



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



GERİATRİK HASTA POPÜLASYONUNDA KIRILGANLIK İLE SERUM ESER ELEMENT VE İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLERİN İLİŞKİSİ

Ceren ERÖZKAN

**GIDA, METABOLİZMA VE KLİNİK BESLENME ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nuray YAZIHAN**

**ANKARA
2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GERİATRİK HASTA POPÜLASYONUNDA KIRILGANLIK
İLE SERUM ESER ELEMENT VE İNFLAMATUVAR
BELİRTEÇLERİN İLİŞKİSİ**

Ceren ERÖZKAN

**GIDA, METABOLİZMA VE KLİNİK BESLENME ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Nuray YAZIHAN**

**ANKARA
2020**

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

Yüksek Lisans tezi olarak hazırladığım “Geriatrik Hasta Popülasyonunda Kırılganlık İle Serum Eser Element ve İnflamatuvar Belirteçlerin İlişkisi” başlıklı tez bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımca yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanlarım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler ve yorumları bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı, Soyadı: Ceren ERÖZKAN

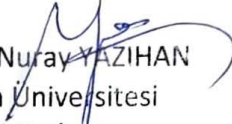
Tarih: 09.01.2020

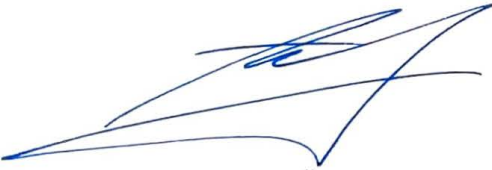
İmza

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Disiplinlerarası Gıda, Metabolizma ve Klinik Beslenme Anabilim Dalında yüksek lisans öğrencisi Ceren ERÖZKAN tarafından hazırlanan “Geriatrik Hasta Popülasyonunda Kırılganlık ile Serum Eser Element ve İnflamatuvar Belirteçlerin İlişkisi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS/DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile kabul/ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 9 Ocak 2020


Prof. Dr. Nuray YAZIHAN
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Ayhan CÖMERT
Ankara Üniversitesi
Üye


Prof. Dr. Ahmet ERGÜN
Başkent Üniversitesi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	x
Çizelgeler	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Geriatrik Kırılganlık Sendrom Tanımı ve Epidemiyolojisi	3
1.2 Geriatrik Kırılganlık Sendromu Gelişimine Etki Eden Faktörler	8
1.2.1 Eser Elementler	9
1.2.2. İnflamasyon	12
1.3. Eser Elementler ve İnflamasyonun Geriatrik Sendrom ile İlişkisi	16
2. GEREÇ ve YÖNTEM	20
2.1. Araştırmanın gerçekleştirildiği yer	20
2.2. Araştırmanın evren örnekleme	20
2.3. Hastaların Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler ve Ölçümler	21
2.4. Etik Kurul Onayı	24
2.5 İstatistiksel Değerlendirme	24
3. BULGULAR	25
4. TARTIŞMA	37
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
ÖZET	48
ABSTRACT	49

KAYNAKLAR	50
EKLER	59
Ek-1. Etik Kurul Onayı	59
Ek-2. FRAIL Ölçeği	61
Ek-3. Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri Ölçeği	62
Ek-4. Lawton Brody Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri Skalası	63
Ek-5. Mini Mental Durum Testi	65
Ek-6. Geriatrik Depresyon Ölçeği Kısa Formu	66
Ek-7. Mini Nütrisyonel Değerlendirme Testi Kısa Formu	67
Ek-8. FRAIL Kırılganlık Ölçeği	68
ÖZGEÇMİŞ	69

ÖNSÖZ

Yüksek lisans tezim kapsamında gerçekleştirdiğim bu çalışmada, geriatrik kırılabilirlik sendromu durumunda, serum eser elementler ve inflamatuvar parametreler ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmanın, kırılabilirlik sendromu gelişiminde daha önce açıklığa kavuşmamış bazı bilgilere ışık tutarak, iyileşme sürecine yaklaşım konusunda, bilimsel literatüre fayda sağlamasını ümit ederim.

Çalışmanın her aşamasında değerli bilgi, birikim ve desteklerini esirgemeyen saygıdeğer danışmanım Prof. Dr. Nuray YAZIHAN, her zaman desteğini hissettiğim ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Murat VARLI ve Uzman Dr. Yasemin POLAT'a, Fizyopatoloji Bilim Dalı'ndan Öğr. Gör. Dr. Burcu KESİKLİ'ye, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan Dr. Bio. Derya BİRİKEN'e, Disiplinlerarası Gıda, Metabolizma ve Klinik Beslenme Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine ve çalışanlarına, bölüm arkadaşlarıma, her zaman yanımda olan sevgili aileme ve dostlarıma desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADL	Günlük Yaşam Aktiviteleri
AF	Atriyal Fibrilasyon
ALP	Alkalen Fosfataz
ALT	Alanin Amino Transferaz
AST	Aspartat Amino Transferaz
BUN	Kan Üre Azotu
BKI	Beden Kütle İndeksi
BPH	Benign Prostat Hiperplazisi
Ca	Kalsiyum
CAT	Katalaz
cm	Santimetre
COX	Siklooksijenaz
CRP	C-Reaktif Protein
Cu	Bakır
DHEA	Dehidroandrosteron
DII	Diyet İnflamatuvar İndeks
DM	Diyabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EGYA	Enstrümental Günlük Yaşam Aktiviteleri
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ETC	Elektron Transfer Sistemi
EWGSOP	Avrupa Yaşlı Bireylerde Sarkopeni Çalışması
GDS	Geriatrik Depresyon Skoru
GGT	Gama Glutamil Transferaz
GH	Büyüme Hormonu
GSH-Px	Glutasyon Peroksidaz
H2O2	Hidrojen Peroksit

Hb	Hemoglobin
HbA1c	Glikolize Hemoglobin
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HL	Hiperlipidemi
HR	Tehlike Oranı
HT	Hipertansiyon
ICAM-1	Hücreler arası Adhezyon Molekülü -1
IFN	İnterferon
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL	İnterlökin
iNOS	İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
kg	Kilogram
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
m	Metre
MCV	Ortalama Eritrosit Hacmi
MMSE	Mini Mental Durum Değerlendirme Testi
MNA	Mini Nutrisyon Değerlendirme
MPV	Ortalama Trombosit Hacmi
mRNA	Mesajcı Ribonükleik Asit
mt	Mitokondri
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NF-kB	Nükleer Faktör Kappa B
NIK	NF-kB indükleyici kinaz
O2	Oksijen
Plt	Platelet
PPAR	Peroksizom Proliferatör Aktive Reseptör
RNA	Ribonükleik Asit
ROS	Reaktif Oksijen Türleri

RONs	Reaktif Oksijen Nitrojen Türleri
SLC	Çözünür taşıyıcı
s	Saniye
SOD	Süperoksidaz Dismutaz
SVO	Serebrovasküler Olay
TNFR	Tümör Nekrotizan Faktör Reseptör
TG	Trigliserid
Th	T yardımcı Hücre
TLR	Toll Benzeri Reseptör
TNF- α	Tümör Nekrotizan Faktör Alfa
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
UV	Ultraviyole
VCAM-1	Vasküler hücre adhezyon molekülü-1
WBC	Lökosit
WHAS	Yaşlılık ve Sağlık Kadın Çalışması
ZIP	Zrt- and Irt- Benzeri Protein
ZnT	Çinko taşıyıcıları
Zn	Çinko

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Sarkopeni ve kırılabilirlik sendromunun ilişkisi

