

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GERİATRİK HASTA POPULASYONUNDA KIRILGANLIK İLE
ALFA KLOTHO PROTEİN İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Yasemin POLAT

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2019**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**GERİATRİK HASTA POPULASYONUNDA KIRILGANLIK İLE
ALFA KLOTHO PROTEİN İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Yasemin POLAT

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Murat VARLI**

**ANKARA
2019**

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr.Yasemin Polat	Sınav tarihi: 14/10/2019
Anabilim/Bilim Dalı : İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı : Prof.Dr.Murat VARLI	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Geriatrik Hasta Populasyonunda Kırılgenlik ile Alfa-klotho Protein İlişkisinin Araştırılması	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☐ 1 ☒ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

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

Prof.Dr.Murat VARLI

Jüri Başkanı
Tez Danışmanı
Geriatri Bilim Dalı



Doç.Dr.Ahmet YALÇIN

Jüri Üyesi
Geriatri Bilim Dalı



Doç.Dr.Mehmet İlkin NAHARCI

Jüri Üyesi

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Geriatri Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın bütün süreçlerinde bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren, bu süreçteki zorlukları aşmama yardım eden değerli tez danışmanım Prof. Dr. Murat VARLI 'ya teşekkür ederim.

Yine bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde emeği geçen Prof. Dr. Nuray YAZIHAN, Prof. Dr. Sevgi ARAS, Doç. Dr. Ahmet YALÇIN'a ve başta Uzm. Dr. Remzi BAHŞI ve Uzm. Dr. Deniz MUT SÜRMELİ olmak üzere emeği geçen uzmanlara, bu süreçte desteğini her daim hissettiren aileme ve dostlarıma teşekkür ederim. Çalışmanın, daha sonra yapılacak çalışmalara ve bilimsel literatüre katkıda bulunmasını ümit ederim.

Dr. Yasemin POLAT

ÖZET

GERİATRİK HASTA POPULASYONUNDA KIRILGANLIK İLE ALFA KLOTHO PROTEİN İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Giriş ve Amaç: “Geriatric sendrom” tanımıyla yaşlı bireylerde farklı mekanizmaların neden olduğu aynı semptomlar tanımlanmakta olup kırılabilirlik sık görülen geriatric sendromlardandır. Kırılabilirlik; ilerleyen yaşla birlikte bireyin çoklu nedenlere bağlı olarak azalmış dayanıklılık, kuvvet kaybı ve psikolojik fonksiyon kaybı sonucunda artmış bağımlılık ve/veya ölümle sonuçlanan medikal bir sendromdur. Kırılabilirlik oluşumunun gen düzeyinde daha net aydınlatılabilmesi için elimizde yeterli veri yoktur. Klotho geni ise yaşam ömrünü uzatan birçok fonksiyonu olan, yaşlanma karşıtı bir gen olarak tanımlanmış olup, biz bu çalışmamızda kırılabilirlik ile alfa klotho protein ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Materyal-Metod: Çalışmaya 65 yaş ve üzeri, akut hastalığı, fiziksel engeli, ileri demansı olmayan 45 kırılabilir ve 44 kırılabilir olmayan toplam 89 hasta katılmıştır. Bu hastalara sosyodemografik ve klinik bilgi formu, Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği olan FRAİL ölçeği, kapsamlı geriatric değerlendirme yapılmış olup, kesitsel olarak yapılan bu çalışmada rutin laboratuvar testlerine ek olarak serum alfa klotho protein düzeylerinin ölçümleri yapıldı ve kırılabilir ve kırılabilir olmayanların verileri karşılaştırıldı.

Bulgular: 44 kontrol ve 45 kırılabilir olan toplam 89 hastayı kapsayan çalışmamızda; hastalarda bakılan serum alfa klotho düzeyleri kontrol grubunda ortalama $0,76 \pm 1,01$ ng/ml, kırılabilir grupta ortalama $0,54 \pm 0,61$ ng/ml olarak saptanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. ($p = 0,286$). Kırılabilir hastalarda kontrol grubuna göre C-reaktif protein (CRP) düzeyleri yüksek, hemoglobin (Hb) değerleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Bu durum kırılabilirlik oluşumunda rol alan kronik inflamasyona bağlı anemiyi ve C-reaktif protein yüksekliğini açıklamaktadır. Çalışmamızda hastaların C-reaktif protein değeri arttıkça, alfa klotho protein düzeylerinin azaldığı görülmüştür ($p = 0,022$). Hemoglobin düzeyi ve alfa klotho protein arasındaki ilişkiye baktığımızda ise çalışmadaki hastaların hemoglobin düzeyleri yükseldikçe, alfa klotho düzeylerinin de

yükseldiği saptanmıştır (p = 0,018). Çalışmamızda Kırılgan hasta grubunda koroner arter hastalığı (KAH), konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) sıklığının anlamlı olarak daha fazla olduğu dikkati çekmektedir..

Tartışma ve sonuç: Bizim çalışmamızda alfa klotho protein düzeyi ile kırılganlık arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak; inflamasyon belirteçlerinden olarak sayılan C-reaktif protein düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kırılgan bireylerde artmış olarak saptanmış olup kronik inflamasyonun kırılganlığın oluşumunda yer aldığı hipotezini destekler niteliktedir. Yaşlanma karşıtı bir protein olarak tanımlanan alfa klotho düzeylerinin C-reaktif protein yüksekliğinde azaldığının saptanması kırılganlık oluşumunda alfa klotho düzeylerinin önemli olabileceğine işaret etmektedir. Yine literatüre benzer şekilde kırılgan hastalardaki kronik inflamasyona bağlı kronik hastalık anemisi varlığı çalışmamızda da anlamlı düzeyde farklı olarak saptanmıştır ve hemoglobin düzeyleri kırılgan grupta daha düşük olarak kaydedilmiştir. Çalışmamızda hemoglobin düzeylerinin yükseldikçe alfa klotho düzeylerinin yükselmesi de alfa klotho ile kırılganlık arasında ilişki olabileceğini kuvvetle düşündürmektedir. Ancak; klothoyu etkileyen diğer parametrelerin varlığı da göz önünde bulundurularak daha fazla hasta ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışma verilerimiz yeni çalışmalara ışık tutabilir. Daha önce yapılmış bazı çalışmalarda koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı olan hastalarda alfa klotho düzeyi anlamlı düzeyde düşük saptanırken, çalışmamızda anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Anahtar Sözcükler: Alfa klotho protein, FRAİL ölçeği, geriatrik sendrom, kırılganlık

SUMMARY

‘INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN FRAILTY AND ALPHA KLOTHO PROTEIN IN GERIATRIC PATIENTS’

Introduction and Objective: The definition of ‘Geriatric Syndrome’ defines the same symptoms caused by different mechanisms in elderly individuals and frailty is one of the common geriatric syndromes. Frailty; is a medical syndrome resulting in decreased endurance, loss of strength and loss of psychological function due to multiple causes of the individual with advancing age, resulting in increased dependence and / or death. We do not have sufficient data to clarify frailty formation at gene level. Klotho gene has been defined as an anti-aging gene with many functions that prolong the life span and we aimed to investigate the relationship between frailty and alpha Klotho protein.

Materials and Methods: A total of 89 patients aged 65 years and older, 45 of whom were frail and 44 of whom were not frail, without acute disease, physical disability and advanced dementia, included in the study. Within the scope of the study, sociodemographic and clinical information form, Turkish version of the validity and reliability of the FRAIL scale, and comprehensive geriatric assesment were evaluated. In addition to routine laboratory tests, plasma alpha Klotho protein levels were measured in blood tests.

Results: In our study, which consisted of 89 patients with 44 controls and 45 frail; The mean alpha Klotho levels of the patients were 0.76 ± 1.01 ng / ml in the control group and 0.54 ± 0.61 ng / ml in the frail group, but there was no statistically significant difference between the two groups ($p = 0.286$). C-reactive protein (CRP) levels were significantly higher and hemoglobin (Hb) levels were significantly lower in the frail patients compared to the control group. This explains the chronic inflammation, which causes frailty formation is related anemia and the high plasma C-reactive protein. In our study, it was observed that alpha Klotho protein levels decreased as C-reactive protein values increased ($p = 0.022$). When we look at the relationship between hemoglobin level and alpha Klotho protein, it was found that as the hemoglobin levels of the patients

increased, alpha Klotho levels increased ($p = 0.018$). In our study, the frequency of coronary artery disease, congestive heart failure and chronic obstructive pulmonary disease was significantly higher in the frail patients group.

Discussion and Conclusion: In our study, no significant relationship was found between alpha Klotho protein level and frailty, but the C-reactive protein level, which is considered as one of the markers of inflammation, has been found to be increased significantly in frail individuals and supports the hypothesis that chronic inflammation is involved in the formation of frailty.

Alpha Klotho levels, which are defined as an anti-aging protein, decrease in C-reactive protein height, indicating that alpha Klotho levels may be important in the formation of frailty. Similar to the literature, the presence of chronic disease anemia due to chronic inflammation in frail patients was found to be significantly different in our study and hemoglobin levels were lower in the frail group. In our study, as hemoglobin levels increased, alpha Klotho levels increased, suggesting that there may be a relationship between alpha Klotho and frailty, but considering the presence of other parameters affecting alpha Klotho, further studies are needed with more patients. Our study data can shed light on new studies. In some previous studies, alpha Klotho levels were significantly lower in patients with coronary artery disease, congestive heart failure and chronic obstructive pulmonary disease, but no significant relationship was found in our study.

Keywords: Alpha Klotho protein, FRAIL scale, frailty, geriatric syndrome

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	ii
ÖNSÖZ.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. YAŞLANMA	3
2.2. KIRILGANLIK	3
2.2.1. Tanım	3
2.2.2. Kırılğanlığın epidemiyolojisi	5
2.2.3. Kırılğanlık Patofizyolojisi	6
2.2.3.1. İmmün Sistem ve İnflamasyon	7
2.2.3.2. Endokrin Sistem.....	8
2.2.3.3. Kas-İskelet Sistemi ve Sarkopeni	9
2.2.3.4. Nörodejenerasyon	9
2.2.3.5. Genetik.....	10
2.2.3.6. Beslenme.....	10
2.2.4. Klinik Özellikler.....	11
2.2.5. Kırılğanlık Ölçekleri	11
2.2.5.1. FRail Ölçeği.....	14
2.2.5.2. Edmonton Kırılğanlık Ölçeği.....	14
2.2.5.3. Klinik Kırılğanlık Skalası	15
2.2.5.4. Osteoporoz Fraktür Çalışması Kırılğanlık Ölçeği	15
2.2.6. Kırılğanlıkta Tedavi Yaklaşımları.....	16
2.3. KLOTHO.....	17
2.3.1. İnsülin /insülin like growth factor (IGF-1) sinyal yolağı ilişkisi	19
2.3.2. Fibroblast büyüme faktör 23 (FGF23) sinyal yolağı ilişkisi.....	19

2.3.3. Alfa klotho ve glukorudinaz aktivitesi.....	20
2.3.4. Endotel disfonksiyonuna karşı koruma ve nitrik oksit üretimini düzenleme	21
2.3.5. Hücre içi bazı diğer sinyal yolları ile ilişkisi	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER	23
3.2. ARAŞTIRMANIN EVREN ÖRNEKLEMİ	23
3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ	23
3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMAMA KRİTERLERİ.....	23
3.5. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN TESTLER VE ÖLÇÜMLER	24
3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	26
3.7. ETİK KURUL ONAYI	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	38
6. KAYNAKLAR	48
7. EKLER.....	62
Ek-1. FRAİL Ölçeği	62
Ek-2. Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği	63
Ek-3. Lawton Brody Enstrumental Günlük Yaşam Aktiviteleri Skalası.....	64
Ek-4. Standardize Mini Mental Test	65
Ek-5. Eğitimsizler İçin Standardize Mini Mental Test.....	67
Ek-6. Geriatrik Depresyon Ölçeği Kısa Form.....	69
Ek-7. Mini-Nütrisyonel Değerlendirme Testi- Kısa Form.....	70
EK-8. FRAİL Kırılganlık Ölçeği (Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği olan formatı)	71
EK-9. Etik Kurul Onay Belgesi.....	72

KISALTMALAR

AH	: Alzheimer Hastalığı
ALP	: Alkalen Fosfataz
ALT	: Alanin Transaminaz
AST	: Aspartat Transaminaz
BUN	: Kan Üre Nitrojeni,
CFS	: Clinical Frailty Scale
CRP	: C-reaktif Protein
CXCL-10.	: CXC Kemokin Ligand-10
DHEAS	: Dehidroepiandrostenedion Sülfat
EGYA	: Lawton Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri
EFS	: Edmonton Frailty Scale
FGF23	: Fibroblast Büyüme Faktör 23
FI	: Frailty Index
GDS	: Geriatrik Depresyon Skoru
GFI	: Groningen Frailty Indicator
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
GYA	: Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri
Hb	: Hemoglobin
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IL-6	: İnterlökin-6
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KGD	: Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme

KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH.	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LV-KL	: Klotho Kodlayan Lentiviral Vektör
MCV	: Ortalama Eritrosit Hacmi
MPV.	: Ortalama Trombosit Hacmi
MMSE	: Mini Mental Durum Değerlendirme Testi
MNA	: Mini Nütrisyonel Değerlendirme Kısa Formu
NO	: Nitrik Oksit
PI3K/AKT/mTOR	: Fosfatidilinositol-3-kinaz / protein Kinaz B / Memelide Rapamisin Hedefi
PLT	: Trombosit
PTH	: Parathormon
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör- α
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
25-OH-D3	: 25 Hidroksi Vitamin D
SNP	: Tekli Nükleotid Polimorfizmi
SOF Index.	: The Study of Osteoporotic Fractures Index
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: Lökosit

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1:	Kırılğanlık ile ilişkili faktörler	12
Tablo 2:	Fried kırılğanlık fenotipinde kullanılan parametreler	13
Tablo 3:	Hastaların demografik özellikleri ile kırılğanlık derecesi ilişkisi	28
Tablo 4:	Hastaların komorbiditeleri ile kırılğanlık derecesi ilişkisi	29
Tablo 5:	Hastaların laboratuvar tetkikleri ile kırılğanlık derecesi ilişkisi	30
Tablo 6:	Hastaların diğer laboratuvar tetkikleri ile kırılğanlık derecesi ilişkisi ...	31
Tablo 7:	Hastaların alfa klotho düzeyi ile kırılğanlık derecesi ilişkisi	33
Tablo 8:	Hastaların kapsamlı geriatrik test sonuçları ile kırılğanlık derecesi ilişkisi	34
Tablo 9:	Hastaların antropometrik ölçüm sonuçları ile kırılğanlık derecesi ilişkisi	35
Tablo 10:	Kırılğan yaşlılarda klotho protein düzeyi ile laboratuvar tetkiklerinin korelasyonu	36
Tablo 11:	Kırılğan yaşlılarda klotho protein düzeyi ile diğer değişkenlerin korelasyonu	36
Tablo 12:	Katılımcıların Klotho protein düzeyi ile komorbiditelerinin karşılaştırılması	37

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1:	Kırılgnlık sendromunun patogenezi: kırılgnlığa neden olan altta yatan potansiyel mekanizmalar ve hipotetik yolaklar	7
Şekil 2:	Klotho ile vitamin D3 ilişkisi	20



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sağlık alanındaki gelişmeler ve birçok hastalığın tedavisindeki gelişme ve yenilikler sonucu insanların ortalama yaşam süreleri uzamaktadır. Uzayan yaşam süresi ile birlikte toplumdaki yaşlı popülasyon da beraberinde artmaktadır.

Türk İstatistik Kurumu (TÜİK) tarafından Mart 2016 tarihindeki verilerine göre, 65 yaş ve üzeri yaşlı nüfus 2012 yılında 5 milyon 682 bin 3 kişi iken son beş yılda %17,1 artarak 2016 yılında 6 milyon 651 bin 503 kişi olmuştur. Yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranının ise 2012 yılında %7,5 iken, 2016 yılında %8,3'e yükseldiği görülmüştür. Yaşlı nüfusun %43,9'unu erkek nüfus, %56,1'ini ise kadın nüfus oluşturmaktadır (1). Türkiye'de erkeklerde doğuştan beklenen yaşam süresi 75,3 yıl; kadınlar içinse 80,7 yıl olarak saptanmıştır (2). Şu anda 60 yaş üstü nüfusun genel nüfusa oranı %10 civarında olan bir ülkede; önümüzdeki 35 yıl içinde bu oranın %33'lere çıkması beklenmektedir. Bu da dünya nüfusundaki değişimin boyutuyla ilgili bize önemli bir fikir vermektedir (3).

Yaşlanma; komplike bir süreç olup yaşlılarda beklenen ömür süresinin uzaması, bu sürece özgü hastalıkların da beraberinde artmasına yol açmaktadır. Artan kronik hastalıklara geriatrik sendromların da eklenmesiyle yaşlı popülasyonu ilgilendiren çalışmalar da hız kazanmıştır.

“Geriatrik sendrom” tanımıyla yaşlı bireylerde farklı mekanizmaların neden olduğu aynı semptomlar tanımlanmakta olup kırılabilirlik sık görülen geriatrik sendromlardandır.

Hekimlerin çoğu bir hastaya yaklaşırken spesifik tıbbi hastalıklara odaklanma konusunda eğitilmiş ancak kırılabilirlik bu modele tam olarak uymayıp majör bir şikayetin temelinde değildir (4). Kırılabilirlik yaşlı yetişkinlerin en zayıf ve güçsüz halini tanımlamak için kullanılmaya başlanmış ve geçerli tek bir tanım zamanla yapılabilmektedir. Kırılabilirlik en sık olarak ileri yaşamdaki fizyolojik düşüş olarak tanımlanır. Kırılabilir yaşlı yetişkinler, akut hastalık ya da travma gibi strese maruz kalan genç ya da kırılabilir olmayan yetişkinlere göre daha az uyum sağlayabilir. Bu durum;

mortalite ve morbiditeyi artırması nedeniyle gün geçtikçe önem kazanmaktadır. Kırılabilirliği tespit etmek ve rutin klinik uygulamalarda şiddetini ölçmek için özellikle birinci basamak bakımında daha etkili yöntemlerin geliştirilmesi gerekir (5).

Erken yaşlanma sendromu ve yaşamın erken döneminde yaşa bağlı hastalıklar genetik çalışmalar ile araştırılmaktadır. Farelerde gösterilmiş olan Klotho isimli genin mutasyonu sonucu; mutasyon içeren fareler doğduklarında normal gözükmesine rağmen yaş ilişkili görülen ateroskleroz, osteoporoz, cilt atrofisi, hiperfosfatemi, pulmoner amfizem, akciğerlerde ektopik kalsifikasyon gibi birçok hastalık gözlemlenmiştir. Alfa kl -/- fareler yaklaşık 2 aylıkken ölürken; diğer fareler yaklaşık 3 yıl yaşamıştır. Alfa kl -/- farelerde görülen bu hastalıklar bu proteinin yaşlanmayı baskıladığını göstermiştir (6).

Alfa klotho proteinin birçok fonksiyonu bulunmaktadır. Bugünlerde Alfa klotho proteinin ekzojen aşırı ekspresyonunun ömrü %20-30 daha fazla uzattığı bildirilmiştir. Bu veriler alfa klotho proteinin ömrü uzattığını desteklemektedir (7).

Kırılabilirliğin düşme, engellilik, hastaneye yatış ve mortalite riskinde artış ile ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. Bu nedenle yaşlılarda kırılabilirliğin tanınması ve önlenmesi ve tedavisi oldukça önemlidir. Alfa klotho proteininin belli yollar üzerinden geriatrik sendromlar üzerinde de rol oynadığı düşünülmektedir. Çalışmamızda geriatrik yaş grubunda kırılabilirlik ile Alfa klotho proteini arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. YAŞLANMA

Yaşlılık; yetişkinliğin devamı olarak yaşam süresinin ileri dönemlerinde fiziksel, sosyal ve psikolojik pek çok faktörde değişimlerin saptandığı kompleks, biyolojik bir süreçtir. Yaşlılık konusunda farklı tanımlamalar yer almakla birlikte Dünya Sağlık Örgütü 65 yaş ve üzerini ‘yaşlı’ olarak sınıflandırmaktadır (8). Yaşlılık ise kendi içerisinde 65-74 yaş arası genç yaşlı, 75- 84 yaş arası orta yaşlı, 85 yaş ve üzeri ileri yaşlı olarak 3 evreye ayrılmıştır.

Yaşlanmayla birlikte zamanla çevresel etmenlere uyum yeteneği azalarak tüm doku ve organlarda progresif olarak fizyolojik fonksiyonlarda azalma meydana gelmektedir.

