

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKROMEGALİ TANISI OLAN HASTALARDA SARKOPENİ
DEĞERLENDİRMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Rutbettin CAN**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Şenay TOPSAKAL**

DENİZLİ – 2022

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKROMEGALİ TANISI OLAN HASTALARDA SARKOPENİ
DEĞERLENDİRMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Rutbettin CAN**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Şenay TOPSAKAL**

DENİZLİ – 2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen ve tezimi başından sonuna kadar destekleyerek her aşamasında yol gösteren tez danışmanım Doç. Dr. Şenay TOPSAKAL başta olmak üzere, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Güzin Fidan YAYLALI ve tüm saygıdeğer hocalarıma,

Her zaman yanımda hissettiğim, bugüne gelmemde en büyük emeğe sahip, büyük bir sabırla, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım aileme, özellikle anneme ve babama, kız kardeşim Güneş CAN'a ve her zaman yanımda olup beni destekleyen sevgili eşim Nurcan TUNÇ CAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Rutbettin CAN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
TABLOLAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT	XI
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. SARKOPENİ.....	2
2.1.1. Risk Faktörleri	2
2.1.2 Sarkopeni Tanısı	3
2.1.3. Değerlendirme Teknikleri.....	4
2.1.4 Sarkopeni Sıklığı.....	8
2.1.5. Sarkopeni Patofizyolojisi.....	8
2.1.6. Sarkopeninin Sonuçları.....	11
2.1.7. Sarkopeniden Korunma ve Sarkopeni Tedavisi.....	11
2.2 AKROMEGALİ	13
2.2.1. Akromegali Tanısı	14
2.2.2.Akromegali Tedavisi.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. SARKOPENİ TANISI	17
3.1.1. Kas Kütlesi Değerlendirmesi	17
3.1.2. Kas-Kavrama Gücü Değerlendirmesi	17
3.1.3. Fiziksel Performans Değerlendirmesi.....	18
3.2. Araştırmanın Etik Yönü	18
3.3. İstatiksel Analiz.....	18
4.BULGULAR	19
5.TARTIŞMA	23
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	28
7.KAYNAKLAR	29

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 Kas Kütlesi, Gücü ve Fonksiyonunun Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler.....	4
Tablo 2 SARC-F Sarkopeni Taraması	6
Tablo 3 Ölçüm Sonuçları	22
Tablo 4 Akromegali Hastaları ve Kontrol Hastalarının Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması.....	22

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 Sarkopeni Tarama Algoritması	7
Şekil 2 Akromegalide Tedavi Yaklaşımı	16
Şekil 3 Çalışmaya Alınan Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı	19
Şekil 4 Çalışmaya Alınan Hastaların Yaşa Göre Dağılımı	20
Şekil 5 Çalışma popülasyonunda en sık görülen kronik hastalıklar	20
Şekil 6 Çalışmaya Alınan Akromegali Hastalarının ve Kontrol Grubunun Ölçüm Sonuçları	21

SİMGELER VE KISALTMALAR

BIA	: Biyoelektrik-Empedans Analiz Yöntemi
FFMI	: Yağsız Vücut Kütlesi İndeksi
ALM	: Apendiküler Yağsız Kütle
BMI/BKI	: Vücut-Kütle İndeksi
GH	: Büyüme Hormonu
IGF-I	: insülin-Like Growth Faktör-1
CC	: Baldır Çevresi
DEXA	: Dual Energy x-ışını Absorpsiyometrisi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
SPPB	: Kısa Fiziksel Performans Dizisi
FDA	: Food and Drug Administration
ERT	: Östrojen replasman tedavisi
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
GHRH	: Büyüme Hormonu Salıcı Hormon
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
SRL	: Somatostatin Reseptör Ligandları
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
HT	: Hipertansiyon
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MAC	: Üst Orta Kol Çevresi
TSH	: Tiroid Uyarıcı Hormon
DM	: Diyabetes Mellitus

ÖZET

Amaç: Sarkopeni, özellikle yaşlı popülasyonda sıklığı artan, progresif kas kitlesi ve gücünün azalması ile karakterize bir sendromdur. Etiyolojisinde; yaş, kronik hastalıklar, artmış enflamasyon, yetersiz beslenme gibi pek çok faktör rol oynamaktadır. Akromegali, büyüme hormonunun aşırı salınımıyla karakterize bir hastalıktır. Bu çalışmada akromegali tanısı olan hastalarda sarkopeni sıklığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu kesitsel çalışmaya Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniğine ayaktan başvuran 24 erkek, 26 kadın olmak üzere 50 adet akromegali hastası ve 14'ü erkek ve 16'sı kadın olmak üzere 30 tane kontrol hastası alındı. Hasta grubunda kadınların ortalama yaşı 51.3 yıl, erkeklerin ortalama yaşı 50,7 yıl ve genel yaş ortalaması 51 yıldır. Kontrol grubunda kadınların ortalama yaşı 51 yıl, erkeklerin ortalama yaşı 51,7 yıl ve genel yaş ortalaması 51.5 yıldır. Hastaların antropometrik ölçümleri yapıldı, yürüme hızlarına bakıldı, biyoelektrik-empedans analiz yöntemi (BIA) ve el sıkma kuvveti ölçümü uygulandı. Sarkopeni tanısında yağsız kütle indeksi (FFMI), el sıkma kuvveti ölçümü, yürüme hızı ve üst orta kol çevresi kullanıldı.

Bulgular: Yapılan ölçümlerde üst orta kol çevresi bir tane akromegali hastasında sarkopeni ile uyumlu olarak düşük saptandı($p>0.005$). El sıkma testi bir tane kontrol hastasında sarkopeni ile uyumlu saptandı ($p>0.005$). FFMI değeri üç tane akromegali hastasında sarkopeni ile uyumlu saptandı($p>0.005$). Yürüme hızı dört tane akromegali hastasında sarkopeni ile uyumlu olarak düşük saptandı($p>0.005$). ALM/BMI bir tane akromegali hastası ve bir tane kontrol grubundan olmak üzere iki hastada sarkopeni ile uyumlu saptandı($p>0.005$). Avrupa'daki Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP2) tarafından tavsiye edilen cut-off değerlerinden ikisini sağlayan bireylere sarkopeni tanısı konulmaktadır, bu kriterlerden ikisini sağlayan bir tane akromegali hastası saptandı. Üst orta kol çevresi ve FFMI sarkopeni ile uyumlu olarak düşük saptandı. Oransal olarak akromegali hastalarının %2'sine karşılık gelmektedir.

Sonuç: Sarkopeni için çeşitli risk faktörleri olmakla birlikte bağımsız risk faktörü olarak ileri yaş önemini korumaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akromegali, Sarkopeni

ABSTRACT

Objective: Sarcopenia is a syndrome characterized by progressive decrease in muscle mass and strength, especially in the elderly population. In its etiology; Many factors such as age, chronic diseases, increased inflammation and malnutrition play a role. Acromegaly is a disease characterized by excessive secretion of growth hormone. In this study, it was aimed to evaluate the frequency of sarcopenia in patients with acromegaly diagnosis.

Method: In this cross-sectional study, 50 patients with acromegaly, 24 male and 26 female, who applied to Pamukkale University Hospital Endocrinology and Metabolism outpatient clinic, and 30 control patients, 14 male and 16 female, were included. In the patient group, the mean age of women was 51.3 years, the mean age of men was 50.7 years, and the mean overall age was 51 years. In the control group, the mean age of women was 51 years, the mean age of men was 51.7 years, and the mean overall age was 51.5 years. Anthropometric measurements of the patients were made, walking speeds were checked, bioelectrical-impedance analysis method (BIA) and hand grip strength measurement were applied. Fat-free mass index (FFMI), hand grip strength measurement, walking speed and upper middle arm circumference were used for the diagnosis of sarcopenia.

Results: In the measurements, the upper middle arm circumference was found to be low in one patient with acromegaly, consistent with sarcopenia ($p>0.005$). Hand grip strength was compatible with sarcopenia in one control patient ($p>0.005$). The FFMI value was compatible with sarcopenia in three patients with acromegaly ($p>0.005$). Walking speed was found to be low in four patients with acromegaly, consistent with sarcopenia ($p>0.005$). ALM/BMI was compatible with sarcopenia in two patients, one from the acromegaly patient and one from the control group ($p>0.005$). Individuals meeting two of the cut-off values recommended by the European Working Group on Sarcopenia in the Elderly (EWGSOP2) are diagnosed with sarcopenia. There was one patient with acromegaly who met both of these criteria. Upper middle arm circumference and FFMI were low, consistent with sarcopenia. It corresponds to 2% of patients with acromegaly proportionally.

Conclusions: Although there are various risk factors for sarcopenia, advanced age maintains its importance as an independent risk factor.

Key Words: Sarcopenia, Acromegaly

1.GİRİŞ

Geriatrik bir sendrom olan sarkopeni ilerleyici ve yaygın olarak kas gücü ve kuvvetinin kaybı ile karakterize olup düşmeler, kötü yaşam kalitesi ve mortalite gibi olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir (1).

2010 yılında, Yaşlı İnsanlarda Sarkopeni Üzerine Avrupa Çalışma Grubu (EWGSOP) dünya çapında yaygın olarak kullanılan bir sarkopeni tanımı yayınladı; bu tanım, sarkopeni riski taşıyan veya sarkopenisi olan kişilerin belirlenmesi ve bakımında ilerlemeleri teşvik etti, 2018 de bu tanım revize edildi. Bu revize edilmiş kılavuzlarda, olumsuz sonuçları tahmin etmede kuvvetin kütleden daha iyi olduğu kabul edildiğinden kas kuvveti ön plana çıkmaktadır(2).

Sarkopeni etiyojisinde; yaş, kronik hastalıklar, artmış inflamasyon, yetersiz beslenme, hormonal dengesizlik gibi pek çok faktör rol oynamaktadır(1,3). Sarkopeni genellikle yaşlılarda, yaşla ilgili bir süreç olarak ortaya çıksa da, daha erken yaşlarda da ortaya çıkabilir(4).

Akromegali, esas olarak GH salgılayan hipofiz adenomlarının neden olduğu büyüme hormonu (GH) ve insülin benzeri büyüme faktörü-I'in (IGF-I) kalıcı fazlalığı ile karakterize edilen kronik bir durumdur. Bu hormonal fazlalık, metabolik bozukluklar, kardiyovasküler hastalık, solunumsal hastalıklar, osteoartropati, neoplazmalar ve belirgin bir görünüm dahil olmak üzere birçok sistemik komplikasyona yol açar. Akromegalide aşırı GH/IGF-I, insülin direncine ve glikoz intoleransına neden olarak, özellikle yaşlı hastalarda kırılabilirlik ve sarkopeni riskini artırır. Ayrıca, akromegali tedavisinden sonra IGF-I'deki düşüşün yağ birikimini arttırdığı ve yağsız vücut kütlesini azalttığı gösterilmiştir(5). Bu çalışmanın amacı Akromegali hastalarında sarkopeni sıklığını değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SARKOPENİ

Sarkopeni (Yunanca sarx: “et” ve penia “kayıp”) terimi, yaşlanmayla birlikte hem kas kütlelerinin hem de işlevin azalması olgusunu ifade eder(3). İlk olarak 1980'lerde, hareketliliği, beslenme durumunu ve bağımsızlığı etkileyen yağsız vücut kütlelerinde yaşa bağlı bir düşüş olarak tanımlandı. Bununla birlikte, sarkopeni tanımı ile ilgili güncellemeler yapılmıştır ve dünyanın dört bir yanından bir dizi uzman grup tarafından yayınlanan konsensüs tanımları artık sarkopeni kavramına kas fonksiyonunu da dahil etmektedir(4).