6



ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Fried's kırılganlık fenotipinde kullanılan parametreler	4
Çizelge 1.2. Dünya'da kırılganlık prevalansı	7
Çizelge 3.1. Kontrol ve frail grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması	25
Çizelge 3.2. Kontrol ve frail grubunun komorbidite durum karşılaştırılması	26
Çizelge 3.3. Kontrol ve frail grubunun antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması	26
Çizelge 3.4. Kontrol ve frail gruplarının rutinde bakılan laboratuvar tetkiklerinin karşılaştırılması	27
Çizelge 3.5. Kontrol ve frail gruplarının tam kan sayımı verileri	28
Çizelge 3.6. Kontrol ve frail gruplarının kapsamlı geriatrik test sonuçlarının karşılaştırılması	28
Çizelge 3.7. Cinsiyete göre serum eser element ve sitokinlerinin değerlendirilmesi	29
Çizelge 3.8 Kontrol ve frail gruplarda serum çinko ve bakır düzeyleri ($\mu\text{g/g}$) ile çinko/bakır ve IL-6, IL-10 ve TNF- α sitokin düzeyleri değerlendirilmesi	30
Çizelge 3.9. Frail bireylerde serum çinko, bakır düzeyleri ile inflamatuvar sitokin ve akut faz reaktan verileri korelasyon analizi	30
Çizelge 3.10. Serum eser elementler ile genel durum testleri ve performans belirteçlerinin korelasyonu	31
Çizelge 3.11. Serum sitokin düzeyleri ile genel durum testleri ve performans belirteçlerinin korelasyonu	32
Çizelge 3.12. Kan parametreleri ile eser element düzeylerinin korelasyonu	32
Çizelge 3.13. Kan parametreleri ile sitokin düzeylerinin korelasyonu	33
Çizelge 3.14. Frail grupta sitokin düzeyleri ile kan parametrelerinin korelasyonu	33

Çizelge 3.15. Serum eser element düzeylerinin komorbidite durumlarına göre karşılaştırılması	34
Çizelge 3.16. Serum sitokin düzeylerinin komorbidite durumlarına göre karşılaştırılması	35
Çizelge 3.17. Frail bireylerin serum eser element düzeylerinin komorbidite durumlarına göre karşılaştırılması	36



1. GİRİŞ

Yaşlılarda kırılgnlık sendromunun fizyolojik temellerinde inflamasyon ile ilişkili olabileceği birçok çalışmada öne sürölmüştür. Ayrıca eser elementler üstlendikleri fizyolojik görevler ile inflamasyon ile ilişkili çalışmaların konusu haline gelmiştir. Kırılgnlık derecesinin artmasıyla orantılı olarak inflamatuvar sitokin düzeylerinde artış saptanmıştır. Böylece inflamasyonun önemli bir rol oynadığı düşünölen kırılgnlık sendromunda eser elementler konusu ön plana çıkmıştır. Kırılgn hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla beslenme ile çinko ve bakır alımının anlamlı düzeyde düşük olduğu ve kırılgn bireylerin kırılgn olmayanlara kıyasla daha düşük serum çinko seviyelerine sahip oldukları belirlenmiştir. Bu sebepler ile kırılgnlık sendromu ile inflamatuvar belirteçler ve eser elementlerin ilişkisini inceleyerek kırılgnlık sendromunun fizyopatolojisinin aydınlatılmasına katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Sağlık alanındaki gelişmeler sonucu insanların ortalama yaşam süreleri artması ile birlikte toplumdaki yaşlı nüfusu da artmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2015’den 2050 yılına kadar, 60 yaş üzerindeki nüfusun oranı %12’den % 22’ye yani yaklaşık iki katına çıkacaktır. Nüfusun yaşlanma hızı geçmişte olduğundan çok daha hızlıdır. Bütün ölkeler sağlık ve sosyal sistemlerinin bu demografik değişime hazır olmasını sağlamakta büyük zorluklarla karşı karşıyadır (WHO, 2018). Mart 2018’de yayınlanan Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) raporlarına göre, Türkiye’ de 65 yaş ve üstü nüfus 2013 yılında 5 milyon 891 694 kişi iken 2017 yılında %17 artarak 6 895 385 kişi olmuştur. Yaşlı nüfusun toplam nüfus içindeki oranı ise 2013 yılında %7,7 iken, 2017 yılında %8,5’e yükselmiştir. Bu oranının 2023 yılında %10,2, 2030 yılında %12,9, 2040 yılında %16,3, 2060 yılından 2080 yılına kadar %22,6’dan %25,6’ya yükseleceği öngörölmüştür (TÜİK, 2018).

Yaşlanma sürecinin 9 temel yolağı Lopez ve arkadaşları tarafından (2013) derlenmiştir. Bunlar: Değişmiş hücre içi iletişim, genomik instabilite, telomer hasarı, epigenetik değişimler, proteostaz kaybı, besin algısında düzensizlik, mitokondriyal disfonksiyon, hücresel yaşlanma ve kök hücre tükenmesidir. Başka bir tanımla da yaşlanma, genetik materyalde hata birikmesidir (Moskalev ve ark., 2013). Başarılı yaşlanma Martin ve arkadaşları tarafından (2015) literatür taranarak şöyle özetlenmiştir: Fiziksel ve kognitif fonksiyonları yerine getirebilmek, yaşam doyumu olması, sosyal ve psikolojik yetkinlikleri olmak, üretken olmak, adaptasyon yeteneğinin varlığı, hastalık ve hastalığa bağlı disfonksiyon durumunun düşük seviyede olmasıdır.

Vijg ve Campisi tarafından (2008) yaşlılık fenotipi özetlenmiştir: Azalan kardiyak fonksiyon, apoptozis, hiperplazi, genomik kararsızlık; makromoleküler agregasyon; hafıza ve öğrenmede azalma; azalan büyüme hormonu (GH), dehidroepiandrosteron (DHEA), testosteron ve IGF hormon düzeyleri; artan gonadotropin ve insülin düzeyleri; azalan tiroid bezi fonksiyonu; azalan bağışıklık yanıtları; artan inflamasyon; cilt morfolojisinde bozukluk; azalan mitokondriyal fonksiyon; sarkopeni ve osteoporozis; anormal uyku ve dinlenme patternleri; görmede azalma; demiyelinizasyon; azalan fiziksel aktivite; arterosklerozis ve yağ dokusu değişimidir. Farr ve Almeida tarafından (2018) hazırlanan derlemede yaşlanmanın kanser, kardiyovasküler hastalıklar, kırılabilirlik sendromu, metabolik disfonksiyon, maküler dejenerasyon, nörodejenerasyon, osteoartrit, osteoporozis ve diğer kronik hastalıklar için büyük bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir. İnsanlarda beklenen yaşam süresinin artması sonucu yaşlılıkta sık karşılaşılan hastalıklar da artmaktadır. Artan hastalık gruplarından birisi geriatrik sendromlardır. DSÖ'ye göre geriatrik sendrom: Yaşlılık ile gelişme eğiliminde olan ve diğer hastalık kategorilerine girmeyen birden çok sağlık sorununu içermekte olan durumdur (WHO, 2018).

