopeni olarak tanımlanmaktadır.

Osteoporoz prevelansının 40 yaş üzeri kadın ve erkeklerde %10-30'larda olduğu tahmin edilmektedir. Görülme sıklığı ve osteoporoza bağlı kırık insidansının yaşla birlikte arttığı ve kadınlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Osteoporotik kırık insidansı 50 yaş üzeri yetişkinlerde yıllık 100.000 kişide yaklaşık 500-1000 arasında değişmektedir (6).

Ülkemizde yapılan kapsamlı çalışmalardan biri olan FRAKTÜRK çalışmasında osteopeni ve osteoporoz prevalansı sırasıyla %49 ve %24.8 şeklinde saptanmıştır. Bu araştırmada 50 yaş üzeri kişilerin hemen hemen yüzde ellisinde osteopeni, ¼'ün de osteoporoz görülmüştür (7).

Önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olan osteoporozun en tehlikeli sonucu kırıklar ve buna bağlı gelişen komplikasyonlardır. Her yıl, >55 yaş kişilerde tahminen 40 milyon kırık görülürken; bu da dakikada yaklaşık 70 kırık eşdeğerindedir (8).

Tüm kırıklar arasında en yüksek morbidite ilişkili olan kalça kırıklarıdır. Yaşlı nüfusun artmasıyla 1990'larda 1.66 milyon olan KK insidansının 2050 senesinde 6.26 milyon olacağı düşünülmektedir (9).

Ülkemizde yapılan FRAKTÜRK çalışmasında, osteoporotik KK insidansının kadınlarda %21.43 olduğu ve bunun yaş ile beraber arttığı gösterilmiştir (7).

2.1.2. Sınıflandırma

Temel olarak primer ve sekonder osteoporoz şeklinde sınıflandırılmaktadır:

Primer Osteoporoz:

- Tip I (Postmenopozal)Osteoporoz: Menopozdan sonra östrojen eksikliği nedenli kemik kaybıyla oluşur.
- Tip II (Senil)Osteoporoz: Yaşa bağlı kemik kaybıyla oluşur.

Sekonder osteoporoz: Bazı hastalıklar ya da ilaçlara bağlı görülen osteoporoz tipidir. Erkeklerde daha sık görülür.

2.1.3. Tarama

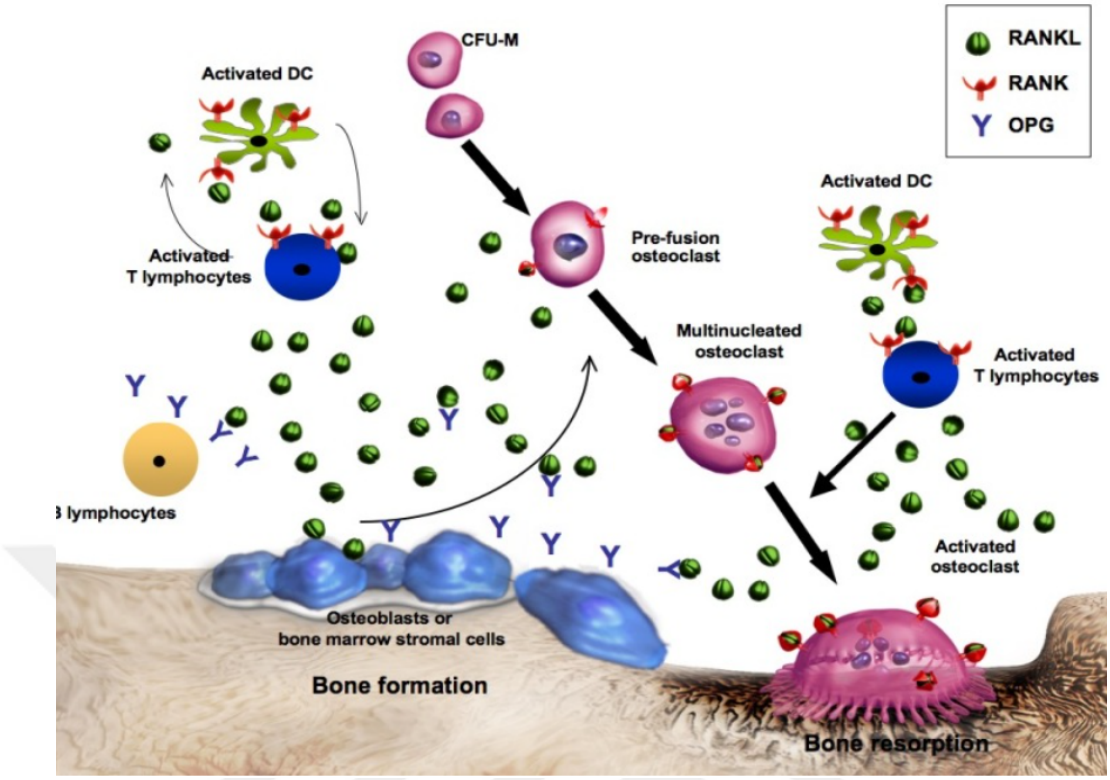
Kadınlarda 65, erkeklerde 70 yaşından sonra tarama yapılması önerilmektedir. Uluslararası Klinik Dansitometri Birliği [International Society for Clinical Densitometry (ISCD)] ve Uluslararası Osteoporoz Vakfı [International Osteoporosis Foundation (IOF)] gibi çeşitli kılavuzlarca KMY ölçme endikasyonları konusunda görüş bildirilmiştir (10). Türk Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMD) tarafından taranması önerilen bireyler Tablo 1'de verilmiştir. Buna ek olarak osteoporoza bağlı kırıklar genellikle düşmeye bağlı oluştuğundan düşme risklerini de değerlendirmekte fayda vardır.

Tablo 1: Osteoporoz Açısından Taranması Önerilen Kişiler (11)

1. 65 yaş üzeri tüm kadınlar ve 70 yaş üzeri tüm erkekler (risk faktörlerinden bağımsız)	
2. Kırık için risk faktörü taşıyan <65 yaş postmenopozal kadınlar, perimenopozal kadınlar ve 50-69 yaş arası erkeklerde aşağıdaki risk faktörlerinden birinin varlığı	**3.<50 yaş kadın ve erkeklerde**
• Frajilite kırığı • Direkt grafilerde kırık varlığı • Düşük beden kütle indeksi (<20 kg/m²) ya da majör kilo kaybı • Artmış alkol tüketimi • Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü • Sigara • Romatoid artrit • Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü • Üç aydan uzun süre ≥5 mg/gün prednisolon ya da eşdeğeri glukokortikoid kullanımı	• Hipogonadizm ya da erken menopoz • Osteoporoz ile ilişkili hastalık öyküsü • Osteoporoz açısından yüksek riskli ilaç kullanım öyküsü • Frajilite kırığı • Direk grafilerde kırık varlığı • Düşük beden kütle indeksi (<20 kg/m²) ya da ciddi kilo kaybı • Sigara • Sekonder osteoporoz nedenlerinin varlığı • En az 3 ay ≥5 mg/gün prednison ya da eşdeğeri steroid kullanımı

2.1.4. Fizyopatoloji

Osteoporozun fizyopatolojisi, çok yönlü bir mekanizmadan oluşmaktadır. Bu mekanizmada genetik faktörler inflamasyon ve hormonal sinyal yolakları önemli bir rol üstlenmektedir. Fizyolojik koşullarda kemik dokusu dengededir (Şekil 1).



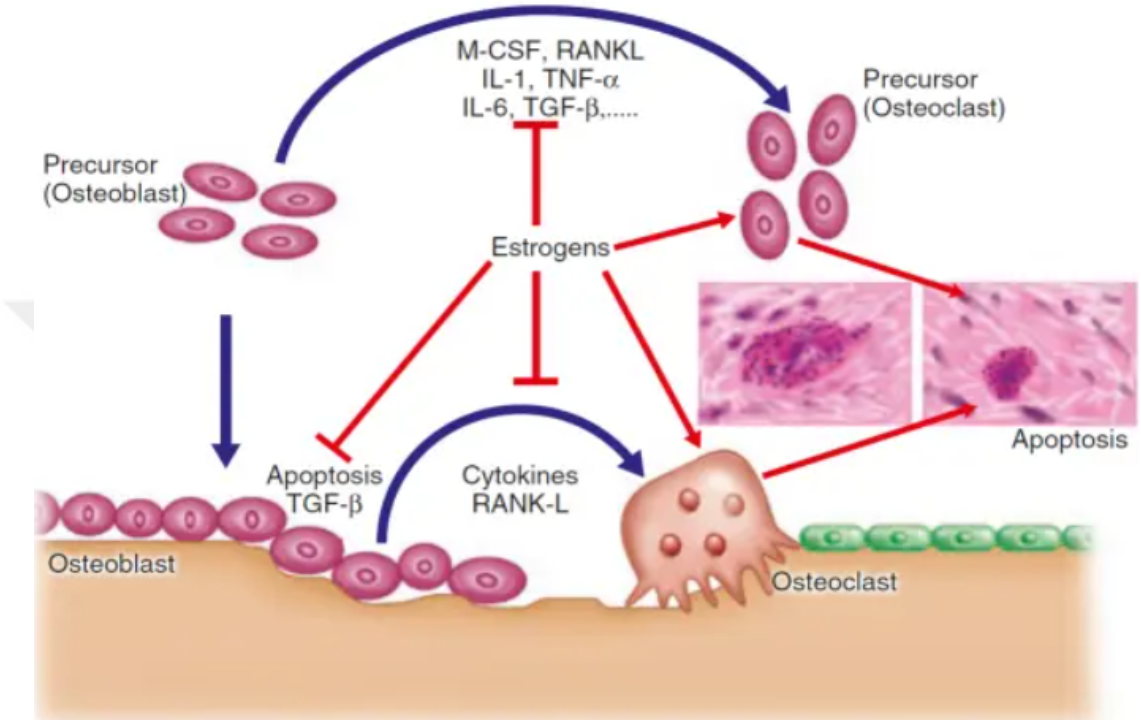
Şekil 1: Kemik Döngüsü, Activated DC: Aktif Dentritik Hücre, CFU-M: Makrofaj Koloni Oluşturma Birimi, RANKL: RANK Ligand, OPG: Osteoprotegerin (12)

Osteoklast, osteoblast ve osteositler arasındaki döngü ile kemik dokusu devamlılığını sağlar. Kemiğin yeniden yapılanması (remodeling) olarak adlandırılan bu döngü birbirini takip eden rezorpsiyon (matriks yıkımı) ve formasyon (matriksin yeniden sentezlenmesi) ile dengededir. Rezorpsiyon sırasında osteoklast tarafından eski/hasarlı doku çıkartılır. Daha sonra osteoblastlar kemiği sağlıklı doku ile doldurmaya başlar. Osteositler, mekanosensör görevini üstlenerek karmaşık iletişim ağları kurarak kemik remodelingini yönlendirirler.

2.1.4.1. Postmenopozal Osteoporoz Fizyopatoloji

Östrojen seviyesi ile KMY arasındaki pozitif yöndeki ilişki ve östrojenin osteoporotik kırıklardan korumaktaki önemi uzun süredir bilinmektedir (13). Bu hormonun kemik gelişimi üzerindeki etkisi ilk olarak 1934 yılında Fuller Albright tarafından araştırılmaya başlanmıştır. Postmenopozal kadınlara düzenli aralıklarla östrojen verildiğinde idrarla kalsiyum atılımının azalması ve kalsiyum imbalansının düzelmesi sonucunda östrojen tedavisi ilk kez gündeme gelmiştir (14). Osteoblast,

osteosit ve osteoklastların östrojen reseptörlerini eksprese ettiği bilinmektedir. Östrojen eksikliği, T hücreleri tarafından çeşitli inflamatuar sitokinlerin salınmasına neden olur. Salınan bu sitokinlerin osteoblast ve osteoklast üzerindeki rolü Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: Östrojen, Sitokin ve Kemik döngüsü. M-CSF: Makrofaj koloni stimule edici aktör, RANKL: RANK ligand, IL-1: İnterlökin 1, TNF-α: Tümör nekroz faktör alfa, IL-6: İnterlökin 6, TGF-β: Transforme edici büyüme faktörü beta (15)

2.1.5. Osteoporoz Tanı

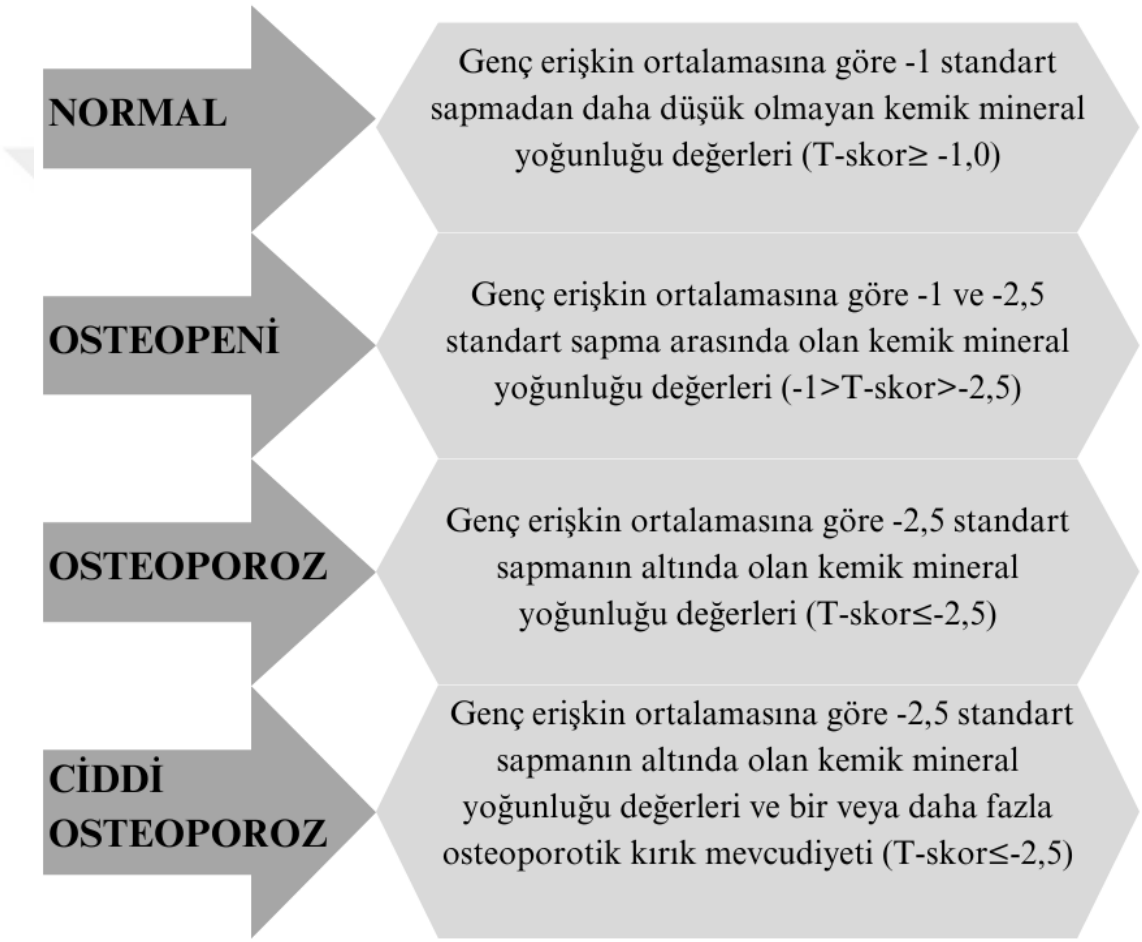
Osteoporoz tanısı KMY ölçülmesi esasına dayanır. Klinikte en çok faydalanılan ve tanıda altın standart yöntem DXA'dır.