Günümüzde en yaygın olarak alıntılanan tanım, Sarkopeni üzerine Asya Çalışma Grubu tarafından desteklenen ve Ocak 2019'da EWGSOP2 olarak güncellenen, Yaşlı İnsanlarda Sarkopeni Avrupa Çalışma Grubu (EWGSOP) tarafından önerilen tanımdır. EWGSOP2, klinik uygulamada, düşük kas kuvvetine ve düşük kas kütlelerine veya kalitesine sahip bir kişiye sarkopeni teşhisi konacağını belirtir(4).

Primer sarkopeni ve sekonder sarkopeni olarak 2 gruba ayrılır. Primer sarkopeni yaşlanmaya bağlı olarak gelişen sarkopenidir, sekonder sarkopeni ise sarkopeninin başta maligniteler olmak üzere, organ yetmezlikleri, inflamatuvar süreçler, endokrin bozukluklar, beslenme yetersizliği ve fiziksel inaktivite gibi sebeplere sekonder gelişmesidir (13,16) .

2.1.1. Risk Faktörleri

Sarkopeni, çoğu kişi tarafından yaşlanmanın kaçınılmaz bir parçası olarak kabul edilmesine rağmen sarkopeninin derecesi oldukça değişkendir(3). Sarkopeni multifaktöriyel bir hastalıktır, düşük fiziksel aktiviteye bağlı kas kütle kaybı, azalan kalori alımı, kas metabolizması değişiklikleri, kronik inflamatuvar durum, oksidatif stres ve nöromüsküler kavşak dejenerasyonu tanımlanmış katkıda bulunan faktörlerindedir (14).

İleri Yaş

Sarkopeni, dördüncü dekattan sonra ortaya çıkan, yaşa bağlı kas kütlesi ve kas fonksiyonu kaybı olarak tanımlanır(15). Yaşlanma, zamanla doku ve organ fonksiyonlarında ilerleyici bir kayıp ile ilişkilidir. İnsan vücudu yaşlandıkça, iskelet kası kütlesi 30 yaşından itibaren yıllık olarak ~%0.1-%0.5 oranında azalır ve 65 yaşından sonra dramatik bir hızlanma olur; kas kütlesindeki bu kademeli azalmaya, aynı anda güç azalması eşlik eder (7).

Beslenme ve Fiziksel Aktivite Durumu

Beslenme durumu ve fiziksel hareketsizlik gibi davranışsal faktörler, sarkopeninin çok önemli geri dönüşümlü nedenleridir(7) .

Yaşlanma ile birlikte gıda alımının azalması, iştahsızlık, tat ve koku alma duyusunda yaşa bağlı değişikliklerin, ağız sağlığının kötü olması, gastrointestinal değişiklikler, bunama, depresyon, bağımlılık ve sosyal çevrenin bir sonucu olarak yaygın olarak görülür(9).

Hareketsiz yaşam tarzına sahip hastalarda, fiziksel olarak daha aktif olan hastalara kıyasla kas lifi ve gücündeki azalma daha belirgindir(3).

Nöromusküler Dejenerasyon

Sarkopeninin nedenleriyle ilgili birçok fikir keşfedilmeye devam etse de, ilk ve en dayanıklı fikirlerden biri kas liflerinin denervasyonunu içerir, bu fikir ilk olarak yaşlanma ile nöromusküler kavşakta uç plaka morfolojisindeki belirgin değişiklikleri kaydeden bir raporda öne sürülmüştür(8).

Hormonal Dengesizlik ve Sitokin Dengesizliği

Büyüme hormonu, testosteron, tiroid hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü de dahil olmak üzere hormon konsantrasyonlarında yaşa bağlı düşüşler, kas kütlesi ve güç kaybına yol açar(3,6).

2.1.2 Sarkopeni Tanısı

Avrupa'daki Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP2) tarafından tavsiye edilen cut-off değerler aşağıdaki gibidir. Kriterlerinden ikisini sağlayan bireylere sarkopeni tanısı konulmaktadır (2).

Tablo 1. Kas Kütlesi, Gücü ve Fonksiyonunun Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler

Kavrama gücü (kg); kadınlarda <16, erkeklerde <27
Düşük kas kütle indeksi (SMI); erkeklerde<7 kg/m ² , kadınlarda <5.5kg/m ²
ALM/BKI; erkeklerde <0.725, kadınlarda <0.591
FFMI; erkeklerde <17, kadınlarda <15
Yürüme hızı; kadınlarda ve erkeklerde ≤0,8 m/s olması

2.1.3. Değerlendirme Teknikleri

Sarkopeni tanısı için kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performansın değerlendirilmesi gereklidir ve bu parametrelerin hangi yöntemle değerlendirilmesinin iyi olacağına karar verilmesi gerekir (2). Görüntüleme teknikleri ve biyoelektrik empedans analizi (BIA) en popüler yaklaşımlar arasındadır(10).

Sarkopeninin değerlendirilmesi, kas kuvveti ve kas kütesinin objektif ölçümlerini gerektirir. Sarkopeni değerlendirme yöntemleri arasında yürüme hızı, baldır çevresi (CC), biyoempedans analizi (BIA), el kavrama gücü, DEXA ve görüntüleme yöntemleri (bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme) bulunmaktadır. Bu ölçümlerin hiçbiri sarkopeni değerlendirmesi için çok hassas veya spesifik değildir(3).

Görüntüleme teknikleri: Görüntüleme ile ilgili olarak, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI), yağı diğer yumuşak dokulardan ayırma yetenekleri nedeniyle kas kütesini ölçmek için altın standart yöntemler olarak kabul edilir(10).

Dual Energy x-ışını absorpsiyometrisi (DEXA), vücut kompozisyonunu değerlendirmek için kullanılan ve apendiküler iskelet yağsız kütesinin tekrarlanabilir tahminlerini sağlamak için kullanılan köklü, düşük radyasyonlu bir tekniktir(11). Bu tüm vücut taraması, kişiyi minimum radyasyona maruz bırakır. Ana dezavantaj, ekipmanın taşınabilir olmamasıdır ve bu da büyük ölçekli epidemiyolojik çalışmalarda kullanımını engelleyebilmektedir(10).

Biyoempedans analizi: (BIA), yağ ve yağsız vücut kütesinin hacmini tahmin eder. Testin maliyeti düşüktür, kullanımı kolaydır, kolayca tekrarlanabilir ve hem

ayaktan hem de yatalak hastalar için uygundur(1). BIA doğrudan kas kütleini ölçmez, bunun yerine tüm vücudun elektriksel iletkenliğine dayalı bir kas kütleini tahmini elde eder(2).

Antropometrik Ölçümler: Orta-üst kol çevresi ve deri kıvrım kalınlığına dayalı hesaplamalar, ayaktan ortamlarda kas kütleini tahmin etmek için kullanılmıştır. Baldır çevresi kas kütleini ile pozitif korelasyon gösterir; baldır çevresi <31 cm olması fiziksel engellilikle ilişkilendirilmiştir(1). Bununla birlikte, yağ birikintilerindeki yaşa bağıl değişiklikler ve cilt elastikiyetinin kaybı, yaşlı insanlarda hatalı tahminlere neden olabilir (12) .

Kas Gücü: Kas gücünü değerlendirmek için el sıkma testi, dizfleksiyon-ekstansiyon testi ve pik ekspiratuar akım ölçümü kullanılabilen testlerdir (1).

El sıkma gücü testi: Kavrama gücünü ölçmek basit ve ucuzdur .(4) Alt uzuvlar, yürüme ve fiziksel işlev için üst uzuvlardan daha alakalı olsa da, el kavrama gücü yaygın olarak kullanılmaktadır ve çoğu ilgili sonuçla iyi koreledir (1). Avrupa'daki Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP2) sarkopenili yaşlıları belirlemek için sınır noktalarını erkekler için < 27 kg ve kadınlar için < 16 kg olarak tanımlamıştır (13) .

Diz Fleksiyon-Ekstansiyon Testi: Diz fleksiyon teknikleri araştırma çalışmaları için uygundur, ancak klinik pratikte kullanımları özel ekipman ve eğitim ihtiyacı nedeniyle sınırlıdır(1).

Fiziksel Performansın Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler: Yürüme hızı, Kısa Fiziksel Performans Dizisi (SPPB) ve Zamanlı Kalk ve Yürü testi, fiziksel performansı değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan testlerdir (13).

Yürüme Hızı: Yürüme zamanlamasını ölçmek için bir kronometre yardımıyla 4 metrelik normal yürüme hızı testi olarak adlandırılır. EWGSOP tarafından sarkopeninin değerlendirilmesi için önerilen 4 m yürüme hızı testinde, yürüme hızı <0,8 m/s olması sarkopeni açısından anlamlıdır(2).

Zamanlı Kalk ve Yürü testi: Hastalardan bir sandalyeden kalkmaları, 3 m uzaklıktaki bir noktaya yürümeleri, arkalarını dönmeleri, geri yürümeleri ve tekrar

oturmaları istenir (11). EWGSOP2'ye göre sürenin ≥ 20 sn olması sarkopeni açısından anlamlıdır(13).

Kısa Fiziksel Performans Dizisi (SPPB): SPPB, yürüme hızının değerlendirilmesini, bir denge testini ve bir sandalyeye oturup kalkma testini içeren birleşik bir testtir(2). SPPB'nin tamamlanması yaklaşık 10 dakika sürer ve hastanın en fazla alabileceği puan 12 puan olup hastanın 8 veya daha düşük puan alması sarkopeni açısından anlamlıdır (2,11).

Sarkopeni taraması, yürüme hızı kullanılarak veya SARC-F anketi ile yapılabilir(16,19).