Mocchegiani ve ark. (2013) tarafından hazırlanan derlemede çinko yetersizliği ile geriatrik kırılabilirlik sendromunun ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Çinko

yetersizliği ve bakır/ çinko oranının; immun yanıtın bozulması, azalan hücre proliferasyonu ve artan apoptozis, oksidatif stres ve inflamasyon, değişmiş hormon üretimi (insülin, glukokortikoidler, tiroid hormonları, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1), GH, melatonin, testosteron, progesteron) ile hastalık gelişiminde rol oynayabileceği belirtilmiştir. Ayrıca yapılan bir çalışmada kırılđanlık sendromu olan bireylerin kontrol grubuna kıyasla daha düşük serum çinko seviyelerine sahip oldukları saptanmıştır (Semba ve ark., 2006). Yine Mocchegiani ve ark. (2010), hazırladıkları başka bir derlemede çinko ile yaşlılıkta önemli bir inflamatuvar berliteç olan interlökin-6 (IL-6) ve gen etkileşiminin kırılđanlık sendromu ile bağlantılı olabileceği iddia edilmiştir. Başka bir derlemede ise inflamasyon ve kırılđanlık arasındaki bağlantı şöyle özetlenmiştir: Yaşlılık ile artan oksidatif stres, endokrin disregölasyon, immun disfonksiyon, artan pıhtılaşma faktörleri, metabolik imbalans sonucunda inflamasyon artmaktadır. Ancak bu tek taraflı bir süreç değildir. Aynı zamanda artan inflamasyon da yukarıda belirtilen süreçleri indükleyici etki göstererek kırılđanlığın patolojisinde rol almaktadır (Wang ve ark., 2019). Kırılđanlık sendromu düşme, hastaneye yatırılma, engellilik ve mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur (Sternberg ve ark., 2011). Bu sebeple kırılđanlık sendromunun patogenezinin aydınlatılması, tanınması, önlenmesi ve tedavi edilmesi önem taşımaktadır.

1.1. Geriatrik Kırılđanlık Sendrom Tanımı ve Epidemiyolojisi

İlerleyen yaş ile birlikte vücudun birçok fizyolojik sisteminde (beyin, endokrin, immun, iskelet kası, kardiyovasküler, respiratuvar, renal) ve kompleks adaptif sistemde düşüş görölmektedir. Bu kümülatif düşüş neticesinde vücutta minör stresör olaylara orantısız tepkiler verilmekte ve sonucunda homeostatik rezervler tükenmektedir (Clegg ve ark., 2013). Azalmış rezerv ve strese karşı azalmış direnç ile karakterize çok boyutlu bir geriatrik sendrom olan kırılđanlık sendromu ortaya çıkmaktadır (Rodríguez ve ark., 2012). DSÖ'ye göre geriatrik sendrom tanısına bakacak olursak, yaşlılık ile gelişme eğilimde olan, diğer hastalık kategorilerine girmeyen birden fazla sağlık sorununu içermekte olan durumdur. Geriatrik

sendromlar kırılgnalık (frailite), inkontinans, düşme, deliryum ve basınç ülserini içermektedir (WHO, 2018).

Kırılgnalık sendromu için birçok tanım önerilmiştir. Genel olarak kırılgnalık ilerleyen yaşlarda akut hastalık veya travma gibi strese karşı artan hassasiyet olarak tanımlanabilmektedir (Clegg ve ark., 2013). Ancak kırılgnalığa altın standart bir tanım ve tanı kriteri hala kararlaştırılamamıştır. Kırılgnalığa ortak bir tanım getirilememiş olması sebebiyle operasyonel kırılgnalık tanımını belirlemek için, Operasyonel Kırılgnalık Tanımı Konsensus Konferansı toplanmıştır. Yayınlanan rapora göre, geriatrik kırılgnalık: Azalmış rezerv ve strese karşı azalmış direnç ile karakterize çok boyutlu bir geriatrik sendromdur (Rodríguez ve ark., 2012).

Kırılgnalığın saptanabilmesi için kullanılan en yaygın yöntemler Fried's kırılgnalık fenotip modeli ve diğeri ise Frailty Ölçeğı olarak görölmektedir. Yaşlılıkta kırılgnalık sendromunun: 65 yaş üstü 5 201 Amerikan ve 657 Afro-Amerikan bireyin dahil edildiğı Fried ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmanın sonuçlarına göre, aşağıda belirtilen fiziksel faktörlerden 3 veya daha fazlasının varlığı ile saptanabileceğı belirtilmiştir. Bunlar: İstenmeyen ağırlık kaybı, yorgunluk, yavaş yürüme hızı, düşük fiziksel aktivite ve zayıflıktır (güçsüzlük). Ayrıca bu faktörlerin 1 veya 2'sini karşılayan bireyler de pre-frail (kırılgnalığa yatkın) olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, genel kırılgnalık kavramı psikolojik ve sosyal boyutları da kapsayarak fiziksel boyutu aşmaktadır. Bu boyuta bilişsel gerileme, sosyal destek eksikliği ve yerel çevrenin etkisinin de dahil edilebileceğı belirtilmektedir (Fried ve ark., 2001).

Çizelge 1.1. Fried's kırılgnalık fenotipinde kullanılan parametreler (Fried ve ark., 2001)

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

FRAIL Ölçeği: Bu ölçek 2012 senesinde Morley ve ark. (2012) tarafından oluşturulmuş olup 5 parametreyi içermektedir. Ölçekte yer alan parametreler yorgunluk, kilo kaybı, mobilite, direnç ve ek hastalıkları kapsamaktadır (Ek 2). Bu indekse göre 5 parametreden 3 veya daha fazlası var ise frail, 1 veya 2 tanesi var ise pre-frail hiçbirisi yok ise non-frail (sağlam) olarak kabul edilmiştir.

Rockwood ve ark. (1999) tarafından 5 yıllık prospektif kohort Kanada Sağlık ve Yaşlılık Çalışması kapsamında yapılan 10 263 bireyin dahil edildiği çalışmada 70 soruluk klinik frailite indeksi hazırlanmıştır. Ardından klinikte daha hızlı ve kolay uygulanabilir olması için, bu ölçek geliştirilerek, yaşlılarda kırılabilirliğin klinik ölçümünü sağlayan 7 noktalı klinik frailite ölçeğini tasarlamışlardır (Rockwood ve ark., 2005). Studenski ve ark. (2004) geliştirdiği frailite klinik değişim izlenim ölçeğinde ise: Güç, denge, motor işlev, esneklik, beslenme, dayanıklılık, hareketlilik, hassasiyet, nörobilişsel sağlık, sağlık durumunun öz değerlendirilmesi, yaşam alanı, günlük aktiviteler, sosyal roller, ilgi alanları, kendi kendine yeterlilik, duygu, görünüş algısı, davranışlar, sosyal ilişkiler irdelenmektedir.

Kırılabilirlik sendromunun kriterlerini oluşturan parametrelerin baş harfleri ile 'FRAIL' kelimesi oluşturulmuştur (Fried ve ark., 2001).