2.1.5.1. Dual X-Işını Absorbsiyometri (DXA)

DXA ölçümünde kemik doku tarafından absorbe olan X ışınları ve radyasyon miktarı ölçülür, böylece kemiğin mineral içeriği tahmin edilir. Kemik mineral içeriği kemik alanına oranlanarak KMY hesaplanır. Sonuçların yorumlanmasında T ve Z olmak üzere iki skor kullanılır. Zirve kemik kütlesi olarak değerlendirilen T skoru'nda; kişinin ortalama KMY değeriyle genç erişkinlerin ortalama KMY değeri arasındaki

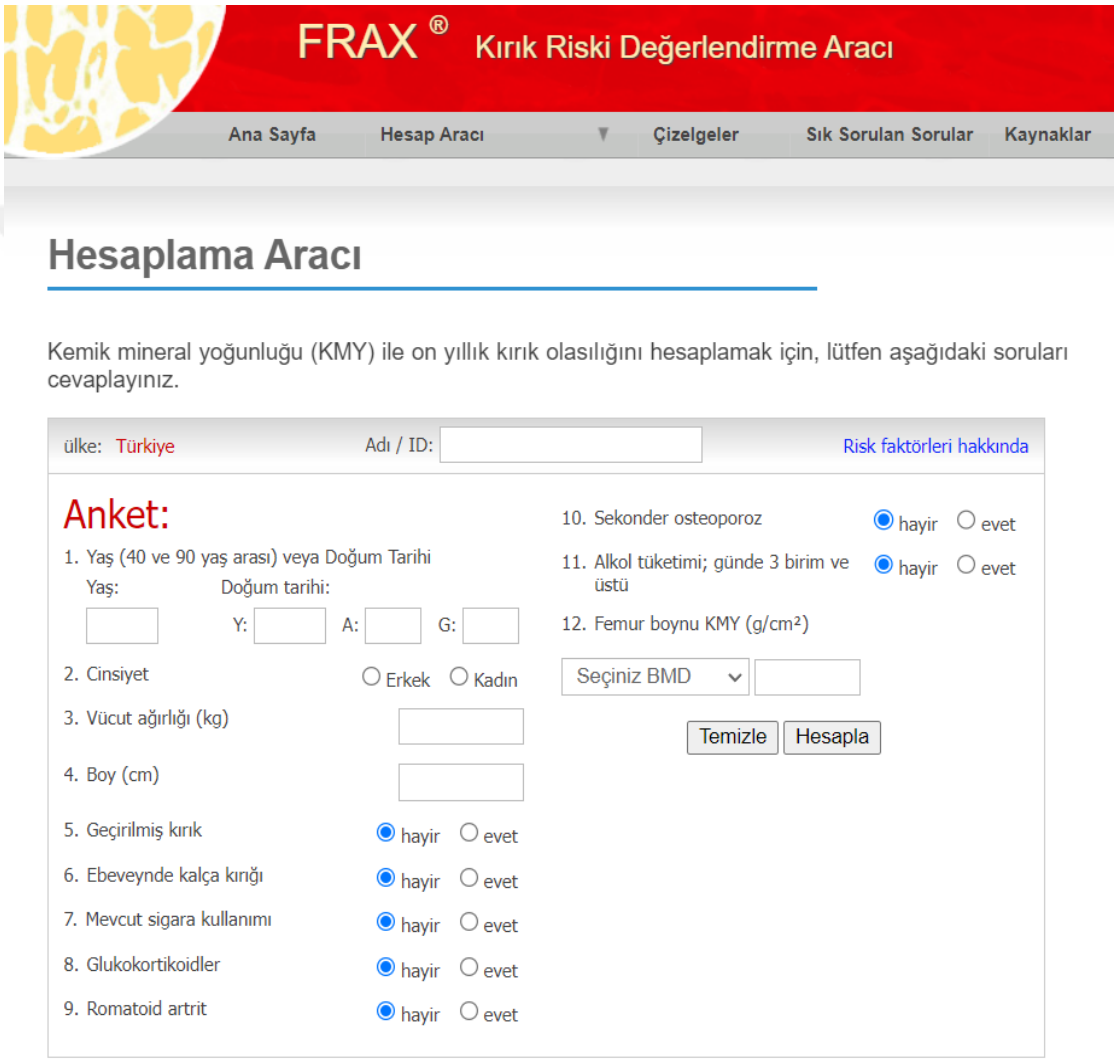
farka bakılır ve bu standart sapma (SS) şeklinde tanımlanır. Z skoru kişinin KMY değeriyle aynı cinsiyet ve yaşa sahip popülasyonun ortalama KMY farkıdır ve yine SS şeklinde tanımlanır. Premenopozal kadınlar, <50 yaş erkeklerle çocuklarda Z skoru kullanılır. Z skoru ≤-2.0 olduğunda yaş etkenine göre istenilen aralığın altında,>-2.0 ise yaş etkenine göre istenilen aralıkta olduğu söylenebilir. Postmenopozal kadınlar ve >50 yaş erkeklerde T skoru kullanılır. DSÖ tanı kriterleri Tablo 2'dedir.

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü Osteoporoz Tanı Kriterleri



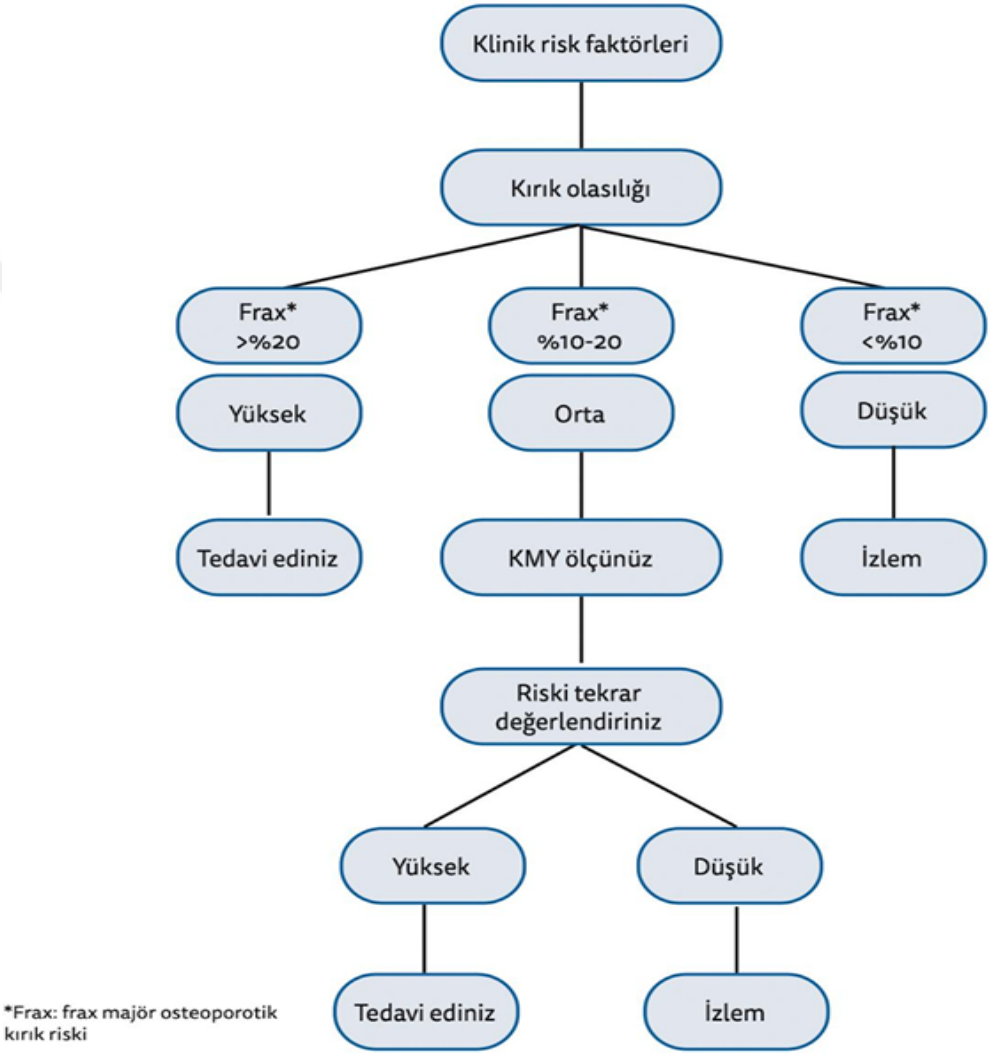
2.1.5.2. Kırık Riski Belirleme Aracı, Fracture Risk Assessment Tool: FRAX

Osteoporozun değerlendirilmesinde ve tedavi kararında DXA'nın yanında çeşitli risk faktörlerinin sorgulandığı değerlendirme indeksleri gündeme gelmiştir. Bunlar arasında FRAX dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılmaktadır ve kılavuzlarda da yerini almıştır. Bu hesaplama aracı ve göz önüne alınan risk faktörleri Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: Kırık Riski Belirleme Aracı

2008’de kullanılmaya başlanılan web tabanlı FRAX’a https://www.sheffield.ac.uk/FRAX sitesinden ulaşılabilir. 10 senelik majör OK ve KK riskini hesaplayan bu araç her ulusa özgü kalibre edilmiştir. Skora göre kişinin KK riski>%3, majör OK riski>%20 ise tedavi önerilmekle birlikte bu aracın da eksik olan yönleri bulunmaktadır. TEMD tarafından önerilen yaklaşım Şekil 4’te verilmiştir.



Şekil 4: Osteoporotik Kırık Riskine Yaklaşım (11)

2.1.6. Tedavi

Osteoporoz tedavisinde tedavi endikasyonları şunlardır:

1. Frajilite kırığının bulunması

2. T skorun ≤-2.5 olması

3. T skoru -1 ve-2.5 arasındaysa düşük kemik kütlesi olması halinde FRAX aracı ile hesaplanan KK riski ≥ %3, majör OK riski ≥ %20 olması.

Tedavi non-farmakolojik ve farmakolojik olarak iki alt başlıkta değerlendirilmektedir.

2.1.6.1. Non-farmakolojik Tedavi

Yeterli kalsiyumla D vitamini alımı, düzenli yürüme, tenis, ağırlık kaldırma, yoga, pilates ve dans gibi egzersizlerin yapılması, ağırlık taşıma egzersizleri, sigaradan uzak durmak, alkol ve kafein tüketimini azaltmak ve düşmeyi önlemekten oluşmaktadır. Diyetle yeterli kalsiyum alınımı sağlanamıyorsa kemik sağlığının koruması açısından kalsiyum replasman tedavisi düşünülmelidir. Buna ek olarak çoğu kılavuzda serumda ölçülen 25- hidroksi vitamin D düzeyinin>75 nmol/L (30 ng/ml) olması önerilmektedir. Bu yüzden uygun kişilerde kalsiyum replasmanının yanında D vitamini replasmanı da başlanmalıdır.

2.1.6.2. Farmakolojik Tedavi

Osteoporoz tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanların kırığı azaltmadaki etkileri Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3: Tedavide Kullanılan İlaçlar ve İlaçların Kırık Azaltmadaki Gücü (12)

İlaç	Vertebral Kırık	Non-Vertebral Kırık	Kalça Kırığı
Alendronat	+	+	+
Zolendronik asit	+	+	+
Risedronat	+	+	+
Denosumab	+	+	+
Teriparatid	+	+	–
İbandronat	+	–	–
Raloksifen	+	–	–
Kalsitonin	+	–	–
Raloksifen	+	–	–
Strontsiyum ranelat	+	+	–
Östrojen	+	+	+
Romosozumab	+	+	+

2.2. SARKOPENİ

Sarkopeni, kas kütlesinin yaşlanmayla birlikte kaybı olarak tanımlanan geriatrik bir sendromdur. Kelime; Yunanca'dan "sarx" et (kas) ve "penia" (kayıp), sözcüklerinin birleşimi ile oluşmuştur.1980'li yıllarda hareketlilik, beslenme ve bağımsızlık durumunu etkileyen yağsız vücut kütlesinin yaşlanma ile azalması olarak tanımlanmıştır (16). Sonrasında çeşitli tanımlar yapılmıştır. Günümüzde sarkopenide fikir birliği oluşturmak için Yaşlılardaki Sarkopeni Üzerine Avrupa Çalışma Grubu [Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)] kurulmuştur.

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Sarkopeninin 50 milyonu aşkın insanı etkilediği ve önümüzdeki 50 yılda 250 milyondan fazla insanda görülebileceği tahmin edilmektedir (17). Sarkopeni prevalansı coğrafya, etnik köken, tanıda yararlanılan testlerin farklı olması nedeniyle değişkenlik göstermektedir (18).

Ülkemizde sarkopeni genel prevelansının 65 yaş ve üzeri bireylerde %5.2 (kadınlarda %4.1, erkeklerde %6.7) saptanmıştır (19).