Yaşlanma sürecinde aynı kronolojik yaşı paylaşanlarda fiziksel, psikolojik ve sosyal olarak büyük farklılıklar saptanmış. Bu nedenle; yaşlanma bireyin kronolojik yaşından öte fonksiyonel kapasitesi ile birlikte değerlendirmelidir. Sağlıklı ve başarılı yaşlılık dönemini tarif eden spesifik bir kriter olmamakla birlikte fiziksel, bilişsel işlevsellik, yaşamdan alınan memnuniyet, sosyallik, üretkenlik, mevcut hastalıklar başarılı yaşlanmada rol oynayan faktörlerdir (9).

Dünyada ve Türkiye’de artan yaşlı nüfus oranlarıyla beraber komorbid hastalıklar ve sağlık politikalarındaki harcamalar da büyük oranda artmıştır (2).

2.2. KIRILGANLIK

2.2.1. Tanım

Yaşlı bireylerde yaşam kalitesini bozarak morbidite ve mortaliteyi arttıran demans, delirium, üriner/fekal inkontinans, immobilizasyon, düşme, bası yarası, kırılğanlık(frailite), malnütrisyon ve sarkopeni sık görülen geriatrik sendromlardır.

Bu geriatric sendromlardan birisi olan kırılabilirlik; ilerleyen yaşla birlikte bireyin çoklu nedenlere bağlı olarak azalmış dayanıklılık, kuvvet kaybı ve psikolojik fonksiyon kaybı sonucunda artmış bağımlılık ve/veya ölümle sonuçlanan medikal bir sendromdur (9). Bir diğer tanımda kırılabilirlik; iskelet-kas sistemi, metabolik ve immün sistemdeki fizyolojik rezervde azalmanın neticesi olarak akut stres, travma, hastalık durumlarına uyum bozukluğudur. Bu sendrom birçok fizyolojik sistemin ve insan organizmasının direnç mekanizması olan kompleks adaptif sistemin düzenlenmesinde bozulmadır (10). Bu kümülatif düşüş neticesinde minör stresör olaylar bireyin sağlık durumunda orantısız değişiklikleri tetikleyerek homeostatik rezervleri tüketir (5).

Kırılabilirliği en iyi nasıl tanımlayacağımızla ilgili uzun süredir devam eden ve kapsamlı tartışmalara rağmen, uluslararası fikir birliğine varılmış altın standart bir kırılabilirlik tanımı ve tanı kriteri hala eksiktir. Ancak şunu söyleyebiliriz ki; yaşlılık ve kırılabilirlik farklı kavramlardır. Hem hastalık hem de fonksiyonel bozukluk prevalansı yaşla birlikte artmasına rağmen, aynı kronolojik yaşta olan bireyler sağlık ve fonksiyon bakımından büyük farklılıklar gösterir. Her yaşlı kırılabilir olmak zorunda değildir; ancak kırılabilirlik yaşlanma ile korele olarak artış göstermektedir (11).

Kırılabilirlik kavramıyla bir bakıma yaşlı insanlar arasındaki sağlık durumunun heterojenliği değerlendirilmektedir. Aynı kronolojik yaşta olan bireylerin farklı biyolojik yaşları olabilir.

Kırılabilirlik artan yaşla birlikte oldukça yüksek prevalansta görülmesinin yanı sıra mortalite, düşme, hastaneye yatış gibi olumsuz sağlık problemleri açısından yüksek risk teşkil etmektedir (12). Tahmin edilene göre 85 yaşın üzerindeki insanların dörtte üçü kırılabilir ve düşme, engellilik, uzun vadeli bakım ihtiyacı ve ölüm açısından anlamlı oranda artmış risk teşkil ederler (12, 13). Bu nedenle kırılabilirliği erken saptamak gelişebilecek olumsuz sağlık sorunları önlemek adına büyük önem taşımaktadır. Kırılabilirlik diğer geriatric sendromlarla da yakın ilişkili olduğundan erken saptanması ve müdahale edilmesi gelişebilecek diğer geriatric sendromların engellenmesinde önemlidir.

Kırılabilirlik kavramını birçok parametre oluşturmakla birlikte kırılabilirliğin fiziksel kısmının yanında kognitif, psikolojik ve sosyal kısımlarının da göz ardı

edilmemesi gereklidir. Bu kısımları birbirinden ayırmak güçtür ve genellikle birbirleri ile etkileşim içindedir (14). Kırılgan yaşlılarda fiziksel aktivitelerde azalma meydana gelirken beraberinde kognitif anlamda ve yaşam kalitesinde gerileme ile birlikte yaşam kalitesi ve memnuniyet azalmaktadır. Kırılganlığın fiziksel ve psikolojik boyutları arasındaki yakın etkileşim, motivasyonun aktivite ve fiziksel refah için temel rolü göz önüne alındığında belirgindir. Bu bağlamda, kırılganlık tanısı konulurken Geriatrik Depresyon Skoru (GDS) veya Mini Mental Durum Değerlendirme Testi (MMSE) gibi depresyon ve bilişsel işlev bozukluğunda kullanılan tanı araçlarının uygulanmasının gerekliliği bildirilmektedir (15).

Kırılganlık kriterlerini oluşturan genel parametrelerin baş harfleri ile FRAİL kelimesi oluşturulmuştur (16).

Fatigue (bitkinlik)

Resistance (direnc)

Ambulation (hareket)

Illness (hastalık)

Loss of weight (kilo kaybı)

Çeşitli kırılganlık tanımları arasında, en yaygın kullanılanı, 2001 yılında Fried ve arkadaşları tarafından geliştirilen kırılganlık fenotipidir. Fried kırılganlık fenotipi, kırılganlığı tanımlamak için beş fiziksel bileşenden oluşur: istemsiz kilo kaybı, hastanın ifade ettiği halsizlik, yavaş yürüme hızı, güçsüzlük ve düşük fiziksel aktivite. Bireyler, üç veya daha fazla kriteri karşıladıklarında kırılgan sayılırlar ve hiçbiri olmadığında sağlam olarak kabul edilirler. Bir ya da iki kritere sahip olan bireyler, sağlam ve kırılganlık arasında bir durum olan kırılganlığa yatkın (pre-frail) olarak tanımlanır (17).

2.2.2. Kırılganlığın epidemiyolojisi

Kırılganlıktaki farklı tanımlar ve tanı kriterleri, coğrafik, eğitim ve kültür düzeylerindeki farklılıklar gibi sebepler nedeniyle kırılganlık prevalansı dünya genelinde geniş bir aralık çizmektedir. Öte yandan beklenen yaşam sürelerinin artmasına paralel olarak kırılganlık prevalansı da artış göstermiştir.

65 yaş ve üstü toplulukta nüfustaki ortalama kırılgnlık prevalansı yaklaşık % 10'dur. Ancak kullanılan kırılgnlık kriterlerine bağılı olarak sıklık % 4,0 ile % 59,1 arasında değışebilir. İleri yaş, kırılgnlık için önemli bir risk faktörü olup; 80 yaş ve üzerindekiilerin dörtte biri kırılgnandır (17).

Kırılgnlık prevalansı ile ilgili çok sayıda çalışmayı kapsayan bir derlemede sadece fiziksel parametreleri içeren kriterlerle saptanan prevalans %9,9 iken; psikososyal parametrelerin de olduğı kriterlerle %13,6 olarak saptanmıştır (18).

2001 senesinde Fried ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 65 yaş ve üzeri bireylerin kırılgnlık sıklığı %7-12 arasında; 85 yaş bireylerde %25 olarak hesaplanmış olup; kırılgnlık prevalansı kadınlarda (%8) erkeklerden (%5) daha yüksek bulunmuştur (12).

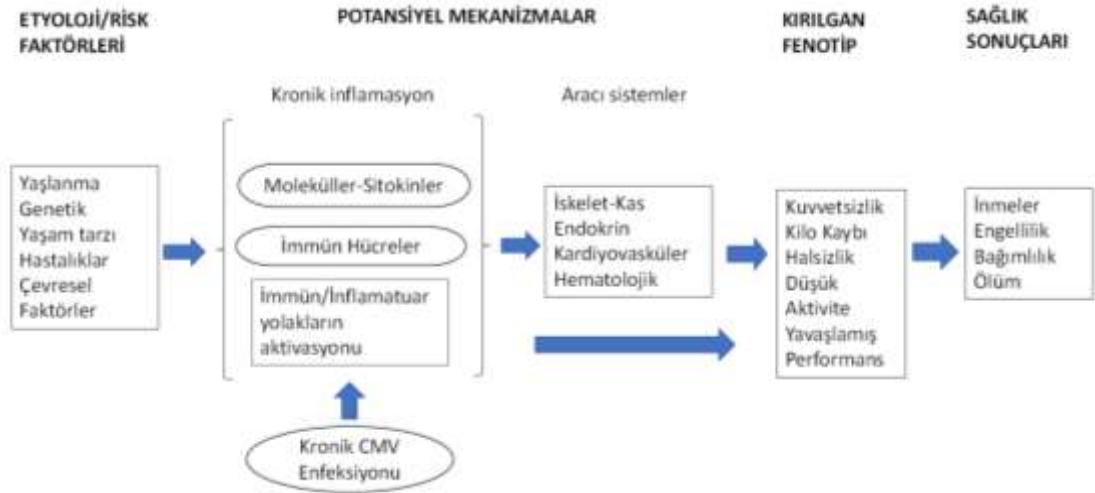
Türkiye' de 65 yaş ve üzerinde toplam 1 126 bireyin dahil edildiğı bir çalışmada ise kırılgnlık prevalansı %39,2 saptanmış olup Türkiye' deki kırılgn yaşlılar ile ilgili yeterli düzeyde kesinleşmiş veri yoktur (19).

Yapılan farklı çalışmalardan edilen bilgilere göre kırılgnlık prevalansı ile ilişkilendirilen diğr bazı faktörler ise ileri yaş, düşük eğitim düzeyi, yakın zamanda postmenopozal hormon tedavisi, sigara ve alkol kullanımı, evlenmemiş olmak, düşük entelektüel düzey, depresyon varlığıdır (20-24).

2.2.3. Kırılgnlık Patofizyolojisi

Yaşlanma genetik, epigenetik ve çevresel birçok faktörün etkilediğı kompleks bir süreç olup fizyolojik sistemde kümülatif bir azalma olmaktadır. Bu süreç kırılgnlıkta daha hızlı bir şekilde olmakta ve birçok fizyolojik sistemde birbiriyle ilişkili değışimler olmaktadır.

Kırılgnlıkta endokrin sistem, immün sistem, kas-iskelet ve sinir sistemi gibi sistemlerde bozukluklar gelişerek dayanıklılığı sağlayan fizyolojik rezervler ve homeostaziste kayıp olur. Bu duruma kronik inflamasyon ve immün aktivasyonun önemli oranda katkı sağladığı düşünülmektedir (25).



Şekil 1: Kırılgnlık sendromunun patogenezi: kırılgnlığa neden olan altta yatan potansiyel mekanizmalar ve hipotetik yollar (25).

2.2.3.1. İmmün Sistem ve İnflamasyon

Yaşlanmayla birlikte immün sistemde de bazı değişimler meydana gelmektedir. Bu değişimler arasında kök hücrelerde azalma, T-lenfosit üretiminde değişim, B lenfosit aracılı antikor cevabında azalma ve nötrofil, makrofaj gibi fagositer hücrelerin fagositik aktivitesinde azalma sayılabilir (26). Bu değişim normal şartlarda sıkıntı oluşturmazken akut inflamasyonun oluşturduğu strese uygunsuz yanıt oluşturmaktadır (5). Bu durumda artmış immün yanıt ve inflamasyon, etken ortadan kalksa bile uzunca bir süre devam edebilir.

İnflamasyon; anoreksiya ve iskelet kası ve adipoz dokularda katabolizmayla ilişkili olup kas gücü kaybı, kilo kaybı gibi kırılgnlığın karakteristik parametreleriyle ilişkilendirilmiştir (27).

Kırılgn yaşlı bireylerde serumda bir pro-inflamatuvar sitokin olarak rol alan interlekin-6 (IL-6), C-reaktif protein (CRP), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), potent pro-inflamatuvar bir mediatör olan CXC kemokin ligand-10 (CXCL-10), lökosit ve monosit gibi inflamatuvar belirteçlerin düzeyleri artar (28, 29).

Fiziksel egzersiz yapan kişilerde serum IL-6 düzeyi daha düşük saptanmış olup, serumda artmış IL-6 düzeyinin kas atrofisinde önemli bir rolü olduğu düşünüldüğünde IL-6 düzeyinin kırılgnlığa etki ettiği söylenebilir (30, 31).

Yapılan bazı çalışmalarda kırılğan hastalarda hemoglobin ve hematokrit düzeyleri sağlam gruba göre anlamlı oranda düşük saptanmıştır. Anemi ve hipoksi doku oksijenizasyonunu azaltarak kas performansını bozabilir. Anemi, kas güçsüzlüğü, düşük performans, düşme ve ölüm gibi kırılğanlıkla ilişkili sorunların gelişimi için güçlü bir prognostik faktör olarak bilinmektedir. Ancak, kırılğanlığın temelini oluşturan immünolojik ve hematolojik değişikliklerin, anlaşılması ve anemi tedavisinin kırılğanlığın engellenmesinde veya şiddetinin azalmasındaki rolünün daha iyi belirlenebilmesi için daha ileri çalışmalar gerekmektedir (32, 33).

2.2.3.2. Endokrin Sistem

Yaşın artmasıyla birlikte diğer sistemler gibi endokrin sistemde de birçok fizyolojik değişiklik meydana gelir. Vücuttaki homeostazı sağlayan bu hormonlardaki değişimlerin birçoğunun kırılğanlığın etiyojisinde rol aldığı düşünülmektedir.

İskelet ve kas metabolizmasında; insülin benzeri büyüme faktörü 1(IGF-1) gibi büyüme faktörleri, testosteron, östrojen, dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS), gibi seks hormonları önemli role sahiptir. Yaşlanmayla bu hormonlarda meydana gelen değişiklikler kırılğanlığa zemin oluşturmaktadır (34).

IGF-1 nöronal plastisite ve iskelet-kas gücünün artmasında rol alan anabolik bir hormondur (5). DHEAS bir yandan direkt yollarla kas kütlesinin korunmasında etkiliyken öte yandan indirekt yollarla inflamasyonun aktivasyonunu da engeller (35). Yaşla birlikte IGF-1 ve DHEAS üretimi azalır. Bunların eksilmesi kas gücünde ve kitlesinde azalmaya ve dolayısıyla kırılğanlığa neden olur (36).

İlerleyen yaşla azalan östrojen veya testosteron kas kütlesinin ve gücünün azalmasına, dolayısıyla yürüme hızı ve fiziksel performans kapasitesinde azalmaya neden olarak kırılğanlığa eğilim yaratır (25).

Kortizol vücudun stres durumlarıyla savaşı en güçlü hormonlar arasında olup yaşlanmayla birlikte düzeyleri serumda artmaktadır. Kortizol düzeyinin yüksekliği kas kitlesi ve kilo kaybı, artmış katabolizma ve anoreksi ile ilişkilendirilmiştir (37).

Literatürde Varadhan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada da kırılabilirlik düzeyi ile diurnal kortizol yüksekliğinin ilişkili olduğu görülmüştür (38).

25 hidroksi vitamin D (25-OH-D3), vücudun kalsiyum dengesinde ve kemik döngüsünde önemi büyük bir hormon olup yaşlılarda eksikliği çok sık görülmektedir. 25-OH-D3 düzeyinin düşüklüğü de kırık, düşme, kemik ağrısı, immobilité ve denge ile ilişkili olup eksikliği kırılabilirliğe yol açabilmektedir (39).

Prospektif yapılan bir çalışmada öncesinde kırılabilir olmayan 69 yaş ve üzeri 6307 kadın hasta 4,5 yıl takip edilmiş ve düşük (25-OH-D3) düzeyleriyle kırılabilirlik gelişimi riski arasında ilişki olduğu saptanmıştır (40).

2.2.3.3. Kas-İskelet Sistemi ve Sarkopeni

İlerleyen yaşla beraber kas gücünde ve kütlesinde azalma meydana gelmektedir. Kas kütlesinde ve kuvvetindeki progresif azalmaya ise 'sarkopeni' denmektedir. 50 yaş sonrası bu kayıp her 10 yıllık süreçte %12-15 civarında olmaktadır (41).

Yaşın ilerlemesiyle kas dokusundaki yağlanma ile birlikte kas fonksiyonları azalır ve bu durum kuvvet kaybına yol açar. Kas kuvvetinin azalması kemik sağlığını da olumsuz etkiler ve yaşlanmayla gelişen demineralizasyonla da birlikte iskelet sisteminde güçsüzlük ve kırık gelişme riski artar (25). Her iki durum da kırılabilirliğin majör parametrelerinden olup, gelişiminde önemli rol oynar. Ancak ; her kırılabilir yaşlı sarkopenik değildir ve sarkopenik yaşlıların ortalama %30'u ise kırılabilir değildir(42).

2.2.3.4. Nörodejenerasyon

Artan yaşla birlikte merkezi ve periferik sinir sisteminde dejenerasyon gelişerek kognitif bozukluk, hafızada azalma, kaslarda denervasyona bağlı sekonder fonksiyonel azalma meydana gelir. Bunun temelinde; mitokondriyal, hipokampal fonksiyonel aktivite ve sinaptik iletimdeki değişiklikler, santral sinir sisteminin immün hücreleri olarak adlandırılan mikrogial hücrelerdeki yapısal ve fonksiyonel değişiklikler gibi birçok neden yer almaktadır (43-45).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar kırılganlık, kognitif bozukluk ve demans gelişiminin birbiriyle yakın ilişkili olduğunu göstermektedir. Prospektif bir kohort çalışmada bazalde kırılgan olduğu bilinen kognitif bozukluğu olmayan yaşlı hastalar düzenli takip edildiğinde 12 sene içinde hafif kognitif bozukluk açısından artmış risk ile ilişkilendirilmiştir (46).

2.2.3.5. Genetik

Kırılganlık oluşumunun gen düzeyinde daha net aydınlatılabilmesi için elimizde yeterli veri yoktur. İlerleyen yaşla ile birlikte mitokondrilerdeki fonksiyonel değişiklikler enerji metabolizmasında bozukluklara yol açar ve oksidatif hasarı artırır. Bu durum yaşlanmanın yanısıra kırılganlık sürecine de katkıda bulunmaktadır. Kırılganlık ve genetik arasındaki ilişkiyle ilgili yapılan insan çalışmalarından bir kısmında p16 gen bölgesi ve tekli nükleotid polimorfizmi (SNP)'nin hücresel yaşlanma, apoptozis ve mitokondrial fonksiyonların değişimiyle birlikte kırılganlık sürecine etkili olduğu gözlenmiştir (47, 48). Ancak, kırılganlıkta genetiğin yeri ile ilgili daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.2.3.6. Beslenme

Kırılganlık etiyolojisinde üzerinde devam eden çalışmaları olan bir diğer faktör ise beslenmedir. Yeterli enerji ihtiyacının karşılanmaması, negatif nitrojen dengesi hastada kas gücü kaybına dolayısıyla kırılganlık oluşumuna katkı sağlar. Bir çalışmada düşük enerji ve protein alımının, yetersiz vitamin C ve E alımının kırılganlıkla ilişkisinden söz edilmiştir (49).

Fazla kilo / obezite prevalansı yüksek olan yaşlı göçmen kadınlar arasında yetersiz diyet alımı ile kırılganlık ilişkisini araştıran bir çalışmada, yetersiz beslenmenin kilo kaybından daha güçlü bir kırılganlık göstergesi olabileceği saptanmıştır. Bu çalışmada uygun diyet düzenlemelerinin, mevcut kilonun korunmasının yeterli besin alımının ve fiziksel fonksiyonun en uygun şekilde idamesinin gerekliliği vurgulanmaktadır (50).

2.2.4. Klinik Özellikler

Kırılgnlık; dayanıklılık ve kuvvet kaybı, fiziksel ve kognitif fonksiyonlarda azalma ile karakterizedir. Women's Health and Aging Study (WHAS) çalışmasına göre güçsüzlük kırılgnlığın en sık başlangıç semptomu olarak gözlemlenmiştir (51). Kırılgn yaşlılarda hastalıklara karşı hassasiyet artışı, bağımlı olma hali ve ölüm riskleri artmıştır. Kırılgn hastalar yürüme hızında azalma, beslenme bozukluğu, halsizlik, kilo kaybı, düşkünlük gibi semptom ve bulgularla karşımıza çıkabilir (52).

Kırılgnlık ve mortalite riski ilişkisi üzerine İngiltere’de yapılan geniş çaplı bir çalışmada akut hastalık nedeniyle hospitalize edilen yaşlı hastalardan kırılgn olanlar olmayanlara göre iki kat fazla mortalite riski taşımaktadırlar (53).

2.2.5. Kırılgnlık Ölçekleri

Hastaları kırılgnlık açısından taramak, yüksek risk altındaki hastaların saptanmasına yardımcı olur. Böylece kırılgnlığın sağlık üzerine olumsuz sonuçları önlenabilir.

Araştırmacılar ve klinisyenler tarafından kırılgnlığı değerlendirmek için sürekli olarak kullanılan altın standart bir yöntem yoktur. Bunun nedeninin, kırılgnlığın birçok fiziksel, psikolojik ve sosyal faktörlerin etkileşimini ve kompleks süreçleri barındırması olduğu düşünülmektedir (54).