Fatigue (Bitkinlik)

Resistance (Direnç)

Ambulation (Hareket)

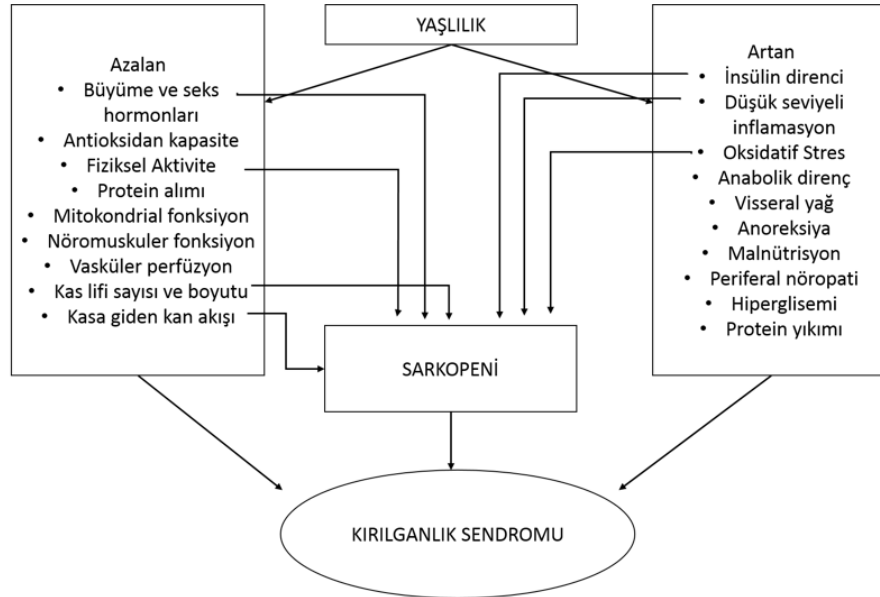
Illness (Hastalık)

Loss of weight (Ağırlık kaybı)

Sternberg ve ark. (2011) hazırladıkları sistematik derlemede, kırılabilirliğin saptanabilmesi için kriterleri belirlemek amacıyla yapılmış makaleleri değerlendirmişlerdir. Tüm bu çalışmaların değerlendirilmesi sonucu kırılabilirliği belirlemede ortak olarak kullanılan belirteçler fiziksel fonksiyon, yürüme hızı,

bilişsel durum olarak belirlenmiştir. Bu sistematik derlemenin sonuçlarına göre azalan fiziksel fonksiyon, yürüyüş hızı, bilişsel fonksiyonlar frailitenin temel bileşenleri iken; mortalite ve engellilik ortak sonuçlarıdır.

Landi ve ark. (2015) hazırladığı derlemeye göre, sarkopeni ve kırılğanlığın ortak bulguları olan güçsüzlük, yavaş yürüme hızı, denge problemi bileşenleri birlikte fiziksel kırılğanlığın temel bileşenlerini oluşturmaktadır. Özetle sarkopeninin, fiziksel kırılğanlığın merkezi bileşeni olduğu öne sürülmüştür. Bu yüzden ölçülebilir olan sarkopeninin fiziksel kırılğanlığın şiddetinin ölçümünde bir yöntem olabileceği ve tedavide hedeflenebileceği belirtilmiştir. Yaşlılık ile beraber kas kütleğinde meydana gelen progresif azalmaya ‘sarkopeni’ denilmektedir (Rosenberg, 1997). 50 yaş sonrası bu kayıp her 10 yıllık süreçte % 12-15 civarında olmaktadır (Metter ve ark., 1997). Sarkopeni ve kırılğanlık sendromu bir madalyonun iki yüzüne benzetilmiştir. Sarkopeni ve kırılğanlık sürecinin çift yönlü olarak geliştiği belirtilmiştir (Calvani ve ark., 2015 ve Cesari ve ark., 2014). Ayrıca Yaşlılık ve Sağlık Kadın Çalışması’na (WHAS) göre kırılğanlığın en sık başlangıç semptomunun güçsüzlük olduğu gözlemlenmiştir (Xue ve ark., 2008).



Şekil 1.1. Sarkopeni ve kırılğanlık sendromunun ilişkisi (Sinclair ve ark., 2017).

Çizelge 1.2. Dünya’da kırılğanlık prevalansı

Ülke	Çalışma yazarı ve yılı	Frail ve Pre-frail Prevalansı (%)
ABD	(Fried ve ark., 2001) (Semba ve ark., 2006)	6,9 ve 44,6 32,6
Avrupa Ülkeleri	(Santos-Eggimann ve ark., 2009)	17 ve 42,3
Brezilya	(Pegorari ve Tavares, 2014)	12,8 ve 54,5
Çin	(Wu ve ark., 2017)	6,3 ve 51,3
Hindistan	(Kashikar ve Nagarkar, 2016)	26,0 ve 63,6
İngiltere	(Ruth ve ark., 2009)	9,7
İrlanda	(O’Halloran ve ark., 2013)	6
Kolombiya	(Curcio ve ark., 2014)	12,2 ve 53,0
Malezya	(Badrasawi ve ark., 2017)	8,9 ve 61,7
Meksika	(Sánchez-García ve ark., 2017)	11,2 ve 50,3
Rusya	(Gurina ve ark., 2011)	21,1 ve 63,0
Türkiye	(Akın ve., 2015)	27,8 ve 34,8

Fried ve ark. (2001) tarafından Amerika Birleşik Devletlerin’de (ABD) gerçekleştirilen çalışmada 65 yaş ve üzeri bireylerde kırılğanlık prevalansı %6,9 bulunurken, 85 yaş ve üzeri bireylerde %25 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca kırılğanlık prevalansı kadınlarda (%8) erkeklere (%5) kıyasla daha yüksek bulunmuştur (Fried ve ark., 2001). 2012-2013 yılları arasında çok merkezli gerçekleştirilen FrailTURK projesi kapsamında prevalans çalışması planlanmış ve 13 merkezden 1 126 birey çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada kırılğanlık prevalansı % 39,2 olarak bulunmuştur (Eyigor ve ark., 2015). Akın ve ark. (2015) tarafından yapılan araştırmada Kayseri’de yapılan çalışmada 60 yaş üstü 848 birey Fried’s kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. Sonuç olarak %27,8 frail ve %34,8 pre-frail prevalansı saptanmıştır. Bulut ve ark. (2018) İzmir Dokuz Eylül Üniversitesi Geriatri polikliniğinde tek merkezli olarak yürüttükleri geriatrik sendromların yaşlara göre prevalans araştırmasına katılan 60 yaş üstü 2 816 bireyin %28,3’de Fried kriterlerine göre kırılğanlık saptanmıştır. Ayrıca yaş ile beraber geriatrik sendromların anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Bu verilere göre ülkemizde geriatrik kırılğanlığın önemli bir sağlık problemi oluşturduğunu söylemek mümkündür.

Ayrıca geriatrik sendromların, spesifik hastalıklara ve hastalık sayısına kıyasla daha iyi bir mortalite oranı verdiği belirtilmiştir (WHO, 2018). Kojima (2018) tarafından tasarlanan sistematik derleme ve meta-analizde, frailty indeksine göre, frail ve pre-frail bireylerin sağlıklı bireylere kıyasla artmış mortalite oranları

gösterdiği saptanmıştır. Kırılgnalık sendromunun incelendiğı bir meta-analizde frail ve pre-frail bireylerin kardiyovasküler hastalık risklerinin yüksek olduğı saptanmıştır. Bu yüzden kardiyovasküler hastalık riski taşıyan veya olan bireylerde kırılgnalık varlığının araştırılmasının komplikasyonları ve mortaliteyi azaltmak için uygun bir girişim olduğı öne sürülmektedir (Veronese ve ark., 2017). Bir başka meta-analizde ise: Kırılgnalık ile 1,8-2,3 kat artmış mortalite riski, 1,6- 2 kat azalmış günlük aktivite, 1,2-1,8 kat artmış hastaneye yatış, 1,5-2,6 kat artmış fiziksel kısıtlanma ve 1,2-2,8 kat artmış düşme ve kırık riski ile ilişkili olduğı saptanmıştır (Vermeiren ve ark., 2016). Kojima (2016) tarafından kırılgnalık ve kemik kırık riski ilişkisini değerlendirmek için yapılan meta-analizde pre-frail ve frail bireylerin yüksek kırık riski taşıdıkları belirlenmiştir.