EWGSOP sarkopeni tanımını, 2018 yılında güncellemiş ve bir kılavuz yayınlamıştır. Alınan kararlara göre düşük kas kuvveti sarkopenide ilk tarama aracı şeklinde kullanılmaya başlanmıştır. Kas gücü azlığı saptandığında "sarkopeni muhtemel"dir. Kas kuvveti düşüklüğüne "düşük kas miktarı (Kitlesi/ kalitesi)" da eklenirse "sarkopeni" teşhisi konulur (17).

Sosyodemografik faktörlere göre sarkopeninin global ve bölgeye özgü prevalansını belirlemek amacıyla EWGSOP2 tanı kriterleri ülkelere ve ırklara göre uyarlanabilir. Testlerin standart kesme değerlerinin kullanılması olası sarkopeni tanısının eksik konulmasına neden olabilir. Bu nedenle, mümkün olduğunca, popülasyona özgü eşik değerlerin kullanılması, risk altındaki popülasyonu doğru şekilde belirlemek açısından daha iyi olabilir (20).

Tablo 4: 2018 EWGSOP2 Sarkopeni Tanımı

Kriterler: 1. Düşük kas gücü 2. Düşük kas miktarı / kalitesi 3. Düşük fiziksel performans
Olası sarkopeni: Kriter 1
Teşhis: Kriter 1 ve Kriter 2
Ciddi sarkopeni: Kriter 1, 2 ve 3

2.2.2. Kas gücü

- ***El Kavrama Kuvveti:*** Kolay uygulanabilir ve ucuz bir testtir. İyi kalibre edilmiş bir el dinamometresi kullanılır. Testin yapılabilmesi için bir sandalyeye oturtulur ve ön kollarının 90 derece fleksiyonda tutulması istenir. 2 kol ile 3'er, toplamda altı defa ölçme yapılır. Her ölçüm öncesinde bir dakikalık istirahat uygulanır. Tüm altı ölçümün en yüksek değeri, el kavrama kuvveti [Hand grip strenght,(HGS)] sonucu olarak kaydedilir. Düşük kavrama kuvvetinden söz etmek üzere erkeklerde <27 kg kadınlarda <16 kg alınır (17). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise erkeklerde<32 kg ve kadınlarda<22 kg eşik değeri bulunmuştur (21).
- ***Sandalye otur/kalk testi***: Bacak kaslarının kuvveti ölçülmektedir. Hastanın kollarını kullanmaksızın oturduğu sandalyeden 5 defa üst üste ayağa kalkması için geçen süre ölçülür. 15 saniyeden (sn) kısa süre, sarkopeni bakımından düşük risk şeklinde görülür (17).

2.2.3. Kas Kütlesi

- ***Vücut görüntüleme teknikleri:*** Bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve DXA, kas ya da yağsız beden kitlesini saptamak üzere tercih edilen 3 görüntüleme metodudur. Maliyet ile personel gerekliliği gibi nedenlerle birinci basamakta MRG ve BT kullanımı oldukça zordur. DXA ise hasta bakımından zorluk çekmeksizin gerçekleştirilebilen, kas miktarını (yağsız doku kitlesi/ apendiküler iskelet kas kütlesi) saptamak

amacıyla kullanılabilen daha yaygın bir yöntemdir. Ama değişik DXA cihazlarında farklı ölçüm sonuçlarının çıkması tanıyı güçleştirir.

- ***Biyoimpedans analiz (BIA):*** Total beden suyu, yağ ve yağsız beden kitlesini ölçer. BIA ile kas kütlesi direkt olarak değil; vücudumuzun elektrik iletkenliği sayesinde bir kas kütlesini tahmini olarak ölçer. Ucuz, kolay taşınabilir ve uygulanabilir. Bu nedenle tanıdaki önemi artmaktadır. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise erkeklerle kadınlarda sırası ile >9.2 kg/ m^2 >7.4 kg/ m^2 normal olarak değerlendirilmiştir (21).
- ***Antropometrik ölçüm:*** Üst orta kol, baldır ve triseps deri kalınlığı kullanılabilir. Söz konusu ölçümler, etnik köken, beslenme ve çevresel etkenler gibi nedenlerle değişebileceğinden, kas kütlesi ölçütü olarak güvenilir değildir.

2.2.4. Fiziksel Performans

- ***Yürüme hızı***: 6 m yürüme zamanı, önemli sarkopeni göstergesidir ve EWGSOP2 de cut-off 0.8 m/sn şeklinde düzenlenmiştir (17). Söz konusu değerin altında yürüme hızı düşük fiziki performans şeklinde kabul edilir.
- ***Kısa fiziki performans bataryası (KFBP):*** Bireylerin denge, kuvvet ve dayanıklılığı ölçülür.

3 değişik değerlendirme içermektedir:

- Ayakları yan yana, tandemle (bir ayağın topuğu öteki ayağın parmaklarına değecek biçimde) semi-tandem (bir ayağın topuğu öteki ayağın başparmağı yanında) pozisyonlarında minimum 10 saniye ayakta durabilme
- 4 m yürüme zamanı
- Kollar göğüs seviyesinde birleşmiş olarak sandalyeden kalkma zamanı

Her 3 ölçüm süresine nazaran 0-4 arasında skorlanır. 3 testin skoru toplanır: 0-6 düşük, 7-9 orta ve 10-12 puan yüksek performans şeklinde isimlendirilir (22).

- ***Zamanlı kalk ve yürü testi***: Dinamik denge değerlendirilir. Kollar kullanılmadan sandalyeden kalkabilme, ileri ve geri 3 metre yürüme, sandalyeye yeniden oturmaya bakılır. 60-69 yaşları arasında <8.1 sn, 70-79

yaşları arasında <9.2 sn ve 80-99 yaşları arasında <11.3 sn normal olarak kabul edilmektedir (22).

- ***Merdiven tırmanma gücü testi***: Bacak gücü değerlendirilir.

2.2.5. Tarama Testi: SARC-F

Sarkopeni kriterleri değişken tanımlar içerdiğinden, kısa ve ucuz bir tarama vasıtası olarak 2013 senesinde SARC-F anketi (Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs, Falĺs) geliştirilmiştir (23). EWGSOP2 muhtemel sarkopeni hastalarını taramak üzere SARC-F anketini tavsiye etmektedir (17).

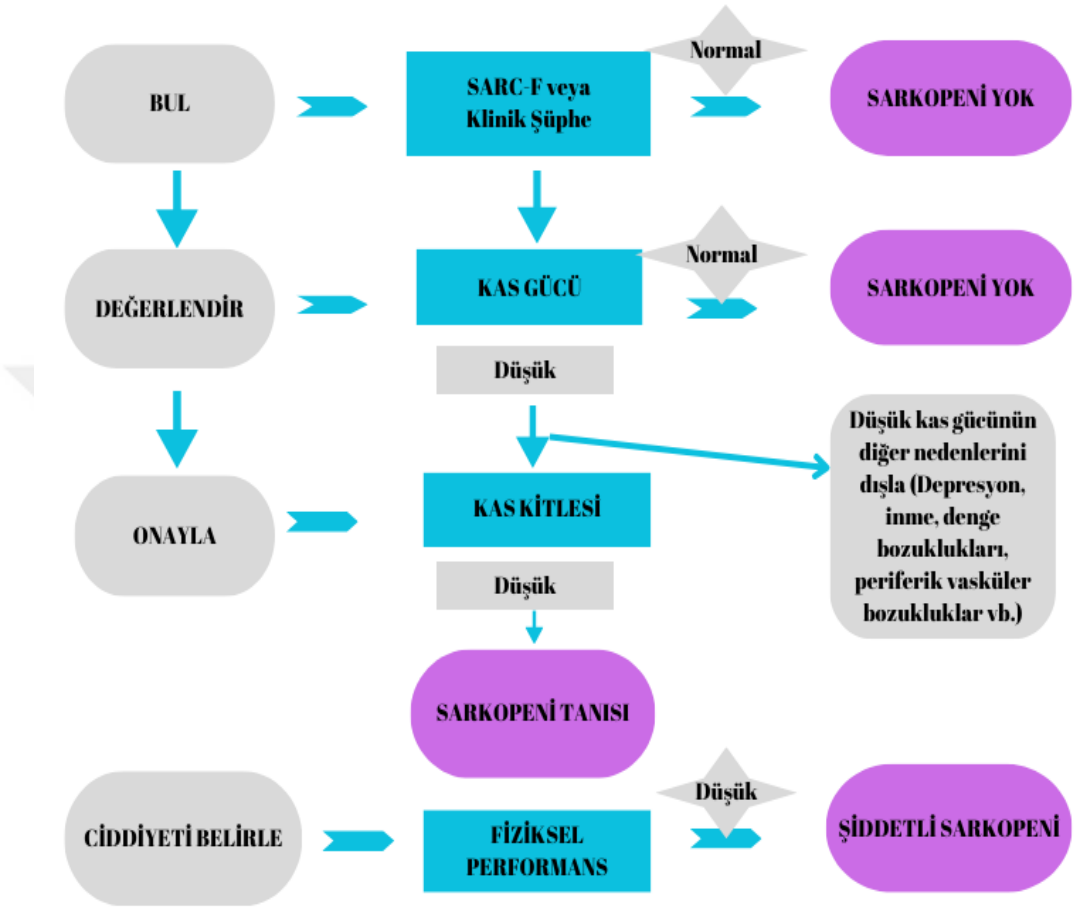
5 maddelik söz konusu ankette her madde 0-2 arası puanlanır ve ≥ 4 puan sarkopeni olarak kabul edilir. Testin negatif prediktif değeri % 90-91'dir, yani SARC-F ile yaşlı bireylerde sarkopeni taranmasının yanında sarkopeni dışlanmış da olur.

Tablo 5: SARC-F Anketi

KOMPONENT	SORU	SKOR
Kuvvet	5 kilogramı kaldırmada ya da taşımada ne kadar zorlanırsınız ?	Hiç: 0 Biraz: 1 Çok zor veya imkânsız: 2
Yürümede yardım	Odanın bir ucundan diğerine yürürken ne kadar zorlanırsınız?	Hiç: 0 Biraz: 1 Çok zor, yardım olmadan imkânsız: 2
Sandalyeden kalkma	Sandalye veya yataktan kalkarken ne kadar zorlanırsınız?	Hiç: 0 Biraz: 1 Çok zor veya yardım olmadan imkânsız: 2
Merdiven çıkma	10 basamak merdiven çıkmakta ne kadar zorlanırsınız?	Hiç: 0 Biraz: 1 Çok zor veya imkânsız: 2
Düşmeler	Son 1 yıl içinde kaç kez düştünüz?	Hiç: 0 1-3 düşme: 1 ≥ 4 düşme: 2

2.2.6. Sarkopeni Tanı Algoritması

EWGSOP2'de algoritma vaka bulma, tanı ve ciddiyet tespiti açısından güncellenmiştir.



Şekil 5: Sarkopeni Tanı Algoritması (EWGSOP2'den uyarlanmıştır**)**

2.2.7. Sarkopeni Sınıflandırması

Sarkopeni, genellikle yaşlanmaya bağlıdır ancak başka nedenlerden de kaynaklanabilmektedir. Bu yüzden primer ve sekonder sarkopeni olarak klinik uygulamada yararlı olabilecek iki kategoride incelenir (Tablo 6). Yaşlanmaya bağlı "primer", yaşlanma dışında ek faktörler ön planda ise "sekonder" sarkopeni olarak kabul edilir.

Tablo 6: Sarkopeni Sınıflaması

Alt tipleri		**Altta yatan sebep**
Primer Sarkopeni	Yaşa bağlı	-İleri yaş dışında etken yok
Sekonder Sarkopeni	Hastalıkla ilişkili	-İleri organ yetersizlikleri -İnflamatuar hastalıklar -Malignite -Endokrin hastalıklar
	Malnütrisyonla ilişkili	-Yetersiz beslenme/ malabsorbsiyon -Aşırı dengesiz beslenme/ obezite -Anoreksiye neden olan hastalıklar veya ilaçlar
	Aktiviteyle ilişkili	-Sedanter yaşam -Fiziksel inaktivite

2.3. OSTEOSARKOPENİ

2.3.1. Tanım ve Epidemiyoloji

Osteoporoz ve sarkopeni yaşlanmaya bağlı görülen, birlikte seyredebilen iki yaygın hastalıktır. İkisinin de görülme sıklığının, yaşlanan popülasyonla beraber artacağı ve bu durumun, kırık olasılığını artıracağı düşünülmektedir. Hem kas hem de kemik kaybıyla bağlantılı olarak ileri yaş kişilerde kendi kendine yeterlilikte azalmalar görülmesi beklenmektedir (3).

Osteoporoz ve sarkopeniden farklı olarak osteosarkopeninin(OS) genel kabul görmüş tek bir klinik tanımı henüz oluşturulmamıştır. Ekonomik yükü yeterince tanımlanmamıştır. Ancak Birleşik Krallık'ta yapılan bir çalışmada, postmenopozal osteoporotik kadınlarda sarkopeni prevalansının %50 olduğu bildirilmiştir (24). İtalyan kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise DXA taraması yapılan sarkopenik bireyler için femur boynu T skoru ≤–2.5 olma olasılığı %1.8 olarak belirtilmiştir (25). Kanıtlar, ilerleyen yaşla birlikte OS prevalansının arttığını desteklemektedir. Belçika'da 288 yaşlı denek üzerinde yapılan bir araştırma, sarkopenik bireyler ile sarkopenik olmayan bireyler karşılaştırıldığında osteoporoza sahip olma riskinin 4 kat yüksek olduğunu göstermiştir (26). Ülkemizde OS ile ilgili yapılan çalışmalar kısıtlı olup, ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3.2. Osteosarkopeni Fizyopatolojisi

Yaşlanmayla artan kemik ve kas kütlesi kaybı; yani osteoporoz ve sarkopeni arasında birçok ortak yön olduğu söylenebilir. Hücresel yaşlanmayla proinflamatuar sitokinlerin, kemokinlerin ve proteazların salınımının kas ve kemik kaybını artırdığı söylenebilir. Büyüme/farklılaşma faktörü 8 [Growth/differentiation factor 8 (GDF8)], FAM210A, Metiltransferaz benzeri 21C [Methyltransferase Like 21C (METTL21C)] ve sterol düzenleyici element bağlayıcı transkripsiyon faktörü 1/ myb1 benzeri 2 hedefi [sterol regulatory element binding transcription factor 1/ target of myb1-like 2 (SREBF1/TOM1L2)] gibi gen ailelerinin polimorfizmleri kas ve kemik kaybıyla ilişkilendirilebilir (27).