Kırılgnlıkta subjektif ve objektif 25’in üzerinde değerlendirme ölçeği tasarlanmıştır (55). En yaygın kullanılan kırılgnlık ölçekleri ise ağırlıklı olarak fiziksel kırılgnlığı değerlendirmekte olup kognitif kırılgnlık daha geri planda kalmaktadır (56).

Fried's frailty phenotype; Rockwood and Mitnitski's Frailty Index (FI); the Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Index; Edmonton Frailty Scale (EFS); the Fatigue, Resistance, Ambulation, Illness and Loss of weight (FRAIL) Index; Clinical Frailty Scale (CFS); Groningen Frailty Indicator (GFI), dünya genelinde kullanılan kırılgnlık ölçeklerinden bir kısmıdır (57).

2011 senesinde yapılmış, 1270 makaleyi değerlendiren bir derlemede kırılганlıkta en sık kullanılan ölçekler ve kırılганlıkla ilişkili faktörler incelenmiş ve burada saptanan faktörlerin tamamını içeren tek ölçek Frailty Index olarak saptanmıştır. Çalışmada değerlendirilen ölçeklerin %50'sinde frail ve non-frail olarak iki kategori kullanırken, %25'inde frail, pre-frail ve non-frail olmak üzere üç sınıfta incelenmiş (58).

Tablo 1: Kırılганlık ile ilişkili faktörler

Kırılганlık ile ilişkili faktörler	Kullanılan parametreler
Beslenme durumu	-Vücut ağırlığı -İştah -Vücut kitle indeksi
Fiziksel aktivite	-Fiziksel aktivite düzeyi -Grup halinde yapılan fiziksel aktiviteler
Mobilite	-Desteksiz yürüme -Yürüme hızı
Enerji durumu	-Yorgunluk -Enerji düzeyi (örneğin; yorgunluk/halsizlik)
Kuvvet	-5 kg üzerindeki objeleri kaldırabilme -Kollarda/bacaklarda kuvvetsizlik -Sandalyeden ayağa kalkabilme -Merdiven çıkma -El dinamometresi ile kavrama gücü -Baldır çevresi
Kognitif durumu	-Hafıza problemleri -Tanılı demans veya kognitif bozukluk
Duygu-durumu	-Depresyon/çökkün ruh hali -Mutsuzluk -Sinirlilik -Anksiyete
Sosyal ilişkiler, sosyal destek	-Sosyal kaynaklar (yardıma ihtiyaç olduğunda destek olacak birisi var mı?) -Duygusal boşluk/çevresindeki insanlara özlem

Kaynak: N.M. Vries/ Ageing Research Reviews (58)

Bugün klinisyenler ve araştırmacılar tarafından kırılgnlık tespiti için en yaygın kullanılan yöntemlerden biri Fried ve arkadaşları tarafından geliştirilen kırılgn fenotip modeli diğeri ise Frailty İndex olarak görölmektedir. Ancak bu yöntemler de dahil olmak üzere her yöntemin avantaj ve dezavantajları vardır.

Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme (KGD) ise yaşlılar için tıbbi, beslenme, fonksiyonel ve psikolojik olarak çok yönlü incelemeleri içeren standart global klinik bir değerlendirmedir. Objektif bir değerlendirme olabilmesi için Katz, Lawton Brody enstrümental günlük yaşam aktivite skoru, Mini Mental Durum Değerlendirme Testi, Yesavage geriatrik depresyon ölçeğı gibi birçok testi içermektedir. Ancak; KGD'nin uzun zaman alması ve alanında uzmanlık gerektirmesi kırılgnlığı saptamada kullanımını kısıtlamaktadır (57).

Öte yandan kırılgn hastaların ilk değerlendirilmesinde organik patolojileri dışlamak için tam kan sayımı, albümin dahil böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, vitamin B12, 25 hidroksi vitamin D ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) testleri yapılmalıdır.

Fried Kırılgnlık Fenotipi: 1989 senesinde ABD'de başlatılan Kardiyovasküler Sağlık Çalışması (CHS) adlı bir kohort çalışmasından üretilmiştir. Bu ölçek 5 parametreyi içermektedir. Bunlar;

- 1) İstemsiz kilo kaybı
- 2) Yorgunluk
- 3) Güçsüzlük (düşük el kavrama gücü)
- 4) Yavaş yürüme hızı
- 5) Azalmış fiziksel aktivite

Tablo 2: Fried kırılgnlık fenotipinde kullanılan parametreler

Kilo Kaybı	İstemsiz olarak bir önceki yıla göre 4-5 kg veya ağırlığının $\geq$ % 5 ini kaybetmek
Yorgunluk	Çoğu zaman veya haftanın 3-4 günü kendini yorgun hissetmek
Güçsüzlük	Cinsiyet ve vücut kitle indeksine göre azalmış el kavrama gücü
Yavaşlık	4.57 metreyi >6-7 saniyede yürümek
Azalmış Fiziksel Aktivite	Enerji tüketimi; erkekler için <383 kcal/hafta, kadınlar için <270 kcal/hafta

Bu indekse göre 5 parametreden 3 veya daha fazlası var ise frail, 1 veya 2 tanesi var ise pre-frail (kırılganlığa yatkın) hiçbiri yok ise non-frail (sağlam) olarak kabul edilmiş. Bu şekilde değerlendirilen bireylerin %7'si frail, %47'si pre-frail ve %46'sı sağlam olarak saptanmıştır (12).

Fried kırılgan fenotip modeli yaygın kullanımına rağmen, klinik pratikte uygulanmasını engelleyen ana faktör, rutin hasta değerlendirmesinde kullanılmayan el kavrama gücü gibi ölçümleri içermesidir. Ayrıca bu indeks kırılganlığın psikososyal bileşenlerini içermemektedir (57).

2.2.5.1. FRAIL Ölçeği

Bu ölçek 2012 senesinde Morley ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş olup 5 parametreyi içermektedir. Ölçekte yer alan parametreler yorgunluk, kilo kaybı, mobilite, direnç ve ek hastalıkları kapsamaktadır (Ek 1). Bu indekse göre 5 parametreden 3 veya daha fazlası var ise frail, 1 veya 2 tanesi var ise pre-frail (kırılganlığa yatkın) hiç biri yok ise non-frail (sağlam) olarak kabul edilmiş (59).

Avustralya'da 2015 senesinde 70 yaş ve üzerinde 12,432 kadın üzerinde yapılan geniş çaplı bir çalışmada FRAIL ölçeğinin kırılganlık saptamada güvenilir bir ölçek olduğu kanıtlanmış (60). İdeal kırılganlık ölçeğini saptamak adına yapılan ölçek kıyas çalışmalarında genel olarak Fried Kırılganlık Fenotipi ve FRAIL ölçeğinin sonuçları korele olarak saptanmıştır (55).

Aynı zamanda FRAIL ölçeği sadece hastanın anamnezinden yola çıkarak hesaplanan bir yöntem olmasından kaynaklı diğer ölçeklere göre uygulama bakımından daha kolaydır ve kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır.

2.2.5.2. Edmonton Kırılganlık Ölçeği

Bu ölçek 2006 senesinde Rolfson ve arkadaşları tarafından oluşturulmuş olup, bilişsel ve fonksiyonel performansı tespit etmeye yönelik testlerle kırılganlığı saptamayı amaçlar. Ölçek toplamda 11 maddeyi içeren 9 parametreden oluşmaktadır.

Bunlar; bilişsel durum, genel sağlık durumu, sosyal destek, ilaç kullanımı, beslenme, duygudurum, işlevsel bağımsızlık, kontinans ve fonksiyonel performanstır. Toplamda 17 üzerinden puanlanır (57, 61).

0-5 puan: Sağlam, kırılğan değil

6-7 puan: Savunmasız, pre-kırılğan

8-9 puan: hafif derecede kırılğan

10-11 puan: orta derecede kırılğan

12-17 puan: ciddi derecede kırılğan

2.2.5.3. Klinik Kırılğanlık Skalası

‘Kanada Sağlık ve Yaşlanma Çalışması’na (Canadian Study of Health and Aging) dahil edilen hastalarda uygulanarak geliştirilen bir ölçektir. Özellikle yatakbaşı ve kritik hastaları değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. Fried kırılğanlık fenotipi kriterleri ile korelasyon göstermektedir. Günlük yaşam aktiviteleri ve komorbid durumları değerlendirerek hesaplanan bu ölçekte ≥ 5 ise “kırılğan” olarak değerlendirilmiştir. 1 puan çok zinde bireyleri 9 puan ise ileri derecede kırılğan bireyleri (terminal hasta, 6 aydan kısa yaşam beklentisi olan bireyler) temsil eder. Yatan hastalarda mortalite, yatış süresi gibi sonuçların öngörülmesinde önemli olduğu gösterilmiştir. Ancak; uzun zaman alması nedeniyle klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmamaktadır (62).

2.2.5.4. Osteoporoz Fraktür Çalışması Kırılğanlık Ölçeği

Bu ölçekte 3 parametre kullanılmıştır.

- 1) %5’ten fazla kilo kaybı
- 2) Kolları kullanmadan beş kez sandalyeden kalkmamak
- 3) ‘Kendinizi enerjik hissediyor musunuz’ sorusunu ‘hayır’ ile yanıtlamak

Bunlardan en az 2 tanesinin var olduğu hastalar kırılğan olarak nitelendirilmektedir. Uygulanması pratik bir kırılğanlık ölçeği olup düşme, sakatlık, kırık ve mortalite ile korelasyonu bazı çalışmalarda gösterilmiştir(63).

2.2.6. Kırılğanlıkta Tedavi Yaklaşımları

Özellikle kırılğanlık için tercih edilen standart bir tedavi yöntemi yoktur, ancak kırılğanlığı engellemek için yüksek kaliteli ve uygun maliyetli sağlık bakım stratejilerine ihtiyaç vardır.

Kırılğanlık tedavisine yaklaşımda esas iki temel amaç vardır. Birincisi koruyucu hekimlik hizmetlerini artırmak ve kırılğanlık için bilinen risk faktörlerini en aza indirerek yaşlılarda kırılğanlık gelişimini önlemektir. İkinci hedef ise kırılğanlık gelişmiş olan yaşlılarda kırılğanlığın geri döndürülmesi veya evresinin azaltılmasıdır. Kırılğanlık gelişiminin önlenmesinde sigara ve alkol kullanmamak, kilonun kontrolü, polifarmasinin engellenmesi ve dengeli beslenme, egzersiz gibi hayat tarzı değişiklikleri ilk planda düşünülebilir.

Kırılğan olduğu düşünülen hastalarda kapsamlı geriatrik değerlendirmenin uygulanması büyük önem taşımaktadır. Kapsamlı geriatrik değerlendirmenin yapıldığı hastalarda bilişsel ve fiziksel fonksiyon kaybında azalma, mortalite oranlarında düşme görülmektedir. Ancak kırılğanlığın şiddeti arttıkça bu değerlendirmenin katkısı da azalmaktadır (64, 65).

Pre-frail ve frail yaşlı yetişkinlerde kırılğanlığın gelişmesini veya ilerlemesini önleyen müdahalelerin etkinliğini araştıran çalışma ve 5275 hastayı kapsayan sistematik bir derlemede fiziksel egzersiz programlarının kırılğanlığın azaltılmasında veya gelişiminin önlenmesinde genellikle etkili olduğu ancak gruplar halinde yapıldığında daha etkili olduğu gösterilmiştir (66).

121 randomize kontrollü çalışmayı içeren başka bir derlemede ise haftada 2-3 kez yapılan aşamalı direnç egzersizlerinin yürüme hızı, kas kuvveti ve fiziksel performans kapasitesi üzerine olumlu sonuçları bildirilmiştir (67). Yuki ve

arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fiziksel aktivitenin ve toplam harcanan enerjinin, 8 yıllık bir periyotta frontal lobun atrofiye ilerlemesinde önemli bir belirleyici olduğunu ve fiziksel aktivitenin beyin fonksiyonunun sürdürülmesinde önemli rolü olduğunu göstermiştir (68).

Yapılan çalışmalarda nutrisyonel destek ve bilişsel aktivitelerin de kırılabilirlik üzerindeki olumlu etkilerinden söz edilmiştir (66). Yeterli kalori ve protein alımı kırılabilirlik yönetiminde temel taşlardır. Özellikle yüksek lösin aminoasidi içeren takviyelerin olumlu etkileri bazı çalışmalarla gösterilmiş olup günlük alınması önerilen protein miktarı kilogram başına 1,2-1,5 gramdır (69). Ancak; egzersiz yapmadan yapılan besin takviyesinin kas zayıflığına veya fiziksel kırılabilirliğe olan etkisinin anlamlı olmadığına dair yapılan çalışmalar da vardır (16). Nutrisyonel takviyelerin kırılabilirlikteki etkinliğini destekleyen kanıtlar şu anda eksiktir ve güçlü bir klinik değerlendirmeye ihtiyaç vardır (25).

Kırılabilirlik tedavisinde farmakolojik yaklaşımın etkileri yeterince değerlendirilmemiştir. Örneğin; günümüzde kullanılan anti inflamatuvar ajanların kırılabilirlik üzerine etkisini araştıran yapılmış klinik bir çalışma yoktur. Testosteron gibi hormonal tedaviler, kas gücünü arttırırken, önemli sistemik yan etkilere sahiptir (70). Postmenopozal kadınlarda östrojen replasman tedavisi de elverişsiz bir güvenlik profiline sahiptir. Vitamin D'nin kas gücü, kemik sağlığı ve denge sağlamadaki olumlu etkilerini bilsek de Vitamin D takviyesinin kırılabilirliğin önlenmesi ve tedavisinde klinik yararları henüz yeterince araştırılmamıştır.

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin de iskelet kasları üzerine olumlu etki profili varken aynı şekilde daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (25).

2.3. KLOTHO

Klotho geni 1997 yılında ilk kez, Kuro-o ve arkadaşları tarafından farelerde yapılan bir çalışmayla, yaşam ömrünü uzatan birçok fonksiyonu olan, anti-aging bir gen olarak bulunmuştur. Bu gen, Yunan mitolojisinde üç kader tanrıçasından biri olan

ve hayat ipliğini eğiren Klotho'dan esinlenerek klotho (kl) geni olarak isimlendirilmiştir (71).

Alfa klotho geni insanlarda 13. Kromozomun 12. lokusunda bulunan ve 5 adet egzon içeren bir gendir. Gen üzerinden kodlanan mRNA'nın farklı işlenmesiyle 2 farklı RNA transkripti oluşur ve böylelikle 1014 amino asitten oluşan membrana bağlı Klotho proteini ve 550 amino asitten oluşan solubl Klotho proteini sentez edilir. İnsanlarda solubl form hakimiyeti membrana bağlı forma göre daha fazladır. Klotho protein ailesi α Klotho, β Klotho ve γ Klotho olmak üzere üç çeşit proteinden oluşmaktadır. α Klotho plazma, idrar ve beyin omurilik sıvısında soluble formda bulunurken, β Klotho ve γ Klotho'nun soluble formu bulunmamaktadır (72).

Alfa klotho protein; tip-1 membran proteinidir ve insanlarda hKL1 ve hKL2 olmak üzere 2 adet beta glukozidaz benzeri yapı, sinyal dizisi (SS) ve transmembran yapısı ile sitoplazmik parça içermektedir (71).

Alfa klotho proteini distal böbrek tübülünde, beyinde lateral ve 3. ventrikülün koroid pleksusunda (özellikle ependimal hücrelerin apikal plazma membranında), paratiroid ve hipofiz bezinde predominant olarak sentezlenir. Ancak; yaşla ilişkili bozukluklar sadece organlarla sınırlı kalmayıp akciğer, kemik, mide ve cilt gibi çeşitli organlarda etkili olabilir. Bu durum α klotho proteinin hücre dışında sentezlendiğini düşündürmektedir. Bu da insan ve farelerde bu proteinin serumda, serebrospinal sıvıda ve idrarda bulunmasıyla tutarlıdır (73, 74).

Erken yaşlanma sendromu ve yaşamın erken döneminde yaşa bağlı hastalıklar genetik çalışmalar ile araştırılmaktadır. Farelerde gösterilmiş olan Klotho isimli genin mutasyonu sonucu; mutasyon içeren fareler doğduklarında normal gözükmesine rağmen yaş ilişkili görülen ateroskleroz, osteoporoz, cilt atrofisi, hiperfosfatemi, pulmoner amfizem, akciğerlerde ektopik kalsifikasyon gibi bir çok hastalık gözlemlenmiştir. α kl -/- fareler yaklaşık 2 aylıkken ölmüş. Öte yandan diğer fareler yaklaşık 3 yıl yaşamıştır. α kl -/- farelerde görülen bu hastalıklar bu proteinin yaşlanmayı baskıladığını göstermektedir (6). Bu protein hücrelerde sentezlenemez veya az miktarda sentezlenirse yaşam süresi kısalmış ve yaşamın erken dönemlerinde yaşlanma belirtileri ortaya çıkar. Hücrede fazla miktarda sentez edilmesi oksidatif

strese direnç kazandırarak yaşlanma sürecini yavaşlatır ve yaşam süresini uzatır (75). Son zamanlarda α klotho proteinin ekzojen aşırı ekspresyonunun ömrü %20-30 daha fazla uzattığı gösterilmiştir. Bu da bu proteinin ömrü uzattığını desteklemektedir (7).

Alfa klotho proteinin birçok fonksiyonu bulunmaktadır. Membrana bağlı ve soluble klotho farklı fonksiyonlara sahiptir. Membrana bağlı klotho, fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23) yolağında böbreklerden fosfor emilimini ve kalsitriol üretimini azaltırken, soluble klotho ise endotelial bütünlüğünün sağlanması ve nitrik oksit (NO) sentez yolağının düzenlenmesi, insülin/insülin like growth faktör-1 sinyal inhibisyonu gibi görevlere sahiptir.

2.3.1. İnsülin /insülin like growth factor (IGF-1) sinyal yolağı ilişkisi

Bu protein, İnsülin /insülin like growth factor (IGF-1) sinyal yolağını inhibe eder. İnsülin/IGF-1 yolağının inaktivasyonu ile Alfa Klotho proteinin farelerin ömrünün uzattığı saptanmıştır (71). α kl $-/-$ farelerde kan glukoz düzeyi normal olmasına rağmen insülin seviyesi normalin üzerindedir (76). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Klotho ile IGF-1 arasında kuvvetli pozitif bir ilişki bulunmuştur (77). Alfa klotho bu inhibisyon aracılığıyla dolaylı yoldan katalaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidanların artışına ve hücrelerin oksidatif strese korunmasına yol açmaktadır.

2.3.2. Fibroblast büyüme faktör 23 (FGF23) sinyal yolağı ilişkisi

FGF 23; böbrekteki 1 alfa hidroksilaz ve 24 alfa hidroksilaz enzimleri üzerinden ve sodyum fosfat kotransporter regülasyonu ile fosfat ve vitamin D3 homeostazında önemli rol oynamaktadır. FGF-23 fosfor reabsorpsiyonunu ve böbrekte 1,25(OH)₂D₃ üretimini inhibe eder. Paratiroid bezlerinden parathormon (PTH) üretimini de baskılar.

α klotho proteini FGF (fibroblast like growth factor receptor) reseptörünü FGF 23 spesifik reseptörüne çevirir (78). Transmembran alfa klotho proteini başlıca böbrek

tübül hücrelerinde eksprese edilir ve FGF23'ün aktivasyonu için gereklidir. Alfa klotho FGF23 sinyal yolunda kofaktör/ koreseptör gibi davranmakta olup, FGF reseptörlerine bağlanarak FGF-23'ün FGF reseptörlerine olan affinitesini arttırmaktadır (79). Alfa klotho protein; 1 alfa hidroksilaz gen ekspresyonunu inhibe ederek 1,25(OH)₂D₃ sentezi üzerinde negatif etki gösterirken; 25-OH-D₃ alfa klothonun üretimini arttırarak pozitif yönde etki gösterir. Alfa klotho FGF-23 ile beraber üriner fosfor atılımını arttırırken kalsiyum atılımını azaltır. Solubl alfa klotho proteini; böbrek tübül ve duodenum epitel hücrelerinde eksprese edilen TRPV5 ve TRPV6 kalsiyum kanallarını aktive ederek kalsiyumun gastrointestinal ve böbrek geri emilimini artırır (80).



Şekil 2: Klotho ile vitamin D3 ilişkisi

2.3.3. Alfa klotho ve glukorudinaz aktivitesi

Birçok tanımlanmış veya tanımlanmamış fakat biyolojik olarak aktif steroidin insanda mevcut olduğu tahmin edilmektedir. Steroid hormonları olarak, bu maddelerin bazıları potansiyel olarak -glukuronid konjugasyonuna uğrar. Klotho geni, glikozidik bağları yıkan glikozidaz 1 ailesinin üyeleri ile benzer dizilim gösteren bir tip 1 membran proteini olan Klotho'yu kodlar. Klotho proteinin beta glukorudinaz aktivitesi ile östradiol, östron ve östriol glukuronidleri gibi steroid beta glukuronidleri hidrolize ettiğini gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (81, 82). Bu yolla steroid glukuronidler çok işlevli fonksiyonlara sahip biyoaktif forma dönüşebilirler.