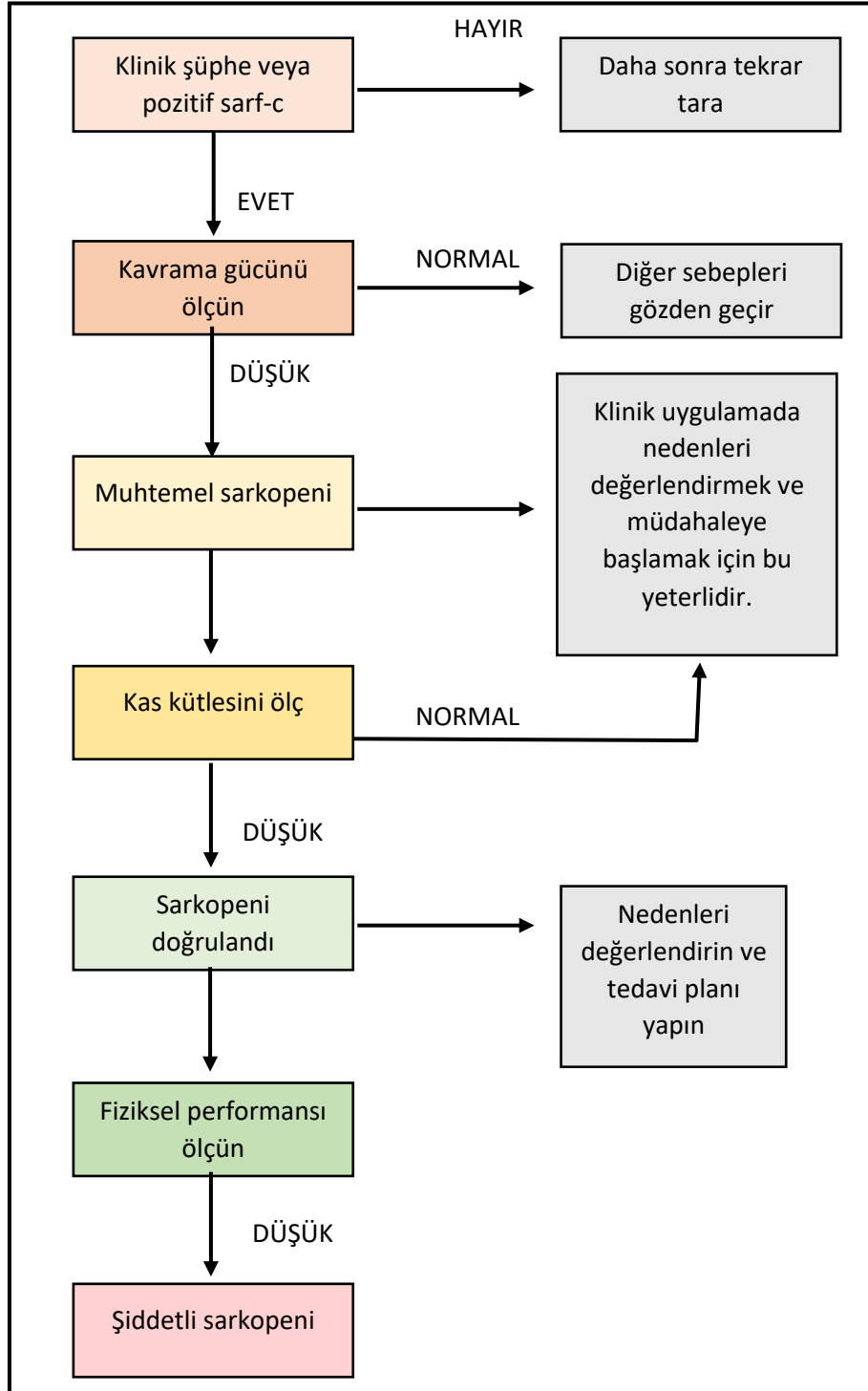
SARC-F anketi sarkopeni taraması için 5 bileşen kullanır; kuvvet, yürümede yardım, sandalyeden kalkma, merdiven çıkma ve düşme. Her bileşen 0-2 arasında puanlanır ve toplam 4 veya daha fazla puan sarkopeninin göstergesidir (17).

Tablo 2. SARC-F Sarkopeni Taraması

BİLEŞEN	SORU	PUAN
Kuvvet	10 poundluk (yaklaşık 4.5 kg) ağırlığı kaldırıp taşırken zorlanır mısınız?	Hiç:0 az:1 çok:2
Yürümede Yardım	Bir odayı boydan boya geçerken ne kadar zorlanırsın?	Hiç:0 az:1 çok:2
Sandalyeden Kalkma	Sandalyeden kalkarken ne kadar zorlanırsın?	Hiç:0 az:1 çok:2
Merdiven Çıkma	10 basamaklı bir merdiveni çıkarken ne kadar güçlük çekiyorsunuz?	Hiç:0 az:1 çok:2
Düşme	Son bir yıl içinde kaç defa düştünüz?	Hiç:0, 1-3 defa: 1, ≥ 4 :2

(Malmstrom, T. K., & Morley, J. E. (2013) (18)

Klinik ve pratikte sarkopenili bireylerin saptanabilmesi için Avrupa'daki Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP2) bir algoritma geliştirmiştir (Şekil1).



Şekil 1. Sarkopeni Tarama algoritması (Cruz-Jentoft ve arkadaşları 2019) 'dan uyarlanmıştır

Klinik pratikte, EWGSOP2 düşük kas kuvveti ve düşük kas kütlesi olan bir kişiye sarkopeni teşhisi konulabileceğini belirtmektedir(4). EWGSOP 'presarkopeni', 'sarkopeni' ve 'ağır sarkopeni' olarak kavramsal bir evreleme önerir. 'Presarkopeni' aşaması, kas gücü veya fiziksel performans üzerinde etkisi olmayan düşük kas kütlesi ile karakterizedir. 'Sarkopeni' aşaması, düşük kas kütlesi, ayrıca düşük kas gücü veya düşük fiziksel performans ile karakterize edilir. 'Şiddetli sarkopeni', tanımın üç kriterinin tümü karşılandığında (düşük kas kütlesi, düşük kas gücü ve düşük fiziksel performans) tanımlanan aşamadır(1).

2.1.4 Sarkopeni Sıklığı

Sarkopeninin bildirilen prevalansında önemli bir değişkenlik vardır. Birleşik Krallık'ta toplumda yaşayan yaşlı yetişkinler (ort yaş 67) üzerinde yakın zamanda yapılan bir araştırma, EWGSOP kriterlerini kullanarak sarkopeni prevalansının erkeklerde %4.6 ve kadınlarda %7.9 olarak tespit edilmiştir, ABD'de yapılan bir çalışmada yaş ort 70.1 olan popülasyonda sarkopeni%36.5 olarak tespit edilmiştir. Japonya'da yaşlı yetişkinlerden oluşan bir popülasyonunda DEXA kullanılarak yapılan bir çalışmada sarkopeni prevalansı erkeklerde %2,5 ila %28,0 ve kadınlarda %2,3 ila %11,7 ve yine aynı toplumda BIA kullanılarak yapılan bir çalışmada erkeklerde %7,1 ila %98,0 ve kadınlarda %19,8 ila %88,0 arasında değişmektedir. Tayvan'da 2867 yaşlı yetişkinden (yaş>65) oluşan bir kohort çalışmasında, sarkopeni prevalansı %3.9 ile %7.3 arasında değişmiştir ve prevalans 75 yaş ve üzeri erkeklerde %13.6'ya ulaşmıştır(3).

2.1.5. Sarkopeni Patofizyolojisi

Sarkopeninin başlamasında ve ilerlemesinde rol oynayan çeşitli mekanizmalar olmakla birlikte endokrin bozukluklar, protein sentezinde bozulma, nöromusküler yaşlanma, immobilité, mitokondriyal disfonksiyon, malnütrisyon en sık olanlarıdır(1).

Büyüme hormonu, testosteron, tiroid hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü de dahil olmak üzere hormon konsantrasyonlarında yaşa bağlı düşüşler, kas kütlesi ve güç kaybına yol açar (3,6).

Nöromusküler Yaşlanma

Motor ünite, sinir-kas sistemindeki kuvvet ve hareket üretimini sağlayan temel fonksiyonel birimdir. Motor ünite, alfa motor nöron ve innerve ettiği kas liflerinden oluşur(20). Nöromusküler kavşak, bir motor sinir terminali ile iskelet kası lifi arasındaki periferik sinir sisteminde, presinaptik terminal, sinaptik yarık ve sinaptik sonrası zar olmak üzere üç ana bileşeni içeren özel bir birimdir(21).

Sarkopeninin birincil nedenlerinden biri, spinal motor nöron apoptozunun ve distal akson retraksiyonunun neden olduğu alfa motor nöronların kas lifi innervasyonunu kaybetmesidir. Spinal motor nöron apoptozu bireyden bireye değişmekle beraber yaşamın erken dönemlerinde yavaş yavaş başlayabilir, 60 yaşından sonra hızlanabilir, 75 yaşından sonra kas kütlelerinde ve işlevinde daha hızlı düşüşler görülebilir (20).

Yaşla İlişkili Hormon Düzeylerinde ve Duyarlılıklarında Değişimler

Büyüme hormonu, testosteron, tiroid hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü de dahil olmak üzere hormon konsantrasyonlarında yaşa bağlı düşüşler, kas kütleleri ve güç kaybına yol açar (3,6).

GH/IGF-1 seviyeleri yaşlı insanlarda sıklıkla azalır ve artan viseral yağın yanı sıra azalmış yağsız vücut kütleleri ve kemik mineral yoğunluğu gibi vücut kompozisyonunda değişikliklere yol açar(7).

Yaşlanma ile ortaya çıkan düşük testosteron seviyeleri kas kütleleri ve kemik gücünde azalmaya neden olarak daha fazla kırık ve komplikasyona yol açabilir(7) . Stelat hücreleri ve miyonükleus, androjen reseptörleri ekspresyonunun baskın bölgeleridir ve androjen uygulaması, hayvanlarda ve insanlarda stelat hücre sayılarını doza bağlı bir şekilde arttırdığı gösterilmiştir. Sağlıklı erkeklerde, biyolojik olarak kullanılabilir testosteron seviyeleri 25 ila 85 yaşları arasında %64'e kadar düşerken, kadınlarda bu oran %28'dir(6).

Artan yaş, yüksek kortizol seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Kortikosteroidlere artan maruziyet – azalan GH düzeylerinin lipolitik etkilerinin azalmasıyla birlikte – yaşa bağlı viseral yağ artışına ve yağsız vücut kütleleri ve kemik mineral yoğunluğunun azalmasına katkıda bulunabilir(7).

Kesitsel prospektif çalışmalarda düşük serum 25-hidroksi vitamin D konsantrasyonları, yaşlı erişkinlerde artan sarkopeni riski ile ilişkilendirilmiştir (22).

Gençlerde insülin, kasta protein katabolizmasını inhibe etmede baskın bir etkiye sahipken, yaşlı iskelet kası insülinin anabolik etkisine dirençlidir(7, 23).

Oksidatif Stres

İskelet kasları çok miktarda oksijen tüketir ve çok miktarda serbest oksijen radikalleri üretebilir. Bu serbest oksijen radikalleri proteolizi artırarak ve kas protein sentezini azaltarak, kas kütlesi miktarında bir azalmaya yol açarak sarkopeniye katkıda bulunur. İlk olarak, serbest oksijen radikalleri, sinaptik ataralıkta asetilkolin salınımını azaltır, bu da sarkolemma tarafından bir aksiyon potansiyeli oluşturmada başarısızlığa yol açabilir. Ayrıca, kalıcı oksidatif stres, sinir-kas kavşağının morfolojisini değiştirerek innervasyonda ve lif sayısında bir azalmaya neden olabilir. Aynı zamanda, serbest oksijen radikalleri uyarma-kasılma eşleşmesini bozarak sarkoplazmik retikulumdan daha düşük kalsiyum salınımına yol açar. Son olarak, serbest oksijen radikalleri, aktin ve miyozin yapılarında modifikasyonu indükler, miyofibriler aparat içindeki çapraz köprü döngüsünü önemli ölçüde azaltır(7,24).

Enflamasyon

Genel olarak, yaşlanma, tümör nekroz faktörü α (TNF- α), interlökin 6 (IL-6) ve C-reaktif protein (CRP) gibi proinflamatuvar mediatörlerin hafif artmış plazma seviyelerindeki kronik bir durumla ilişkilidir (25). Önemli sayıda çalışma, inflamatuvar sitokinlerin, protein sentezi ve katabolizma arasında bir dengesizliğe yol açan iskelet kası kaybıyla ilgili moleküler yolların çoğunu aktive ettiğini göstermiştir. Yüksek düzeyde inflamatuvar sitokinlerin kas gücü ve kütlesi ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir(26).

Protein Metabolizması

Yetersiz diyet protein alımı, genellikle sarkopeniye katkıda bulunan bir etiyojik faktör olarak kabul edilmektedir(27).