Esnek olan kas ve kemik dokuları çevresel uyarılara birbirine benzer şekilde tepki verebilirler. Örneğin uzun süreli fiziksel egzersiz sonucu kas kütlesiyle kuvveti artabildiği gibi KMY ve kemik mikro mimarisinde de artış görülürken; kasların kullanılmadığı durumlarda bunun tersi meydana gelebilir.

Adipoz dokuda, kas içi/arasında ve kemik iliği yağ dokusunda artma hem osteoporoz hem de sarkopeninin ayırt edici özelliğidir. Östrojen ve testosteronun azalması gibi sistemik faktörler osteoporoz ve sarkopeniye zemin hazırlar. Paratiroid hormon düzeyinin artması ve D vitamin düzeyinin azalması her 2 hastalıkla ilgili olarak da etkeni şeklinde görülür (28).

Yaşlanan nüfusla birlikte osteoporoz ve sarkopeninin birlikte görülme prevalansının önümüzdeki yıllarda çarpıcı biçimde artacağı, 2050 senesi ile beraber 60 yaş üstü 2.5 milyar kişinin etkileneceği tahmin edilmektedir (17). Osteosarkopeni riski taşıyan bireylerin belirlenmesi, erken müdahale edilmesine ve mortalite morbiditenin azaltılmasına katkı sağlayabilir.

2.3.3. Klinik Değerlendirme ve Tanı

Yaşlı yetişkinler OS açısından değerlendirilmelidir. Kapsamlı bir tıbbi öykü, fizik muayene, osteosarkopeninin olası nedenleri (düşük fiziksel aktivite, yetersiz beslenme, ilaçlar), semptomlar (zayıflık, yorgunluk, azalmış hareket kabiliyeti, düşme ve kırıklar) ve bunlar varsa sonuçları (düşük yaşam kalitesi, hastaneye yatma) açısından sorgulanmalıdır.

Osteoporoz ve sarkopeni için çok sayıda risk değerlendirmesi ve tarama aracı mevcuttur, ancak OS için herhangi bir tarama aracı yoktur. Yaşlı yetişkinlere yönelik SARC-F ve FRAX gibi geçerliliği kanıtlanmış uluslararası tarama araçlarının kullanılması önerilmektedir.

Her ne kadar osteopeni ve osteoporoz için klinik eşikler KMY için sırasıyla -1 ve -2.5 T skorları olarak standardize edilmiş olsa da, ölçümler genellikle farklı bölgelerden (lomber, total kalça, femur boynu) yapılabilmektedir. Bu bileşenlerin bir veya daha fazlasındaki tanısal teknik fark OS prevalanslarında değişikliklere yol açabilmektedir. Sarkopeni için EWGSOP2 bir tanı algoritması geliştirmiş olsa da, araştırmacılar bu algoritmada kas kütlesi ve gücünü içeren tüm faktörlere mi yoksa yalnızca kas kütlesine mi odaklanılması gerektiği konusunda bölünmüş durumdadırlar (29).

2.4. MİYOSTATİN

Miyostatin (MSTN) ilk kez Mc Pherron ve arkadaşları tarafından 1997 yılında kastan salınan bir sitokin olarak bildirilmiştir (30). Miyostatin; Dönüştürücü Büyüme Faktörü β [Transforming growth factor β (TGF- β)] süper ailesinin bir üyesi olup kas kitlesini negatif yönde düzenleyen, iskelet kasıyla sentezlenen ve salgılanan bir proteindir (31). Miyostatinin yaşlılarda satellit hücre aktivitesini inhibe ederek negatif düzenleyici olduğu gösterilmiştir (32). Miyostatinin olgun biyolojik aktif formu, C-terminal fragmanlarının disülfür bağlı bir dimeridir. Bu arada N-terminal propeptidi, olgun C-terminal dimeriyle bir kompleks oluşturur ve bunun ActRIIB'ye bağlanmasını önler. C-terminal dimer, kemik morfogenetik protein-1 (BMP-1) /tolloid metaloproteinaz ailesi tarafından aktif olmayan, latent komplek tarafından salınır. Yapılmış olan bir araştırmada dört hafta süresince yaşlı farelere anti-miyostatin antikoru verilmiş ve kas gücünün arttığı hatta sarkopeninin düzelmeye başladığı görülmüştür (33). Başka bir çalışmada da miyostatine genetik olarak sahip olmayan hayvanların önemli ölçüde daha fazla kas kütlesi sergilediği gösterilmiştir (31). Miyostatin, iskelet kası içindeki protein sentezini inhibe ederken protein yıkımını da aktive eder. İskelet kası büyümesinin ana düzenleyicilerinden biri olarak kabul edilen miyostatinin inaktivasyonu kas hipertrofisine aşırı ekspresyonu da kas atrofisine yol

açar. Kanser kaşeksisi, edinsel immun yetmezlik, kalp yetmezliği vb. iskelet kası kaybı ile ilgili çeşitli hastalıklarda miyostatin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.

Yapılmış olan hayvan deneylerinde yüksek miyostatin düzeylerinin KMY'de azalmaya yol açtığı ve miyostatin inhibisyonunun KMY'yi artırdığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (4). Miyostatinin kemikleri doğrudan mı yoksa dolaylı olarak kas yoluyla mı etkilediği netlik kazanmamıştır. İster doğrudan ister dolaylı etkiler yoluyla olsun, miyostatin inhibisyonunun kas ve kemik kütlesini arttırdığı görülmektedir. Ancak şu anda insan verileri son derece sınırlıdır.

Sonuç olarak; antimiyostatin ajanlarla ilgili yapılacak ileri araştırmalar, yaşlanmaya bağlı sarkopeni, osteoporoz, osteosarkopeni, hastalık ilişkili kaşeksi, konjenital miyopatiler, kas atrofisi ve travma vb. durumlarla ilgili olarak umut vaat edici görünmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE HASTA SEÇİMİ

Araştırma Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, 15.11.2023-15.06.2024 tarihleri arasında yürütülmüştür. Araştırmanın katılımcılarını, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları ile Geriatri polikliniklerine gelen >65 yaş 41 osteosarkopeni hastası ve 40 sağlıklı kontrol oluşturmaktadır. 190 kişi tarandı,15 kişi çalışmaya katılmayı reddettiği, 48 hasta çalışma kriterlerine uymadığı, 39 kişide osteopeni/poroz olmasına rağmen sarkopeni saptanmadığı ve 7 kişide sarkopeni tespit edilmesine rağmen osteopeni/poroz görülmediği için çalışma dışı bırakılmıştır. Osteosarkopeni tanısı için DXA ölçümü ve BIA kullanılmıştır. Polikliniklere başka şikayetler ile başvuran osteosarkopeni tanısı olmayan bireylere çalışma hakkında bilgi verilip, çalışmaya sağlıklı kontrol grubu olarak dahil edilmiştir.

3.2. ARAŞTIRMANIN DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Osteosarkopeni tanısı olan hasta grubunun dahil edilme kriterleri:

- >65 yaş ve kadın olmak
- Osteosarkopeni tanısının yeni konulması ve tedavi başlanmamış olması

Sağlıklı kontrol grubuna dahil edilme kriterleri:

- >65 yaş ve kadın olmak
- Osteosarkopeni tanısının olmaması

Katılımcıların çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Sekonder osteoporoz tanısı olması
- Sekonder sarkopeni nedenleri olması
- Osteoporoz ile ilgili tedavi almış olması
- Aktif enfeksiyon tablosunun olması
- Cerrahi enstrümasyonu olanlar
- Morbid obez katılımcılar

- Yürüme engeli bulunanlar
- Kronik renal yetmezlik, kronik karaciğer hastalığı, dekompanse kalp yetmezliği ve malignite gibi kronik hastalık öyküsünün olması

3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE ETİK KURUL ONAYI

Bu araştırma, Helsinki Bildirgesi'nin etik ilkelerine göre yürütülmüştür. Araştırma tek merkezli, prospektif vaka kontrol çalışmasıdır.

Çalışmamız, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca (25/10/2023 tarihli Karar No: 156) onaylanmıştır.

3.4. HASTA VERİLERİ

Çalışmaya dahil edilen kişilerin yaşları, menopoz yaşları, eğitim durumları, aylık gelirleri, vücut kitle indeksleri, varsa ek hastalıkları ve herhangi bir ilaç kullanıp kullanmadıkları kaydedildi.

KMY değerlendirilmesi için DXA çekilmiş olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Osteoporoz saptanan hastaların kırık riski internet ortamında yapılan FRAX ile belirlendi. FRAX aracında dikkate alınan risk etkenleri şöyledir: Yaş, düşük vücut kütle indeksi (<20 kg/ m²), cinsiyet, daha önce osteoporotik kırığın bulunması (klinik ve asemptomatik vertebral kırıklar dahil), aile içinde kalça kırığı hikayesi, sigara (içmeye devam etmek), glukokortikoid kullanılması, romatoid artrit, alkol kullanmak (≥3 ünite/gün), sekonder osteoporoz sebepleri (tip 1 diyabet, yetişkinde osteogenezis imperfekta, uzun süre tedavi edilmemiş hipertiroidizm, hipogonadizm veya erken menopoz (<40 yaş), kronik malnutrisyon veya malabsorbsiyon, kronik karaciğer hastalığı) ve femur boynu KMY. Kişinin kalça kırığı riski>%3, majör osteoporotik kırık riski>%20 olması kırık riski açısından anlamlı bulunmaktadır. T skoru -1 ve -2.5 arasında osteopeni, ≤ -2.5'se osteoporoz şeklinde değerlendirildi ve osteoporoz saptanan hastalar sarkopeni açısından değerlendirildi. Sarkopeni taraması için SARC-F anketi yapıldı. Bu anket içeriğine göre kuvvet,yürürken yardım alıp almama,sandalyeden kalkma,merdiven çıkma olarak dört ana başlıkta hastalara sorular soruldu ve puanlandı. SARC-F ≥4 olanlar çalışmaya alındı. Katılımcıların iskelet kası kütle indeksi [Skeletal muscle mass index (SMMI)], vücut kütle indeksi (VKİ), yağ

kütlesi gibi değerleri BIA ile hesaplandı. Sarkopeni tanısı EWGSOP2'de önerilen şekilde konuldu. Ülkelere ve ırklara göre uyarlanması gerekliliği vurgulayan bu kılavuz sarkopeni tanısının atlanmasının önüne geçilmesi amacıyla cut-off değerlerinin mümkün olduğunca popülasyona özgü belirlenmesi önerilmiştir. Bu nedenle, çalışmamızda Bahat G.ve ark. tarafından ülkemizde yapılan çalışmalar sonucunda belirlenen cut-off değerlerinin alınması uygun bulunmuştur.

İskelet kası kütlesini değerlendirmek için bir Bioimpedans analiz cihazı (Inbody Composition Analyzer® Inbody-270 modeli, Inbody Co., Güney Kore) kullanıldı. Katılımcılar InBody elektrodu ile cilt arasında bozulmaya neden olabilecek temas direncinin önüne geçmek için çıplak ayakla, hafif giysilerle, varsa üzerlerindeki metal eşya, mücevher, madeni para, cep telefonu gibi eşyaları çıkartılarak oda sıcaklığında ölçüme alındı. Ekstremitelerdeki bükülme ve yamulmalar test sonucunu bozabileceği için hastalardan ölçüm süresince kolları ve bacaklarını düz tutmaları istendi. Aktif enfeksiyon tablosu olanlar, cerrahi ya da diş protezi olanlar, yürüme engeli bulunanlar, ileri evre kalp yetmezliği bulunanlar, kalp pili olanlar, hipervolemisi bulunanlar BIA cihazı ile değerlendirmeye alınmadı. SMMI = Apendiküler iskelet kası kütlesi ÷ yüksekliğin karesi formülüne göre hesaplandı ve <7.4 kg/m² kas kütlesi olanlar sarkopenik kabul edildi (21).

Kas gücü ve fiziksel performans değerlendirilirken aşağıdaki testler uygulandı:

- ***El Kavrama kuvveti***: Bir el dinamometresi (Baseline® Life Hydraulic hand Dynamometer Product 12-024, Fabrication Enterprises, Newyork, USA) ile değerlendirildi. Katılımcılar bir sandalyeye oturtuldu ve ön kollarının 90 derece fleksiyonda tutulması istenir. 2 kol ile 3'er, toplamda altı defa ölçme yapıldı. Her ölçüm öncesinde bir dakikalık istirahat uygulandı. Yapılan 6 ölçümün en yüksek değeri olarak kaydedildi Olası sarkopeniyi saptamak için EWGSOP2'de önerildiği şekilde ülkemizde popülasyona özgü belirlenen el kavrama kuvveti [Hand grip strength (HGS)] cut-off değeri alındı <20 kg (20).

- ***Sandalye otur/kalk testi***: Bacak kaslarının kuvveti ölçüldü. Hastanın kollarını kullanmaksızın oturduğu sandalyeden 5 defa üst üste ayağa

kalkmasına yönelik olarak geçen süre ölçüldü. 15 saniyeden (sn) uzun süreler, sarkopeni bakımından yüksek risk şeklinde ele alındı.

- ***Yürüme hızı***: Poliklinik odasında 6 metrelik yürüme parkuru yapıldı. Hastaların yürümesi esnasında kronometre ile süre tutuldu. 0.8 m/sn 'nin altındaki değerler düşük fiziksel aktivite şeklinde kabul edildi.

3.5. LABORATUVAR ÖLÇÜMLERİ

Çalışmaya alınan osteosarkopenisi olan kadınların rutin klinik değerlendirmesi kapsamında biyokimyasal ve hormonal ölçümleri yapıldı. Katılımcıların parathormon, alkalen fosfataz, 25 OH vitamin D, kalsiyum, magnezyum, fosfor ve albumin gibi biyokimyasal ölçüümleri kaydedildi. Sağlıklı kontrol bireylerinin bu ölçümlerine, bireylerden izin alınarak, daha önceki hastane başvuru kayıtları incelenerek ulaşıldı.

Çalışmaya dahil edilen ve onamları alınan katılımcılardan alınan kan numuneleri, 12 saatlik açlıktan sonra sabah 08:00- 12:00 saatlerinde alındı.