2.3.4. Endotel disfonksiyonuna karşı koruma ve nitrik oksit üretimini düzenleme

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, aort ve arteriyollerin endotel bağımlı vazodilatasyonunun heterozigot klotho farelerinde bozulduğunu göstermiştir. Ek olarak, idrardaki nitrik oksit metabolitleri (NO₂ ve NO₃) heterozigot klotho farelerinde belirgin şekilde düşük saptanmış. Yapılan çalışmalarla alfa klotho proteininin vasküler düz kas proliferasyonunu ve kalsifikasyonunu önlediği de gösterilmiştir. Bu sonuçlar, klotho proteininin kardiyovasküler sistemi endotel kaynaklı NO üretimi, vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde inflamasyonun önlenmesi gibi yollarla koruyabileceğini göstermektedir (83).

2.3.5. Hücre içi bazı diğer sinyal yolları ile ilişkisi

Alfa klothonun yapılan çalışmalarda hücre içi bazı sinyal yollarıyla da ilişkisi saptanmıştır. Bu yollar; p53/p21 sinyal yolu, cAMP sinyal yolu, PKC sinyal yolu (33) ve Wnt sinyal yoludur (34).

Klotho' nun p21 ve p53 ekspresyonunu azaltarak apoptoz ve erken hücrenel yaşlanmayı önleyen humoral bir faktör olduğuna dair çalışmalar vardır (84). Başka bir çalışma Klotho' nun cAMP-Protein Kinaz A'ya bağlı bir yolla insan umbilikal ven endotel hücrelerinde angiotensin converting enzyme (ACE) aktivitesini arttırmak için humoral bir faktör olarak hareket ettiğini göstermektedir (85). Wnt proteinleri, memelilerin yaşlanmasında beklenmeyen bir role sahip olup, kronik Wnt stimülasyonunun kök hücre tükenmesine ve yaşlanmasına katkıda bulunabileceği gösterilmiştir. Klotho bir Wnt antagonisti gibi davranarak wnt'nin yaşlılık üzerine olan etkilerini antagonize etmektedir (86).

Sınırlı sayıda yapılan çalışmalarda insanlarda koroner arter hastalığı, osteoporoz, inme, KBH gibi yaşlanma ilişkili hastalıkların ortaya çıkmasında klotho gen polimorfizminin önemli olabileceğini ve bu hastalıkların varlığının azalmış klotho

düzeyleriyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (87-89). Literatürde henüz kırılgenlik ile alfa klotho protein ilişkisini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu nedenle bu konuda yapılacak kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER

Araştırma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı ve Fizyopatoloji Bilim Dalında planlanmış ve yapılmıştır.

3.2. ARAŞTIRMANIN EVREN ÖRNEKLEMİ

Temmuz 2018 ile Aralık 2018 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi Geriatri polikliniğine başvuran 65 yaş ve üzeri, çalışmaya katılmaya gönüllü olan ve dahil edilme kriterlerini karşılayan 45 kırılğan ve 44 kırılğan olmayan toplam 89 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.3. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

1. 65 yaş ve üzerindeki yaşlılar
2. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalayan hastalar
3. Soruları anlama ve yanıtlama becerisi olan hastalar

3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL OLMAMA KRİTERLERİ

1. Fiziksel olarak engelli olan hastalar (ampütasyona uğramış ekstremitesi olan, geçirilmiş serebrovasküler olaylara bağlı sekeli olan)
2. Aktif enfeksiyonu olan hastalar
3. Yeni tanı konmuş yada tam remisyonda olmayan maligniteye sahip hastalar
4. Akut hastalıkları olan (dekompanse konjestif kalp yetmezliği, yeni geçirilmiş miyokard enfarktüsü/inme, KOAH alevlenmesi)

5. Son 1 ay içerisinde hastane yatışı olan veya opere olan hastalar
6. İleri evre demans olan hastalar
7. Soruları cevaplayamayan, koopere olamayan hastalar

3.5. HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN TESTLER VE ÖLÇÜMLER

Geriatric polikliniğine başvuran ve çalışmaya dahil edilen hastalardan detaylı anamnez alınarak kapsamlı geriatric değerlendirme yapılarak testleri yapılmıştır.

1. Sosyodemografik bilgiler: Hastaların doğum tarihlerinin, cinsiyetlerinin, medeni durumlarının, eğitim düzeylerinin, yaşadıkları ortam gibi bilgileri alınarak kaydedildi.
2. Tıbbi Bilgiler: Hastaların mevcut hastalıklarının ve 65 yaş ve sonrasında kaç kez hastane yatışlarının olduğunun, yürümek için baston/walker vb. herhangi bir yardımcı alet kullanıp kullanmadıkları kaydedildi.
3. Günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirilmesi: Katz günlük yaşam aktiviteleri indeksi (Ek 2) ile değerlendirildi. Bu indeks giyinme, banyo yapma, tualete gitme, yataktan çıkma, yemek yeme ve kontinans fonksiyonlarını 6 puan üstünden değerlendirmektedir. Puanın yüksekliği temel yaşam aktivitelerindeki bağımsızlığın göstergesidir(90).
4. Enstrümental günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirilmesi: Lawton enstrümental günlük yaşam aktiviteleri ölçeği (Ek 3) ile değerlendirilmiştir. Bu ölçekte telefon kullanma, alışveriş, yemek hazırlama, ev işleri, çamaşır, şehir içi ulaşım, ilaçları düzgün kullanma gibi aktiviteler 17 puan üstünden değerlendirilmektedir. Puan azaldıkça günlük yaşam aktivitelerindeki bağımlılık da artmaktadır (91).
5. Kognitif fonksiyonun değerlendirilmesi: Mini-mental durum değerlendirme testi (Ek 4 ve Ek 5) ile puanlanmıştır. Otuz puan üstünden değerlendirilen bu testte alınan düşük skorlar kognitif fonksiyonlarda bozukluğu göstermektedir (92).

6. Depresif duygudurumun değerlendirilmesi: Yesavage Geriatrik depresyon testinin (Ek 6) kısa formu ile 15 puan üzerinden değerlendirilerek yüksek skorlar (5 ve üzeri) depresyon varlığı lehine yorumlanmıştır (93).
7. Nütrisyonel durumun değerlendirilmesi: Mini nütrisyonel değerlendirme (MNA) testi (Ek 7) ile araştırılmıştır. Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış olan bu test 30 puan üzerinden olan bir testtir. 17 puan altı malnutrisyon olarak değerlendirilmiştir (94).
8. Antropometrik ölçümler: Boy, vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi, baldır çevresi ve üst orta kol çevresi ölçümleri yapılmıştır. Boy ve vücut ağırlığı ölçümleri klinikte kullanılmakta olan boy ölçerli kantarlar ile yapılmıştır. Beden kitle indeksi kg/m^2 cinsinden hesaplanmıştır. Bel çevresi “iliac crest” ile alt kaburga arasındaki mesafenin orta noktasından mezura ile ölçülmüştür. Kalça çevresi kalçanın en geniş yerinden mezura ile ölçülmüştür. Baldır çevresi oturur pozisyonda diz eklemi 90 derece fleksiyon pozisyonundayken baldır bölgesinin en kalın olduğu yerden mezura ile santimetre cinsinden ölçülmüştür. Üst orta kol çevresi humerus başı ile olecranon çıkıntı arasındaki üst ekstremitenin tam orta noktasından alınan ölçüm şeklinde yapılmıştır.
9. Kas gücünün değerlendirilmesi: Kas gücü, elektronik bir el dinamometresi ile ölçülen el sıkma kuvveti ile değerlendirilmiştir. Ölçüm kol dirsekten 90 derece fleksiyon pozisyonundayken yapılarak, kişi dinamometrenin güç uygulanacak kısmını dominant eliyle kavramıştır. Kişiden tüm gücüyle dinamometreye güç uygulaması istenerek bir dakika ara ile üç kez ölçüm yapılmıştır. En iyi ölçüm alınmıştır. Sonuçların birimi kilogramdır. Kadınlar ve erkekler için kas kuvveti düşüklüğü European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) 2018 konsensusundaki beden kitle indeksine göre verilen kesim noktalarına göre belirlenmiştir (95).
10. Kas performansının değerlendirilmesi: Kas performansı 4 metrelik parkurda ölçülen yürüme hızı ile değerlendirilmiştir. Kişinin iyi görebilmesi için parkurun başlangıç ve bitiş noktaları belirgin olarak işaretlenmiştir. Kişi normal hızda yürüyerek, yürüme zamanı elektronik bir kronometre ile ölçüldükten sonra yürüme hızı 4 m/yürüme zamanı (sn)

formülü ile m/sn cinsinden hesaplanmıştır. Yürüme hızı <0,8 m/sn azalmış ve performansı lehine değerlendirilmiştir.

11. Kırılganlığın değerlendirilmesi: Kırılganlık Frail ölçeğinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği olan formatı (Ek 8) ile değerlendirilmiştir. Bu ölçek hastanın yorgunluk durumu, direnci, mobilitesi, ek hastalıkları ve kilo kaybının sorgulandığı toplam 5 sorudan oluşan bir formdur. Bu test toplam 5 puandan oluşmaktadır. 0 puan dinç, 1-2 puan kırılgan olmaya meyilli (pre-frail), 3-5 puan ise kırılgan olarak değerlendirilmiştir (59, 96).
12. Laboratuvar tetkikleri: Tüm katılımcıların sedimentasyon, CRP, lökosit (wbc), hemoglobin (Hb), ortalama eritrosit hacmi (MCV), trombosit (plt), albümin, total protein, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, elektrolitler (sodyum, potasyum, kalsiyum, fosfor), aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), lipid profili, TSH, 25-OH-D3, vitamin B12, folat düzeyleri, açlık kan şekeri, glikolize hemoglobin (Hba1c) gibi değerleri rutin poliklinik değerlendirilmeleri esnasında yapılan tetkiklerden elde edilerek kaydedilmiştir.
13. Periferik kanda ELİSA yöntemi ile alfa Klotho proteini ölçümü: Serum alfa klotho protein düzeyleri için kan örnekleri biyokimya tüplerine alındıktan sonra oda sıcaklığında 2 saat veya +4C de gece boyu bekletildikten sonra 1000Xg de 20 dk santrifuj edilerek ve süpernatantlar ependorflara alikotlandıktan sonra ölçüm yapılana kadar -80 C de saklanmıştır. Soluble α -klotho düzeyleri solid faz sandeviç ELİSA tekniği kullanılan ticari kit (IBL, Takasaki Japon) ile ölçülmüş olup, ölçüm kit prosedürlerine göre yapılmıştır. Seçilen kitin minimum ölçüm hassasiyeti 6.15 pg/ml dir.

3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL) programı kullanılarak yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler

(Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve maksimum-minimum değerleri kullanılarak verilmiştir. Kategorik değişkenlerin sıklıkları (%) olarak belirtilmiştir. 2 grup karşılaştırılmasında normal dağılan değişkenler bağımsız t-test, normal dağılmayan değişkenler Mann Whitney U testi, sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile incelenmiştir. Kategorik değişkenlerin 2 grupta karşılaştırılmasında ki- kare ve Fisher'in Kesin Testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan sayısal değişkenler arasındaki korelasyon ise Spearman testi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısının 0-0,25 arasında olması zayıf, 0,26-0,50 arasında olması orta, 0,51-0,75 arasında olması güçlü ve 0,76-1,00 arasında olması çok güçlü korelasyon olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık $P < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

3.7. ETİK KURUL ONAYI

Yapmış olduğumuz bu çalışma için 26.Şubat.2018 tarihinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 04-244-18 karar numarasıyla onay alınmıştır (Ek 9). Her katılımcıdan onam formu alınmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 44 kırılğan olmayan kontrol grubu ve 45 kişiden oluşan kırılğan grup olmak üzere toplam 89 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilenlerin yaş ortalaması $76,07 \pm 6,69$ olup, %65,2'si kadın ve %34,8'i erkekti. Vaka ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Hastaların demografik özellikleri ile kırılğanlık derecesi ilişkisi

	Kontrol (n = 44)	Frail (kırılğan) (n = 45)	p değeri
Yaş	72,70 $\pm$ 4,45	79,36 $\pm$ 6,91	p<0,001
Cinsiyet			p = 0,456
Erkek	17 (%38,6)	14 (%31,1)	
Kadın	27 (%61,4)	31 (%68,9)	
Eğitim Durumu			p = 0,416
5 yıl altı	36(%52,2)	33(%47,8)	
5-8 yıl	3(%30)	7(%70)	
8 yıl üzeri	4(%44,4)	5(%55,6)	
Medeni durum			
Evli	33(%75)	23(%51,1)	p = 0,020
Dul	11(%51,1)	22(%48,9)	

Kontrol grubunda ortalama yaş $72,70 \pm 4,45$ ve kırılğan hasta grubunda $79,36 \pm 6,91$ olarak saptanmış olup iki grup arasındaki yaş farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0,001$). Cinsiyet ve eğitim durumu ile kırılğanlık ilişkisine bakıldığında anlamlı ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p = 0,456$, $p = 0,416$). Çalışmamızda medeni durum ile kırılğanlık derecesi arasındaki ilişkiye bakıldığında kontrol grubunun %75'i evliyken, kırılğan grubun %51,1'i evli olarak görülmüştür. Kırılğan gruptaki evli sayısı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü (**p = 0,020**).

Tablo 4: Hastaların komorbiditeleri ile kırılganlık derecesi ilişkisi

	Kontrol (n = 44), %	Frail (kırılgan) (n = 45), %	p değeri
HL	9 (%20,5)	14 (%31,1)	p = 0,251
HT	32 (%72,7)	37 (%82,2)	p = 0,283
AF	2 (%4,5)	9 (%20,0)	p = 0,027
KKY	1 (%2,3)	12 (%26,7)	p = 0,001
DM	19 (%43,2)	27 (%60,0)	P = 0,112
KOAH	4 (%9,1)	13 (%28,9)	p = 0,018
KBH	1 (%2,3)	7 (%15,6)	P = 0,058
KAH	4 (%9,1)	16 (%35,6)	p = 0,003
Osteoporoz	10 (%22,7)	13 (%28,9)	P = 0,507
Hipotiroidi	7 (%15,9)	10 (%22,2)	P = 0,449
Malignite	1 (%2,3)	4 (%8,9)	P = 0,361
SVO	0 (%0,0)	2 (%4,4)	P = 0,494

Kısaltmalar: HL: hiperlipidemi, HT: hipertansiyon, AF: atrial fibrilasyon, KKY: konjestif kalp yetmezliği, DM: diabetes mellitus, KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KBH: kronik böbrek hastalığı, KAH: koroner arter hastalığı, SVO: serebrovasküler olay

Çalışmamızda yer alan tüm hastaların mevcut komorbid durumları ile kırılganlık arasındaki ilişkiyi gösteren veriler tablo 4’de sunulmuştur.

HL, HT, DM, KBH, osteoporoz, hipotiroidi, malignite ve SVO ile kırılganlık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür ($p > 0,05$).

Kırılgan grupta AF, kalp yetmezliği, KAH ve KOAH bulunma oranı anlamlı düzeyde farklı olarak saptanmıştır.

Kontrol grubundaki hastaların %9,1’inde KAH bulunurken, kırılgan gruptaki hastaların %35,6’sında KAH bulunmakta olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**p = 0,003**).

Kontrol grubundaki hastaların %2,3’ünde KKY bulunurken, kırılgan gruptaki hastaların %26,7’sinde KKY bulunmakta olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**p = 0,001**).

AF tanısı olan hastaları incelediğimizde kontrol grubundaki hastaların %4,5'inde AF bulunurken, kırılğan gruptaki hastaların %20,0'sinde AF bulunmakta olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (**p = 0,027**).

KOAH tanılı hastalara baktığımızda ise kontrol grubundaki hastaların %9,1'inde KOAH bulunurken, kırılğan gruptaki hastaların %28,9'unda KOAH bulunmakta olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (**p = 0,018**).

Tablo 5: Hastaların laboratuvar tetkikleri ile kırılğanlık derecesi ilişkisi

	Kontrol (n = 44)	Frail (kırılğan) (n = 45)	p değeri
AKŞ (mg/dl)	114,59±36,84	114,49±35,87	p = 0,899
BUN (mg/dl)	16,98±4,48	26,87±31,63	p = 0,001
Kreatinin (mg/dl)	0,82±0,23	0,87±0,25	p = 0,271
GFH(mL/dk/1,73m²)	77,20±13,43	67,82±17,67	p = 0,007
Sodyum (mmol/L)	139,55±1,77	138,73±2,04	p = 0,049
Potasyum (mmol/L)	4,42±0,32	4,46±0,50	p = 0,609
Kalsiyum (mg/dl)	9,80±0,29	9,56±0,63	p = 0,022
Düzeltilmiş kalsiyum (mg/dl)	9,59±0,32	9,72±0,49	p = 0,153
Fosfor (mg/dl)	3,42±0,52	3,46±0,60	p = 0,746
Total protein (g/dl)	60,70±25,93	63,17±18,98	p = 0,099
Albümin (g/dl)	4,27±0,27	3,80±0,48	p <0,001
HDL (mg/dl)	50,11±11,28	47,68±12,0	p = 0,339
LDL (mg/dl)	143,50±43,88	114,47±36,29	p = 0,001
Trigliserid (mg/dl)	148,64±65,51	132,93±54,38	p = 0,224
ALT (U/L)	19,82±15,93	18,18±10,12	p = 0,442
AST (U/L)	21,91±9,79	21,11±7,18	p = 0,821
GGT (U/L)	30,77±20,88	38,78±43,34	p = 0,793
ALP (U/L)	89,95±29,58	94,69±36,97	p = 0,709
Hba1C (%)	6,80±1,32	7,26±1,61	p = 0,112
TSH (mIU / L)	1,72±1,61	3,12±5,70	P = 0,419
Vitamin D (µg/L)	18,36±8,50	21,47±10,73	P = 0,134

*AKŞ: açlık kan şekeri, BUN: kan üre azotu, GFH: glomerüler filtrasyon hızı, HDL: high density lipoprotein, LDL: low density lipoprotein, ALT: alanin transaminaz, AST: aspartat transaminaz, GGT: Gama glutamil transferaz, ALP: alkalen fosfataz, Hba1C: glikolize hemoglobin, TSH: tiroid stimüle edici hormon

Tablo 6: Hastaların diğer laboratuvar tetkikleri ile kırılabilirlik derecesi ilişkisi

	Kontrol (n = 44)	Frail (kırılabilir) (n = 45)	p değeri
Hemoglobin (g/dL)	14,13±1,06	12,40±1,60	p = 0,009
Lökosit(x10⁹/L)	7,22±1,41	7,61±2,23	p = 0,765
Nötrofil(x10⁹/L)	4,32±1,17	5,03±1,75	p = 0,030
Trombosit(x10⁹/L)	262,32±73,61	263,71±71,33	p = 0,928
MCV(fL)	86,45±4,78	87,80±6,37	p = 0,602
MPV(fL)	10,11±0,78	10,13±1,20	p = 0,918
Vitamin B12 (pg/mL)	323,23±166,68	491,91±377,44	p = 0,031
Folat (ng/mL)	9,70±4,25	10,50±6,04	p = 0,974
Ferritin (ng/ml)	47,34±36,36	66,65±67,15	p = 0,427
CRP (mg/L)	4,80±5,71	12,22±15,98	p = 0,005
ESH (mm/saat)	16,66±13,05	26,07±21,74	p = 0,007

*Kısaltmalar: CRP: C-reaktif protein, ESH: eritrosit sedimentasyon hızı,

MCV: ortalama eritrosit hacmi, MPV: ortalama trombosit hacmi

*Normal dağılım sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak kaydedilmiştir.

Çalışmaya alınan hastalarda serum albümin düzeyine bakılmış olup, kırılabilir grupta ortalama albümin düzeyi 3,80±0,48g/dl, kontrol grubundakilerde ise 4,27±0,27g/dl olarak saptanmıştır. Kırılabilir gruptaki hastaların albümin değeri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür (p<0,001).

Çalışmaya alınan hastalarda Hb düzeylerine bakılmış olup, kırılabilir grupta ortalama Hb düzeyi 12,40±1,60 g/dl, kontrol grubunda ise 14,13±1,06 g/dl olarak saptanmış olup, kırılabilir gruptaki hastaların Hb düzeyleri anlamlı düzeyde düşüktür (p<0,01).

Çalışmaya alınan hastalarda BUN düzeylerine bakılmış olup, kırılabilir grupta ortalama BUN düzeyi 26,87±31,63mg/dl, kontrol grubunda ise 16,98±4,48mg/dl olarak ölçülmüştür (p = 0,001).