Kas kütlesi, protein sentezi ve yıkımı arasındaki denge ile belirlenir(7). Yaşlanmayla birlikte protein sentezleme yeteneğinde bir azalma, kas kütlesini sürdürmek için yetersiz kalori ve/veya protein alımı ile birleştiğinde sarkopeni sık

görülür. Yaşlanmayla birlikte iskelet kasında oksitlenmiş proteinler artar ve proteoliz sistemi yoluyla yetersiz şekilde uzaklaştırılan lipofuscin ve çapraz bağlı proteinler birikir. Bu, iskelet kaslarında kontraktıl olmayan disfonksiyonel protein birikimine yol açar ve kas gücünün ciddi şekilde azalmasına neden olur(3).

Egzersiz-Yaşam Tarzı

Egzersiz eksikliğinin sarkopeni için en önemli risk faktörü olduğuna inanılmaktadır. Hareketsiz yaşam tarzına sahip hastalarda, fiziksel olarak daha aktif olan hastalara kıyasla kas lifi ve gücündeki azalma daha belirgindir (3). İskelet kası ile ilgili olarak, egzersiz, bozulmuş insülin duyarlılığı, mitokondriyal disfonksiyon, miyonükleer apoptozun hızlanması ve enflamasyon dahil olmak üzere yaşlanmanın çeşitli zararlı etkilerini azaltır(28).

2.1.6. Sarkopeninin Sonuçları

Yapılan toplum temelli bir çalışmanın sonuçları, sarkopenisi olan yaşlı insanların sağlık bakım maliyetlerinin, olmayanlara göre 2 kattan daha fazla olduğunu gösterdi(2).

2.1.7. Sarkopeniden Korunma ve Sarkopeni Tedavisi

Beslenme durumu ve fiziksel hareketsizlik gibi davranışsal faktörler, sarkopeninin çok önemli geri dönüşümlü nedenleridir(7). Sarkopeniyi önlemek amacıyla sağlıklı bireyler için protein ihtiyacı 1.0–1.2 g/kg/gün olarak kabul görmüştür(27).Kısa süreli direnç egzersizinin, iskelet kasının protein sentezleme yeteneğini ve kapasitesini arttırdığı gösterilmiştir(3).

Şuan için sarkopeni tedavisi için FDA tarafından onaylanmış herhangi bir ajan bulunmamaktadır(3,30).

Yetişkinlerde D vitamini eksikliği, osteomalazi, osteopeni ve osteoporoz gibi kemik hastalıkları ile ilişkilidir ve kırık riskini artırır. Kaslar da dahil olmak üzere çeşitli dokularda D vitamini reseptörlerinin yaygınlığı iyi bilinmektedir(27). Birkaç deneysel ve epidemiyolojik kanıt, D vitamini takviyesinin yaşlı erişkinlerde sarkopeninin önlenmesinde ve tedavisinde etkili olacağı hipotezini desteklemiş olsa da, D vitamini takviyesinin sarkopeniyi önleme ve tedavi etmedeki kesin rolü hala belirsizdir(29,31).

Epidemiyolojik çalışmalarla kanıtlanan, ilerleyen yaş ile birlikte testosterondaki düşüş ile kas kütlesindeki ve gücündeki düşüş birbiriyle ilişkilidir(32). Düşük dozlarda, testosteron protein sentezini arttırır, böylece kas kütlesinde artışa neden olur, yüksek dozlarda testosteron, stelat hücre artışını aktive eder ve adipoz kök hücrelerini azaltır, böylece miyogenezi arttırır ve adipogenezi azaltır(7). Testosteron veya diğer anabolik steroidler, erkeklerde prostat kanseri riskinde artış, kadınlarda virilizasyon ve genel olarak kardiyovasküler olay riskinde artış gibi yan etkiler nedeniyle sınırlı kullanımları vardır(3).

Serum GH seviyeleri ve IGF-I seviyeleri ilerleyen yaşla birlikte azalır, bu da, yağsız vücut kütlesinde azalma ve artan yağlanma ilişkilendirilmiştir. Yaşlanma azalmış insülin duyarlılığı ile de ilişkilidir ve bu da IGF-1 aktivitesinin bozulmasına katkıda bulunabilir(33). GH takviyesinin yaşlıların vücut kütlesini artırabileceği bildirilmiş olsa da, yan etki insidansının yüksek olması ve yüksek maliyeti bu tedavinin uygulanabilirliğini sınırlandırmaktadır(34).

Ghrelinin midenin fundusundan üretilir. Besin alımını ve büyüme hormonunu arttırır. Ghrelinin agonisti, anamorelin, kanser kaşeksisi olan kişilerde gıda alımı ve kas kütlesini arttırdığı gösterilmiştir, ancak sarkopenik kişilerde, kas gücü ve kütlesi üzerindeki etkilerine dair yeterli veri yoktur(35).

Menopozdaki kadınlarda östrojen seviyelerindeki düşüş, kas kütlesi ve fonksiyon kaybı ile ilişkilidir; bu nedenle menopozun sarkopeniyi hızlandırabileceği öne sürülmüştür. Birkaç çalışma, östrojen replasman tedavisinin, postmenopozal kadınlarda kas kütlesi ve boyutundaki yaşa bağlı düşüşü azalttığını gösterse de (36), sarkopenili postmenopozal kadınlarda ERT kullanıldığında, daha yüksek kardiyovasküler hastalık, meme kanseri, endometriyal kanser ve derin ven trombozu riski dahil bazı ciddi komplikasyonlar bildirilmiştir bu nedenle sağlıklı postmenopozal kadınlarda sarkopeniyi önlemek veya tedavi etmek için ERT önerilmez(37).

Miyostatin, stelat hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını baskılar, ayrıca hem ubikuitin-proteazom yolunu hem de otofajiyi uyarır(38). Farelerde yapılan çalışmalarda miyostatin inhibisyonun kas kütlesini arttırdığını gösterse de insanlar üzerindeki etkileri için henüz yeterli çalışma yoktur (39).

ACE inhibitörleri, endotel fonksiyonunda, metabolik fonksiyonda anti-inflamatuar etkilerde ve anjiyogenezde iyileştirmeler yoluyla kas fonksiyonunu iyileştirebilir ve böylece iskelet kası kan akışını iyileştirebilir. ACE inhibitörleri mitokondriyal sayıları ve IGF-I seviyelerini arttırarak sarkopeniye karşı koymaya yardımcı olabilir. Gözlemsel çalışmalar, ACE inhibitörlerinin uzun süreli kullanımının, diğer anti-hipertansif ajan kullanıcıları ile karşılaştırıldığında, yaşlı hipertansif kişilerde kas gücünde ve yürüme hızında daha düşük bir düşüş ve daha büyük bir alt ekstremite yağsız kas kütlesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir, ancak sarkopeninin etkilerine karşı koymak için ACE inhibitörlerini önermeden önce daha fazla kanıt gereklidir(40).

2.2 AKROMEĞALİ

Akromegali (Yunanca "akros", ekstremiteler ve "megas", büyük kelimelerinden türetilmiştir). Bu terim, hastalığın ve patolojisinin ilk tanımını 1886'da yayımlayan Paris'teki La Salpêtrière Hastanesi'nde çalışan ünlü bir Fransız nörolog olan Pierre Marie tarafından önerilmiştir(41).

Akromegali, büyüme hormonu (GH) ve buna bağlı olarak insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) aşırı üretilmesinden kaynaklanan bir hastalıktır. Akromegali hastalarının %95'inden fazlasında somatotrof hücrelerden kaynaklanan GH salgılayan hipofiz adenomu (somatotropinoma) bulunur. Vakaların %5'inden azında, hipotalamik bir tümörden veya bir nöroendokrin tümörden (genellikle akciğer veya pankreas kaynaklı) aşırı büyüme hormonu salgılatıcı hormon (GHRH) salgılanması somatotrof hiperplazi ve akromegaliye yol açabilir. Periferik GH sekresyonu yapan tümörler çok nadirdir(42).

Akromegali hem erkekleri hem de kadınları eşit olarak etkiler. Akromegali hastaları genellikle ilk semptom başlangıcından itibaren 5-10 yıllık bir gecikmeyle tanı alırlar, ortalama tanı yaşı 40 ile 50 arasında değişir. 20 yaşın altındaki hastalar, vakaların %5'ini oluşturmaktadır. Çoğunlukla Avrupa popülasyonunu baz alan çalışmalarından akromegali prevalansının 2,8-13,7/100.000 ve insidasının 0,2-1,1/100.000 vaka olduğu bulunmuştur(42,43,44).

Akromegalinin kliniği, hipofiz adenomunun lokal etkilerinin yanı sıra, aşırı GH ve IGF-1 salgılanmasının doğrudan ve dolaylı etkilerine bağlı sistemik etkilerine

bağlıdır. Hastalarda en sık görülen klinik bulgular akral büyüme ve yüzde kabalaşmadır. Hastalar sıklıkla hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık ve uyku apnesi gibi önemli komorbiditelerle de başvururlar(42,44). Ayrıca baş ağrısı, makroglossi, terleme artışı, artralji, ciltte kalınlaşma, horlama, yorgunluk ve karpal tünel sendromu sık görülen diğer bulgulardır(41).

2.2.1. Akromegali Tanısı

Akromegali tanısı klinik şüphe varlığında, yüksek serum IGF1 konsantrasyonlarının ve OGTT ile baskılanmayan yüksek serum GH seviyelerinin saptanmasıyla tanı biyokimyasal olarak doğrulanır, ancak akromegali dışında puberte, gebelik, karaciğer ve böbrek hastalıkları, anorexia nervosa ileri yaş ve obezite gibi durumlarda da GH supresyonu sağlanamaz. Normal bir IGF-1 düzeyi ile akromegaliyi ekarte etmek için yeterli olmakla birlikte, OGTT'ye GH yanıtı akromegali tanısı için standart olarak kabul edilmektedir(43,45).

Klinik bulgular ve laboratuvar akromegaliyi desteklediğinde dinamik hipofiz MRG yapılması gerekir(45).

2.2.2. Akromegali Tedavisi

Akromegali tedavisine yönelik yaklaşımlar cerrahi, radyoterapi ve medikal tedaviyi içerir; her birinin kendine özgü avantajları ve dezavantajları vardır, ancak bu seçeneklerin uygun şekilde kullanılması hasta sonuçlarının iyileştirilmesine neden olur. Akromegali tedavisi, GH ve IGF1 düzeylerini normalleştirmeyi, tümör kütlelerini kontrol etmeyi ve sistemik komorbidite geliştirme riskini azaltmayı, böylece mortaliteyi azaltmayı amaçlar(46).

Cerrahi Tedavi

Akromegalide çoğu hasta için ilk tedavi seçeneği cerrahidir(46,48). Özel ve deneyimli merkezlerde, mikroadenomların %80-90'ında ve makroadenomların yaklaşık %50-75'inde remisyona sağlanabilir, ancak bu rakamlar tümör invaziv veya çok büyük olduğunda (örn. >4 cm) önemli ölçüde azalır(47).

Remisyonu güvenilir bir şekilde tanımlamak için serum IGF-I seviyeleri ameliyattan en az 3 ay sonra değerlendirilmelidir. Ancak postoperatif 1. veya 2. günde düşük açlık seviye GH'sı (<1 µg/L) iyi duyarlılığa sahip remisyonun erken belirtisi

olarak kabul edilir(47). Rezidü tümörün değerlendirilmesi amacıyla cerrahi girişimden en erken üç ay sonra hipofiz MR görüntüleme yapılması önerilir(45).

Medikal Tedavi

Akromegalide başlıca tedavi seçenekleri somatostatin reseptör ligandları, GH reseptör antagonistleri ve Dopamin agonistleridir(44).