3.5.1. Miyostatin Düzeyinin Değerlendirilmesi

Onam veren tüm katılımcılardan, miyostatin ölçümleri için sarı kapaklı ve kırmızı kapaklı tüplere toplamda 10 cc kadar kan alındı. Tüpler hemen 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Alınan plazmalar −80 °C'de saklandı. Miyostatin düzeyleri enzim bağlı immünosorbent tahlil yöntemi [Enzyme-linked immunosorbent assay yöntemi (ELISA)] kullanılarak belirlendi [Elabscience® Human MSTN(Myostatin) ELISA Kit].

Bu ELISA kiti Sandviç-ELISA prensibini kullaılmaktadır. Kit içindeki mikro ELISA plakası insan MSTN'sine has bir antikorla daha önce kaplanmıştır. Numuneler mikro ELISA plaka kuyularına ilave edilir ve spesifik antikorla bağlanır. Sonrasında insan, MSTN ve Avidin-Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatları için özel biyotinlenmiş tespit antikorları tüm mikro plaka kuyularına art arda ilave edilir ve inkübe edilir. Serbest bileşenler yıkanır. Her bir kuyuya substrat çözeltisi ilave edilir. Enzim-substrat tepkimesi durdurma çözeltisinin ilave edilmesiyle bitirilir ve renk değişikliği spektrofotometrik olarak 450 nm ± 2 nm dalga boyunda ölçülür. Miyostatin birimi olarak ng/mL kullanılmıştır.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Araştırmanın sonucunda ulaşılan veriler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 28.0 paket programıyla analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) sayısal verilerse ortalama±standart sapma (SS) kullanılmak suretiyle verildi.

Kategorik verilerin kıyaslanmasında ki-kare (χ^2) testi tercih edildi.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testiyle değerlendirildi. Bağımsız iki gruptaki normal dağılan sayısal verilerin dağılımı İndependent Samples T testiyle normal dağılmayan sayısal verilerin dağılımıysa Mann Whitney U testiyle değerlendirildi.

Normal dağılan sayısal verilerin ilişkisi Pearson Korelasyon analiziyle normal dağılmayan sayısal verilerin ilişkisi Spearman Korelasyon analiziyle değerlendirildi. Korelasyon ilişkileri: r =0.05-0.30'sa düşük ya da önemsiz korelasyon, r=0.30-0.40'sa düşük-orta derecede korelasyon, r=0.40-0.60'sa orta derecede korelasyon, r=0.60-0.70'se iyi derecede korelasyon, r=0.70-0.75'se çok iyi derecede korelasyon, r= 0.75-1.00'sa mükemmel korelasyon olarak kabul edildi.

Miyostatin düzeyinin osteosarkopeni tanısını tahminde tanısal karar verdirici nitelikleri Receiver Operating Characteristics (ROC) eğrisi analiziyle değerlendirildi. Anlamlı sınır değerlerinin mevcudiyetinde söz konusu sınırların sensitivite ile spesifisite değerleri hesaplandı.

Tek yönlü regresyon analizi yapılarak FRAX (KK) düzeylerinin Miyostatin üzerindeki bağımsız etkileri incelendi.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ seviyesinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu araştırmaya 15.11.2023-15.06.2024 tarihleri arasında İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Geriatri ile Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniklerine başvuran osteosarkopeni tanılı 41 hasta ve 40 kontrol, toplamda 81 hasta dahil edildi. Araştırmaya dahil edilen osteosarkopeni tanılı hastaların menopoz yaş ortalamaları kontrol grubuna nazaran istatistiki bakımdan anlamlı düşük belirlendi ($p<0.001$). Hasta grubunda ilkokul mezunu olma ve aylık gelirlerinin asgari ücretten az olma oranları kontrol grubuna nazaran istatistiki bakımdan anlamlı yüksek bulundu ($p<0.001$, $p=0.014$) (Tablo 7).

Tablo 7: Grupların Yaş, Menopoz Yaşı, Eğitim Düzeyi, Aylık Gelir ve Komorbid Hastalıklar Yönünden Karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=41)	**Kontrol grubu (n=40)**	**P**
Yaş, *Ortalama±SS*	71.17±5.13	70.65±4.68	0.790
Menopoz yaşı, *Ortalama±SS*	46.24±3.65	50.27±3.57	**<0.001**
Eğitim düzeyi, *n (%)*			
Ilkokul	38 (92.7) *	19 (47.5)	**<0.001**
Ortaokul	3 (7.3)	20 (50.0)	
Lise	-	1 (2.5)	
Aylık gelir, *n (%)*			
Asgari ücretten az	25 (61.0) *	13 (32.5)	
Asgari ücret	16 (39.0)	23 (57.5)	**0.014**
Asgari ücretten fazla	-	4 (10.0)	
Komorbit hastalık, *n (%)*			
Ek hastalık yok	22 (53.7)	29 (72.5)	0.060
Hipertansiyon	14 (34.1)	10 (25.0)	
Diyabetes Mellitus	5 (12.2)	1 (2.5)	

p*: Farkın kaynaklandığı grubu ifade etmektedir.

Araştırmaya alınan hasta grubunda VKİ, iskelet kas ağırlığı, SMMI ve FFMI düzeylerinin kontrol grubuna nazaran istatistiki bakımdan anlamlı düşük olduğu tespit edildi (p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001) (Tablo 8).

Tablo 8: Grupların Bioimpedans Analiz Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=41) ***Ortalama±SS***	**Kontrol grubu (n=40)** ***Ortalama±SS***	**P**
VKİ (kg/ m²)	30.52±4.36	34.84±5.75	**<0.001**
Iskelet kas (kg)	20.70±3.45	26.80±5.96	**<0.001**
SMI (kg/ m²)	6.96±0.59	8.09±0.42	**<0.001**
Yağ oranı (%)	40.93±8.77	41.80±8.64	0.741
FFMI (kg/ m²)	17.56±1.95	20.45±4.20	**<0.001**
Bel/ kalça oranı	0.93±0.19	0.88±0.10	0.122

p*: Farkın kaynaklandığı grubu ifade etmektedir. VKİ: Vücut Kütle İndeksi, SMI: İskelet Kası Kütle İndeksi, FFMI: Fat Free Mass Index

Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar değerleri Tablo 9'da kıyaslandı. D vitamini, Ca, Mg, P seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna nazaran istatistiki bakımdan anlamlı düşük bulunurken; PTH ve ALP düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna nazaran istatistiki olarak anlamlı yüksek saptandı (p değerleri sırası ile p<0.001, p=0.012, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001).

Tablo 9: Grupların Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=41) ***Ortalama±SS***	**Kontrol grubu (n=40)** ***Ortalama±SS***	**P**
PTH (ng/L)	38.68±5.88	28.84±7.37	**<0.001**
25 OH vitamin D (nmol/L)	13.80±7.52	25.15±10.34	**<0.001**
Ca(mg/dL)	9.52±0.34	9.71±0.33	**0.012**
Mg (mg/dL)	1.87±0.20	2.05±0.20	**<0.001**
P(mg/dL)	2.85±0.50	3.33±0.31	**<0.001**
ALP(IU/L)	92.77±15.82	60.67±11.91	**<0.001**
Albümin (g/L)	43.66±2.23	43.50±2.89	0.781

p*: Farkın kaynaklandığı grubu ifade etmektedir. PTH: Parathormon Ca: Kalsiyum Mg: Magnezyum P: Fosfor ALP: Alkalen fosfataz

Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda miyostatin, FRAX (OK), FRAX (KK), SARC-F ölçümleri, yürüme hızı ve otur kalk süreleri kontrol grubuna nazaran istatistiki bakımdan anlamlı yüksek saptandı (p=0.037, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001). L1-L4 vertebra, Femur boyun, HGS düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna nazaran istatistiki bakımdan anlamlı düşük bulundu (p<0.001, p<0.001, p<0.001, p<0.001) (Tablo 10).

Tablo 10: Grupların Miyostatin, FRAX Skoru, SARC-F, L1-L4 Vertebra, Femur Boyun, HGS Skorları, Yürüme Hızı ve Otur Kalk Sürelerinin Karşılaştırılması

	Hasta grubu (n=41) ***Ortalama±SS***	**Kontrol grubu (n=40)** ***Ortalama±SS***	**P**
Miyostatin (ng/dl)	21.33±10.96	16.78±8.45	**0.037**
FRAX (OK)	18.48±6.16	5.90±3.97	**<0.001**
FRAX (KK)	8.39±4.71	1.24±2.45	**<0.001**
SARC-F	4.95±1.16	1.25±1.67	**<0.001**
L1-L4 vertebra	-2.10±0.90	0.37±1.06	**<0.001**
Femur boyun	-2.87±0.27	0.42±1.15	**<0.001**
Sağ HGS	19.53±6.23	31.37±7.17	**<0.001**
Sol HGS	17.24±6.26	29.20±7.78	**<0.001**
Yürüme hızı (m/sn)	12.68±1.73	9.45±1.60	**<0.001**
Otur kalk hızı (sn)	17.68±2.31	12.60±2.12	**<0.001**

p*: Farkın kaynaklandığı grubu ifade etmektedir. FRAX(OK): FRAX ile hesaplanan osteoporotic kırık riski, FRAX(KK): FRAX ile hesaplanan kalça kırığı riski, SARC-F: Simple Questionnaire To Rapidly Diagnose Sarcopeni, HGS: Hand grip strenght

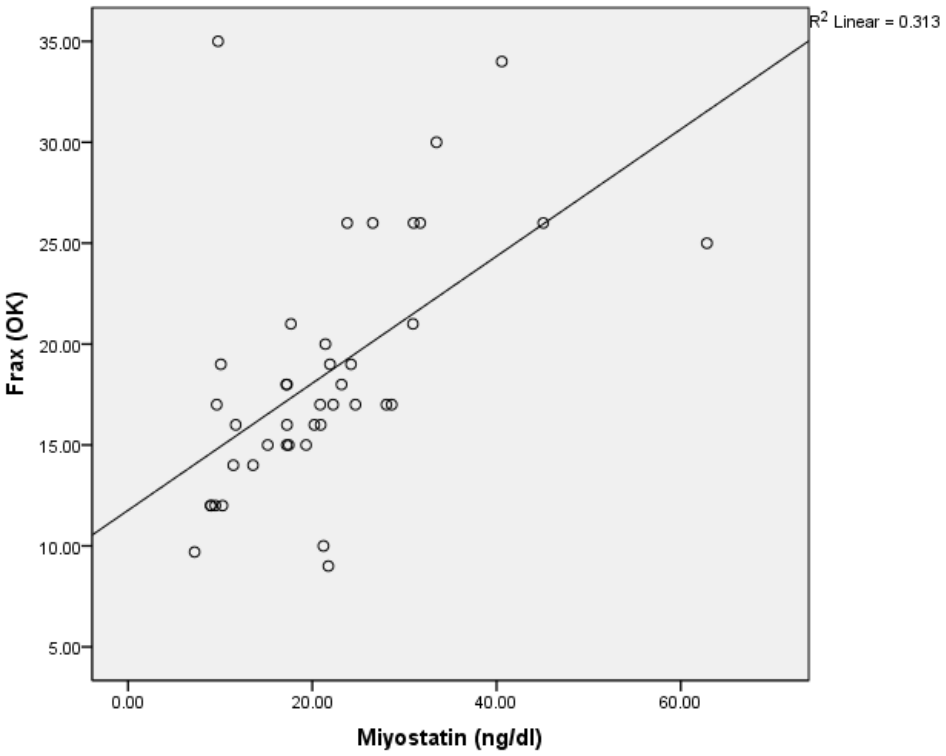
Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda miyostatin düzeyi ile FRAX (OK) seviyesi arasında olumlu yönlü istatistiki bakımdan anlamlı iyi derecede FRAX (KK) düzeyi arasında orta derecede korelasyon varlığı tespit edildi (r=0.631, r=0.528, p<0.001, p<0.001). Hasta grubunda miyostatin düzeyi ile VKİ, iskelet kas ağırlığı, yağ oranı, FFMI ve ALP düzeyi arasında olumlu yönlü istatistiki bakımdan anlamlı düşük-orta derecede korelasyon varlığı belirlendi (r=0.366, r=0.341, r=0.350, r=0.328, p=0.019, p=0.029, p=0.025, p=0.039). Kontrol grubunda miyostatin düzeyi ile FRAX (OK) düzeyi arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı çok iyi derecede,

FRAX(KK) düzeyi arasında orta derecede korelasyon varlığı belirlendi (r=0.757, r=0.522, p<0.001, p=0.001) (Tablo 11) (Şekil 6) (Şekil 7) (Şekil 8) (Şekil 9).