Çalışmaya alınan hastalarda GFH değerlerine bakılmış olup, kontrol grubunda ortalama GFH değeri $77,20 \pm 13,43$ mL/dk/ $1,73 \text{ m}^2$, kırılğan grupta ise $67,82 \pm 17,67$ mL/dk/ $1,73 \text{ m}^2$ olarak ölçülmüştür. Kırılğan gruptaki hastaların GFH değeri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktür ($p = 0,007$).

Çalışmaya alınan hastalarda sodyum düzeylerine bakılmış olup, kırılğan grupta ortalama sodyum düzeyi $138,73 \pm 2,04$ mEq/l, kontrol grubunda ise $139,55 \pm 1,77$ mEq/l olarak ölçülmüştür ($p = 0,049$).

Çalışmadaki hastalarda bakılan düzeltilmemiş serum kalsiyum düzeyleri kırılğan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p = 0,022$). Hastaların düzeltilmiş kalsiyum değerleri hesaplandığında ise kırılğan grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Çalışmamızdaki hastalarda eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) düzeylerine bakıldığında ise kırılğan grupta ortalama ESH düzeyi $26,07 \pm 21,74$ mm/saat, kontrol grubunda ise $16,66 \pm 13,05$ mm/saat olarak ölçülmüştür ($p = 0,007$).

Çalışmadaki hastalarda nötrofil düzeylerine bakılmış olup, kırılğan grupta ortalama nötrofil düzeyi $5,03 \pm 1,75$, kontrol grubunda ise $4,32 \pm 1,17$ ($\times 10^9/L$) ($\times 10^9/L$) olarak ölçülmüştür. Bu da kırılğan gruptaki hastalarda nötrofil düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermektedir ($p = 0,030$).

Çalışmadaki hastalarda CRP düzeylerine bakılmış olup, kırılğan grupta ortalama CRP düzeyi $12,22 \pm 15,98$ mg/dl, kontrol grubunda ise $4,80 \pm 5,71$ mg/dl olarak ölçülmüştür. Bu da kırılğan gruptaki hastalarda CRP düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu göstermektedir ($p = 0,005$).

Çalışmadaki hastalarda LDL düzeyleri çalışılmış olup kırılğan grupta LDL düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p = 0,001$).

Çalışmamızdaki hastaların vitamin B12 düzeylerine bakıldığında ise kırılğan gruptaki vitamin B12 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p = 0,031$).

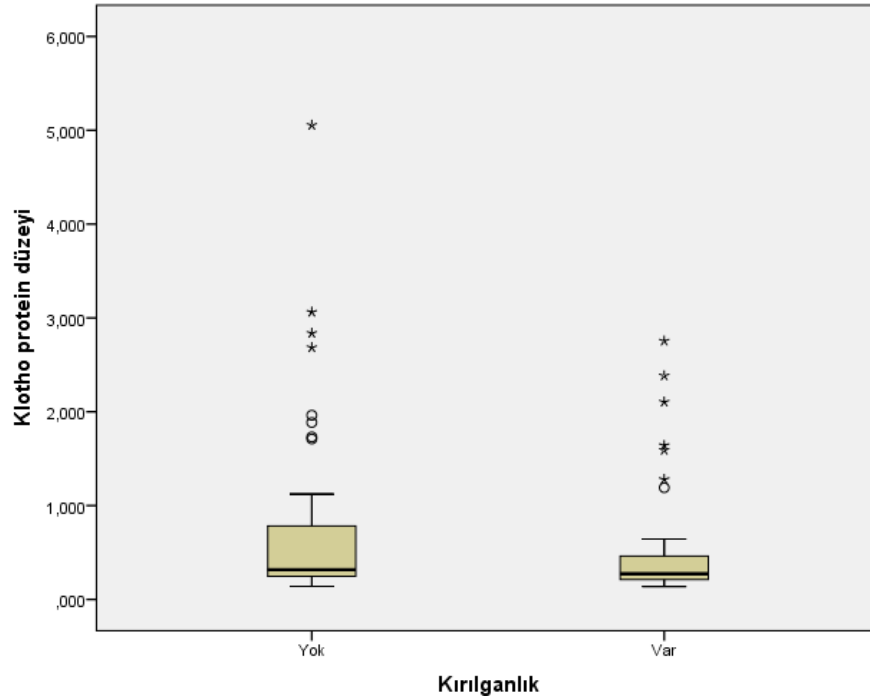
Kırılgnlık ile AKŞ, kreatinin, potasyum, fosfor, total protein, HDL, trigliserid, ALT, AST, GGT, ALP, lökosit, trombosit, MCV, MPV, HbA1C, folat, ferritin, vitamin D, TSH arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 7: Hastaların alfa klotho düzeyi ile kırılgnlık derecesi ilişkisi

	Kontrol (n = 44)	Frail (kırılgn) (n = 45)	p değeri
	ort±ss	ort±ss	
	Medyan (min- maks)	Medyan (min- maks)	
Alfa- Klotho	0,76±1,01	0,54±0,61	P = 0,286
(ng/ml)	0,31(0,14-5,05)	0,27(0,14-2,75)	

*ss: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum ort: ortalama

Çalışmaya alınan 89 hastanın serum alfa klotho düzeylerine bakılmış olup kırılgn grupta ortalama değeri kontrol grubuna göre daha düşük olmakla birlikte, kontrol grubunda ortalama 0,76±1,01 ng/ml, kırılgn grupta ortalama 0,54±0,61 ng/ml olarak saptanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,286$).



Şekil 3: Çalışma gruplarının Klotho protein düzeylerinin karşılaştırmalı sonuçları

Tablo 8: Hastaların kapsamlı geriatrik test sonuçları ile kırılabilirlik derecesi ilişkisi

	Kontrol (n = 44)	Frail (kırılabilir) (n = 45)	p değeri
Katz GYA	5,98±0,15	4,51±1,63	p<0,001
Lawton&Brody EGYA	16,36±1,52	9,76±5,90	p<0,001
MNA	16,23±5,11	14,07±4,83	p<0,01
MMSE	25±3,00	21,27±5,18	p<0,001
GDS	3,16±3,15	5,93±4,39	p<0,001
El sıkma kuvveti(kg)	25,60±6,71	16,65±6,83	p<0,001
Yürüme hızı(m/sn)	7,19±0,98	9,51±2,95	p<0,001

* GYA: Günlük Yaşam Aktiviteleri, EGYA: Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri, MNA: Mini Nutrisyonel Değerlendirme Kısa Formu, MMSE: Mini Mental Durum Değerlendirme Testi, GDS: Geriatrik Depresyon skoru

Çalışmamızdaki hastalara uygulanan Katz günlük yaşam aktiviteleri indeksine göre kontrol grubunda ortalama skor 5,98±0,15 iken, kırılabilir gruptaki ortalama skor 4,51±1,63 olarak saptanmış olup, kontrol grubunda ortalama skor istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (**p<0,001**).

Çalışmamızda hastalara uygulanan Lawton Brody enstrümental günlük yaşam aktiviteleri testine göre kontrol grubunda ortalama skor 16,36±1,52 iken, kırılabilir gruptaki ortalama skor 9,76±5,90 olarak saptanmış olup, kontrol grubunda ortalama skor istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (**p<0,001**).

Çalışmamızda hastalara uygulanan mini nutrisyonel değerlendirme test skoruna göre kontrol grubunda ortalama skor 16,23±5,11 iken, kırılabilir gruptaki ortalama skor 14,07±4,83 olarak saptanmış olup, kontrol grubundaki ortalama skor istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (**p<0,01**).

Çalışmamızda hastalara uygulanan standardize mini mental durum değerlendirme test skoruna göre kontrol grubunda ortalama skor 25±3,00 iken, kırılabilir gruptaki ortalama skor 21,27±5,18 olarak saptanmış olup, kontrol grubundaki ortalama skor istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. (**p<0,001**).

Çalışmamızda hastalara uygulanan Yesavage geriatrik depresyon ölçeği skoruna göre kontrol grubunda ortalama skor $3,16 \pm 3,15$ iken, kırılğan gruptaki ortalama skor $5,93 \pm 4,39$ olarak saptanmış olup, kırılğan gruptaki ortalama skor istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

Çalışmamızda hastalara uygulanan el sıkma kuvveti değerleri kontrol grubunda ortalama $25,60 \pm 6,71$ kg iken, kırılğan grupta $16,65 \pm 6,83$ kg olarak saptanmıştır. Kırılğan grupta el sıkma kuvveti değerleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0,001$).

Çalışmamızdaki hastalara uygulanan yürüme hızı testine göre kontrol grubunda ortalama skor $7,19 \pm 0,98$ iken, kırılğan gruptaki ortalama skor $9,51 \pm 2,95$ olarak saptanmış olup, kontrol grubundaki ortalama skor istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$).

Tablo 9: Hastaların antropometrik ölçüm sonuçları ile kırılğanlık derecesi ilişkisi

	Kontrol (n = 44)	Frail (kırılğan) (n = 45)	p değeri
VKİ(kg/m²)	$30,53 \pm 4,24$	$27,76 \pm 7,89$	p = 0,003
Baldır çevresi(cm)	$38,61 \pm 3,75$	$34,72 \pm 7,83$	p = 0,006
Bel çevresi(cm)	$109,03 \pm 8,94$	$99,63 \pm 15,69$	p = 0,002
Kalça çevresi(cm)	$117,45 \pm 9,15$	$109,77 \pm 16,03$	p = 0,010
Üst kol orta çevresi(cm)	$31,06 \pm 4,52$	$29,35 \pm 4,23$	p = 0,094

* VKİ: Vücut kitle indeksi

Çalışmamızda hastalardan yapılan antropometrik ölçümlere göre vücut kitle indeksi (VKİ) ($p = 0,003$), baldır çevresi ($p = 0,006$), bel çevresi ($p = 0,002$) ve kalça çevresi ($p = 0,010$) kontrol grubunda kırılğan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Üst kol çevresi ile kırılğanlık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p = 0,094$).

Tablo 10: Kırılgan yaşlılarda klotho protein düzeyi ile laboratuvar tetkiklerinin korelasyonu

	korelasyon katsayısı (r değeri)	p değeri
BUN	0,013	0,905
Kreatinin	0,114	0,286
Kalsiyum	0,041	0,705
Fosfor	-0,091	0,402
Albümin	0,024	0,827
LDL	-0,027	0,803
Trigliserid	0,067	0,534
ESH	-0,034	0,751
CRP	-0,245	0,022
Lökosit	-0,055	0,608
Hb	0,250	0,018
Vitamin B12	0,144	0,178
Hba1c	0,041	0,712
Vitamin D	-0,044	0,680

* BUN: kan üre azotu, LDL: low density lipoprotein, ESH: eritrosit sedimantasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, Hb: hemoglobin

Tablo 11: Kırılgan yaşlılarda klotho protein düzeyi ile diğer değişkenlerin korelasyonu

	korelasyon katsayısı (r değeri)	p değeri
Yaş	-0,150	0,160
Katz GYA	0,055	0,611
Lawton& Brody EGYA	0,063	0,560
MNA	0,099	0,360
MMSE	0,232	0,031
GDS	-0,013	0,906
El sıkma kuvveti	0,117	0,277
Yürüme hızı	-0,161	0,135

*GYA: Günlük Yaşam Aktiviteleri, EGYA: Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri, MNA: Mini Nutrisyonel Değerlendirme Kısa Formu, MMSE: Mini Mental Durum Değerlendirme Testi, GDS: Geriatrik Depresyon skoru

Çalışmamızdaki tüm hastalarda bakılan serum Alfa klotho değeriyle ilişkili parametreleri saptamak adına yaptığımız tek değişkenli korelasyon çalışmasında klotho düzeyi ile yaş, cinsiyet, VKİ, HT, kalp yetmezliği, DM, KBH, KAH, KOAH, AF, osteoporoz varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Yine kapsamlı geriatrik testlerden katz, lawton, MNA, GDS, el sıkma kuvveti ve yürüme hızı ile klotho

düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak MMSE skoru ile klotho arasında anlamlı düzeyde pozitif yönlü bir ilişki saptanmış olup, MMSE skoru arttıkça klotho değerlerinin de arttığı görülmüştür ($p = 0,031$). Laboratuvar testlerinden BUN, kreatinin, sedim, HDL, LDL, trigliserid, ALT, AST, ALP, GGT, WBC, plt, MCV, MPV, Hba1c, vitamin B12, folat ve vitamin D düzeyleri ile klotho düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir ($p>0,05$). Ancak, CRP düzeyi ile klotho düzeyi arasında anlamlı olarak bir ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların CRP değeri arttıkça alfa klotho düzeylerinin azaldığı görülmüştür ($p = 0,022$). Hb düzeyi ile klotho arasındaki ilişkiye baktığımızda ise çalışmadaki hastaların Hb düzeyleri yükseldikçe klotho düzeylerinin de yükseldiği saptanmıştır ($p = 0,018$).

Tablo 12: Katılımcıların Klotho protein düzeyi ile komorbiditelerinin karşılaştırılması

Klotho Protein Düzeyi,ng/ml	Hipertansiyon (-) Medyan (min-maks) N = 20	Hipertansiyon (+) Medyan (min-maks) N = 69	P değeri
	0,27 (0,16-3,06)	0,31 (0,14-5,05)	0,562
Klotho Protein Düzeyi,ng/ml	Dişabet (-) Medyan (min-maks) N = 43	Dişabet (+) Medyan (min-maks) N = 46	P değeri
	0,29 (0,14-2,84)	0,31 (0,17-5,05)	0,409
Klotho Protein Düzeyi,ng/ml	KOAH (-) Medyan (min-maks) N = 72	KOAH (+) Medyan (min-maks) N = 17	P değeri
	0,31 (0,14-5,05)	0,26 (0,14-2,10)	0,167
Klotho Protein Düzeyi,ng/ml	KKY (-) Medyan (min-maks) N = 76	KKY (+) Medyan (min-maks) N = 13	P değeri
	0,30 (0,14-5,05)	0,29 (0,16-2,75)	0,789
Klotho Protein Düzeyi,ng/ml	AF (-) Medyan (min-maks) N = 78	AF (+) Medyan (min-maks) N = 11	P değeri
	0,29 (0,14-5,05)	0,31 (0,19-2,75)	0,627
Klotho Protein Düzeyi,ng/ml	KAH (-) Medyan (min-maks) N = 69	KAH (+) Medyan (min-maks) N = 20	P değeri
	0,31 (0,14-5,05)	0,28 (0,14-2,39)	0,613
Klotho Protein Düzeyi,ng/ml	KBH (-) Medyan (min-maks) N = 81	KBH (+) Medyan (min-maks) N = 8	P değeri
	0,29 (0,14-5,05)	0,38 (0,17-2,10)	0,500
Klotho Protein Düzeyi,ng/ml	Osteoporoz (-) Medyan (min-maks) N = 66	Osteoporoz (+) Medyan (min-maks) N = 23	P değeri
	0,29 (0,14-5,05)	0,34 (0,16-2,84)	0,626

KOAH: kronik obstrüktif akciğer hastalığı, KKY: konjestif kalp yetmezliği, AF: atrial fibrilasyon, KAH: koroner arter hastalığı, KBH: kronik böbrek hastalığı,

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Çalışmamıza kırılğan olan ve kırılğan olmayan toplam 89 yaşlı dahil edilerek kırılğanlık ile alfa klotho protein ilişkisi araştırıldı. Çalışma sonucunda her iki grup arasında alfa klotho protein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,286$). Güncel bilgilerimize göre geriatrik yaş grubunda kırılğanlık ve alfa klotho protein ilişkisini araştırın çok az sayıda çalışma vardır. Bu nedenle bu çalışma ileride bu konuyla ilgili planlanan çalışmalara temel oluşturacak ve ışık tutacaktır. Alfa klotho ile yapılmış mevcut çalışmalara bakıldığında beslenme durumu, komorbidite durumu gibi faktörlerin klotho protein düzeyini etkileyebildiğini görmekteyiz. Wolf ve arkadaşlarının Anoreksiya nervosa (AN) tanılı 19 hastada yaptığı bir çalışmada Klotho düzeyleri AN'nin akut aşamasında düşük olarak saptanmış ve beslenme rehabilitasyonu ile klotho düzeylerinin anlamlı ölçüde arttığı görülmüştür (97). Bu nedenle klotho düzeyini etkileyen diğer parametreleri de göz önünde bulunduran ve daha fazla hasta sayısını kapsayan daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

İnsanlarda yapılan son epidemiyolojik çalışmalarda yüksek klotho düzeyi ile daha iyi kas kuvveti ve fiziksel performans arasındaki ilişkiler gösterilmiştir. İtalya'da yapılmış olan 65 yaş ve üstü 774 kişiyi kapsayan prospektif bir çalışmada kırılğanlık ile klotho protein ilişkisi araştırılmış olup, plazma klotho düzeyi gençlerde ortalamaya göre daha yüksek saptanmış (>660 pg/ml). Takipte olan hastaların 3. ve 6. yıldaki değerlendirmelerinde yüksek serum klotho düzeylerinin daha çok dinç grupta görüldüğü, pre-frail ve frail grupta daha düşük düzeyde olduğu görülmektedir (98).

Kırılğanlık sendromu, komorbidite ve özürlülükten farklı; ancak onlarla korelasyon gösteren semptomlarla kendini gösterir. Bu nedenle, klotho'nun kırılğanlık ile ilişkisini açıklayan mekanizmalar, klotho'nun yaşla birlikte azalan hem fiziksel hem de bilişsel performansla ilişkisini de açıklayabilir.

Yapılan birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da yaşın artmasıyla kırılğanlık arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır ($p<0,001$).

Yaşlanma ile kırılgnlık aynı ifadeler olmamakla birlikte yaşın artmasıyla kırılgnlık prevalansı artmaktadır (11). Çalışmamızda kırılgn olan ve olmayan gruplar arasında cinsiyet ve eğitim durumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı 1,953 hastayı kapsayan bir çalışmada kırılgnlık prevalansı kadınlarda %8,8; erkeklerde %5,4 olarak saptanmıştır (99). 61.500 yaşlı bireyi kapsayan bir derlemede ise kırılgnlık kadınlarda %9,6; erkeklerde %5,2 olarak saptanmış olup kadın cinsiyetinin kırılgnlık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (18).

Eğitim durumu ile kırılgnlık ilişkisini inceleyen çok sayıda çalışma da literatürde yer almaktadır. Brezilya’da 255 yatan hastada yapılmış olan bir çalışmada eğitim düzeyi arttıkça kırılgnlığın azaldığı saptanmıştır (100). Meksika’da 4729 hastayı kapsayan bir çalışmada eğitim düzeyinin artışı ile kırılgnlık prevalansının azaldığı gösterilmiştir (101), ($p<0.001$). Ancak, İtalya’da 540 hastayı kapsayan başka bir çalışmada ise eğitim düzeyi ile kırılgnlık arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (102).

Bizim çalışmamızda bu faktörlerle kırılgnlık ilişkisinin olmaması hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. Daha fazla hasta sayısı ile bu faktörlerin etkisine bakılabilir. Okuma yazması olmayanlarda kırılgnlığın daha yüksek oranda bulunması, bizlere düşük eğitim seviyesinin kırılgnlık gelişiminde bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

Güncel çalışmalarla benzer şekilde medeni durum ile kırılgnlık arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olup, kırılgn grupta evli olma durumu kırılgn olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü (**$p = 0,020$**). Bu durum eşin bulunmasının ve birlikte yaşamın kişilerin günlük yaşam aktivitelerine, psikososyal durumlarına olumlu etkilerinin olması ile açıklanabilir.

Kırılgnlık oluşumu ve inflamasyon ilişkisinin değerlendirildiği çok sayıda çalışma mevcuttur. Hubbard ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kırılgn yaşlı bireylerde bir pro-inflamatuvar sitokin olarak rol alan IL-6, CRP, TNF- α gibi inflamatuvar belirteçlerin düzeylerinin arttığını göstermektedir. Aynı çalışmada lökosit düzeyleri ile kırılgnlık arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (28). Lai ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise kırılgn yaşlılarda IL-6 düzeyi anlamlı

oranda yüksek bulunmuşken, CRP ve (TNF) – α düzeyleri ile kırılgenlik arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (103).

Çalışmamızda inflamasyon belirteçlerinden nötrofil, CRP ve (ESH) değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde kırılgen bireylerde artmış olması kronik inflamasyonun kırılgenliğin etiopatogenezindeki rolünü destekler niteliktedir. Hubbard ve ark yaptığı çalışmadakine benzer şekilde çalışmamızda lökosit düzeyi ile kırılgenlik ilişkisi açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir ($p = 0,765$).