Somatostatin Reseptör Ligandları (SRL)

Cerrahi sınırı GH ve IGF-1 düzeyleri yüksek olan hastalarda ilk tedavi seçenekleridir(49). Bu SRL'ler ile uzun süreli tedavide hastaların %30 ila %55'i normal IGF-I'ye ulaşır, hastaların yarısından fazlasında tümör boyutunda > %20 küçülme görülür(47).

Uzun etkili SRL'leri 3 formu mevcuttur, oktreotid LAR, Lanreotid depo/otojel ve Pasireotid. Hızlı etkili subkutan oktreotid de mevcuttur ve günde iki üç kez uygulanır. Uzun etkili oktreotid LAR, her 4-6 haftada bir kas içine uygulanır. Onaylanmış başlangıç oktreotid LAR dozu ayda 20 mg'dır ve her 3-6 ayda bir maksimum doz 40 mg'a kadar doz titrasyonu yapılır. Lanreotid, 7-14 günde bir intramüsküler olarak enjekte edilen bir mikroküre formülasyonu (depo) ve 4-6 haftada bir derin subkutan enjeksiyonla uygulanan sulu bir solüsyon (Autogel) halinde mevcuttur. Lanreotid otojel/depo için, onaylanmış başlangıç dozu ayda 90 mg'dır ve maksimum doz ayda 120 mg'a kadardır(44).

SRL tedavisinin başlangıçta glukoz intoleransı riskini arttırdığı düşünülmüştür, ancak glukoz metabolizması üzerindeki genel etki klinik olarak anlamlı değildir(44).

Pegvisomant

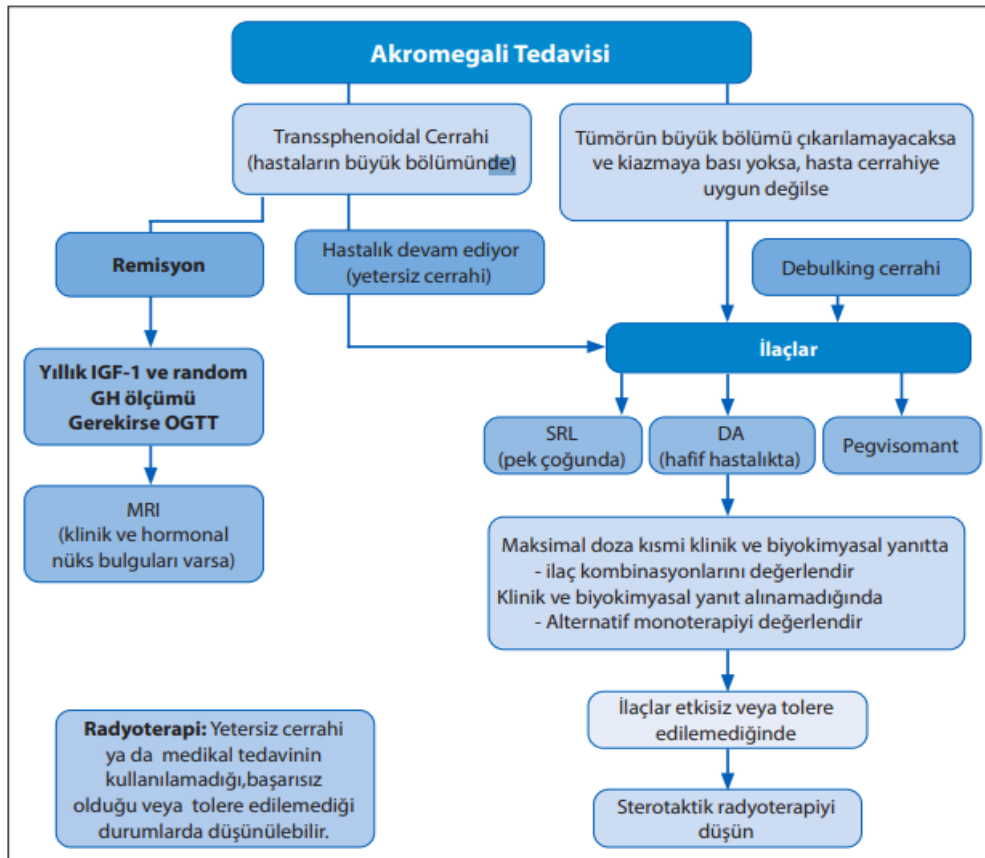
GH reseptörü antagonisti olan pegvisoment, çoğunlukla ameliyatın başarısız olduğu hastalarda veya birinci basamak SRL'lere yanıtı zayıf yanıt gösteren hastalarda ikinci veya üçüncü basamak tedavi olarak endikedir(49). Pegvisoment ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %65-70'inde IGF-1 düzeylerinin normalleştiğini göstermektedir(48).

Kabergolin

Dopamin agonistleri, hipofiz bezinde dopamin D2 reseptörlerine bağlanır ve prolaktin ve GH salgısını baskılar(44). Akromegali tedavisinde kabergolin kullanımı sınırlıdır. Monoterapide seçilmiş hastalarda %35 oranında IGF1 düzeyleri normalleştiği gösterilmiştir ancak SRL'lere kısmen dirençli olan hastalarda birinci nesil SRL'lerle kombinasyon tedavisinde hastaların >%50'sinde IGF-1 düzeylerini normalleştirdiği görülmüştür(46).

Radyoterapi

Yeterli cerrahi tedavi sonrasında GH yüksek seviyeleri devam eden hastalarda, medikal tedaviye rağmen hastalık kontrol altına alınamadığında adjuvan tedavi olarak radyoterapi uygulanır. Stereotaktik radyoterapi, önemli miktarda rezidü tümör yükü olmadıkça veya tümör optik kiazmaya çok yakın olmadıkça, konvansiyonel radyoterapiye tercih edilir(44,45,46).



Şekil 2. Akromegali tedavisi yaklaşımı (temd, hipofiz hastalıkları tanı, tedavi ve izlem kılavuzu, 2020)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Sarkopeni Tanısı

Çalışmamız, klinik bir araştırma olup betimsel-karşılaştırmalı araştırma yöntemi ile yapıldı. Bu araştırmanın türü tanımlayıcı bir araştırma olup nicel yaklaşım uygulanmıştır. Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 50 tane akromegali hastası ve 30 tane kontrol hastası çalışmaya alınmıştır. Her hastadan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır. EWGSOP2'ye göre sarkopeni hem azalmış kas gücü hem de azalmış kas kütlesi anlamına gelir. Kas gücünde zayıflık tespit edilirse kas kütlesi ölçülmeli ve sarkopeni tanısı konulmalıdır. Sarkopeni taraması SARC-F anketine göre yapılması önerilmektedir (Tablo:2), SARC-F anketine göre sarkopeni şüphesi olan hastalara değerlendirme testleri önerilir. Ancak bizim çalışma planımız Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran tüm akromegali hastalarının sarkopeni açısından değerlendirilmeye, bu nedenle hastalara SARC-f anketi uygulanmadan değerlendirme testlerine geçilmiştir.

3.1.1. Kas Kütlesi Değerlendirmesi

Kas kütle ölçümü için çeşitli (BIA, DXA, Antropometrik ölçümler) yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden biyoempedans analizi (BİA) yağ miktarını ve yağsız vücut kütlesini tahmini olarak hesaplar. Ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması nedeniyle tercih edilmiştir. Hastalarda doğru bir ölçüm yapılabilmesi için testten en az 4-5 saat öncesinde hiçbir şey tüketmemiş olması, testten 12 saat öncesinde hiçbir egzersiz yapmamış olması ve testten önceki 24 saat içerisinde alkol ve kafein içeren içecek ve yiyecekleri tüketmemiş olması gerekmektedir. BIA ile hesaplanan yağsız kütle kg cinsinden boyun metre cinsinde karesine oranlandı ve yağsız vücut kitle indeksi hesaplandı(FFMI). FFMI (kg/m²), erkeklerde <17kg/m² kadınlarda ise <15 kg/m² olması düşük kas kütleli olarak değerlendirildi (Tablo:1)

3.1.2. Kas-Kavrama Gücü Değerlendirmesi

Kavrama gücü için jamar hidrolik el dinamometresi kullanıldı. Olguların dominant eli belirlendi,3 kez dinamometreyi sıkabildiği kadar sıkması istendi ve bu üç değerlerin ortalaması değerlendirilmeye alındı. EWGSOP2'un tanı algoritmasına göre

kavrama gücü 16.0 kg'den düşük olan kadınlar ve 27.0 kg'den düşük olan erkekler 'kavrama gücü düşüklüğü' olarak değerlendirildi.

3.1.3. Fiziksel Performans Değerlendirmesi

Kısa fiziksel performans dizisi, genel yürüme hızı, zamanlı kalk yürü testi ve merdiven tırmanma gücü testlerinden herhangi biri uygulanabilmektedir. Kolay uygulanabilmesi nedeniyle yürüme hızı testi tercih edildi. Katılımcının 4.0 metreyi kat etme süresi saniye olarak kaydedilmesi ile ölçüldü. EWGSOP'un tanı algoritmasına göre 0.8 m/sn'den yavaş yürüme 'yürüme hızı düşüklüğü' olarak değerlendirildi. Yürüme hızının gerçek yürüme hızından daha düşük veya yüksek ölçülmesi olasılığına karşı yürüme hızı iki kez ölçüldü, ölçümler arasında anlamlı fark saptanmadı.

3.2. Araştırmanın Etik Yönü

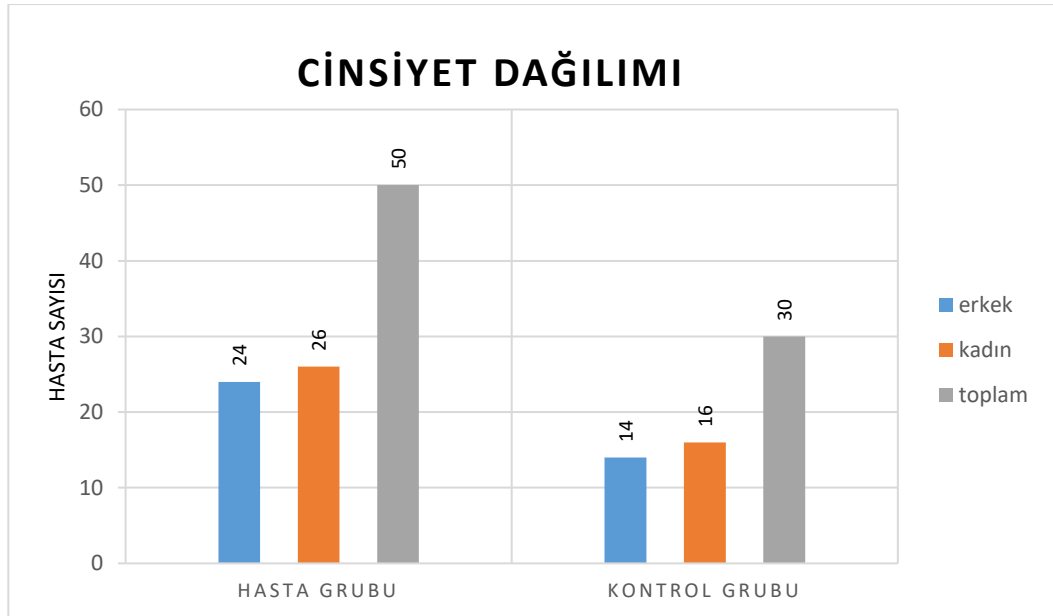
Bu çalışma; tek merkezli, multidisipliner, prospektif bir klinik araştırma olarak planlanmıştır. Çalışma için 60116787-020/60998 sayılı ve 08.06.2021 tarihli Pamukkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır.