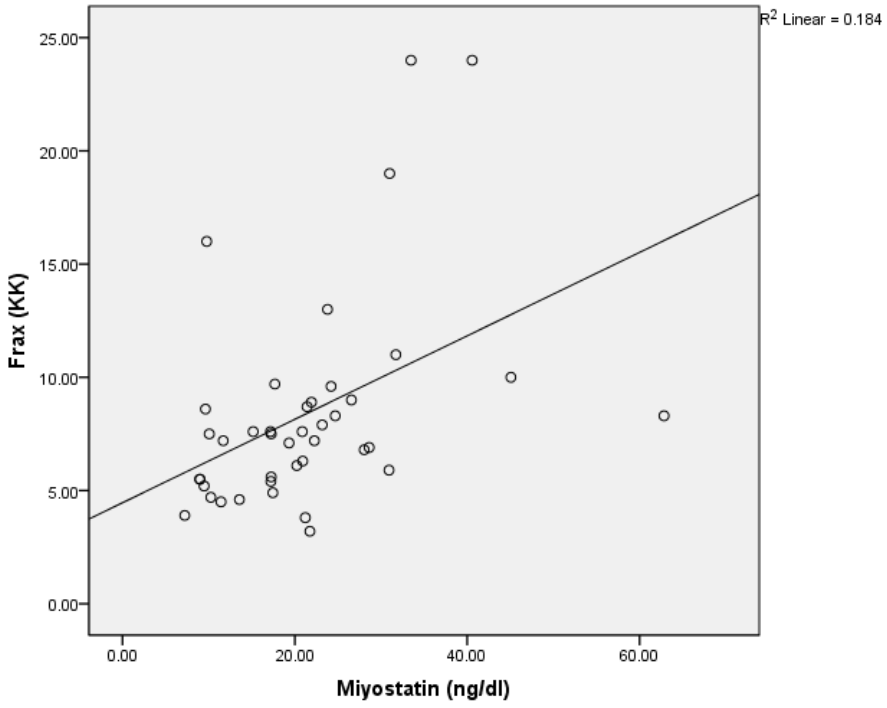
Tablo 11: Grupların Miyostatin Düzeyi ile FRAX Skoru, SARC-F, L1-L4 Vertebra, Femur Boyun, HGS Skorları, Yürüme Hızı, Otur Kalk Sürelerinin, VKİ, İskelet Kas Ağırlığı, SMMI, Yağ Oranı, FFMI, Bel/Kalça Oranlarının ve Laboratuvar Değerlerinin İlişkisi

		Hasta grubu (n=41)		**Kontrol grubu (n=40)**	
	Özellikler	**R**	**p**	**r**	**p**
Miyostatin	Frax (OK)	**0,631**	**<0,001**	**0,757**	**<0,001**
	Frax (KK)	**0,528**	**<0,001**	**0,522**	**0,001**
	SARC-F	0,108	0,503	0,216	0,181
	L1-L4 vertebra	0,304	0,053	-0,163	0,316
	Femur boyun	0,029	0,860	**-0,403**	**0,010**
	Sağ HGS	0,142	0,374	-0,225	0,163
	Sol HGS	0,235	0,140	-0,109	0,501
	Yürüme hızı (m/sn)	-0,255	0,108	0,095	0,560
	Otur kalk hızı (sn)	-0,135	0,401	-0,067	0,683
	VKİ (kg/ m²)	**0,366**	**0,019**	0,101	0,534
	Iskelet kas (kg)	**0,341**	**0,029**	0,099	0,543
	SMI (kg/ m²)	0,135	0,399	-0,131	0,421
	Yağ oranı (%)	-0,092	0,568	-0,089	0,583
	FFMI (kg/ m²)	**0,350**	**0,025**	0,031	0,850
	Bel/ kalça oranı	0,199	0,212	0,140	0,389
	PTH (ng/L)	0,076	0,635	0,042	0,796
	25 OH vitamin D (nmol/L)	-0,129	0,422	0,152	0,349
	Ca (mg/dL)	-0,067	0,679	-0,120	0,461
	Mg (mg/dL)	-0,012	0,942	0,034	0,835
	P(mg/dL)	0,106	0,508	-0,058	0,724
	ALP(IU/L)	**0,328**	**0,039**	0,144	0,375
	Albümin (g/L)	0,130	0,417	0,202	0,211

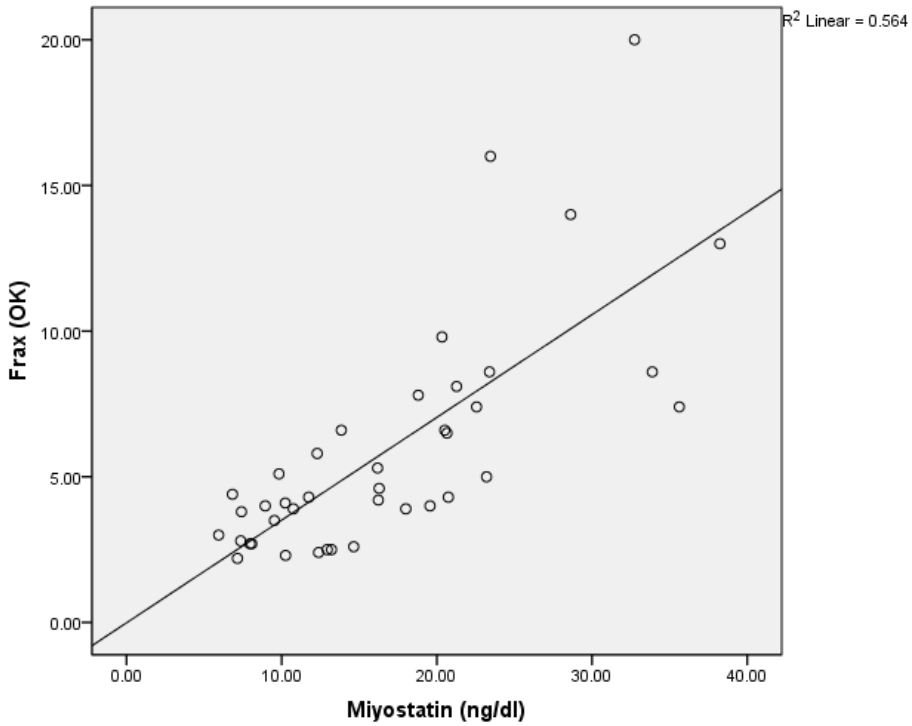
p*: Farkın kaynaklandığı grubu ifade etmektedir. FRAX(OK): FRAX ile hesaplanan osteoporotic kırık riski, FRAX(KK): FRAX ile hesaplanan kalça kırığı riski, SARC-F: Simple Questionnaire To Rapidly Diagnose Sarcopeni, HGS: Hand grip strenght, PTH: Parathormon Ca: Kalsiyum Mg: Magnezyum P: Fosfor ALP: Alkalen fosfataz, VKİ: Vücut Kütle İndeksi, SMI: İskelet Kası Kütle İndeksi, FFMI: Fat Free Mass Index



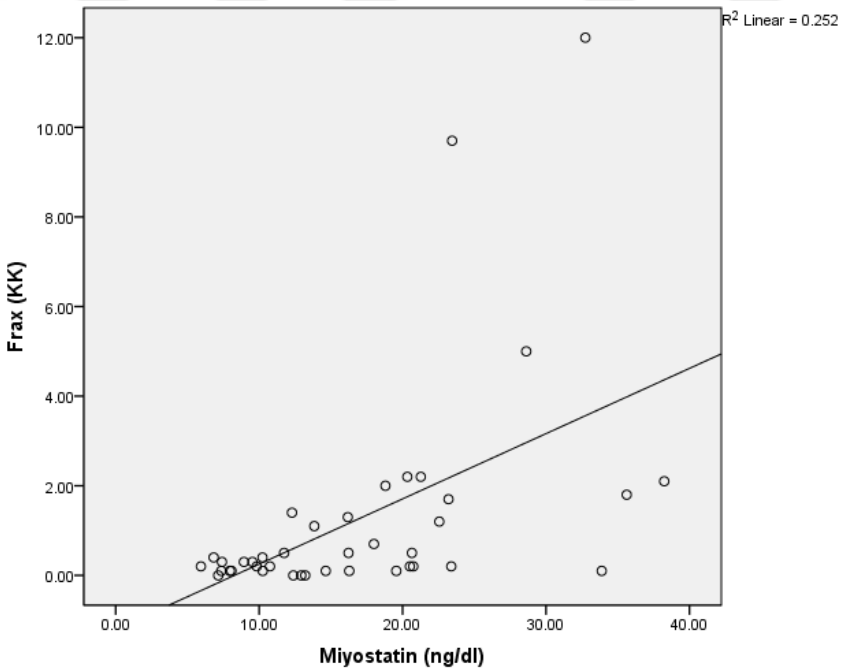
Şekil 6: Hasta Grubunda Miyostatin Düzeyi ile FRAX (OK) İlişkisi



Şekil 7: Hasta Grubunda Miyostatin Düzeyi ile FRAX (KK) İlişkisi



Şekil 8: Kontrol Grubunda Miyostatin Düzeyi ile FRAX (OK) İlişkisi



Şekil 9: Kontrol Grubunda Miyostatin Düzeyi ile FRAX (KK) İlişkisi

Tek yönlü regresyon analizi yapılarak FRAX (KK) düzeylerinin miyostatin üzerindeki bağımsız etkileri incelendi (Tablo 12).

Buna göre; miyostatin düzeyi= 12.961+ [0.998* FRAX (KK)] şeklinde bir formül oluşturuldu.

Tablo 12: Hasta Grubunda Miyostatin Ölçümüne İlişkin Kurulan Lineer Regresyon Modeli

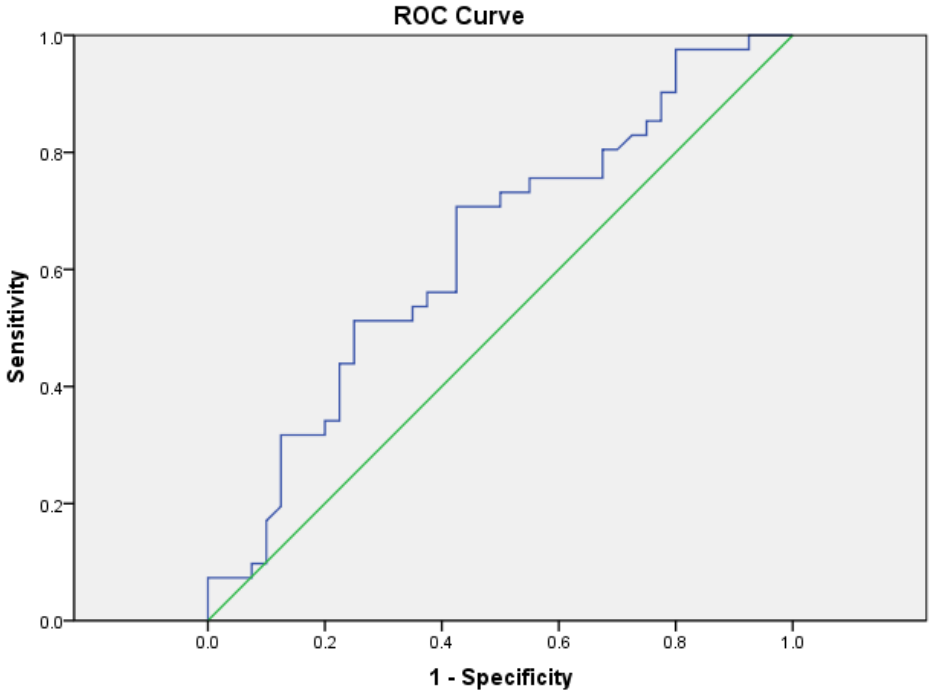
Değişkenler	**B**	**SE**	**B**	**t**	**P**
Constant	12.961	3.230		4.013	**<0.001**
FRAX (KK)	0.998	0.337	0.429	2.965	**0.005**

p*: Farkın kaynaklandığı grubu ifade etmektedir. FRAX(KK): FRAX ile hesaplanan kalça kırığı riski

Miyostatin düzeyinin osteosarkopeni tanısını öngörme konusunda tanısal değeri olduğu saptandı (AUC:0.635, p=0.037) (Şekil 10). Miyostatin seviyesi için tavsiye edilen sınır değerler Tablo 13'te sunuldu.

Tablo 13: Osteosarkopeni Tanısını Öngörmede Miyostatin Düzeyi Sınır Değerleri

	AUC (%95 CI)	**p**	**Sınır değer**	**Sensitivite (%)**	**Spesifisite (%)**
Miyostatin düzeyi	**0.636**	**0.037**	16.72	70.7	57.5
			18.40	56.1	60.0
			20.80	51.2	75.0



Şekil 10: Osteosarkopeni Tanısını Öngörmede Miyostatin Düzeyi İçin Önerilen Sınır Değerlerinin ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

Osteoporoz ve sarkopeni, yaşlılarda en sık rastlanan kas-iskelet sistemi hastalıklarındandır. Yapılan çeşitli çalışmalarla, kemik kütlesi ve kas lifi sayısının 35 yaş civarı en yüksek değere ulaştığı, yaş ilerledikçe azaldığı, dolayısıyla OP ve SP görülme sıklığının popülasyonun yaşlanmasıyla arttığı gösterilmiştir. Hareketliliği engelleyen, yaşam kalitesini azaltan osteosarkopeninin patofizyolojisi; genetik polimorfizmler, büyüme faktörleri ve diğer proteinler (miyokinler, osteokinler, adipokinler) arasındaki sistemik mekanizmalarla açıklanabilmektedir. Her iki hastalığın patogenezlerindeki ortak noktalara dayanarak Binkley ve ark. tarafından OS kavramı ortaya atılmıştır (34). Chen S. ve ark. tarafından 2012-2023 yılları arasında 64.404 katılımcının (yaklaşık yarısı kadın cinsiyet) dahil edildiği bir meta-analizde çeşitli popülasyonlarda osteosarkopeni prevalansı incelenmiştir. Altmış altı çalışmanın değerlendirildiği bu meta-analizde, 65 yaş üstü 63.369 hastada OS prevelansı %18.5 saptanmıştır. Bunun da osteoporoz (%21.7) ve sarkopeni (%10) prevelanslarına eşit, hatta daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır. Ülkemizde OS ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlı olsa da yaş ortalaması 64.1±8.9 yıl olan 140 postmenopozal kadınla yapılan tek merkezli bir çalışmada kadınların %64.3'ünün osteosarkopenik olduğu belirlenmiştir (35).

Bu çalışmada, gruplar arasındaki sosyodemografik veriler incelendiğinde yaş ortalamalarının benzer, hasta grubunda menopoz yaşının erken olduğu görüldü. Menopoz yaşı ve osteoporoz riski arasındaki korelasyon uzun zamandır bilinmektedir. Postmenopozal dönemde bir kadının östrojeninin düşük olması; daha düşük kas kütlesine, daha ince kortekse, bozulan trabeküler bağlantılara neden olmaktadır. Bu nedenle bu hastalar yüksek kırık riski taşımaktadır. Bulgularımız literatürü destekler niteliktedir.

Osteoporoz ve sarkopeni üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde uygun vitamin takviyesi alma, haftalık fiziksel aktivite yapma gibi hastalıklardan koruyucu önlemlerin sosyokültürel ve sosyoekonomik düzey ile paralel arttığı görülmüştür (36). Andersen L.L. ve ark. tarafından yapılan prospektif kohort çalışmada 28 ülkeden yaş ortalaması 91 olan 1890 yetişkin (%65'i kadın) yaklaşık 4.5 yıl takip edilmiştir. Katılımcılar Uluslararası Eğitim Standartları Sınıflaması'na göre düşük, orta ve

yüksek eğitim düzeyi olmak üzere 3 düzeye ayrılmıştır. Hastaların yaklaşık yarısından fazlasında eğitim seviyesinin düşük olduğu ve bu hastalarda el kavrama kuvvetinin diğer gruplara kıyasla daha düşük saptandığı bulunmuştur. Eğitimin ve eğitim düzeyinin osteoporozdan koruyucu önlemler konusundaki yerinin incelendiği 18 çalışmanın dahil olduğu bir meta-analizde ise yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı, haftalık fiziksel aktivite gibi kemik sağlığına yönelik bazı sağlıkla ilgili davranışların, eğitim seviyesi yüksek gruplarda daha iyi olduğu gösterilmiştir. Literatür taranabildiği kadarıyla aksini iddia eden çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda da kas gücü zayıflığıyla eğitim seviyesinin düşüklüğü arasında literatür ile uyumlu şekilde pozitif yönde ilişki gözlenmiştir.