İnflamasyon; musküler ve adipoz dokularda katabolizmayla ilişkili olup kas gücü kaybı, kilo kaybı gibi kırılgenliğin karakteristik parametreleriyle ilişkilendirilmiştir. Yeterli enerji ihtiyacının karşılanmaması, negatif nitrojen dengesi hastada kas gücü kaybına dolayısıyla kırılgenlik oluşumuna katkı sağlar. Bizim çalışmamızda hastalara yapılan antropometrik ölçümlerden baldır, kalça, bel çevresi ve VKİ kırılgen hastalarda anlamlı düzeyde düşük olarak saptanmıştır ($p<0,01$). Benzer şekilde çalışmamızda MNA skorları kırılgen grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,01$). Bu sonuç kırılgen bireylerde yetersiz enerji alımının ve inflamasyonun da etkisiyle daha fazla kilo kaybı görülmesini açıklamaktadır. Castaneda-Gameros ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fazla kilo ve obezite prevalansı yüksek olan 66 yaşlı kadında yetersiz diyet alımı ile kırılgenlik ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada yetersiz beslenmenin kilo kaybından daha güçlü bir kırılgenlik göstergesi olabileceği saptanmıştır. Çalışma sonucunda diyet destek uygulamalarında sağlıklı kiloyu korumak için yeterli besin alımına odaklanılması gerektiği vurgulanmıştır (50).

Çalışmamızda kırılgen yaşlılarda düşük VKİ değerlerinin yanısıra kas gücü kaybının anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görülmektedir. Vakaların el sıkma kuvvetlerine bakıldığında kırılgen bireylerde el sıkma kuvveti anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p<0,001$). Beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılan bir parametre olan albümin değerleri diğer çalışmalara benzer şekilde kırılgenlikte daha düşük düzeyde saptanmıştır ($p <0,001$). Kırılgenlikteki inflamasyona sekonder artan katabolik süreçlerin, kilo ve kas kaybının albümin düzeylerindeki düşüşü açıkladığı düşünülmektedir. Jung ve arkadaşlarının kırılgen bireylerde yaptığı başka bir çalışmada kırılgenlikte serum albümin düzeyleri düşük olarak saptanmış (104). Yine

bir katabolizma ürünü olarak negatif azot dengesinde bir belirteç olan BUN değeri çalışmamızda kırılğan bireylerde daha yüksek olarak bulunmuştur ($p = 0,001$). Çalışmamızda kırılğan bireylerde GFH düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p < 0,01$). Artmış BUN düzeyleri ve BUN'un hasarlayıcı etkisine rağmen çalışmamızda kreatinin değerlerinde her iki grup arasında anlamlı düzeyde fark olmadığı saptanmıştır. Bu durum hastalarda kas kütlesinin azalmış olması ve sarkopeniye eğilim olması durumuyla ilişkilendirildi. Klotho düzeyi ile KBH arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p > 0,05$). Ancak, mevcut çalışmalarda KBH tanılı hastalarda klotho düzeylerinin azalmış olduğu görülmüştür (105). Çalışmamızda anlamlı bir ilişki saptanamaması toplamda alınan hasta sayısının az olması ve ayrıca KBH tanısına sahip az sayıda hasta olması ile açıklanabilir. Bu konuda daha fazla hastayı kapsayan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızda kapsamlı geriatrik değerlendirme içinde yer alan Katz ve Lawton Brody günlük yaşam aktiviteleri, MMSE, MNA ve el dinamometre test skorları kırılğan grupta kırılğan olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (**$p < 0,001$**). Bu durum kırılğanlık kriterleri içerisinde yer alan düşük fiziksel performans ve yetersiz günlük yaşam aktiviteleri bulguları ile uyumludur ve beklendiği gibi kırılğan grupta daha kötüdür. Morley ve arkadaşları tarafından yapılan temel yaşam aktivitelerinde kısıtlılığı olmayan 998 hastayı kapsayan çalışmada başlangıçta frail ve pre-frail olan hastalarda handgrip skoru, yürüme hızı ve enstrümental yaşam aktivitelerinin daha kötü olduğu saptanmıştır. Hastalar 9 sene sonra değerlendirildiğinde başlangıçta dinç olan hastalara nazaran frail hastaların temel yaşam aktivitelerinde daha fazla düşüş gözlemlenmiş (59). Çalışmamızda kırılğan grupta günlük yaşam aktiviteleri skorları daha kötü bulunurken, yürüme hızı ile kırılğanlık arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda MMSE skorunun kırılğan bireylerde daha düşük olması diğer birçok çalışmalarda olduğu gibi kognitif fonksiyonlardaki bozukluk ile kırılğanlığın ilişkili olduğu hipotezini destekler niteliktedir. Yaşlı erişkinlerde fiziksel kırılğanlık yaygındır ve mortalite, disabilite, bilişsel gerileme, hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer hastalığı (AH) gibi çok çeşitli olumsuz sağlık sonuçları ile ilişkilidir. Bunce ve arkadaşları, 896 hastada 12 senelik bir izlem periyodu içerisinde kırılğanlığın sözel

akıcılık ve benzeri kognitif işlemlerde düşük performansla ilişkili olduğunu göstermiştir (106). Buchman ve arkadaşları fiziksel kırılabilirliği olan 791 hastanın toplamda ortalama 6,4 yıl olacak şekilde yıllık klinik izlem sonrası post-mortem otopsi çalışmalarında beyinde AH patolojisinin, makroinfarktların ve nöronal kayıpların olduğunu ve bu durumun kırılabilirliğin progresyon hızıyla ilişkileri olduğunu göstermiştir (107). Gray ve arkadaşlarının yaptıkları başka bir çalışmada ise 1994'den 2010'a kadar başlangıçta demansı olmayan 65 yaş ve üstü 2.619 katılımcı düzenli periyotlarla izlenmiş olup kırılabilirliğin non-Alzheimer demans riskini 2,5 kat artırdığını saptamışlardır (108). Çalışmamızda MMSE skoru ile klotho düzeyi pozitif korelasyon göstermektedir ($p = 0,031$). Literatüre baktığımızda Shardell ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yüksek serum klotho düzeylerinin yüksek MMSE skorları ile ilişkili olduğu saptanmıştır ($p < 0,05$). Yüksek plazma klotho protein düzeylerinin yaşlılarda daha iyi bilişsel fonksiyonlarla ilişkili olduğu ve kognitif fonksiyonlarda anlamlı derecede daha az düşüş ile seyrettiği gösterilmiştir (109). Yine son zamanlarda yapılan bir çalışmada AH olan yaşlılarda, AH olmayanlara göre serebrospinal sıvıdaki klotho protein konsantrasyonları daha düşük saptanmıştır (110). Yapılan başka bir çalışmada ise, yaşlılarda plazma klotho konsantrasyonu düşüklüğü ile vasküler demans riskinin anlamlı oranda arttığı saptanmıştır (111). Klothonun AH ve diğer kognitif azalmalardaki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan fare çalışmaları klotho proteininin sinaptik plastisiteyi artırarak öğrenme ve hafızayı güçlendirdiğini göstermektedir (112). Klotho ve AH ilişkisini araştıran başka bir fare çalışmasında intraserebroventriküler klotho kodlayan lentiviral vektör (LV-KL) enjeksiyonu ile amiloid prekürsör protein / presenilin 1 transgenik farelerinde klotho aşırı ekspresyonu önemli ölçüde uyarılarak, farelerdeki kognitif bozukluğun azaldığı ve beyinde AH benzeri patolojik bulguların gerilediği saptanmıştır. Bu durumun, klothonun fosfatidilinositol-3-kinaz/protein kinaz B/memelide rapamisin hedefi (PI3K/AKT/mTOR) sinyalini inhibe ederek beyin parankimindeki amiloid beta fibrillerinin otofaji aracılı temizlenmesinin aktivasyonu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (113). Bu bulgular, klothonun AH için önleyici ve terapötik potansiyelini vurgulamaktadır. Bu durum yaşlı bireylerde kognitif fonksiyonu değerlendirmede serum klotho düzeyinin bir belirteç olarak kullanılabilmesiyle ilgili ileride yapılacak çalışmalara ışık tutmaktadır.

Literatürdeki verilerle benzer şekilde çalışmamızda kırılabilir hastalardaki GDS skoru kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Woods ve

arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kırılgnlık ile depresif bozuklukların pozitif bir ilişki içinde olduğu gösterilmiştir (24). Lohman ve arkadaşlarının 3,453 katılımcıyı kapsayan başka bir çalışmada ise yine depresyon ile kırılgnlık arasında anlamlı pozitif bir korelasyon saptanmıştır (114), ($p<0,01$).

11 çalışmayı kapsayan, kırılgnlık ile depresyon ilişkisini inceleyen bir derlemede kırılgn yaşlılarda 3,95 kat daha fazla depresyon tanısı olduğu saptanmıştır (115). Son zamanlarda yapılan bir araştırmada, yüksek stresli ve şiddetli depresif belirtiler bildiren kadınlarda düşük stresli olanlara göre dolaşımda daha düşük klotho seviyeleri olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, klotho'nun stres sistemine cevabı düzenlemede ve depresif belirtilere karşı korumada yardımcı olabileceği hipoteziyle uyumludur (116). Ancak bizim çalışmamızda GDS ile klotho düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu konunun daha net aydınlatılabilmesi için daha fazla sayıda hastayı kapsayan çalışmalar gerekmektedir.

Çalışmamızda kırılgn grupta ortalama Hb düzeyi $12,40\pm1,60$ g/dl, kontrol grubunda ise $14,13\pm1,06$ g/dl olarak saptanmış olup, literatürdeki diğer çalışmalarla benzer olarak kırılgn gruptaki hastaların Hb düzeyleri anlamlı düzeyde düşüktür ($p<0,01$). MCV değeri ise kırılgn grupta ortalama $87,80\pm6,37$ fL, kontrol grubunda ise ortalama $86,45\pm4,78$ fL olarak saptanmış olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,602$). Hb düşüklüğüne rağmen MCV düzeylerinde her iki grup arasında anlamlı düzeyde fark yoktu. Vit B12, ferritin ve folat düzeylerinin kırılgn grupta kontrol grubuna göre düşük seyretmemesi ve normositer anemi görülmesi mevcut durumun nutrisyonel parametrelerden değil, kronik hastalık anemisi/inflamasyon ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Kırılgn grupta vit B12 ve folat düzeylerinin düşük seyretmemesi durumunun günümüzde toplumumuzda yaygınlaşan replasman tedavileriyle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Kırılgn yaşlılarda olası vit B12 eksikliği için kırılgn olmayanlara göre daha çok vit B12 düzeyi istenmesi ve replase edilmesi de bu durumla ilişkili olabilir. Literatürü gözden geçirdiğimizde 335 hastayı kapsayan bir başka çalışmada kırılgnlık ile vitamin B12 arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (117). Ancak; bu sonuçların aksine kırılgnlık ve düşük vit B12 düzeyi arasında anlamlı ilişki saptayan çalışmalarda mevcuttur.

Artz ve arkadaşlarının anemi ve kırılgnalık üzerine yapmış olduğu çalışmada da kırılgn hastalarda Hb düzeyi düşük saptanmıştır (33). Son zamanlarda Tavenier ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kırılgn hastalardaki aneminin inflamasyonla ilişkili olduğu gösterilmiş (118). Çalışmamızda hastalardaki Hb düzeyi ile klotho düzeyi arasında anlamlı düzeyde pozitif bir ilişki saptanmış olup, Hb düzeyi arttıkça hastalarda klotho düzeylerinin arttığı görülmüştür ($p = 0,018$). Vadakke ve arkadaşları tarafından farelerde yapılan klotho ve anemi ilişkisini inceleyen bir çalışmada, klotho geninin eksikliğiyle, vitamin D fazlalığı, osteopeni ve vasküler kalsifikasyonlar oluşur. Bu durum neticesinde kemik mikroçevresi ve hücresel bileşenlerinin de değişimiyle hematopoezin önemli ölçüde etkilendiği gösterilmiştir. Kemik iliğinde hematopoetik kök hücre havuzunun boyutunda önemli bir düşüşe neden olarak, in vivo olarak bozulmuş hematopoetik kök hücre toplanmasına yol açtığı saptanmıştır. Çalışmada klotho proteini enjeksiyonu ile Klotho (-/-) farelerde hematopoetik değişikliklerin düzeldiği de gösterilmiştir. Bu gözlemler, klotho için yeni bir rol ortaya koymakta ve yaşlanma ile ilişkili hematopoetik bozuklukların tedavisinde klothoyu hedef alan terapötik stratejilerin geliştirilmesine yönelik yeni görüşler sunmaktadır (119).

Aynı zamanda bu veriler ışığında kronik hastalık/inflamasyon ilişkili anemiyi saptamada klotho düzeylerinin önemini göstermek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda hastaların CRP değeri arttıkça alfa klotho düzeylerinin azaldığı da görülmüştür ($p = 0,022$) Literatüre baktığımızda yapılan çalışmalarda klothonun necrosis factor- κ B aktivasyonunu azaltarak ve TNF- α aracılı adezyon moleküllerinin ekspresyonunu baskılayarak anti inflamatuvar özellik gösterdiği saptanmıştır (120). Kırılgnalık oluşumunda önemli yeri olan inflamasyonun CRP yi artırması ve Hb düzeylerini düşürmesi durumunun serum klotho düzeylerini de anlamlı bir düzeyde etkilemesinin ileride yapılacak çalışmalara fikir vermesi açısından önemli olduğunu söylememiz gerekir.

Çalışmamızda kontrol grubundaki hastaların %9,1'inde KOAH bulunurken, kırılgn gruptaki hastaların %28,9'unda KOAH bulunmakta olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır ($p = 0,018$). Daha önce KOAH ve

kırılgnalık arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara baktığımızda Lahousse ve arkadaşlarının yaptıkları 2142 hastayı kapsayan bir çalışmada KOAH tanılı hastalarda kırılgnalık prevalansının anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmış (121), ($p < 0,001$). Bu durum bize kırılgn hastalardaki KOAH sıklığı ile oluşan mevcut hipoksik durumun doku oksijenizasyonunu azaltarak kas performansını bozabileceği ve kas gszlğ, düşük performans, düşme ve ölüm gibi kırılgnalıkla ilişkili sorunların gelişiminde KOAH varlığının önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda serum kalsiyum düzeylerine bakıldığında kırılgn gruptaki hastaların kalsiyum düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p = 0,022$). Çalışmaya alınan hastalarda dzeltilmif kalsiyum düzeyleri hesaplandığında ise kırılgn grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Benzer şekilde; her iki grup arasında vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Literatüre baktığımızda Cohen ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir derlemede kırılgnalık ve kalsiyum düzeyleri ilişkili olarak saptanmış. Ancak düzeltilmemiş kalsiyum ve albümine bağlı kalsiyum düzeylerinde bu durum zıt olarak saptanmış olup, düzeltilmemiş kalsiyum kırılgnlıkta anlamlı düzeyde düşük saptanırken, albümine bağlı kalsiyum düzeyleri daha yüksek bulunmuş (122). Halfon ve arkadaşlarının hazırladığı bir derlemede ise kırılgn fenotip ile düşük vitamin D düzeyi ilişkilendirilmiştir (123). Hirani ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kırılgnalık prevalansı %10 olan 1659 erkekte düşük D vitamini seviyelerinin kırılgnalıkla ilişkili olduğunu göstermiştir (124). Wilhelm-Leen ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer önemli çalışmada the third National Health and Nutrition Survey (NHANES) araştırmasından gelen veriler kullanılarak kırılgnalık ve düşük D vitamini durumu arasında hem yaşlı erkek hem de kadınlarda düşük vitamin D düzeyinin kırılgnalık oranını 4 kat arttığına dair bir ilişki bulmuştur (125). Bizim alışmamızda her iki grup arasındaki vit D düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamasında ve diğer çalışmalarla farklı sonuçlanmasında toplumsal farklılıklar ve ülkemizde giderek yaygınlaşan vit D replasmanının etkili olabileceği dşnlmştir. Vitamin D'nin kas gücü, kemik sağlığı ve denge sağlamadaki olumlu etkileri bilinmekte ve çoğu otör Vitamin D replasmanını önermektedir. Ancak; vitamin D takviyesinin kırılgnlığın önlenmesi ve tedavisinde klinik yararları net değildir ve yeterince araştırılmamıştır.

Daha önce yapılan birçok çalışmada da olduğu gibi çalışmamızda kırılganlık ile AF arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Kontrol grubundaki hastaların %4,5'inde AF bulunurken, kırılğan gruptaki hastaların %20,0'sinde AF tanısı vardır (**p = 0,027**). Polidoro ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yaş, cinsiyet ve bazı yaygın sistemik hastalıklardan bağımsız bir şekilde AF'nin kırılğanlık riskinde 4,09 kat artışa yol açtığı saptanmıştır (126).

Çalışmamızda Kontrol grubundaki hastaların %9,1'inde KAH bulunurken, kırılğan gruptaki hastaların %35,6'ında KAH bulunmakta olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (**p = 0,003**). Çalışmamızda bir diğer dikkat çeken nokta ise Kontrol grubundaki hastaların %2,3'ünde KKY bulunurken, kırılğan gruptaki hastaların %26,7'sinde KKY bulunmakta olup iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır (**p = 0,001**). Literatüre baktığımızda Korada ve arkadaşlarının 976 erkek hastada yapmış olduğu bir çalışmada HIV ile enfekte olmayan erkeklerde kırılğanlık ve subklinik koroner aterosklerozun anlamlı derecede ilişkili olduğu görülmüştür (127). Literatürde KAH ve kırılğanlık ilişkisi üzerine yapılmış bir başka çalışma ise Xue ve arkadaşları tarafından 171 hastada yapılmış olup, bu hastalarda arteriyel sertliği değerlendirmek için kullanılan cardio-ankle vascular index (CAVI) ile kırılğanlık anlamlı düzeyde ilişkili olarak saptanmıştır (128). CAVI skoru kırılğan grupta daha yüksek saptanmıştır. Afilalo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise KAH ve KKY tanılı hastalarda kırılğanlık prevalansı %50-54 aralığında seyretmektedir (129). Ancak, kırılğanlık mı KAH'na neden oluyor, KAH mı kırılğanlığa yol açıyor bu konuda henüz bir netlik yoktur. Phan ve arkadaşlarının hazırladığı bir derlemede kırılğan bireylerde inflamasyon parametrelerinin anlamlı oranda yüksek bulunduğu, inflamasyonun da koroner arter hastalığının gelişiminde önemli rolü olduğu vurgulanmıştır (130). Son çalışmalar kırılğanlığın, başta kalp yetmezliği olmak üzere kardiyovasküler hastalığın klinik bir prezentasyonu olabileceğini göstermektedir. Kırılğanlık ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkinin net olarak anlaşılmasıyla mortaliteyi ve morbiditeyi geriye döndüren müdahaleler için çalışmalar da hız kazanacaktır.

Alfa klotho proteininin, kardiyovasküler sistemi endotel kaynaklı NO üretimi, vasküler endotel ve düz kas hücrelerinde inflamasyonun önlenmesi gibi yollarla

koruyabileceği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (83). Literatürde düşük Klotho düzeyleri ile aterosklerotik hastalığın ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birisi ise Navarro-González ve arkadaşlarının yapmış olduğu 371 hastayı kapsayan bir çalışma olup, yüksek Klotho düzeyleri olan hastalarda epikardiyal arterlerin maksimum stenoz ve stenoz indeksinin anlamlı olarak düşük olduğu saptanmıştır (131). Ancak; çalışmamızda KAH tanısı varlığı ile serum alfa klotho düzeyi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu durum çalışmadaki hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olabileceğinden daha çok sayıda hastada yapılacak çalışmalar yeni araştırma konularının meydana gelmesini sağlayabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıklarına bakıldığında, çalışmamız kesitsel özellikte ve vaka kontrol grubu olarak düzenlenmiş olup, kırılgenlik ve alfa klotho arasında neden sonuç ilişkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için prospektif gözlemsel kohort çalışmalarına ve daha fazla katılımcı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Kırılgenlik tanısını koymada dünya genelinde altın standart bir ölçek olmayışı, bizim çalışmamızda kullanmış olduğumuz FRAİL ölçeğinde bilişsel fonksiyonları değerlendiren bir parametre olmayışı vaka grubunun belirlenmesinde daha güçlü ölçeklere ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Alfa klotho proteininin ortak kabul görmüş bir plazma düzeyi sınırının olmayışı ve literatürde bu konuya dair yeterli veri bulunmayışı çalışmamızı kısıtlayan bir diğer faktördür. Alfa klotho protein düzeyine etki eden beslenme, komorbiditeler gibi birçok faktörün varlığı da dikkate alınarak yapılacak çalışmalar daha güçlü sonuçlar verecektir.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda geriatrik hasta popülasyonunda kırılgenlik ile alfa klotho protein ilişkisinin araştırması hedeflenmiş olup, ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu konuyu daha doğru değerlendirebilmek için daha fazla hasta sayısına ve mevcut komorbiditelerin klotho düzeylerine etkisini de dikkate alan çalışmalara ihtiyaç vardır. Halen sağlıklı yaşlanmayı teşvik etmenin bir yolu olarak klothoyu artırma stratejilerini belirlemeye yönelik hayvan çalışmaları devam etmektedir ve yaşlı yetişkinlerde potansiyel olarak kırılgenliğin önlenmesinin bir yolu olarak klotho iyileştirilmesi önerilmiştir (132, 133). Güncel çalışmalara bakıldığında daha önce kırılgenlik ile alfa klotho düzeyini inceleyen çok az sayıda çalışma bulunduğu görülmüş olup bu konuyla ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. TÜİK. Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi sonuçları. Secondary Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi sonuçları. 2016, 16 Mart 2017. p. www.tuik.gov.tr.
2. TÜİK. İstatistiklerle Yaşlılar 2016. Türkiye İstatistik Kurumu. Secondary İstatistiklerle Yaşlılar 2016. 2017. <http://www.tuik.gov.tr/PdfGetir.do?id=24644>.
3. WHO. World Report on Aging and Health,. World Health Organisation Library Cataloguing-in-Publication Data. Secondary World Report on Aging and Health,. 2015. ISBN 978 92 4 069479 8 (ePub)
4. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2006;54(6): 991-1001.
5. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. Lancet. 2013;381(9868): 752-62.
6. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Nandi A, Gurnani P, et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. Science. 2005;309(5742): 1829-33.
7. Arking DE, Krebsova A, Macek M, Sr., Macek M, Jr., Arking A, Mian IS, et al. Association of human aging with a functional variant of klotho. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(2): 856-61.
8. Çuhadar SG, Lordoğlu K. DEMOGRAFİK DÖNÜŞÜM SÜRECİNDE TÜRKİYE'DE YAŞLANMA VE SORUNLAR 2016(54): 63-80.
9. Abizanda P, Romero L, Sanchez-Jurado PM, Martinez-Reig M, Alfonso-Silguero SA, Rodriguez-Manas L. Age, frailty, disability, institutionalization, multimorbidity or comorbidity. Which are the main targets in older adults? J Nutr Health Aging. 2014;18(6): 622-7.