3.3. İstatiksel Analiz

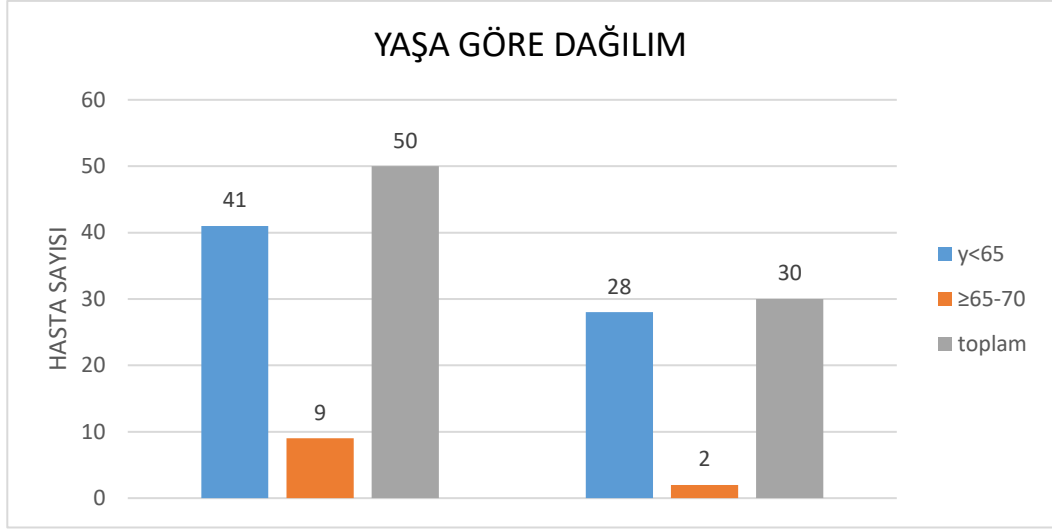
Çalışmada elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26 istatistik yazılım paketi kullanılarak yapıldı. Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standart sapma, minimum ve maksimum değer olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Ayrıca kategorik değişkenlerin analizinde (yaş, cinsiyet, BMI, yürüme hızı, el kavrama gücü, FFMI, ALM/BMI, üst orta kol çevresi) Ki-kare (Chisquare) testi kullanıldı. Bu testlerde p değerinin 0,05'ten küçük olması istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya 24 erkek, 26 kadın olmak üzere 50 adet akromegali hastası ve 14ü erkek ve 16'sı kadın olmak üzere 30 tane kontrol hastası alındı. Hasta grubunda kadınların ortalama yaşı 51.3 yıl, erkeklerin ortalama yaşı 50,7 yıl ve genel yaş ortalaması 51 yıldır. Kontrol grubunda kadınların ortalama yaşı 51 yıl, erkeklerin ortalama yaşı 51,7 yıl ve genel yaş ortalaması 51.5 yıldır. Hastaları yaş grupları ve cinsiyetlerine göre ayırdığımızda ileri yetişkinlik olarak ifade edilen ≥ 65 hasta üstü (maks yaş 70) hasta sayısı 11dir, 9'u akromegali hastası bunların 4'ü erkek 5'i kadındır,2'si kontrol hastası bunların biri erkek biri kadındır.

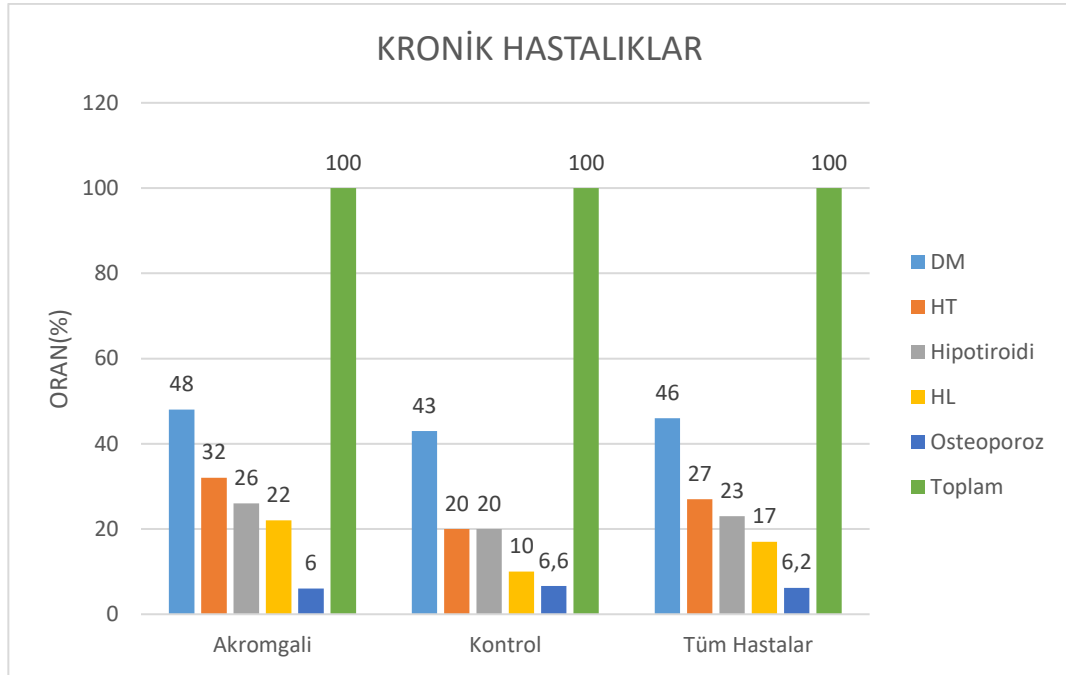


Şekil 3. Çalışmaya Alınan Hastaların Cinsiyete Göre Dağılımı



Şekil 4. Çalışmaya Alınan Hastaların Yaşa Dağılımı

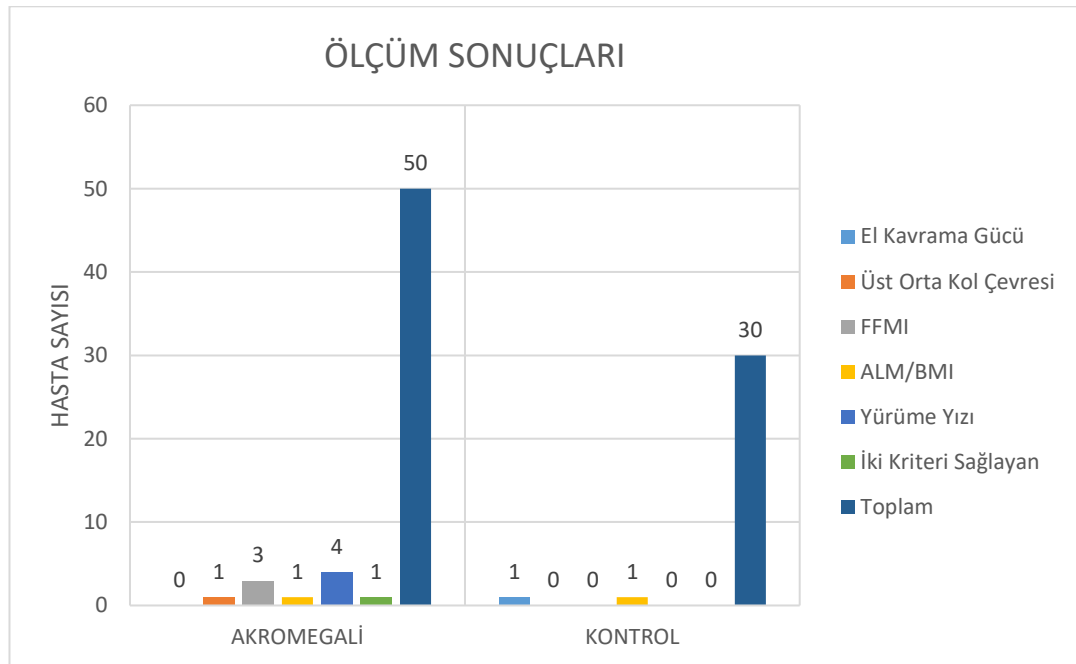
Çalışma popülasyonunda en sık görülen kronik hastalıklar sırasıyla diyabetes mellitus (DM) %46, hipertansiyon %27, hipotiroidi %23, hiperlipidemi (HL) %17, osteoporoz %6,2 idi.



Şekil 5. Çalışma popülasyonunda en sık görülen kronik hastalıklar

Yapılan ölçümlerde üst orta kol çevresi bir tane akromegali hastasında sarkopeni ile uyumlu olarak düşük saptandı ($p>0.005$). El sıkma testi bir tane kontrol hastasında sarkopeni ile uyumlu saptandı ($p>0.005$). FFMI değeri üç tane akromegali hastasında sarkopeni ile uyumlu saptandı ($p>0.005$). Yürüme hızı üç tane akromegali hastasında sarkopeni ile uyumlu olarak düşük saptandı ($p>0.005$). ALM/BMI bir tane akromegali hastası ve bir tane kontrol grubundan olmak üzere 2 hastada sarkopeni ile uyumlu saptandı ($p>0.005$)(şekil 6).

Avrupa'daki Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP2) tarafından tavsiye edilen cut-off değerlerinden ikisini sağlayan bireylere sarkopeni tanısı konulmaktadır, bu kriterlerden ikisini sağlayan bir tane akromegali hastası saptandı. Üst orta kol çevresi ve FFMI sarkopeni ile uyumlu olarak düşük saptandı. Oransal olarak akromegali hastalarının %2sine karşılık gelmektedir (şekil 6).



Şekil 6. Çalışmaya Alınan Akromegali Hastalarının ve Kontrol Grubunun Ölçüm Sonuçları

Tablo 3. Ölçüm Sonuçları

	AKROMEĞALİ	KONTROL GRUBU	p
EL SIKMA TESTİ	0	1	>0.005
FFMI	3	1	>0.005
ÜST ORTA KOL ÇEVRESİ	1	0	>0.005
ALM/BMI	1	1	>0.005
İKİ KRİTERİ SAĞLAYAN	1	0	>0.005
TOPLAM	50	30	

Çalışmaya alınan 50 tane akromegali hastasının 5 (3 hastanın <130 ug/L, 2 hastanın <100 ug/L) tanesinin IGF-1 seviyeleri baskılı olduğu görüldü, bu 5 hastanın ölçümlerinde sarkopeni ile uyumlu bulgu saptanmadı. D vitamini hastaların %86'sında düşük saptandı, sarkopeni açısından anlamlı bulunmadı .

Tablo 4. Akromegali Hastaları ve Kontrol Hastalarının Laboratuvar Parametrelerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Akromegali Olanlar	Kontrol Hastaları	p
D-vit (ug/L)	19,5 (4.3-56)	26,3 (6,4-95)	0.07
IGF-1 (ug/L)	242,6 (64-757)	145 (96-256)	0.054
Glukoz (mg/dl)	112(70-275)	124,8 (80-286)	0.21
LDL (mg/dl)	120,8 (49-340)	117 (58-241)	0.76
Kreatinin (mg/dl)	0,66 (0.4-1)	0,8 (0.4-1.5)	0.003
Kalsiyum (mg/dl)	9,2 (8.7-9.8)	9,49 (8.6-10.2)	0.007
ALT (IU/L)	22,3 (5-130)	21,8 (8-70)	0.922
TSH (mU/L)	5,0 (0,005-127)	2,2 (0,2-6,6)	0.406
Albümin g/L	42,6 (29-47)	44,16 (27-51)	0.126

* LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, ALT: Alanin Transaminaz, TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon, IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

5.TARTIŞMA

Sarkopeni, dördüncü dekattan sonra ortaya çıkan, yaşa bağlı kas kütlesi ve kas fonksiyonu kaybı olarak tanımlanır(15). Sarkopeni yaşlanmayla birlikte sıklığı artan, azalmış kas gücü, azalmış fiziksel performans ve düşük kas kütlesi ile karakterize bir sendromdur(2). Yaşlanmaya bağlı olarak gelişen sarkopeni primer sarkopeni olarak tanımlanır, sekonder sarkopeni ise sarkopeninin başta maligniteler olmak üzere, organ yetmezlikleri, inflamatuvar süreçler, endokrin bozukluklar, beslenme yetersizliği ve fiziksel inaktivite gibi sebeplere bağlı olarak gelişmesidir(13,16).