Kadınlar arasında yaygın olan osteoporoz gibi bazı hastalıklar ile sosyoekonomik durum arasındaki ilişkinin incelendiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Moradzadeh R. ve ark. tarafından osteoporozu olan kadınlarda yapılan bir araştırmada, osteoporotik kırıkların ortaya çıkmasında ekonomik durumun önemli bir rol oynayabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada gelir düzeyi düşük olan kadınlarda osteoporotik kırıkların belirgin bir şekilde daha yüksek olduğu, ilginç olarak gelir düzeyi yüksek olanlarda da osteoporoz görülme oranının yüksek olduğu bulunmuştur (37). Bu durumun sosyoekonomik düzeyi düşük olan kadınların gerekli ilaç ve kemik gelişimini destekleyen gıda maddelerini tedarik etme konusundaki yetersizlikten kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Buna ek olarak osteoporotik kırıkları önleyici tedbirler konusunda yeterli bilgiye sahip olamamaları sosyokültürel ve sosyoekonomik seviye arasında saptanan paralellik ile açıklanmıştır. Sarkopeninin görülme sıklığı ile de düşük gelir düzeyi ve düşük eğitim durumu arasındaki yakın ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcut olmasına rağmen osteosarkopenide böyle bir çalışmaya rastlanılamamıştır (38). Çalışmamızda, sosyoekonomik düzey ile osteosarkopeni ve osteoporotik kırıklara yatkınlık arasında literatüre benzer olarak negatif korelasyon saptandı.

Sarkopeni tanımı EWGSOP tarafından 2018 yılında güncellenmiş ve yeni bir kılavuz olan EWGSOP2 yayınlanmıştır. Bu kılavuzda diğerinden farklı olarak tanı kriterleri yenilenmiştir. Kas kuvveti düşüklüğüne “düşük kas miktarı (kitlesi/kalitesi)” da eklenirse “sarkopeni” tanısının konulması önerilmiştir (17). Tanı kriterlerinin

ülkelere ve ırklara göre uyarlanması gerekliliği özellikle vurgulanmıştır. Risk altındaki popülasyonun daha doğru şekilde belirlenmesi ve sarkopeni tanısının atlanmasının önüne geçilmesi amacıyla testlerin standart kesme değerlerinin mümkün olduğunca popülasyona özgü belirlenmesi önerilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda Bahat G.ve arkadaşları tarafından ülkemizde yapılan kapsamlı ve geçerliliği olan çalışmalarla belirlenen cut-off değerleri alınmıştır.

Bahat G. ve ark. tarafından prospektif yapılan çalışmada yaklaşık 2 yıl boyunca 1203 geriatri hastası takip edilmiştir (20). Yaş ortalaması 26.5 ± 4.6 yıl (%37.87'si kadın) olan 301 kişiden oluşan genç referans grup ile bizim tez çalışmamızdakine benzer şekilde yaş ortalaması 76.6 ± 6.7 yıl (%69.7'si kadın) olan 406 kişiden oluşan iki grup sırasıyla el kavrama kuvveti, VKİ, yürüme hızı ve SMMI verileri açısından karşılaştırılmıştır. EWGSOP ve EWGSOP2'de önerildiği şekilde ülkelere ve popülasyona özgü cut-off değeri belirlemek amacıyla yapılan bu çalışmada Türkiye, Tayvan, Fransa ve İspanya gibi farklı ülkelerden genç referans popülasyonları incelenmiştir. SMMI cut-off değeri ülkemiz için erkeklerle kadınlarda sırası ile 9.2 kg/m² ve 7.4 kg/m² olarak belirlenmiştir. Kas kütlesi, kavrama kuvveti ve baldır çevresi için uluslara ve ülkelere uygun referans değerleri elde etmek için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki katılımcılar laboratuvar verileri açısından incelendiğinde D vitamini düzeyinin her iki grupta kemik sağlığı için yeterli düzeyde olmadığı görüldü. Ancak hasta grubunda anlamlı düzeyde düşük saptandı. Gruplar arasında parathormon ve alkalen fosfataz değerlerindeki farklılığın D vitamini eksikliğinden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Literatür taranabildiği kadarıyla miyostatin ve osteosarkopeni arasındaki korelasyonu gösteren çalışmaya rastlanamamıştır. Bu nedenle, her iki hastalığın birlikteliği göz önüne alınarak sarkopeni ve osteopeni/osteoporozda miyostatin düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar ayrı olarak ele alınmıştır. Sarkopenik hastalarda miyostatin düzeyinin incelendiği çalışmalarda miyostatin düzeyinin arttığı görüşü hakimdir. Ancak Peng L. ve ark. tarafından yapılan ortalama yaşları 69.1 yıl olan 463(%51.5 kadın) sağlıklı yaşlının değerlendirildiği bir çalışmada, iskelet kas kuvveti azalan yaşlı erkeklerin miyostatin düzeyi düşük bulunmuştur. Kadınlarda böyle bir

ilişki saptanmamıştır. Bahsedilen çalışmanın sonuçlarının literatürdeki çoğu çalışmadan farklı bulunması, miyostatine bağlanan ve kanonik sinyallemeyi antagonize eden miyostatin ekleme varyant proteini ile açıklanmaya çalışılmıştır. Başka bir neden olarak da çalışmalardaki yaş dağılımındaki farklılık öne sürülmesine rağmen bu çalışmada 53–70 ve ≥70 yaş grupları arasında farklılık tespit edilmiştir. Miyostatin yolağının farmasötik bir hedef olabileceği düşünülmüş olsa da bu çalışmanın sonuçları bizim hipotezimizden farklı olarak; sarkopeni tanı ve tedavisinde miyostatin düzeyinin kullanılmasını desteklememiştir. Miyostatin düzeyinin sarkopeni ve ileri yaşta arttığının gösterildiği birçok çalışma bulunmakla beraber tersini savunan yayınlar da mevcuttur. Sonuç olarak bu konudaki veriler belirsizliğini korumaktadır ve hala altta yatan mekanizmalar net olarak açıklanamamıştır. Bu çalışmamızda her iki grup arasında yaşın homojen olarak dağılmasına özen gösterilerek miyostatin seviyesinin yaş faktöründen etkilenmemesi amaçlandı.

Çoğunlukla hayvan ve sınırlı sayıda insan çalışmasında, miyostatin inhibisyonunun sarkopeni için bir tedavi hedefi olabileceği bildirilmiştir. Yetişkin farelere farmakolojik olarak uygulanabilecek bir miyostatin inhibitörü olarak JA16 isimli monoklonal bir antikor geliştirilmiştir (39). Bu antikorun 2-4 hafta kadar uygulanması sonucunda hem erkek hem dişi farelerde iskelet kas boyutlarında ortalama %13-30'lara varan oranlarda artış gözlenmiştir. Bu çalışmada anti-miyostatin tedavinin kas yıkımını azaltabilmesine ek olarak kas büyümesini de artırabileceği saptanmıştır. Başka bir çalışmada ise MSTN genindeki mutasyon sonucu çeşitli hayvanlarda iskelet kas kütlesinde artış olduğu saptanmıştır (40).

Miyostatinin kas kitlesindeki değişimine ek olarak kemik dokusu üzerindeki etkisi genetik mutasyondan farklı olarak IGF-1 seviyesi üzerinden de açıklanmaya çalışılmıştır. Kış uykusuna yatan Daurian yer sincaplarında (Spermophilus dauricus) IGF-1 ve miyostatinin seviyelerinin kış uykusu öncesi döneme kıyasla %50 arttığı ve bu sayede kış uykusu sırasında kemik ile kas dokusunun korunduğu gösterilmiştir (41).

Hayvan çalışmalarının yanı sıra insan çalışmalarında miyostatin aktivitesini baskılamaya yönelik birçok strateji geliştirilmeye çalışılmıştır. Çözünebilir aktivin reseptörü tip IIB [activin receptor type IIB (ActRIIB)], antikorlar, propeptitler ve etkileşimli proteinler (GASP-1, follistatin ve FLRG) gibi moleküller üzerinde

çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan biri olan ActRIIB reseptörü osteoblastların hücre membranının üzerinde yer almaktadır. Attie K.M. ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, ActRIIB'nin çözünür bir formu olan miyostatin bağlayıcı ACE-031 reseptörü gönüllü postmenopozal kadınlara uygulanmıştır (42). Bu çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, 48 katılımcı 6 aktif tedavi+2 plasebo olmak üzere 6 gruba randomize edilmiştir. Gönüllülere 0.02 ila 3 mg/kg değişen miktarda ve tek doz şeklinde ACE-031 subkutan olarak enjekte edilmiştir. ACE-031'in genel olarak iyi tolere edildiği, gözlenen yan etkilerin yaşamı tehdit etmediği, en sık görülen yan etkininse enjeksiyon bölgesinde görülen eritem olduğu bildirilmiştir. Verilen ACE-031 dozu ile maksimum terapötik etkiye ulaşma arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Ortalama toplam vücut yağsız kütlesinde ve uyluk kas hacminde artış en fazla 3 mg/kg dozda uygulanan grupta gözlenmiştir ve tüm gruplarda total kas kütlesini 1 kg'dan fazla arttırdığı saptanmıştır. ACE-031'in kas ve kemik kütlesindeki etkisi MRG ve DXA gibi radyolojik yöntemlerle de ispatlanmıştır.

Yapılan başka bir randomize, plasebo kontrollü, çift kör, çok merkezli, faz 2 çalışmasında; yakın zamanda düşme öyküsü olan, kas gücü zayıf yaşlı bireylere, miyostatin bağlayan insan monoklonal antikoru LY2495655 (LY) subkutan enjekte edilmiştir. Altı ülkeden 201 kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Bireyler; 99 kişi plasebo ve 102 kişi LY verilen grup olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Subkutan 315 mg LY'nin dörder hafta aralıklarla toplam 7 doz enjekte edilmesi sonucunda LY verilen grupta 24. haftada yağsız kas kütlesinde artma ve merdiven çıkma, normal yürüyüş, sandalyeye desteksiz oturup kalkma gibi fiziksel aktivitelerde hızlanma olduğu gösterilmiştir.

Her ne kadar sarkopeni ile osteoporoz arasındaki ortak patofizyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılamasa da birlikte sık görüldüğü net olarak bilinmektedir. Çeşitli etnik kökenlerin olduğu 17.891 kişilik başka bir çalışmada, sarkopenik kişilerde osteopeni/osteoporoz görülme sıklığının 2 kat arttığı gösterilmiştir (43). Yine 40-88 yaş arası 1803 Koreli kadında yapılan bir çalışmada sarkopenik kadınlarda osteoporoz görülme oranının 1.87 kat arttığı saptanmıştır (44). 65 yaş üstü 1.308 erkek ve 1.171 kadının katıldığı başka bir çalışmada ise düşük kas kütlesine sahip yaşlılarda osteoporoz görülme sıklığının arttığı bulunmuştur (45).

Miyostatin-sarkopeni ilişkisi görece çok sayıdaki çalışma ile incelenmiş olsa da miyostatin ile osteopeni/osteoporoz ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır ve bu konuda hala kısıtlı sayıda çalışma vardır. TGF-β ailesinin bir üyesi olan miyostatinin kemik döngüsündeki rolleri bilinmekte olup, bu döngüdeki yeri çeşitli mekanizmalar üzerinden açıklanmıştır. Miyostatin ekspresyonunun, osteoklast öncüllerinde ve olgun osteoklastlarda olması ancak makrofajlarda olmaması, ekspresyonun farklılaşma sürecinin başlarında RANKL tarafından indüklendiğini gösterir. Osteoklast öncüllerinde ve osteoklastlarda miyostatinin ekspresyonu ve ACVR2B, ALK4/5 transkriptlerinin tanımlanması, miyostatinin sadece osteoklastogenezin parakrin uyarıcısı değil aynı zamanda osteoklast oluşumunun otokrin düzenleyicisi olduğu hipotezini desteklemektedir (46).

Hayvan çalışmalarında gen defekti sonucu miyostatin sentezlemeyen farelerin KMY'sinin, kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek olduğu gösterilmiştir (47). İnsan miyostatini, kromozomun 2q32 sekansında konumlanan üç ekson ve iki introndan oluşmaktadır (48). İnsanda bu kromozomdaki nükleotid dizilimindeki polimorfizmlerin KMY ile ilişkisi net bir şekilde ortaya konulamamıştır. 451 aileden 4.126 kişinin tarandığı bir genetik çalışmada, miyostatinin bulunduğu kromozom bölgesiyle kalça ve bilekten ölçülen KMY arasında bir bağlantı olabileceği gösterilmiştir (49). Başka bir çalışmada da osteoporoz tanılı 401 Çinli kadın ve onların ailelerinin tarandığı bir çalışmada genetik polimorfizmler sonucu miyostatinin eksik sentezi yada yokluğunun, yüksek KMY ile ilişkili olduğu bulunmuştur (48).

Bu tez çalışmasında OS tanısında kullanılabilirliği açısından yapılan ROC analizi ile miyostatinin vaka ve kontrol grubunu 16.72 ng/mL cut-off değerinde ayırt edebildiği saptanmıştır. Grupları ayırt etmede %63.6 [(Eğri altında kalan alan (AUC) = 0.636)] etkinliğe sahip olduğu sonucuna varılmıştır. Aynı zamanda bu cut-off değerinin %70.7 duyarlılık ve %57.5 özgüllük gösterdiği bulunmuştur. Cut-off değeri 18.40 ng/mL veya 20.80 ng/mL alındığında ise duyarlılığın düştüğü, bunun yanında özgüllüğün arttığı gözlenmiştir. Bu bulgular ışığında 16.72 ng/mL'lik cut-off değerinin tarama için, 20.80 ng/mL cut-off değerinin de tanıyı kesinleştirmek için kullanılabileceği düşünülmüştür. Osteosarkopeni ve miyostatin ilişkisinin incelendiği

çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır ve miyostatin için cut-off değeri veren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Osteoporoz teşhisinde yaygın olarak kullanılan DXA, kırık riski yüksek olan bazı hastaları saptamada tek başına yeterli olmamaktadır. Zamanla kırık riskini belirlemek amacıyla FRAX gibi uygulaması kolay ölçüm araçları da tasarlanmış ve klinik pratikte yer edinmiştir. Osteoporotik kırıklar içerisinde kalça kırıkları diğer kırıklara göre mortalite riskinin yüksek olması nedeni ile daha fazla önem taşımaktadır. Kalça fraktürü gelişen posmenopozal hastalarda beklenen mortalite riski, gelişmeyen yaşıtlarına göre yaklaşık %10-20 oranında daha yüksek bulunmuştur. Buna ek olarak osteoporotik kırıkların yol açacağı ekonomik yükte artış beklenmektedir. Bizim çalışmamızda, FRAX skoru hasta grubunda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. FRAX'ı değerlendirirken kullanılan yaş, cinsiyet ve VKİ gibi verilerin gruplar arasında homojen dağılım gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca, 10 yıllık KK ve majör OK riskini gösteren FRAX skoru ile miyostatin seviyesi arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Miyostatin biyobelirtecinin kalça kırığı riskini öngörmede daha yüksek güce sahip olduğu gösterilmiştir. Literatürde bu konuyla ilgili başka bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Çalışmamızda bulunan bu ilişkinin literatüre katkı sağlayacağı düşünülmektedir. Yaygın olarak kullanılsa da çeşitli dezavantajları bulunan FRAX'ın kantitatif bir biyobelirteçle desteklenmesinin olumlu sonuçlar doğurabileceğini düşünülmekteyiz.