Kırılgnalık sendromunun mortalite, kardiyovasküler hastalıklar, azalmış günlük aktivite ve fiziksel fonksiyonlar, hastaneye yatışta artış, düşme ve kırık riskinde artışa neden olduğı çalışmalarca belirtilmektedir (Kojima, 2016; Kojima, 2018; Vermeiren ve ark., 2016 ve Veronese ve ark., 2017). Tüm bu nedenler ile kırılgnalık sendromunun önlenmesi, saptanması ve tedavi edilmesi büyük önem taşımaktadır.

1.2. Geriatrik Kırılgnalık Sendromu Gelişimine Etki Eden Faktörler

Mocchegiani ve ark. (2013) tarafından hazırlanan derlemede çinko yetersizliği ve bakır/ çinko oranının yükselmesi ile immün yanıtın bozulması, azalan hücre proliferasyonu ve artan apoptozis, oksidatif stres ve inflamasyon; değişmiş hormon üretimi (insülin, glukokortikoidler, tiroid hormonları, IGF-1, büyüme hormonu, melatonin, testosteron, progesteron) ile kırılgnalık gelişiminde rol oynayabileceğı belirtilmiştir. Ayrıca yapılan bir çalışmada kırılgn bireylerin kırılgn olmayanlardan daha düşük serum çinko seviyelerine sahip oldukları saptanmıştır (Semba ve ark., 2006). Yine Mocchegiani ve ark. (2010) tarafından hazırlanan başka bir derlemede ise çinkonun gen etkileşimi aracılığıyla yaşlılıkta önemli bir inflamatuvar belirteç olan interlökin-6 yolunu modüle etmesi ile kırılgnalık sendromuna karşı önleyici yaklaşımlar geliştirilebileceğı öne sürülmüştür. Ayrıca çinko ve IL-6 ve TNF- α

etkileşiminin immün-inflamatuvar reaksiyonlarda önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir. Yaşlı bireylerde çinko yetersizliği sıklıkla görülmektedir (Xia ve ark., 2016).

İnflamasyon ve kırılglanlık arasındaki bağlantı şöyle özetlenmiştir: Yaşlılık ile artan oksidatif stres, endokrin disregölasyon, immün disfonksiyon, artan pıhtılaşma faktörleri, metabolik imbalans sonucunda inflamasyon artmaktadır. Ancak bu tek taraflı bir süreç değildir. Aynı zamanda artan inflamasyon da yukarıda belirtilen süreçleri indükleyici etki göstermektedir. Ve tüm bu faktörler kırılglanlık gelişiminde rol almaktadır (Wang ve ark., 2019).

Kırılglan olan bireylerde IL-6 ve kan üre azotu (BUN) düzeylerinin kırılglan olmayan bireylere kıyasla yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sebeple IL-6' ın kırılglanlıkta biyobelirteç olarak kullanılabileceği öne sürölmüştür (Ma ve ark., 2018). Bakır (Cu), çinko (Zn), Cu/ Zn oranının yaşlılıkta kırılglanlık belirteçleri olarak değeriendirilebileceği öne sürölmüştür (Malavolta ve ark., 2010). İnflamasyon; anoreksiya ve iskelet kası ve adipoz dokularda katabolizmayla ilişkili olup kas gücü kaybı, ağırlık kaybı gibi kırılglanlığın karakteristik parametreleriyle ilişkilendirilmiştir (Ershler ve Keller, 2000).

1.2.1 Eser Elementler

Çinko, insanlarda en çok bulunan ikinci iz elementtir (Jackson, 1989). Kambe ve ark. (2014) hazırladığı derlemedeki çinko ve taşıyıcılarının vücuttaki dağılımı şu şekilde özetlenmiştir: Diyet ile önerilen 10-15 mg/ gün çinko alımının yaklaşık olarak %30'u duodenum ve jejenumdan emilmektedir. Serumda emilen çinkonun yaklaşık %80'i albümin ve %20'si a2-makroglobulin ile taşınmaktadır. Vücuttaki çinkonun yaklaşık %60'ı iskelet kasında, %30'u kemiklerde, %5'i karaciğer ve deride bulunmaktadır. Kalan kısmı beyin, meme bezi, pankreas ve böbrek gibi dokulara dağılmaktadır. Vücutta bulunan toplam çinkonun %0,1 serumda bulunmaktadır. Dokulara dağılan çinko hücre içinde ise %50'si sitoplazmada, %30-

40'ı çekirdekte ve %10'u zarda bulunmak üzere dağılmıştır. Çinkonun vücuttan atılımı daha çok gastrointestinal sekresyon yoluyla daha az kısmı ise idrar ile sağlanmaktadır.

Çinkonun taşınmasında görevli 2 temel taşıyıcı protein ailesi vardır bunlar: ZIP (Zrt/Irt-benzeri protein) ve ZnT (çinko taşıyıcıları). ZIP, SLC39A1-A14 (Solute Carrier) Ailesi olarak tanımlanan 14 ZIP içeren bir grup taşıyıcı ailesidir. Ekstraselüler veya intraselüler kompartmanlardan sitozole çinko taşınımını sağlamaktadırlar. ZnT, SLC30A1-A10 ailesi olarak tanımlanan 10 ZnT içeren gruptur. ZnT taşıyıcıları temelde çinkoyu sitozolden ekstraselüler alana veya intraselüler organellere örneğin zincosome'lara taşımaktadırlar (Kambe ve ark., 2014).

Çinko ve çinko taşıyıcıların insan vücudundaki görevleri Fukada ve Kambe'nin (2011) hazırladığı derlemeye şu şekilde özetlenmiştir: Büyüme faktörleri, antijen stimülasyonu, virüs enfeksiyonları, oksidatif stres, UV irritasyonu ve yaşlanma gibi biyolojik girdiler sonucunda aktivasyon, supresyon, modifikasyon, ekspresyon veya degradasyon gibi süreçlerde görev almaktadırlar. Bu süreçte çinko taşıyıcıları doğrudan hedef moleküller veya dolaylı olarak şaperon proteinleri ile hedef molekülleri etkileyerek hücresel olaylar olan migrasyon, farklılaşma, proliferasyon ve apoptozis gibi olaylarda hem fizyolojik koşullarda hem de patogeneze görev alabilmektedir.

Huang ve Tapaamorndech (2013) tarafından hazırlanan derlemeye göre çinko taşıyıcıları pankreasta insülin sentezi ve sekresyonu, kemik gelişimi, kalp sağlığı, bilişsel işlevler, vücut adipozitesi ve sinir sistemi fizyolojisi gibi birçok alanda görev almaktadır (Huang ve Tapaamorndech, 2013). Haase ve ark. (2014) yaptığı derlemeye göre, bireylerde yaş artışı ile beraber diyet ile çinko alımındaki düşüş ve bağırsaklarda yetersiz emilimine bağlı olarak çinko yetersizliği gelişebilmektedir. Bu durumda bireylerde çinko durumunun tespit edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Klinikte çinko değerlendirmesi için genellikle serum çinko seviyeleri ölçümü

yapılmaktadır. Ancak bu ölçümün yeteri kadar iyi bir sonuç vermediği öne sürülmektedir. Bu yüzden serum çinko düzeylerinin yanında sitokin düzeylerine de bakılması gerekebileceği önerilmiştir.