Sarkopeni, hareket bozuklukları, düşme ve kırık riskinde artış, günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme yeteneğinde bozulma, sakatlıklar, bağımsızlık kaybı ve ölüm riskinde artışa neden olabilmektedir(2).

Sarkopeninin bildirilen prevalansında önemli bir değişkenlik vardır. Birleşik Krallık'ta toplumda yaşayan yaşlı yetişkinler (ort. yaş 67) üzerinde yakın zamanda yapılan bir araştırma, EWGSOP kriterlerini kullanarak sarkopeni prevalansının erkeklerde %4.6 ve kadınlarda %7.9 olarak tespit edilmiştir, ABD'de yapılan bir çalışmada yaş ort 70.1 olan popülasyonda sarkopeni%36.5 olarak tespit edilmiştir. Japonya'da yaşlı yetişkinlerden oluşan bir popülasyonunda DEXA kullanılarak yapılan bir çalışmada sarkopeni prevalansı erkeklerde %2,5 ila %28,0 ve kadınlarda %2,3 ila %11,7 ve yine aynı toplumda BEA kullanılarak yapılan bir çalışmada erkeklerde %7,1 ila %98,0 ve kadınlarda %19,8 ila %88,0 arasında değişmektedir. Tayvan'da 2867 yaşlı yetişkinden (yaş>65) oluşan bir kohort çalışmasında, sarkopeni prevalansı %3.9 ile %7.3 arasında değişmiştir ve prevalans 75 yaş ve üzeri erkeklerde %13.6'ya ulaşmıştır. Bu değişkenlik, sarkopeni teşhisi için tek tip kriterlerin olmamasından kaynaklanıyor olabilir(3).

EWGSOP 'presarkopeni', 'sarkopeni' ve 'ağır sarkopeni' olarak kavramsal bir evreleme önerir. 'Presarkopeni' aşaması, kas gücü veya fiziksel performans üzerinde etkisi olmayan düşük kas kütlesi ile karakterizedir. 'Sarkopeni' aşaması, düşük kas kütlesi, ayrıca düşük kas gücü veya düşük fiziksel performans ile karakterize edilir. 'Şiddetli sarkopeni', tanımın üç kriterinin tümü karşılandığında (düşük kas kütlesi, düşük kas gücü ve düşük fiziksel performans) tanımlanan aşamadır(1).

Akromegali, büyüme hormonu (GH) ve buna bağlı olarak insülin benzeri büyüme faktörü 1'in (IGF-1) aşırı üretilmesinden kaynaklanan bir hastalıktır. Akromegali hastalarının %95'inden fazlasında somatotrof hücrelerden kaynaklanan GH salgılayan hipofiz adenomu (somatotropinoma) bulunur(42).

Akromegali hem erkekleri hem de kadınları eşit olarak etkiler. Akromegali hastaları genellikle ilk semtom başlangıcından itibaren 5-10 yıllık bir gecikmeyle tanı alırlar, ortalama tanı yaşı 40 ile 50 arasında değişir. 20 yaşın altındaki hastalar, vakaların %5'ini oluşturmaktadır. Çoğunlukla Avrupa popülasyonunu baz alan çalışmalarından akromegali prevalansının 2,8-13,7/100.000 ve insidasının 0,2-1,1/100.000 vaka olduğu bulunmuştur(42,43).

Akromegalinin kliniği, hipofiz adenomunun lokal etkilerinin yanı sıra, aşırı GH ve IGF-1 salgılanmasının doğrudan ve dolaylı etkilerine bağlı sistemik etkilerine bağlıdır. Hastalarda en sık görülen klinik bulgular akrall büyüme ve yüzde kabalaşmadır. Hastalar sıklıkla hipertansiyon, diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık ve uyku apnesi gibi önemli komorbiditelerle de başvururlar(42,44).

Akromegalide aşırı GH/IGF-I, insülin direncine ve glikoz intoleransına neden olarak, özellikle yaşlı hastalarda kırılabilirlik ve sarkopeni riskini artırır. Ayrıca, akromegali tedavisinden sonra IGF-I'deki düşüşün yağ birikimini arttırdığı ve yağsız vücut kütleini azalttığı gösterilmiştir(5).

Akromegaliye sekonder diyabetes mellitus sık görülen bir durumdur ve prevalansı %12-37'dir(52). GH fazlalığı, insülin duyarlılığını ve glikoneogenezi etkiler ve pankreas β -hücre fonksiyonunu değiştirerek akromegali hastalarının önemli bir yüzdesinde glikoz metabolizmasında düzensizliğe yol açabilir. Öte yandan, akromegali tedavisinde kullanılan ilaçlar, hastalık kontrolünden bağımsız olarak glikoz tolerans anormalliklerine neden olabilir(53). Tip 2 DM'de, normoglisemik bireylere göre daha yüksek bir sarkopeni prevalansı tutarlı bir şekilde rapor edilmiştir. Tip 2 DM bireylerinde sarkopeni ve yaş arasında anlamlı bir ilişki tekrar tekrar bildirilmiştir. Çalışmaların çoğu, ortalama olarak tip 2 DM ve sarkopenili bireylerin sarkopenisi olmayanlardan daha yaşlı olduğunu göstermiştir(54). Bu durum göz önüne alındığında akromegali doğrudan veya dolaylı etkilerinin sarkopeniye neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Gagliard ve ark. yaptığı bir çalışmada yaşlı akromegali hastalarının genel geriatric popülasyona göre çok daha kırılgan olduğunu ve günlük yaşam kalitelerinin olumsuz etkilendiğini göstermiştir. Bu nedenle akromegali hastalarının genel popülasyona göre daha erken yaşta geriatric değerlendirmeye tabi tutulması gerektiği öne sürülmüştür(55).

Sarkopeni tanısı için kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performansın değerlendirilmesi önerilmektedir(2). Kullanılan sarkopeni değerlendirme yöntemleri arasında yürüme hızı, baldır çevresi (CC), biyoempedans analizi (BIA), el kavrama gücü, DEXA ve görüntüleme yöntemleri (bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme) bulunmaktadır(3).

Kas gücünü değerlendirmek için el sıkma testi, dizfleksiyon-ekstansiyon testi ve pik ekspiratuar akım ölçümü kullanılabilen testlerdir(1). Yürüme hızı, Kısa Fiziksel Performans Dizisi (SPPB) ve Zamanlı Kalk ve Yürü testi, fiziksel performansı değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan testlerdir(13). Görüntüleme tekniklerinden, bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve Dual Energy x-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) kas kütlesi ölçümünde kullanılan yöntemlerdir(10). Biyoempedans analizi (BIA), doğrudan kas kütlesini ölçmez, bunun yerine tüm vücudun elektriksel iletkenliğine dayalı bir kas kütlesi tahmini elde eder(2).

Bizim ülkemizde de yapılan çalışmalarda sarkopeni prevalansında aynı değişkenlik söz konusudur. Örneğin Bayraktar ve ark. 2018de yaptığı 200 geriatric hastadan oluşan, el kavrama gücü, BIA ve antropometrik ölçümler kullanılarak yapılan bir çalışmada sarkopeni prevalansı %14 (kadınlarda %7.7 erkeklerde %20.8) olarak saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 96'sı (%48,0) erkek, 104'ü (%52,0) kadın ve yaş ortalaması $74,49 \pm 6,32$ yıl olarak belirlenmiştir(52). Şimşek ve ark. tarafından 2015'te, el kavrama gücü, yürüme hızı ve baldır çevresi kullanılarak yapılan 65 yaş ve üzeri 909 bireyden oluşan, yaş ortalaması $72,8 \pm 6,2$ (aralık: 65-100) yıl ve %60,2'si kadın, %39.8 erkek olan bir çalışmada, sarkopeni prevalansı %5,2 bulunmuştur(53). Keskin ve ark. tarafından, BIA, yürüme hızı, zamanlı kalk-yürü testi ve el kavrama kuvveti testi kullanılarak, 91 (18 erkek, 73 kadın; ortalama yaş $79,3 \pm 4,0$ yıl; aralık, 75 ila 91) hasta ile yapılan bir çalışmada sarkopeni prevalansı %31,9 olarak saptanmıştır(51).

Bizim çalışmamız BIA kullanılarak yağsız kütle indeksi (FFMI) ve ALM/BMI, el kavrama kuvveti testi, yürüme hızı ve üst orta kol çevresi ölçülerek yapıldı. Çalışmaya 50 tane akromegali hastası(24 erkek, 26 kadın) ve 30 (14ü erkek ve 16'sı kadın) tane kontrol hastası alındı. Hasta grubunda kadınların ortalama yaşı 51.3 yıl, erkekler-in ortalama yaşı 50,7 yıl ve genel yaş ortalaması 51 yıldır. Kontrol grubunda kadınların ortalama yaşı 51 yıl, erkeklerin ortalama yaşı 51,7 yıl ve genel yaş ortalaması 51.5 yıl olarak belirlendi.

Avrupa'daki Yaşlılarda Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP2) tarafından tavsiye edilen cut-off değerlerinden ikisini sağlayan bireylere sarkopeni tanısı konulmaktadır, çalışmamızda bu kriterlerden ikisini sağlayan bir tane erkek akromegali hastası saptandı, kontrol grubunda sağlayan hasta saptanmadı. Üst orta kol çevresi ve FFMI sarkopeni ile uyumlu olarak düşük saptandı. Oransal olarak akromegali hastalarının %2'sine karşılık gelmektedir. Hastanın akromegali dışında ko-morbiditesi yok. Hastanın BKİ 17.5 kg/m² olarak saptandı, bunun hastanın sarkopenisi ilişkili olabileceği düşünüldü. Böyle düşünmemizin sebebi kas kütlesi parametrelerinden olan üst orta kol çevresi ve yağsız kütle indeksi (FFMI)'in düşük çıkmasıdır.

Serum GH seviyeleri ve IGF-I seviyeleri ilerleyen yaşla birlikte azalır, bu da, yağsız vücut kütlelerinde azalma ve artan yağlanma ilişkilendirilmiştir. Birkaç çalışma, IGF-1'in sadece gelişim sırasında değil, aynı zamanda tüm yaşam süresi boyunca kas kütlesi, kas gücü ve işlevinde önemli bir modülatör olduğunu ileri sürmektedir(36). Akromegali hastalarında Serum GH seviyeleri ve IGF-I seviyeleri ile ilgili durum tam tersidir, ancak verdiğimiz tedavilerle GH ve IGF-I seviyeleri normal sınırlara çekilmektedir, bazen de normal sınırların altına çekilmektedir. Çalışmamızda 5 (3 hastanın <130 ug/L, 2 hastanın <100 ug/L) tane akromegali hastasının IGF-1 seviyeleri baskılı çıktı, ancak bu 5 hastanın ölçümlerinde sarkopeni ile uyumlu bulgu saptanmadı. Diğer taraftan çalışmaya dahil olan 65 yaş ve üstü 9 tane akromegali hastasının ölçümlerinde sarkopeni ile uyumlu bulgu saptanmadı.