Tez çalışmamızda tek yönlü regresyon analizi yapılarak FRAX (KK) düzeylerinin miyostatin üzerindeki bağımsız etkileri incelendi. Buna göre; miyostatin düzeyi= 12.961+ [0.998* FRAX (KK)] şeklinde bir formül oluşturuldu. Literatürde miyostatin düzeyini formülize eden bir çalışmaya rastlanamamıştır. Özellikle ileri yaşlarda oldukça mortal seyredebilen KK insidansının erken saptanabileceğini ve çalışmamızın literatüre bu anlamda katkı sağlayabileceğine inanıyoruz.

Bu tez çalışmasındaki kısıtlılıklar: i) Öncelikle hastane bazlı kesitsel bir çalışma olarak miyostatin düzeyi ile OS gelişimi arasındaki nedenselliği açıklamak zor olacaktır. ii) Tek merkezli bir çalışma olması nedeniyle nispeten küçük örneklem büyüklüğü, seçim yanlılığına sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızın sınırlamalarının yanında güçlü yönü bu konuda şimdiye kadar yapılmış ilk çalışma olması ve bu alanda yapılacak ileri çalışmaların önünü açabilmesi olarak gösterilebilir.

6. SONUÇ

Osteosarkopeni; yaşlanan nüfusla beraber prevelansının artacağı düşünülen bir hastalıktır. Osteosarkopeninin önlenmesi, erken teşhisi ve etkin tedavisi kalça kırıkları başta olmak üzere ileri yaşlarda görülen, yüksek mortalite ve morbiditeyle ilişkili komplikasyonları önleyecektir. Elimizdeki klinik veriler ışığında osteoporoz ve sarkopeni birlikteliğinin sık görüldüğü ve miyostatinin her iki hastalıkla da ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda miyostatin düzeyinin osteosarkopeni tanısında kullanılabilecek güvenli bir belirteç olabileceğini saptadık. Ve miyostatin için cut-off değerini verdik. Literatürde miyostatinin osteosarkopeni için cut-off değerini inceleyen çalışma olmadığı da göz önüne alındığında bu bulgu oldukça önem arz etmektedir. Kas ve kemik kitlesinde kayba yol açan moleküler mekanizmalar net olarak anlaşılamamıştır. Tedavi hedefleri çoğunlukla osteoporoza ve sarkopeniye ayrı ayrı yöneltilmesine rağmen hem sarkopeni hem de osteoporozu birlikte tedavi etmek kırık riskini önlemede daha etkili olacaktır. Gelecekte anti-miyostatin tedavinin osteosarkopenide kullanılmasının umut vaat edeceği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Aspray TJ, Hill TR. Osteoporosis and the Ageing Skeleton. Subcell Biochem. 2019;91:453-476.
2. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019 Jan;30(1):3-44.
3. Edwards MH, Dennison EM, Aihie Sayer A, Fielding R, Cooper C. Osteoporosis and sarcopenia in older age. Bone. 2015 Nov;80:126-130.
4. White TA, LeBrasseur NK. Myostatin and sarcopenia: opportunities and challenges - a mini-review. Gerontology. 2014;60(4):289-93.
5. Sasser PhD JR. Aging bones: A short history of osteoporosis, by Gerald N. Grob. J Women Aging. 2016;28(5):465-6.
6. Chandran, M., Brind'Amour, K., Fujiwara, S., Ha, Y. C., Tang, H., Hwang, J. S., Tinker, J., & Eisman, J. A. Prevalence of osteoporosis and incidence of related fractures in developed economies in the Asia Pacific region: a systematic review. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.2023;34(6), 1037–1053.
7. Tuzun, S., Eskiyurt, N., Akarirmak, U., Saridogan, M., Senocak, M., Johansson, H., et al. & Turkish Osteoporosis Society. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.2012;23(3), 949–955.
8. Sing, C. W., Lin, T. C., Bartholomew, S., Bell, J. S., Bennett, C., Beyene, et al. Global Epidemiology of Hip Fractures: Secular Trends in Incidence Rate, Post-Fracture Treatment, and All-Cause Mortality. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.2023;38(8), 1064–1075.
9. Rashki Kemmak A, Rezapour A, Jahangiri R, Nikjoo S, Farabi H, Soleimanpour S. Economic burden of osteoporosis in the world: A systematic review. Med J Islam Repub Iran .2020; **34**: 154.

10. Watts, N. B., Bilezikian, J. P., Camacho, P. M., Greenspan, S. L., Harris, S. T., Hodgson, et al. & AACE Osteoporosis Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists.2010; 16 Suppl 3(Suppl 3), 1–37.
11. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği, Osteoporoz ve metabolik kemik hastalıkları tanı ve tedavi kılavuzu, 2022 [İnternet]. http://temd.org.tr/Kilavuzlar (Erişim Tarihi: 07/08/2024)
12. Clynes, M. A., Harvey, N. C., Curtis, E. M., Fuggle, N. R., Dennison, E. M., & Cooper, C. The epidemiology of osteoporosis. British medical bulletin.2020; 133(1), 105–117.
13. Yoo, J. E., Shin, D. W., Han, K., Kim, D., Yoon, J. W., & Lee, D. Y. Association of Female Reproductive Factors With Incidence of Fracture Among Postmenopausal Women in Korea. JAMA network open.2021; 4(1), e2030405.
14. Patlak M. Bone builders: the discoveries behind preventing and treating osteoporosis. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology.2001;15(10).
15. Ferrari SL, Roux C. Pocket Reference to Osteoporosis. Cham: Springer International Publishing, 2019. doi:10.1007/978-3-319-26757-9.
16. Rosenberg I. H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. The Journal of nutrition.1997;127(5 Suppl), 990S–991S.
17. Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., et al., & Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age and ageing.2019;48(1), 16–31.
18. Fielding, R. A., Vellas, B., Evans, W. J., Bhasin, S., Morley, J. E., Newman, A. B., 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), 249–256.
19. Simsek, H., Meseri, R., Sahin, S., Kilavuz, A., Bicakli, D. H., Uyar, M., et al. Prevalence of sarcopenia and related factors in community-dwelling elderly individuals. Saudi medical journal.2019;40(6), 568–574.
20. Bahat, G., Kilic, C., Altinkaynak, M., & Akif Karan, M. Comparison of standard versus population-specific handgrip strength cut-off points in the detection of probable sarcopenia after launch of EWGSOP2. The aging male : the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male.2020; 23(5), 1564–1569.

21. Bahat, G., Tufan, A., Tufan, F., Kilic, C., Akpinar, T. S., Kose, M., et al., & Cruz-Jentoft, A. J. Cut-off points to identify sarcopenia according to European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland).2016;35(6), 1557–1563.

22. Cruz-Jentoft, A. J., Baeyens, J. P., Bauer, J. M., Boirie, Y., Cederholm, T., Landi, F., et al., & European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. Age and ageing.2010;39(4), 412–423.

23. Malmstrom, T. K., & Morley, J. E. Sarcopenia: The Target Population. The Journal of frailty & aging.2013; 2(1), 55–56.

24. Huo, Y. R., Suriyaarachchi, P., Gomez, F., Curcio, C. L., Boersma, D., Muir, S. W., et al., & Duque, G. Phenotype of osteosarcopenia in older individuals with a history of falling. Journal of the American Medical Directors Association.2015;16(4), 290–295.

25. Di Monaco, M., Vallero, F., Di Monaco, R., & Tappero, R. Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture. Archives of gerontology and geriatrics.2011;52(1), 71–74.

26. Locquet, M., Beaudart, C., Bruyère, O., Kanis, J. A., Delandsheere, L., & Reginster, J. Y. Bone health assessment in older people with or without muscle health impairment. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA.2018; 29(5), 1057–1067.

27. Trajanoska K, Rivadeneira F. Genetics of Osteosarcopenia. In: Duque G, ed. Osteosarcopenia: Bone, Muscle and Fat Interactions. Cham: Springer International Publishing, 2019; 215–30.

28. Kirk, B., Al Saedi, A., & Duque, G. Osteosarcopenia: A case of geroscience. Aging medicine [Milton (N.S.W)].2019; 2(3), 147–156.

29. Pang, B. W. J., Wee, S. L., Chen, K. K., Lau, L. K., Jabbar, K. A., Seah, W. T., et al. Coexistence of osteoporosis, sarcopenia and obesity in community-dwelling adults - The Yishun Study. Osteoporosis and sarcopenia.2021;7(1), 17–23.

30. McPherron, A. C., & Lee, S. J. Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 94(23).1997;12457–12461.

31. McPherron, A. C., Lawler, A. M., & Lee, S. J. Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. Nature.1997;387(6628), 83–90.

32. Conboy, I. M., Conboy, M. J., Wagers, A. J., Girma, E. R., Weissman, I. L., & Rando, T. A. Rejuvenation of aged progenitor cells by exposure to a young systemic environment. Nature.2005;433(7027), 760–764.

33. Camporez, J. P., Petersen, M. C., Abudukadier, A., Moreira, G. V., Jurczak, M. J., Friedman, G., et al. Anti-myostatin antibody increases muscle mass and strength and improves insulin sensitivity in old mice. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.2016;113(8), 2212–2217.

34. Binkley, N., & Buehring, B. Beyond FRAX: it's time to consider "sarco-osteopenia". Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry.2009;12(4), 413–416.

35. Hamad, B., Basaran, S., & Coskun Benlidayi, I. Osteosarcopenia among postmenopausal women and handgrip strength as a practical method for predicting the risk. Aging clinical and experimental research.2020;32(10), 1923–1930.

36. Abdolalipour, S., & Mirghafourvand, M. Effect of Education on Preventive Behaviors of Osteoporosis in Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. International quarterly of community health education. 2021; 41(3), 325–347.

37. Moradzadeh, R., Nadrian, H., Golboni, F., Kazemi-Galougahi, M. H., & Moghimi, N. Economic inequalities amongst women with osteoporosis-related fractures: an application of concentration index decomposition. Health promotion perspectives. 2016;6(4), 190–195.

38. Pham, LA.T., Nguyen, B.T., Huynh, D.T. et al. Community-based prevalence and associated factors of sarcopenia in the Vietnamese elderly. Sci Rep 14, 17 (2024).

39. Whittemore, L. A., Song, K., Li, X., Aghajanian, J., Davies, M., Girgenrath, S., et al. Inhibition of myostatin in adult mice increases skeletal muscle mass and strength. Biochemical and biophysical research communications. 2003;300(4), 965–971.

40. Grobet, L., Martin, L. J., Poncelet, D., Pirottin, D., Brouwers, B., Riquet, J., et al. A deletion in the bovine myostatin gene causes the double-muscled phenotype in cattle. Nature genetics. 1997;17(1), 71–74.

41. Zhang, J., Wang, H., Yang, H., Kong, Y., Xu, S., Dang, K., et al. IGF-1 and myostatin-mediated co-regulation in skeletal muscle and bone of Daurian ground squirrels (Spermophilus dauricus) during different hibernation stages. Comparative biochemistry and physiology. Part A, Molecular & integrative physiology. 2024; 297, 111716.

42. Attie, K. M., Borgstein, N. G., Yang, Y., Condon, C. H., Wilson, D. M., Pearsall, A. E., et al. A single ascending-dose study of muscle regulator ACE-031 in healthy volunteers. Muscle & nerve. 2013; 47(3), 416–423.

43. Qin, Y., Peng, Y., Zhao, W., Pan, J., Ksiezak-Reding, H., Cardozo, C., et al. Myostatin inhibits osteoblastic differentiation by suppressing osteocyte-derived exosomal microRNA-218: A novel mechanism in muscle-bone communication. The Journal of biological chemistry. 2017;292(26), 11021–11033.

44. Hong, S., & Choi, W. H. The effects of sarcopenia and obesity on femur neck bone mineral density in elderly Korean men and women. Osteoporosis and sarcopenia. 2016 2(2), 103–109.

45. Kim, S., Won, C. W., Kim, B. S., Choi, H. R., & Moon, M. Y. The association between the low muscle mass and osteoporosis in elderly Korean people. Journal of Korean medical science. 2014;29(7), 995–1000.

46. Dankbar, B., Fennen, M., Brunert, D., Hayer, S., Frank, S., Wehmeyer, C., et al. Myostatin is a direct regulator of osteoclast differentiation and its inhibition reduces inflammatory joint destruction in mice. Nature medicine. 2015;21(9), 1085–1090.

47. Mitchell, A. D., & Wall, R. J. In vivo evaluation of changes in body composition of transgenic mice expressing the myostatin pro domain using dual energy X-ray absorptiometry. Growth, development, and aging : GDA. 2007;70(1), 25–37..

48. Zhang, Z. L., He, J. W., Qin, Y. J., Hu, Y. Q., Li, M., Zhang, H., et al. Association between myostatin gene polymorphisms and peak BMD variation in Chinese nuclear families. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA. 2008;19(1), 39–47.

49. Xiao, P., Shen, H., Guo, Y. F., Xiong, D. H., Liu, Y. Z., Liu, Y. J., et al. Genomic regions identified for BMD in a large sample including epistatic interactions and gender-specific effects. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2006;21(10), 1536–1544.