Mocchegiani ve ark. (2013) tarafından hazırlanan derlemede çinko yetersizliği ile ilişkili muhtemel hastalıklar çeşitli kaynaklardan listelenmiştir. Bunlar: Artan toplam kolesterol değerleri, maküler dejenerasyon, azalmış A vitamini plazma konsantrasyonları, immün yanıtın bozulması, kemik gelişimi, oluşumu ve mineralizasyonunda anormallikler, osteoporoz, ishal, pnömoni, akrodermatit enteropatika, obezite, cinsel gelişim eksikliği, anoreksi, azalmış tat duyusu, saç dökülmesi, cilt lezyonları, gecikmiş yara iyileşmesi, ağırlık kaybı, kardiyovasküler hastalık riskinde artış, ateroskleroz ve hipertansiyon, azalan hücre proliferasyonu, artan apoptozis, membranlarda oksidatif strese artmış duyarlılık, diyet folat emiliminin azalması, yaşlılıkta artan kırılganlık ve mortalite göstergesi olarak Cu/ Zn oranı, artmış inflamasyon ve metallothioneins tarafından sınırlı çinko salınımı, azalan eritrosit ve kardiyak antioksidan kapasite, duygudurum bozuklukları, bağ dokusu anormallikleri, değişmiş hormon üretimi (insülin, glukokortikoidler, tiroid hormonları, IGF-1, büyüme hormonu, melatonin, testosteron, progesteron ve timulin), sitokin ve kemokin salınımında anormallikler ve diyabet (DM) gelişimi için risk faktörüdür.

Mocchegiani ve ark. (2010) hazırladıkları derlemede çinko ile yaşlılıkta önemli bir inflamatuvar belirteç olan interlökin-6 ve gen etkileşiminin kırılganlık sendromu ile bağlantılı olabileceği iddia edilmiştir. Çinko ve gen etkileşiminin IL-6 yolunu modüle ederek beslenme, gen ve inflamatuvar yolların düzenlenmesi ile kırılganlık sendromunu önleyici yaklaşımlar geliştirilebileceği iddia edilmiştir. Ayrıca bir derlemede çinko yetersizliği durumunda serum çinko seviyelerinde bir değişiklik görülmeden önce bağışıklık hücrelerinin aktivitesinde düşüş görülebileceği belirtilmiştir (Foster ve Samman, 2012).

Haase ve Rink (2014) yaptığı derlemeye göre, bireylerde yaş artışı ile beraber diyet ile çinko alımındaki düşüş, bağırsaklarda yetersiz emilimine bağlı olarak çinko

yetersizliği gelişebilmektedir. Bu durumda bireylerde çinko durumunun tespit edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Klinikte çinko değerlendirmesi için genellikle serum çinko seviyeleri ölçümü yapılmaktadır. Ancak bu ölçümün yeteri kadar iyi bir sonuç vermediği öne sürölmektedir. Bu yüzden serum çinko düzeylerinin yanında sitokin düzeylerine de bakılması gerekebileceği önerilmiştir.

Uriu-Adams ve Keen (2005) tarafından hazırlanan derlemede, bakırın elektron taşıma sisteminde redoks aktivasyonu yeteneği ile kofaktör olarak görev aldığı belirtilmektedir. Ayrıca sitokrom c oksidaz, Cu/Zn bağımlı süperoksit dismutaz, lizil oksidaz, tirozinaz, dopamin B-hidroksilaz ve peptidilglisin a-amidating monooksijenaz enzimlerinin işlevi için gereklidir. Vücutta bakır eksikliği veya fazlalığında kardiyovasküler, kas-iskelet, hematopoetik ve sinir sistemi olumsuz olarak etkilenebilmektedir. Bakır düzeylerinde normalin üzerindeki bir yükseklik sonucu, oksidatif stres ve serbest radikallerin artmasına, sonuç olarak kronik hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır.

Yüksek serum bakır ile düşük çinko düzeyleri yaşlı popölyasyonda mortalitede artış ile ilişkili bulunmuştur. Ve hastalıklarda tek başına bakır düzeyi yerine Cu/Zn oranının daha iyi bir belirteç olduğu öne sürölmüştür(Malavolta et al., 2010). Frail bireylerin sağlıklı bireylere kıyasla serum bakır düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır (Semba ve ark., 2006). Gaier ve ark. (2012) tarafından yapılan çalışma sonucunda, yüksek Cu/ Zn oranlarının; düşük kemik mineral yoğunluğu, kas kütlesi, alt ekstremitte fonksiyonu, güç ve esneklik ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara göre Cu/ Zn oranının frailite biyobelirteci olarak değerlendirilebileceği desteklenmektedir.

1.2.2 İnflamasyon

İtalya'da yürütölen InCHIANTI çalışmasındaki veriler kullanılarak yapılan analizlerde inflamatuvar belirteçlerin yaş ile korelasyonuna bakıldığında C- reaktif

protein (CRP), IL-6, IL-15, IL-18 düzeyleri yaş ile pozitif korele iken IL-10 düzeyleri negatif korele bulunmuştur. IL-6 düzeyleri ile mortalite, komorbidite, kardiyovasküler hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği, diyabet ve akciğer hastalıkları riski ile ilişkili bulunmuştur (Morrisette-Thomas ve ark., 2014).

İlk defa Franceschi ve ark. (2000) tarafından, yaşlılık sürecinde artan pro-inflamasyon, artan stresörler ve bunlarla fizyolojik olarak başa çıkabilmenin azalması fenomonunun “inflam-aging” olarak adlandırılması önerilmiştir. Ardından De la Fuente ve Miguel (2009) tarafından bir yaşlanma teorisi olarak oksidasyon-inflamasyon “oxi-inflam-aging” önerilmiştir. Genel olarak literatüre bakıldığında inflamasyon türleri 5 temel gruba ayrılmıştır: düşük dereceli, kontrollü, asemptomatik, kronik ve sistemik (Miquel, 2009). Xia ve ark. (2016) hazırladıkları derlemede ise yaşlılıkta görülen ve “inflam-aging” olarak tanımlanan inflamasyonun çözülmeyen (non-resolving) olduğu önerilmektedir. İnflamasyon vücutta fizyolojik bir işleve sahiptir. Ancak anti-inflamasyon ve pro-inflamasyon arasındaki dengenin pro-inflamasyon lehine kaymasıyla patolojik değişiklikler görülebilir. İnflamasyon ile ilgili sorun ne kadar sıklıkla başladığı değil ne kadar çözüldüğü ile ilgilidir. Çözülmeyen inflamasyon ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet, kanser, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), Alzheimer, Parkinson, maküler dejenerasyon ve romatoid artrit patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (Nathan ve Ding, 2010).

Rea ve ark. (2018) yaptıkları derlemede, yaşa bağlı hastalıkların inflamasyon ve sitokinler ile ilişkisini özetlemişlerdir. Vücudun uyaranlara karşı inflamatuvar yanıt oluşturmaları (IL-1, IL-6, TNF-a, nükleer faktör kappa B (NF-kB) aktivasyonu) ardından inflamasyonun çözülmesi için anti-inflamatuvar cevabın (IL-10, IL-37, tümör nekrotizan faktör reseptör (TNFR), peroksizom proliferatör aktive reseptör (PPAR- γ) ve NF-kB inhibisyonu) artması gerekmektedir. Böylece vücutta uyaranlara karşı gereken inflamatuvar yanıt verilip ardından da bu inflamasyon çözülüp denge korunmakta ve patoloji oluşmamaktadır. Eğer bu denge pro-inflamatuvar lehine

bozulursa NF-kB sinyal yolağı uyarılması ile hastalıkların oluşumuna zemin hazırlanmaktadır.