10. Gross AL, Xue QL, Bandeen-Roche K, Fried LP, Varadhan R, McAdams-DeMarco MA, et al. Declines and Impairment in Executive Function Predict Onset of Physical Frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(12): 1624-30.
11. Mitnitski AB, Graham JE, Mogilner AJ, Rockwood K. Frailty, fitness and late-life mortality in relation to chronological and biological age. *BMC Geriatr*. 2002;2: 1.
12. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3): M146-56.
13. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4): 681-7.
14. Rolland Y, Benetos A, Gentric A, Ankri J, Blanchard F, Bonnefoy M, et al. [Frailty in older population: a brief position paper from the French society of geriatrics and gerontology]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2011;9(4): 387-90.
15. Bauer JM, Sieber CC. Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view. *Exp Gerontol*. 2008;43(7): 674-8.
16. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med*. 1994;330(25): 1769-75.
17. Kojima G, Liljas AEM, Iliffe S. Frailty syndrome: implications and challenges for health care policy. *Risk Manag Healthc Policy*. 2019;12: 23-30.
18. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(8): 1487-92.
19. Eyigor S, Kutsal YG, Duran E, Huner B, Paker N, Durmus B, et al. Frailty prevalence and related factors in the older adult-FrailTURK Project. *Age (Dordr)*. 2015;37(3): 9791.

20. Bandeen-Roche K, Seplaki CL, Huang J, Buta B, Kalyani RR, Varadhan R, et al. Frailty in Older Adults: A Nationally Representative Profile in the United States. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(11): 1427-34.
21. Cawthon PM, Marshall LM, Michael Y, Dam TT, Ensrud KE, Barrett-Connor E, et al. Frailty in older men: prevalence, progression, and relationship with mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(8): 1216-23.
22. Moreira VG, Lourenco RA. Prevalence and factors associated with frailty in an older population from the city of Rio de Janeiro, Brazil: the FIBRA-RJ Study. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(7): 979-85.
23. Mello Ade C, Engstrom EM, Alves LC. Health-related and socio-demographic factors associated with frailty in the elderly: a systematic literature review. *Cad Saude Publica*. 2014;30(6): 1143-68.
24. Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(8): 1321-30.
25. Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging*. 2014;9: 433-41.
26. Sahin E, Depinho RA. Linking functional decline of telomeres, mitochondria and stem cells during ageing. *Nature*. 2010;464(7288): 520-8.
27. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med*. 2000;51: 245-70.
28. Hubbard RE, O'Mahony MS, Savva GM, Calver BL, Woodhouse KW. Inflammation and frailty measures in older people. *J Cell Mol Med*. 2009;13(9b): 3103-9.
29. Qu T, Yang H, Walston JD, Fedarko NS, Leng SX. Upregulated monocytic expression of CXC chemokine ligand 10 (CXCL-10) and its relationship with serum interleukin-6 levels in the syndrome of frailty. *Cytokine*. 2009;46(3): 319-24.

30. Haddad F, Zaldivar F, Cooper DM, Adams GR. IL-6-induced skeletal muscle atrophy. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(3): 911-7.
31. Elosua R, Bartali B, Ordoas JM, Corsi AM, Lauretani F, Ferrucci L. Association between physical activity, physical performance, and inflammatory biomarkers in an elderly population: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(6): 760-7.
32. Leng S, Chaves P, Koenig K, Walston J. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(7): 1268-71.
33. Artz AS. Anemia and the frail elderly. *Semin Hematol*. 2008;45(4): 261-6.
34. Maggio M, Cappola AR, Ceda GP, Basaria S, Chia CW, Valenti G, et al. The hormonal pathway to frailty in older men. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(11 Suppl Proceedings): 15-9.
35. Schmidt M, Naumann H, Weidler C, Schellenberg M, Anders S, Straub RH. Inflammation and sex hormone metabolism. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1069: 236-46.
36. Leng SX, Cappola AR, Andersen RE, Blackman MR, Koenig K, Blair M, et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin Exp Res*. 2004;16(2): 153-7.
37. Attaix D, Mosoni L, Dardevet D, Combaret L, Mirand PP, Grizard J. Altered responses in skeletal muscle protein turnover during aging in anabolic and catabolic periods. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(10): 1962-73.
38. Varadhan R, Walston J, Cappola AR, Carlson MC, Wand GS, Fried LP. Higher levels and blunted diurnal variation of cortisol in frail older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(2): 190-5.
39. Artaza-Artabe I, Saez-Lopez P, Sanchez-Hernandez N, Fernandez-Gutierrez N, Malafarina V. The relationship between nutrition and frailty: Effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly. A systematic review. *Maturitas*. 2016;93: 89-99.

40. Ensrud KE, Ewing SK, Fredman L, Hochberg MC, Cauley JA, Hillier TA, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12): 5266-73.
41. Metter EJ, Conwit R, Tobin J, Fozard JL. Age-associated loss of power and strength in the upper extremities in women and men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1997;52(5): B267-76.
42. Morley JE, von Haehling S, Anker SD, Vellas B. From sarcopenia to frailty: a road less traveled. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2014;5(1): 5-8.
43. Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature.* 2010;464(7288): 529-35.
44. Streit WJ. Microglial senescence: does the brain's immune system have an expiration date? *Trends Neurosci.* 2006;29(9): 506-10.
45. Yankner BA, Lu T, Loerch P. The aging brain. *Annu Rev Pathol.* 2008;3: 41-66.
46. Boyle PA, Buchman AS, Wilson RS, Leurgans SE, Bennett DA. Physical frailty is associated with incident mild cognitive impairment in community-based older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(2): 248-55.
47. Popov N, Gil J. Epigenetic regulation of the INK4b-ARF-INK4a locus: in sickness and in health. *Epigenetics.* 2010;5(8): 685-90.
48. Moore AZ, Biggs ML, Matteini A, O'Connor A, McGuire S, Beamer BA, et al. Polymorphisms in the mitochondrial DNA control region and frailty in older adults. *PLoS One.* 2010;5(6): e11069.
49. Bartali B, Frongillo EA, Bandinelli S, Lauretani F, Semba RD, Fried LP, et al. Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(6): 589-93.
50. Castaneda-Gameros D, Redwood S, Thompson JL. Low Nutrient Intake and Frailty Among Overweight and Obese Migrant Women From Ethnically Diverse Backgrounds Ages 60 Years and Older: A Mixed-Methods Study. *J Nutr Educ Behav.* 2017;49(1): 3-10.e1.

51. Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R, Zhou J, Fried LP. Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63(9): 984-90.
52. Fried LP. Frailty and failure to thrive. *Principle of geriatric medicine & gerontology*. 2003.
53. Romero-Ortuno R, Wallis S, Biram R, Keevil V. Clinical frailty adds to acute illness severity in predicting mortality in hospitalized older adults: An observational study. *Eur J Intern Med*. 2016;35: 24-34.
54. Pritchard JM, Kennedy CC, Karampatos S, Ioannidis G, Misiaszek B, Marr S, et al. Measuring frailty in clinical practice: a comparison of physical frailty assessment methods in a geriatric out-patient clinic. *BMC Geriatr*. 2017;17(1): 264.
55. Bouillon K, Kivimaki M, Hamer M, Sabia S, Fransson EI, Singh-Manoux A, et al. Measures of frailty in population-based studies: an overview. *BMC Geriatr*. 2013;13: 64.
56. Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, Le Goff M, Raoux N, Ritchie K, et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(3): 453-61.
57. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *Eur J Intern Med*. 2016;31: 3-10.
58. de Vries NM, Staal JB, van Ravensberg CD, Hobbelen JS, Olde Rikkert MG, Nijhuis-van der Sanden MW. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2011;10(1): 104-14.
59. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging*. 2012;16(7): 601-8.

60. Gardiner PA, Mishra GD, Dobson AJ. Validity and responsiveness of the FRAIL scale in a longitudinal cohort study of older Australian women. *J Am Med Dir Assoc*. 2015;16(9): 781-3.
61. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006;35(5): 526-9.
62. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj*. 2005;173(5): 489-95.
63. Ensrud KE, Ewing SK, Taylor BC, Fink HA, Cawthon PM, Stone KL, et al. Comparison of 2 frailty indexes for prediction of falls, disability, fractures, and death in older women. *Arch Intern Med*. 2008;168(4): 382-9.
64. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, Langhorne P, Burke O, Harwood RH, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9: Cd006211.
65. Beswick AD, Rees K, Dieppe P, Ayis S, Gooberman-Hill R, Horwood J, et al. Complex interventions to improve physical function and maintain independent living in elderly people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9614): 725-35.
66. Apostolo J, Cooke R, Bobrowicz-Campos E, Santana S, Marcucci M, Cano A, et al. Effectiveness of interventions to prevent pre-frailty and frailty progression in older adults: a systematic review. *JBIC Database System Rev Implement Rep*. 2018;16(1): 140-232.
67. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3): Cd002759.
68. Arai H, Satake S, Kozaki K. Cognitive Frailty in Geriatrics. *Clin Geriatr Med*. 2018;34(4): 667-75.
69. Morley JE. Frailty: diagnosis and management. *J Nutr Health Aging*. 2011;15(8): 667-70.

70. Basaria S, Coviello AD, Travison TG, Storer TW, Farwell WR, Jette AM, et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363(2): 109-22.
71. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997;390(6655): 45-51.
72. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol*. 2013;75: 503-33.
73. Li SA, Watanabe M, Yamada H, Nagai A, Kinuta M, Takei K. Immunohistochemical localization of Klotho protein in brain, kidney, and reproductive organs of mice. *Cell Struct Funct*. 2004;29(4): 91-9.
74. Imura A, Iwano A, Tohyama O, Tsuji Y, Nozaki K, Hashimoto N, et al. Secreted Klotho protein in sera and CSF: implication for post-translational cleavage in release of Klotho protein from cell membrane. *FEBS Lett*. 2004;565(1-3): 143-7.
75. Kuro-o M. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. *Biol Chem*. 2008;389(3): 233-41.
76. Yamamoto M, Clark JD, Pastor JV, Gurnani P, Nandi A, Kurosu H, et al. Regulation of oxidative stress by the anti-aging hormone klotho. *J Biol Chem*. 2005;280(45): 38029-34.
77. Gkentzi D, Efthymiadou A, Kritikou D, Chrysis D. Fibroblast growth factor 23 and Klotho serum levels in healthy children. *Bone*. 2014;66: 8-14.
78. Imura A, Tsuji Y, Murata M, Maeda R, Kubota K, Iwano A, et al. alpha-Klotho as a regulator of calcium homeostasis. *Science*. 2007;316(5831): 1615-8.
79. Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev*. 2012;92(1): 131-55.
80. John GB, Cheng CY, Kuro-o M. Role of Klotho in aging, phosphate metabolism, and CKD. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(1): 127-34.

81. Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem.* 2006;281(10): 6120-3.
82. Tohyama O, Imura A, Iwano A, Freund JN, Henrissat B, Fujimori T, et al. Klotho is a novel beta-glucuronidase capable of hydrolyzing steroid beta-glucuronides. *J Biol Chem.* 2004;279(11): 9777-84.
83. Nagai R, Saito Y, Ohyama Y, Aizawa H, Suga T, Nakamura T, et al. Endothelial dysfunction in the klotho mouse and downregulation of klotho gene expression in various animal models of vascular and metabolic diseases. *Cell Mol Life Sci.* 2000;57(5): 738-46.
84. Ikushima M, Rakugi H, Ishikawa K, Maekawa Y, Yamamoto K, Ohta J, et al. Anti-apoptotic and anti-senescence effects of Klotho on vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;339(3): 827-32.
85. Yang J, Matsukawa N, Rakugi H, Imai M, Kida I, Nagai M, et al. Upregulation of cAMP is a new functional signal pathway of Klotho in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;301(2): 424-9.
86. Liu H, Fergusson MM, Castilho RM, Liu J, Cao L, Chen J, et al. Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging. *Science.* 2007;317(5839): 803-6.
87. Arking DE, Becker DM, Yanek LR, Fallin D, Judge DP, Moy TF, et al. KLOTHO allele status and the risk of early-onset occult coronary artery disease. *Am J Hum Genet.* 2003;72(5): 1154-61.
88. Yamada Y, Ando F, Niino N, Shimokata H. Association of polymorphisms of the androgen receptor and klotho genes with bone mineral density in Japanese women. *J Mol Med (Berl).* 2005;83(1): 50-7.
89. Arking DE, Atzmon G, Arking A, Barzilai N, Dietz HC. Association between a functional variant of the KLOTHO gene and high-density lipoprotein cholesterol, blood pressure, stroke, and longevity. *Circ Res.* 2005;96(4): 412-8.

90. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. *Jama*. 1963;185: 914-9.
91. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living¹. *The Gerontologist*. 1969;9(3_Part_1): 179-86.
92. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3): 189-98.
93. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*. 1982;17(1): 37-49.
94. Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini Nutritional Assessment. *Clin Geriatr Med*. 2002;18(4): 737-57.
95. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyere O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1): 16-31.
96. Muradi H, Begum BA. Yaşlılarda kırılabilirliği ölçmeye yönelik FRAİL ölçeğinin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması. 2017.
97. Wolf I, Stein D, Shahmoon S, Ziv SI, Hemi R, Kanety H, et al. Alteration in serum klotho levels in anorexia nervosa patients. *Clin Nutr*. 2016;35(4): 958-62.
98. Shardell M, Semba RD, Kalyani RR, Bandinelli S, Prather AA, Chia CW, et al. Plasma Klotho and Frailty in Older Adults: Findings From the InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(7): 1052-7.
99. Zhang Q, Guo H, Gu H, Zhao X. Gender-associated factors for frailty and their impact on hospitalization and mortality among community-dwelling older adults: a cross-sectional population-based study. *PeerJ*. 2018;6: e4326.

100. Tavares D, Danielle Nader I, Mapelli de Paiva M, Dias F, Sousa Pegorari M. Association of socioeconomic and clinical variables with the state of frailty among older inpatients. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 2015;23: 1121-9.
101. Diaz de león gonzalez E, Gutiérrez-Hermosillo H, Avilio Martinez Beltran J, Humberto Medina Chavez J, Palacios Corona R, Patricia Salinas Garza D, et al. Validation of the FRAIL scale in Mexican elderly: results from the Mexican Health and Aging Study. *Aging Clinical and Experimental Research*. 2015;28.
102. Poli S, Pandolfini V. Social Factors & Elderly Frailty - An Application of the Frail Scale in Italy. *Bulletin of Sociological Methodology/Bulletin de Méthodologie Sociologique*. 2016;131(1): 92-100.
103. Lai HY, Chang HT, Lee YL, Hwang SJ. Association between inflammatory markers and frailty in institutionalized older men. *Maturitas*. 2014;79(3): 329-33.
104. Jung HW, Yoo HJ, Park SY, Kim SW, Choi JY, Yoon SJ, et al. The Korean version of the FRAIL scale: clinical feasibility and validity of assessing the frailty status of Korean elderly. *Korean J Intern Med*. 2016;31(3): 594-600.
105. Lee EY, Kim SS, Lee JS, Kim IJ, Song SH, Cha SK, et al. Soluble alpha-klotho as a novel biomarker in the early stage of nephropathy in patients with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2014;9(8): e102984.
106. Bunce D, Batterham PJ, Mackinnon AJ. Long-term Associations Between Physical Frailty and Performance in Specific Cognitive Domains. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2018.
107. Buchman AS, Yu L, Wilson RS, Schneider JA, Bennett DA. Association of brain pathology with the progression of frailty in older adults. *Neurology*. 2013;80(22): 2055-61.
108. Gray SL, Anderson ML, Hubbard RA, LaCroix A, Crane PK, McCormick W, et al. Frailty and incident dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013;68(9): 1083-90.

109. Shardell M, Semba RD, Rosano C, Kalyani RR, Bandinelli S, Chia CW, et al. Plasma Klotho and Cognitive Decline in Older Adults: Findings From the InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(5): 677-82.
110. Semba RD, Moghekar AR, Hu J, Sun K, Turner R, Ferrucci L, et al. Klotho in the cerebrospinal fluid of adults with and without Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*. 2014;558: 37-40.
111. Brombo G, Bonetti F, Ortolani B, Morieri ML, Bosi C, Passaro A, et al. Lower Plasma Klotho Concentrations Are Associated with Vascular Dementia but Not Late-Onset Alzheimer's Disease. *Gerontology*. 2018;64(5): 414-21.
112. Dubal DB, Yokoyama JS, Zhu L, Broestl L, Worden K, Wang D, et al. Life extension factor klotho enhances cognition. *Cell reports*. 2014;7(4): 1065-76.
113. Zeng CY, Yang TT, Zhou HJ, Zhao Y, Kuang X, Duan W, et al. Lentiviral vector-mediated overexpression of Klotho in the brain improves Alzheimer's disease-like pathology and cognitive deficits in mice. *Neurobiol Aging*. 2019;78: 18-28.
114. Lohman M, Dumenci L, Mezuk B. Depression and Frailty in Late Life: Evidence for a Common Vulnerability. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2016;71(4): 630-40.
115. Soysal P, Veronese N, Thompson T, Kahl KG, Fernandes BS, Prina AM, et al. Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2017;36: 78-87.
116. Prather A, Epel E, Arenander J, Broestl L, Garay B, Wang D, et al. Longevity factor klotho and chronic psychological stress. *Translational psychiatry*. 2015;5(6): e585.
117. Dokuzlar z, Soysal Pn, I "k AT. Association between serum vitamin B12 level and frailty in older adults. *North Clin Istanb*. 2017;4(1): 22-8.
118. Tavenier J, Leng SX. Inflammatory Pathways to Anemia in the Frail Elderly. *Clin Geriatr Med*. 2019;35(3): 339-48.

119. Vadakke Madathil S, Coe LM, Casu C, Sitara D. Klotho deficiency disrupts hematopoietic stem cell development and erythropoiesis. *Am J Pathol.* 2014;184(3): 827-41.
120. Maekawa Y, Ishikawa K, Yasuda O, Oguro R, Hanasaki H, Kida I, et al. Klotho suppresses TNF- α -induced expression of adhesion molecules in the endothelium and attenuates NF- κ B activation. *Endocrine.* 2009;35(3): 341-6.
121. Lahousse L, Ziere G, Verlinden VJ, Zillikens MC, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, et al. Risk of Frailty in Elderly With COPD: A Population-Based Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2016;71(5): 689-95.
122. Cohen AA, Legault V, Fuellen G, Fulop T, Fried LP, Ferrucci L. The risks of biomarker-based epidemiology: Associations of circulating calcium levels with age, mortality, and frailty vary substantially across populations. *Exp Gerontol.* 2018;107: 11-7.
123. Halfon M, Phan O, Teta D. Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. *Biomed Res Int.* 2015;2015: 953241.
124. Hirani V, Cumming RG, Naganathan V, Blyth F, Le Couteur DG, Handelsman DJ, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and multiple health conditions, physical performance measures, disability, and all-cause mortality: the Concord Health and Ageing in Men Project. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(3): 417-25.
125. Wilhelm-Leen E, Hall Y, Deboer I, Chertow G. Vitamin D deficiency and frailty in older Americans. *Journal of internal medicine.* 2010;268(2): 171-80.
126. Polidoro A, Stefanelli F, Ciacciarelli M, Pacelli A, Di Sanzo D, Alessandri C. Frailty in patients affected by atrial fibrillation. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;57(3): 325-7.
127. Korada SKC, Zhao D, Tibuakuu M, Brown TT, Jacobson LP, Guallar E, et al. Frailty and subclinical coronary atherosclerosis: The Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Atherosclerosis.* 2017;266: 240-7.