Hem ülkemizde hem de dünyada sarkopeni ile ilgili yapılan çalışmalar 65 yaş ve üstü popülasyonlarda yapılmıştır. Bizim çalışmamıza yaş gözetmeksizin tüm akromegali hastaları dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan akromegali hastalarının yaş ortalaması 51 (25-70) yıldır. Yapılan ölçümlerde akromegali hastalarında sarkopeni prevalansı %2 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda sarkopeni prevalansının önceki çalışmalara göre düşük çıkmasının sebebi çalışmaya alınan hastaların önemli bir kısmının (hastaların %82'si) 65 yaş altı olması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1.Çalışmamızda sarkopeni sıklığı %2 olarak saptanmıştır.
- 2.Çalışmaya alınan hastalarda laboratuvar parametreleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.
- 3.Çalışmamızda sarkopeni sıklığının bu kadar düşük olması çalışmaya alınan hastalarının yaş ortalamasının düşük (ort:51.1 yıl) olması ile ilgili olabileceği düşünüldü. Çalışmalar, sarkopeninin dördüncü dekattan sonra ortaya çıktığını gösterse de, çoğunlukla yaşlı popülasyonda görülür. Bu da sarkopeni için en önemli risk faktörünün ileri yaş olduğunu vurgulamaktadır. Diğer taraftan yüksek GH seviyeleri ve buna bağlı olarak yüksek IGF-1 seviyelerinin sarkopeni üzerinde etkileri halen tartışmalıdır. Uzun süreli yüksek GH ve IGF-1 seviyelerine maruziyetin sarkopeni üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi için daha geniş akromegali hasta popülasyonlarında yapılacak çalışmalar önem arz etmektedir.
4. Akromegalide aşırı salgılanan GH/IGF-I, insülin direncine ve glikoz intoleransına neden olur. Bu durumun doğrudan veya dolaylı olarak sarkopeniye neden olabileceği akılda tutulmalıdır.
- 5.Akromegali hastalarının normal popülasyona göre daha erken geriatrik testlere tabi tutulması gerektiği göz önünde bulundurulmalıdır.

7.KAYNAKLAR

1. Cruz-Jentoft, Alfonso J et al. "Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People." *Age and ageing* vol. 39,4 (2010): 412-23.
2. Cruz-Jentoft, Alfonso J et al. "Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis." *Age and ageing* vol. 48,1 (2019): 16-31.
3. Dhillon, Robinder J S, and Sarfaraz Hasni. "Pathogenesis and Management of Sarcopenia." *Clinics in geriatric medicine* vol. 33,1 (2017): 17-26.
4. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019 Jun 29;393(10191):2636-2646. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31138-9. Epub 2019 Jun 3. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 29;393(10191):2590. PMID: 31171417.
5. Yamamoto N, Urai S, Fukuoka H, Yamamoto M, Yoshida K, Suzuki M, et al. The Effect of Aging on Quality of Life in Acromegaly Patients Under Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Feb 3;13:819330.
6. Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness. *Biogerontology*. 2008 Aug;9(4):213-28.
7. Liguori I, Russo G, Aran L, Bulli G, Curcio F, Della-Morte D, et al. P. Sarcopenia: assessment of disease burden and strategies to improve outcomes. *Clin Interv Aging*. 2018 May 14;13:913-927.
8. Rowan SL, Rygiel K, Purves-Smith FM, Solbak NM, Turnbull DM, Hepple RT. Denervation causes fiber atrophy and myosin heavy chain co-expression in senescent skeletal muscle. *PLoS One*. 2012;7(1):e29082.
9. Woo J. Sarcopenia. *Clin Geriatr Med*. 2017 Aug;33(3):305-314.

10. Marzetti E, Calvani R, Tosato M, Cesari M, Di Bari M, Cherubini A, et al.; SPRINTT Consortium. Sarcopenia: an overview. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Feb;29(1):11-17.
11. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr*. 2016 Oct 5;16(1):170.
12. Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging*. 2008 Aug-Sep;12(7):433-50.
13. Meza-Valderrama D, Marco E, Dávalos-Yerovi V, Muns MD, Tejero-Sánchez M, Duarte E, et al. Sarcopenia, Malnutrition, and Cachexia: Adapting Definitions and Terminology of Nutritional Disorders in Older People with Cancer. *Nutrients*. 2021 Feb 26;13(3):761.
14. Papadopoulou SK. Sarcopenia: A Contemporary Health Problem among Older Adult Populations. *Nutrients*. 2020 May 1;12(5):1293.
15. Razaq S, Kara M, Özçakar L. Sarcopenia in Pediatrics? To Be Reconsidered. *Liver Transpl*. 2021 Jul;27(7):1071-1072.
16. Bauer J, Morley JE, Schols AMWJ, Ferrucci L, Cruz-Jentoft AJ, Dent E, et al. Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019 Oct;10(5):956-961.
17. Fuggle N, Shaw S, Dennison E, Cooper C. Sarcopenia. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Apr;31(2):218-242.

18. Malmstrom, T. K., & Morley, J. E. (2013). *SARC-F: A Simple Questionnaire to Rapidly Diagnose Sarcopenia*. *Journal of the American Medical Directors Association, 14*(8), 531–532.
19. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(10):1148-1161.
20. Hunter SK, Pereira HM, Keenan KG. The aging neuromuscular system and motor performance. *J Appl Physiol* (1985). 2016 Oct 1;121(4):982-995.
21. Khosa S, Trikamji B, Khosa GS, Khanli HM, Mishra SK. An Overview of Neuromuscular Junction Aging Findings in Human and Animal Studies. *Curr Aging Sci*. 2019;12(1):28-34.
22. Kupisz-Urbańska M, Płudowski P, Marcinowska-Suchowierska E. Vitamin D Deficiency in Older Patients-Problems of Sarcopenia, Drug Interactions, Management in Deficiency. *Nutrients*. 2021 Apr 10;13(4):1247.
23. Cleasby ME, Jamieson PM, Atherton PJ. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities. *J Endocrinol*. 2016 May;229(2):R67-81.
24. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018 Apr 26;13:757-772.
25. Dalle S, Rossmeislova L, Koppo K. The Role of Inflammation in Age-Related Sarcopenia. *Front Physiol*. 2017 Dec 12;8:1045.
26. Bano G, Trevisan C, Carraro S, Solmi M, Luchini C, Stubbs B, et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017 Feb;96:10-15.

27. Tessier AJ, Chevalier S. An Update on Protein, Leucine, Omega-3 Fatty Acids, and Vitamin D in the Prevention and Treatment of Sarcopenia and Functional Decline. *Nutrients*. 2018 Aug 16;10(8):1099.
28. Martone AM, Marzetti E, Calvani R, Picca A, Tosato M, Santoro L, et al. Exercise and Protein Intake: A Synergistic Approach against Sarcopenia. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2672435.
29. Ganapathy A, Nieves JW. Nutrition and Sarcopenia-What Do We Know? *Nutrients*. 2020 Jun 11;12(6):1755.
30. Hardee JP, Lynch GS. Current pharmacotherapies for sarcopenia. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Sep;20(13):1645-1657.
31. Remelli F, Vitali A, Zurlo A, Volpato S. Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons. *Nutrients*. 2019 Nov 21;11(12):2861.
32. Souza CG. Pharmacological Treatment of Sarcopenia. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2021 Aug;56(4):425-431.
33. Giovannini S, Marzetti E, Borst SE, Leeuwenburgh C. Modulation of GH/IGF-1 axis: potential strategies to counteract sarcopenia in older adults. *Mech Ageing Dev*. 2008 Oct;129(10):593-601.
34. Bian A, Ma Y, Zhou X, Guo Y, Wang W, Zhang Y, et al. Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the elderly. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 Apr 7;21(1):214.
35. Morley JE. Pharmacologic Options for the Treatment of Sarcopenia. *Calcif Tissue Int*. 2016 Apr;98(4):319-33.
36. Cho EJ, Choi Y, Jung SJ, Kwak HB. Role of exercise in estrogen deficiency-induced sarcopenia. *J Exerc Rehabil*. 2022 Feb 24;18(1):2-9.

37. Huang LT, Wang JH. The Therapeutic Intervention of Sex Steroid Hormones for Sarcopenia. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Oct 25;8:739251.
38. Jindal A, Jagdish RK. Sarcopenia: Ammonia metabolism and hepatic encephalopathy. *Clin Mol Hepatol*. 2019 Sep;25(3):270-279
39. Brotto M, Abreu EL. Sarcopenia: pharmacology of today and tomorrow. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012 Dec;343(3):540-6.
40. Burton LA, Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. *Clin Interv Aging*. 2010 Sep 7;5:217-28.
41. Chanson P, Salenave S. Acromegaly. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 Jun 25;3:17.
42. Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*. 2017 Feb;20(1):22-32.
43. Ambrosio MR, Gagliardi I, Chiloiro S, Ferreira AG, Bondanelli M, Giampietro A, et al. Acromegaly in the elderly patients. *Endocrine*. 2020 Apr;68(1):16-31.
44. Dineen R, Stewart PM, Sherlock M. Acromegaly. *QJM*. 2017 Jul 1;110(7):411-420.
45. TÜRKİYE ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA DERNEĞİ (TEMĐ). <https://www.temd.org.tr/> Erişim Tarihi:10 Nisan 2022
46. Colao A, Grasso LFS, Giustina A, Melmed S, Chanson P, Pereira AM, et al. Acromegaly. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Mar 21;5(1):20.
47. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020 Dec;21(4):667-678.

48. Corica G, Ceraudo M, Campana C, Nista F, Cocchiara F, Boschetti M, et al. Octreotide-Resistant Acromegaly: Challenges and Solutions. *Ther Clin Risk Manag.* 2020 May 5;16:379-391.
49. Bayraktar E, Tasar PT, Binici DN, Karasahin O, Timur O, Sahin S. Relationship between Sarcopenia and Mortality in Elderly Inpatients. *Eurasian J Med.* 2020 Feb;52(1):29-33.
50. Simsek H, Meseri R, Sahin S, Kilavuz A, Bicakli DH, Uyar M, et al. Prevalence of sarcopenia and related factors in community-dwelling elderly individuals. *Saudi Med J.* 2019 May;40(6):568-574.
51. Keskin K, Çiftçi S, Öncü J, Melike Doğan G, Çetinkal G, Sezai Yıldız S, et al. Orthostatic hypotension and age-related sarcopenia. *Turk J Phys Med Rehabil.* 2021 Mar 4;67(1):25-31.
52. Hannon AM, Thompson CJ, Sherlock M. Diabetes in Patients With Acromegaly. *Curr Diab Rep.* 2017 Feb;17(2):8.
53. Ferrà F, Albani A, Ciresi A, Giordano C, Cannavò S. Diabetes Secondary to Acromegaly: Physiopathology, Clinical Features and Effects of Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018 Jul 6;9:358.
54. Izzo A, Massimino E, Riccardi G, Della Pepa G. A Narrative Review on Sarcopenia in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence and Associated Factors. *Nutrients.* 2021 Jan 9;13(1):183.
55. Gagliardi I, Chiloiro S, Vallillo M, Bondanelli M, Volpato S, Giampietro A, Bianchi A, De Marinis L, Zatelli MC, Ambrosio MR. Multidimensional geriatric evaluation in acromegaly: a comparative cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 2021 Oct 26;21(1):598.