Chung ve ark. (2009) yaptığı derlemede yaşlılık ve yaşlılık sürecinde artan hastalıkların oluşum mekanizmasında moleküler inflamasyonun rol aldığı öne sürülmüştür. Yine bu derlemede yer alan diğer bilgilere göre, yaş artışıyla beraber inflamatuvar mediyatörlerin (TNF- α , IL-1, IL-6) kronik artışı gerçekleşmesi ile birçok sinyal yolu aktive edilmektedir (NF-kB). Bununla birlikte; yaş ile birlikte artan serbest radikaller, reaktif azot ve reaktif lipid türleri ile oksidatif stres ve inflamasyon arasındaki bağı sağlayan prostaglandinler artmaktadır. Prostaglandinler güçlü pro-inflamatuvar yanıt oluşturabilmektedir. Chen ve Nunez (2010) tarafından hazırlanan derlemeye göre enfeksiyon olmayan stresörler sonucu nekrotik hücreden salınan IL-1 α ile diğer hücrelerdeki IL-1R ve TLR bağlanarak hücrelerin gen transkripsiyonları etkilemektedirler. Bunun sonucunda uyarılan hücrelerde pro-inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunda artış görülmektedir. Buna steril inflamasyon denilmesi önerilmiştir. Ayrıca steril inflamasyonda mitokondrinin önemli bir rol oynadığı öne sürülmektedir. Mitokondriyal kalsiyum (Ca) kullanımının yaralanma veya sepsis durumunda artması (Maass ve ark., 2005), elektron transfer zincirinde (ETC) disfonksiyon sonucu reaktif oksijen türleri (ROS) üretiminin artması ve ROS seviyelerinde artış sonucunda NF-kB aktivasyonu ile bu etkiyi gerçekleştirdiği belirtilmektedir (Picca ve ark., 2017). ROS üretiminin inhibisyonunda bazı antioksidan enzimler görev almaktadır bunlar: Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidazdır (GSH-Px). Oksidatif stres ve frailite arasındaki ilişki şöyle özetlenmiştir: Kas hücrelerinde O₂ tüketimi ve ROS üretimi yüksektir. ROS birikimi sonucunda kaslarda birçok mekanizma ile hasar oluşmaktadır (Liguori ve ark., 2018). Yapılan bir sistematik analize 8 çalışma dahil edilmiştir. Sonuç olarak pre-klinik kırılganlığın yüksek periferik reaktif oksijen nitrojen türleri (RONS) biyobelirteçleri ve düşük antioksidan kapasite ile ilişkili bulunmuştur (Soysal ve ark., 2017).

İlerleyen yaş ile inflamasyonun artışı sonucunda kaslarda doğrudan veya büyüme hormonu (GH) ve IGF-1 hormonlarındaki azalmaya neden olarak dolaylı yoldan katabolik etki yaratmaktadır. Yine artan sitokinlere bağlı olarak yaşlılık anoreksisine neden olmaktadır. Artan IL-6 majör bir pro-koagülan ve inflamatuvar sitokindir (Ay ve ark., 2009). Yaşlı bireylerde gençlere kıyasla serum IL-6 ve TNF- α düzeylerinin daha yüksek ve IL-10 düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca femur bölgesindeki kas hacmi yaşlılarda daha düşük bulunmuştur (Calvani ve ark., 2017). Singh ve ark. (2011) tarafından hazırlanan derlemede yaşlılık ve inflamasyonun değerlendirildiği çalışmalar incelenmiştir. Çalışmalarda IL-6, CRP ve TNF- α düzeyleri yaşlılık ile ilişkili bulunmuştur. Yaşlılık pro-inflamatuvar sitokinlerin artışı akut enfeksiyonlar, sigara kullanımı, depresyon ve stres, visseral obezite, yaş ile beraber azalan cinsiyet hormonları, oksidatif stres gibi etmenler sonucunda yaşlılıkta inflamasyonun artabileceği belirtilmiştir.

İnflamm-aging sürecini inhibe etmek için kalori kısıtlaması, çinko takviyesi gibi müdahalelere değinilmiştir. Çinko metalloproteinaz ve inhibitörlerinin genetik ekspresyonlarındaki dengenin sağlanmasında ve indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) aktivitesinin sürdürülebilmesinde görev almaktadır. Ayrıca çinko ile IL-6 ve TNF- α etkileşiminin immün-inflamatuvar reaksiyonlarda önemli bir rol oynadığı belirtilmektedir. Yaşlı bireylerde çinko yetersizliği sıklıkla görülmektedir (Xia ve ark., 2016).

Wang ve ark. (2019) tarafından inflamasyon ve kırılabilirlik arasındaki bağlantı şöyle özetlenmiştir: Yaşlılık ile artan oksidatif stres, endokrin disregülasyon, immün disfonksiyon, artan pıhtılaşma faktörleri, metabolik imbalans sonucunda inflamasyon artmaktadır. Ancak bu tek taraflı bir süreç değildir. Aynı zamanda artan inflamasyon da yukarıda belirtilen süreçleri indükleyici etki göstermektedir. Ek olarak kırılabilirlik ve inflamasyonun çift taraflı olarak sebep sonuç ilişkisi içinde olduğu yani bir madalyonun iki yüzü oldukları vurgulanmıştır (Saedi ve ark., 2019). Hubbard ve ark. (2010), inflamatuvar yanıtın kırılabilirlik üzerindeki etkisinin fiziksel yönüne odaklanmış ve inflamatuvar sitokinlerin doğrudan kas dokusu üzerinde yarattığı

katabolik etkiden kaynaklandığı hazırladıkları derlemede belirtilmiştir. İnflamasyon; anoreksiya ve iskelet kası ve adipoz dokularda katabolizmayla ilişkili olup kas gücü kaybı, ağırlık kaybı gibi kırılmanın karakteristik parametreleriyle ilişkilendirilmiştir (Ershler ve Keller, 2000). İnflamma-aging için potansiyel belirteçlerden serum sitokin belirteçleri olan IL-6, IL-10 ve TNF- α düzeylerinin değerlendirilmesi önerilmiştir. (Xia ve ark., 2016).

Foster ve Samman (2012) tarafından hazırlanan bir derlemede IL-6 görevleri özetlenmiştir. IL-6, hepatositlerden salgılanan akut faz proteinidir. B hücrelerinin proliferasyonunda; IL-1 ve TNF- α üretiminin inhibisyonu; İmmün hücre, osteoklast ve endotel hücre aktivasyonu; ateş ve hormon düzenlenmesinde görev alır. Hubbard ve ark. (2010), derlemesinde geçen bilgilere göre IL-6 kas dokusunda katabolizmayı artırması, ayrıca IGF-1 ile IL-6 düzeyleri arasında ters korelasyon olması sebebiyle kırılmalıkta rol oynayabileceği belirtilmektedir. IL-10 sitokininin inflamasyonun çözülmesi, T yardımcı hücrelerden (Th1) salgılanan sitokin sentezini inhibe edilmesi, makrofaj ve dendritik hücre aktivasyonunu inhibe etmesi gibi görevleri tanımlanmaktadır (Foster ve Samman, 2012). TNF- α , hepatositlerden salgılanan akut faz proteinidir. NF-kB yolak aktivasyonu; karaciğerden CRP salınımının stimülasyonu; enfeksiyon bölgesindeki nötrofil ve monosit aktivasyonu için gereklidir (Foster ve Samman, 2012). Hubbard ve ark. (2010), derlemesinde TNF- α 'nın kas hücrelerindeki farklılaşmayı bozarak ve apoptozu tetikleyerek kırılmalık patofizyolojisinde rol alabileceği belirtilmiştir.