128. Xue Q, Qin MZ, Jia J, Liu JP, Wang Y. Association between frailty and the cardio-ankle vascular index. *Clin Interv Aging*. 2019;14: 735-42.
129. Afilalo J, Karunananthan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2009;103(11): 1616-21.
130. Phan HM, Alpert JS, Fain M. Frailty, inflammation, and cardiovascular disease: evidence of a connection. *Am J Geriatr Cardiol*. 2008;17(2): 101-7.
131. Navarro-Gonzalez JF, Donate-Correa J, Muros de Fuentes M, Perez-Hernandez H, Martinez-Sanz R, Mora-Fernandez C. Reduced Klotho is associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Heart*. 2014;100(1): 34-40.
132. Angulo J, El Assar M, Rodriguez-Manas L. Frailty and sarcopenia as the basis for the phenotypic manifestation of chronic diseases in older adults. *Molecular aspects of medicine*. 2016;50: 1-32.
133. King GD, Chen C, Huang MM, Zeldich E, Brazee PL, Schuman ER, et al. Identification of novel small molecules that elevate Klotho expression. *Biochemical Journal*. 2012;441(1): 453-61.

7. EKLER

Ek-1. FRAİL Ölçeği

Fatigue: "How much of the time during the past 4 weeks did you feel tired?" 1 = All of the time, 2 = Most of the time, 3 = Some of the time, 4 = A little of the time, 5 = None of the time. Responses of "1" or "2" are scored as 1 and all others as 0. Baseline prevalence = 20.1%.

Resistance: "By yourself and not using aids, do you have any difficulty walking up 10 steps without resting?" 1 = Yes, 0 = No. Baseline prevalence = 25.5%.

Ambulation: "By yourself and not using aids, do you have any difficulty walking several hundred yards?" 1 = Yes, 0 = No. Baseline prevalence = 27.7%.

Illness: For 11 illnesses, participants are asked, "Did a doctor ever tell you that you have [illness]?" 1 = Yes, 0 = No. The total illnesses (0–11) are recoded as 0–4 = 0 and 5–11 = 1. The illnesses include hypertension, diabetes, cancer (other than a minor skin cancer), chronic lung disease, heart attack, congestive heart failure, angina, asthma, arthritis, stroke, and kidney disease. Baseline prevalence = 2.1%.

Loss of weight: "How much do you weigh with your clothes on but without shoes? [current weight]" "One year ago in (MO, YR), how much did you weigh without your shoes and with your clothes on? [weight 1 year ago]" Percent weight change is computed as: $[(\text{weight 1 year ago} - \text{current weight}) / \text{weight 1 year ago}] * 100$. Percent change > 5 (representing a 5% loss of weight) is scored as 1 and < 5 as 0. Baseline prevalence = 21.0%.

Ek-2. Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği

Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği

Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (ADL)

Hastanın Adı Soyadı: _____

Tarih: ____/____/____

Etkinlikler	Puan	Bağımsız (1 Puan)	Bağımlı (0 Puan)
Banyo yapma	_____	Kendi başına yıkanabiliyor veya vücudunun küçük bir parçasının yıkanması için yardım alıyor.	Kendi başına yıkanamıyor veya vücudunun büyük bir kısmının yıkanmasında başkasına ihtiyaç duyuyor
Giyinme	_____	Dolaptan kendi başına kıyafetlerini çıkarıp giyinebilir (Ayakkabısını bağlarken yardım alabilir).	Giyinirken yardım alıyor veya tamamen başkası tarafından giydiriliyor.
Tuvalet yapma	_____	Tuvalete gitme, tuvaletini yapma, temizlenme, üzerini tekrar giyme gibi aktiviteleri kendi başına yapabiliyor.	Tuvalete giderken yardım alıyor, tek başına temizlenme vb. aktiviteleri yapamıyor ya da lazımlık (sürgü) veya lazımlıklı iskemle kullanıyor.
Transfer	_____	Yataktan kanepeye veya tersi etkinliği tek başına veya baston vb. cihaz ile yapabiliyor.	Yataktan sandalyeye geçerken kısmi veya tam olarak bir başkasının yardımına ihtiyaç duyuyor.
Kontinans	_____	Defekasyon ve mesane üzerine tam kontrolü mevcut.	Kısmi veya tam mesane veya bağırsak inkontinansı mevcut
Beslenme	_____	Yemeği tabaktan ağızına kendisi götürebiliyor (Yemeği başkası hazırlayabilir).	Bir başkası tarafından yediriliyor veya parenteral beslenmeye muhtaç

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

Toplam Puan: _____ (6 puan: hasta bağımsız / 0 puan: hasta tam bağımlı)

Ek-3. Lawton Brody Enstrumental Günlük Yaşam Aktiviteleri Skalası

LAWTON BRODY ENSTRUMENTAL GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ SKALASI	PUAN
TELEFONU KULLANABİLME Telefonu rahatlıkla kullanabilir Birkaç iyi bilinen numarayı çevirebilir Telefona cevap verir ancak arayamaz Telefonu hiç kullanamaz	 1 1 1 0
ALİŞVERİŞ Tüm alışverişini bağımsız olarak kendisi yapar Küçük alışverişlerini de kendisi yapar Tüm alışverişlerinde yardıma ihtiyaç duyar Alışveriş yapamaz	 1 0 0 0
YEMEK HAZIRLAMA Yeteri kadar yemeği planlar, hazırlar ve servis edebilir Kullanılacak malzeme sağlanırsa yeteri kadar yemek hazırlayabilir Hazır yemeği ısıtır ve sunar veya yemek hazırlar ancak yeterli diyeti sağlayamaz Yemeklerin hazırlanması ve servis edilmesine ihtiyacı vardır	 1 0 0 0
EV TEMİZLİĞİ Yalnız başına veya nadir destekle evin üstesinden gelir Bulaşık yıkama, yatak yapma gibi günlük hafif işleri yapabilir Günlük hafif işleri yapar ancak yeterli temizliği sağlayamaz Tüm ev idame işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir Hiçbir ev temizliği işine katılamaz	 1 1 1 1 0
ÇAMAŞIR Kişisel çamaşırlarını tamamen kendisi yıkar Çorap, mendil, gibi küçük malzemeleri yıkayabilir Tüm çamaşır işi başkaları tarafından halledilmek zorundadır	 1 1 0
YOLCULUK Toplu taşıma araçlarından bağımsız olarak faydalanır veya kendi arabasını kullanır Taksiye biner, toplu taşıma araçlarını kullanamaz Başkalarının yardımı ile toplu taşıma araçlarından faydalanabilir Yolculuğu başkalarının yardımı ile taksi veya otomobile sınırlıdır Yolculuk yapamaz	 1 1 1 0 0
İLAÇLARINI KULLANABİLME SORUMLULUĞU İlaçlarını zamanında ve belirtilen dozlarda alabilir İlaçları önceden farklı dozlarda hazırlanırsa düzenli kullanabilir İlaçlarını kendi başına düzenli kullanamaz	 1 0 0
MALİ İŞLER Bağımsız olarak tüm mali işlerinin üstesinden gelir Günlük mali işlerini halleder ancak büyük mali işlerde ve banka işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir Mali işlerini takip edemez	 1 1 0
TOPLAM PUAN	/17

Ek-4. Standardize Mini Mental Test

Yaş:

Eğitim (yıl):

Meslek:

Aktif El:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz?

Hangi mevsimdeyiz?

Hangi aydayız?

Bugün ayın kaç?

Hangi gündeysiniz?

Hangi ülkede yaşıyoruz?

Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?

Şu an bulunduğunuz semt neresidir?

Şu an bulunduğunuz bina neresidir?

Şu an bu binada kaçınca kattasınız?

KAYIT HAFİZASI (Toplam puan 3)

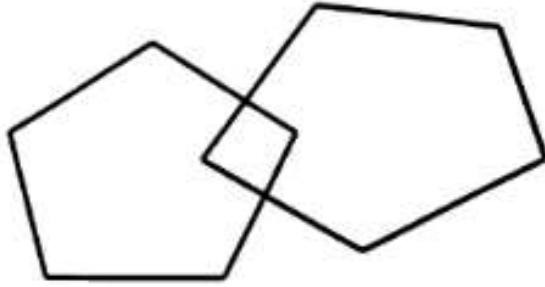
Size birazdan söyleyeceğim üç ismi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan
DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

100'den geriye doğru 7 çıkartarak gidin. Dur deyinceye kadar devam edin. Her doğru işlem 1 puan. (100, 93, 86, 79, 72, 65)

HATIRLAMA (Toplam puan 3) Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınız söyleyin. (Masa, Bayrak, Elbise)

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut)
- b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan
- c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan
- d) Şimdi size bir cümle vereceğim. Okuyun ve yazıda söylenen şeyi yapın. (1 puan)
"GÖZLERİNİZİ KAPATIN"
- e) Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)
- f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (1 puan)



Toplam puan: /30

Ek-5. Eğitimsizler İçin Standardize Mini Mental Test

Yaş:

Eğitim (yıl):

Meslek:

Aktif El:

YÖNELİM (Toplam puan 10)

Hangi yıl içindeyiz?

Hangi mevsimdeyiz?

Hangi aydayız?

Hangi gündeiz?

Şu anda sabah mı, öğle mi, akşam mı?

Hangi ülkede yaşıyoruz?

Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?

Şu an bulunduğunuz semt neresidir?

Şu an bulunduğunuz bina neresidir?

Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız?

KAYIT HAFIZASI (Toplam puan 3)

Size birazdan söyleyeceğim üç kelimeyi dikkatlice dinleyip ben bitirdikten sonra tekrarlayın (Masa, Bayrak, Elbise) (20 sn süre tanınır) Her doğru isim 1 puan

DİKKAT ve HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

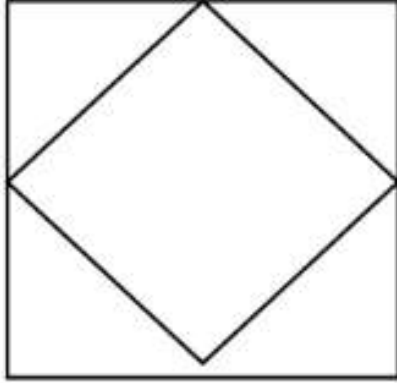
DİKKAT VE HESAP YAPMA (Toplam puan 5)

Haftanın günlerini geriye doğru sayar mısınız? (Örneğin PAZAR'dan önce CUMARTESİ gelir, ondan önce ne gelir?) (Deneğin toplamda 5 günü sırasıyla doğru sayması gerekir, her doğru gün için 1 puan verilir)

HATIRLAMA (Toplam puan 3) Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri hatırlıyor musunuz? Hatırladıklarınız söyleyin. (Masa, Bayrak, Elbise)

LİSAN (Toplam puan 9)

- a) Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 2 puan (20 sn tut)
- b) Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 sn tut) 1 puan
- c) Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kağıdı sağ/sol elinizle alın, iki elinizle ikiye katlayın ve yere bırakın lütfen" Toplam puan 3, süre 30 sn, her bir doğru işlem 1 puan
- d) Şimdi yüzüme bakın ve yaptığının aynısını yapın (Gözlerinizi kapatın)(1 puan)
- e) Şimdi evinizle ilgili bir şey söyleyin (30 sn tut) (1 puan)
- f) Size göstereceğim şeklin aynısını çizin. (1 puan)



Toplam puan: /30

Ek-6. Geriatrik Depresyon Ölçeği Kısa Form

Geriatric Depression Scale Short Form (GDS-SF)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

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

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

0-4: Depresyon yok

5-8: Hafif depresyon

9-11: Orta düzey depresyon

12-15: Şiddetli depresyon

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

Toplam Puan (0-15): _____

Ek-7. Mini-Nütrisyonel Değerlendirme Testi

Aşağıdaki soruları kutulara uygun rakamları yazarak yanıtlayın. Yazdığınız rakamları toplayın. Eğer Tarama puanı 11 veya altında ise Malnutrisyon Gösterge Puanı'nı elde etmek için değerlendirilmeye devam edin.

TARAMA	
A Son üç ayda iştahsızlığa, sindirim sorunlarına, çığneme veya yutma zorluklarına bağlı olarak besin alımında bir azalma oldu mu?	☐
0 = besin alımında şiddetli düşüş 1 = besin alımında orta derece düşüş 2 = besin alımında düşüş yok	
B Son üç ay içindeki kilo kaybı durumu	☐
0 = 3 kg'dan fazla kilo kaybı 1 = Bilinmiyor 2 = 1-3 kg arasında kilo kaybı 3 = Kilo kaybı yok	
C Hareketlilik	☐
0 = Yatak veya sandalyeye bağımlı 1 = Yataktan, sandalyeden kalkabiliyor ama evden dışarıya çıkamıyor 2 = Evden dışarı çıkabiliyor	
D Son üç ayda psikolojik stres veya akut hastalık şikayeti oldu mu?	☐
0 = Evet 2 = Hayır	
E Nöropsikolojik problemler	☐
0 = Ciddi bunama veya depresyon 1 = Hafif düzeyde bunama 2 = Hiçbir psikolojik problem yok	
F Vücut Kitle İndeksi (VKİ) = (Vücut ağırlığı-kg) / (Boy'un metre) ²	☐
0 = VKİ 19'dan az (19 dahil değil) 1 = VKİ 19'la 21 arası (21 dahil değil) 2 = VKİ 21'le 23 arası (23 dahil değil) 3 = VKİ 23 ve üzeri	
Tarama puanı (tamamı en çok 14 puan)	☐
12-14 puan: Normal nütrisyonel durum 8-11 puan: Malnutrisyon riski altında 0-7 puan: Malnutrisyonlu	
Daha kapsamlı bir değerlendirme için G-R sorularını cevaplayınız.	
Değerlendirme	
G Bağımsız yaşıyor (bakımevinde veya hastanede değil)	☐
1 = Evet 0 = Hayır	
H Günde 3 adetten fazla reçeteli ilaç alma	☐
0 = Evet 1 = Hayır	
I Bası yarası veya deri ülseri var	☐
0 = Evet 1 = Hayır	
J Hasta günde kaç öğün tam yemek yiyor?	☐
0 = 1 öğün 1 = 2 öğün 2 = 3 öğün	
K Protein alımı için seçilen besinler	☐
• Günde en az bir porsiyon süt ürünü (süt, peynir, yoğurt) tüketiyor	Evet ☐ Hayır ☐
• Haftada iki veya daha fazla porsiyon kuru baklagil veya yumurta tüketiyor	Evet ☐ Hayır ☐
• Her gün et, balık veya beyaz et tüketiyor	Evet ☐ Hayır ☐
0.0 = Eğer evet sayısı 0 veya 1 ise 0.5 = Eğer evet sayısı 2 ise 1.0 = Eğer evet sayısı 3 ise	☐
L Her gün iki veya daha fazla porsiyon meyve veya sebze tüketiyor	☐
0 = Hayır 1 = Evet	
M Her gün kaç bardak sıvı (su, meyve suyu, kahve, çay, süt, vb.) tüketiyor?	☐
0.0 = 3 bardaktan az 0.5 = 3-5 bardak 1.0 = 5 bardaktan fazla	☐
N Yemek yeme şekli nasıl?	☐
0 = Yardımsız yemek yiyemiyor 1 = Güçle kendi kendine yemek yiyebiliyor ama zorlanıyor 2 = Sorunsuz bir biçimde kendi kendine yiyor	
O Beslenme durumu ile ilgili düşüncesi	☐
0 = Kötü beslendiğini düşünüyor 1 = Kararsız 2 = Kendisini hiçbir beslenme sorunu olmayan bir kişi olarak görüyor	
P Aynı yaşta kişilerle karşılaştırıldığında, sağlık durumunu nasıl değerlendiriyor?	☐
0.0 = İyi değil 0.5 = Bilmiyor 1.0 = İyi 2.0 = Çok iyi	☐
Q Kol çevresi (cm)	☐
0.0 = 21'den az 0.5 = 21-22 1.0 = 22 veya daha fazla	☐
R Baldır çevresi (cm)	☐
0 = 31'den az 1 = 31 veya daha fazla	
Değerlendirme (en fazla 16 puan)	☐
Tarama puanı	☐
Toplam değerlendirme (en fazla 30 puan)	☐

Ref. Veloso B, Vilares H, Avelino S, et al. Overview of MNA® - Its History and Challenges. J Nutr Health Aging. 2016; 10: 456-465.
Rubenstein LZ, Harner JQ, Sakta A, Gulgoz Y, Veloso B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J Gerontol. 2001; 56A: M366-377.
Gulgoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®): Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging. 2016; 10: 466-487.
© Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland. Trademark Owners
© Nestlé, 1994. Revision 2008. NS7200 1299 10M
Daha fazla bilgi için: www.mna-elderly.com

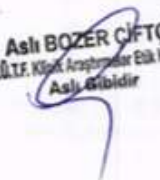
Malnutrisyon Gösterge Puanı

24 to 30 puan	☐	Normal nütrisyonel durum
17 to 23.5 puan	☐	Malnutrisyon riski altında
17 puandan aşağı	☐	Malnutrisyonlu

Ek-8. FRAIL Kırılabilirlik Ölçeği (Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği olan formatı)

	1 PUAN	0 PUAN
Yorgunluk: ‘‘Son 4 haftanın ne kadarında kendinizi yorgun hissettiniz?’’ 1 = Her zaman 2 = Çoğu zaman 3 = Bazı zamanlarda 4 = Çok az zaman 5 = Hiçbir zaman	1 veya 2	3 veya 4 veya 5
Direnç: ‘‘Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan 10 basamak merdiveni dinlenmeden çıkmakta zorluk çeker misiniz?’’	EVET	HAYIR
Dolaşma: ‘‘Kendi başınıza ve yardımcı cihaz kullanmadan birkaç yüz metreyi yürümekte zorluk çeker misiniz?’’	EVET	HAYIR
Hastalık: ‘‘Bir doktor size hiç şu hastalıklarınızın olduğunu söyledi mi?’’ -Hipertansiyon -Diyabet -Kanser (küçük cilt kanseri dışında) -Kronik akciğer hastalığı -Kalp krizi -Konjestif Kalp Yetmezliği -Anjina -Astım -Artrit -İnme -Böbrek Hastalığı • (0-4 hastalık = 0 puan) • (5-11 hastalık = 1 puan)	5-11 hastalık	0-4 hastalık
Kilo Kaybı: ‘‘Kıyafetleriniz üzerinizdeyken ama ayakkabısızken kaç kilosunuz? (şu anki ağırlık?)’’ ‘‘1 yıl önce ...yılının...ayında kıyafetleriniz üzerinizdeyken ama ayakkabısızken kaç kiloydunuz? (bir yıl önceki ağırlık)’’ Ağırlık yüzdesi hesaplama formülü: $((\text{bir yıl önceki ağırlık}-\text{şu anki ağırlık})/\text{bir yıl önceki ağırlık})\times 100$ • Ağırlık değişikliği yüzdesi ≥ 5 ise 1 puan • Ağırlık değişikliği yüzdesi < 5 ise 0 puan	≥ 5 kilo kaybı	< 5 kilo kaybı
TOPLAM PUAN:		

Ek-9. Etik Kurul Onay Belgesi

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Geriatrik hasta popülasyonunda kırılganlık ile α klotho proteinin ilişkisi			
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA			
	TELEFON	0312 595 82 27			
	FAKS	0312 310 63 70			
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Murat VARLI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Geriatri			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtiniz: Vaka Kontrol Araştırması					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	
Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ					
İmza:		 			
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Geriatrik hasta popülasyonunda kırılabilirlik ile α kloho proteinin ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:04-244-18	Tarih:26 Şubat 2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ilişkin karar etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOY ADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	M. Hall
Prof.Dr.İrfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	M. Hall
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	M. Hall
Prof.Dr. Levent YAZICIOĞLU	Kalp ve Damar Cerrahisi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	M. Hall
Prof.Dr.Şule ŞENGÖL	Nefroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	M. Hall
Prof.Dr.İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	M. Hall
Prof.Dr.Serp SİVRİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	M. Hall
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü. Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	M. Hall
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	M. Hall
Doç.Dr.Derya GÖKMEH	Biyostatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	M. Hall
Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK	İmmatoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	M. Hall
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Cerrah	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	M. Hall
Yrd.Doç.Dr.Ali Doğan DURSUN	Fizyoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	M. Hall
Yrd.Doç.Dr.Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	M. Hall
İlker BERKTAŞ	Matematik Mühendisliği	Türkiye Kömür İşletmeleri Genel Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	M. Hall

* Toplantıda Bulunan

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ

İmza:

Aslı BOZER ÇİFTÇİ
A.Ü.T.F. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Aslı Gibidir

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.