1.3. Eser Elementler ve İnflamasyonun Geriatrik Sendrom ile İlişkisi

Ana inflamatuvar yollardan biri olan aktifleştirilmiş B hücreleri sinyal yolağı (NF-kB) apoptozis, hücre adezyonu, proliferasyon, doku yeniden yapılanması, immün yanıt, inflamatuvar yanıtlar ve hücrel stres cevabını kontrol eden genleri düzenlemektedir. Sonuç olarak pro-inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonu etkilenmektedir. Çinkonun NF-kB yolağı üzerinde inhibitör etki gösterdiği öne

sürülmektedir. Bunu çinkonun A20 protein ekspresyonunu etkileyerek yapabileceği belirtilmiştir. A20 proteini, NF-kB sinyal yolağının başlatan TNFR ve Toll Benzeri Reseptörünü (TLR) inhibe eden anti-inflamatuvar bir çinko parmak proteinidir (Gammoh ve Rink, 2017). Prasad (2013) tarafından hazırlanan derlemede çinkonun inflamasyon üzerindeki etkisi özetlenmiştir. Artan inflamasyon ile ROS düzeylerinde artış gözlenmektedir. Artan ROS düzeyleri okside LDL düzeylerini artırarak veya doğrudan NF-kB indükleyici kinaz (NIK) ve IκB kinaz (IKK) uyararak NF-kB aktivasyonunu neden olmaktadır. Çinko bu yolda doğrudan artan ROS düzeylerini SOD, mitokondriyal nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (mtNADPH) aracılı olarak veya A-20 protein aracılı inhibisyon ile veya PPAR-α ile NF-Kb aktivasyonunu inhibe ederek görev almaktadır. Tüm bunların sonucunda ortak bir sonuç olarak çinko aracılı olarak NF-kB aktivasyonu azaltılabilmektedir. Eksikliğinde ise sitokinler (IL-1B, IL-6, IL-8, TNF-α), proteinler (CRP), enzimler (iNOS, siklooksijenaz (COX2)), adhezyon molekülleri (integrinler, intercellular adhesion molecule (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule (VCAM-1), E-selektin), Fibrinojen düzeylerinde dengesizlik oluşabilmektedir. Bu değişim inflamasyonu güçlendirebilmektedir.

Çinko taşıyıcıları vücuttaki birçok sistemin fizyolojisinde görev almaktadır (Huang ve Tapaamorndech, 2013). Bu yüzden vücutta yeterli düzeyde çinko bulunması önem taşımaktadır. Klinikte çinko değerlendirmesi için genellikle serum çinko seviyeleri ölçümü yapılmaktadır. Ancak bu ölçümün yeteri kadar iyi bir sonuç vermediği öne sürülmektedir. Bu yüzden serum çinko düzeylerinin yanında sitokin düzeylerine bakılması gerektiği önerilmiştir (Haase ve Rink, 2014). Akut faz cevabı sırasında artan inflamatuvar yanıt serumda çinko seviyelerinin düşmesine neden olmaktadır. Uzun dönemde bakıldığında inflamatuvar hastalıkların çinko yetersizliğine neden olabileceği belirtilmiştir (Maywald ve ark., 2017). Bu sebeple inflamasyon ve eser element düzeylerinin beraber değerlendirilmesi gerektiği söylenebilir.

Maywald ve ark. (2017), çinkonun NFkB sinyal yolağı aracılığıyla inflamasyon üzerindeki etkisi özetlemiştir. Hücre içine giren çinko dolaylı olarak A20 protein aracılığıyla NIK (NFkB-indükleyici kinaz), IKK ve NF-kB yolağını aktive ederek ve doğrudan PPAR α /B yolağıyla nükleusta NF-kB yolağını inhibe ederek inflamatuvar süreçte rol oynar. Ayrıca çinko antioksidan özelliği ile SOD, NADPH-Ox, mitokondri enzimleri ile ROS düzeylerini düşürmektedir. ROS inflamatuvar süreçlerde NF-kB yolağının aktifleştirilmesinde rol almaktadır. Çekirdekte NF-Kb aktifleşmesiyle pro-inflamatuvar sitokin düzeyleri ve iNOS, E-selektin, ICAM-1, VCAM-1 düzeylerinde artış görülmektedir.

Literatüre bakıldığında kronik inflamasyon muhtemelen patofizyolojik süreçlerle doğrudan ve dolaylı olarak kırılganlığa katkıda bulunan kilit bir mekanizmadır. Gammoh ve ark. (2017) yaptıkları derlemede, çinkonun inflamasyona etkisi özetlenmiştir. Sitokin üreten başlıca hücreler olan T lenfositleri ve makrofajlar üzerinde çinko yetersizliğinin bir takım etkileri bulunmaktadır. Çinko yetersizliğinde T-helper hücrelerinin olgunlaşması için gerekli olan timulin aktivitesi azalır ve bunun sonucunda T naive alımı ve sitotoksik T hücresi yüzdesinde azalmaya neden olan Th1 ve Th2 hücreleri arasında dengesizlik oluşmaktadır. Th1 hücrelerinde üretilen interferon gama (IFN- γ) ve IL-2 düzeylerinde azalma gözlenirken, Th2 hücrelerinde üretilen IL-4, IL-6 ve IL-10 düzeylerinde azalma gözlenmemektedir.

Cabrera (2015) tarafından hazırlanan derlemede çinko ve inflamasyon ilişkisi şu şekilde özetlenmiştir: Oksidatif stresin artmasıyla artan okside protein ve lipid türlerinin artışı ile IKK indüklenmektedir, bu aşamada eğer çinko yetersizliği var ise protein A-20 serbestlenmektedir bunun sonucunda NF-Kb indüklenmekte ve sitokin üretimi artmaktadır sonuç olarak da inflamasyon artmaktadır. Ayrıca bu derlemede yaşlılık, inflamasyon ve çinko ilişkisinin incelenmesi gerektiği önerilmiştir. Maggio ve ark. (2013), tarafından hazırlanan derlemeye göre, kırılganlık sendromunda yaşa bağlı IGF-1 biyoaktivitesindeki düşüş, çinko ve inflamasyon ortak yollar ile kırılganlığa zemin oluşturabilmektedir. Çinko seviyelerinin azalmasıyla, artan inflamasyon (IL-6 ve TNF- α) sonucunda IGF-1 hormon aktivitesinde düşüş

gözlennmektedir. Malavolta ve ark. (2015) yaptığı derlemede geçen bilgilere göre, yaşlılıkta Cu/Zn oranının 2,0'ın üzerine çıkmasının, artan inflamasyon ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca yaşlılıkta Cu/Zn oranının inflamasyon belirteçlerinden (CRP, ESR) daha iyi belirteç olabileceği iddia edilmiştir. Yaşlanma ile artan oksidatif stres ile çinko seviyelerinin düşmesi, bakır ve seruloplazmin seviyelerinin artması beklenmektedir. Yaşlanma ile artan IL-1, IL-6 ve TNF- α ile albümin sentezi baskılanırken, çinko düzeyleri de düşmektedir bunun sonucunda da Cu/ Zn oranı artmaktadır.



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Araştırmanın gerçekleştirildiği yer

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı ile Fizyopatoloji Bilim Dalında planlanmış ve gerçekleştirilmiştir.

2.2. Araştırmanın evren örnekleme

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

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

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

Araştırmaya dahil olmama kriterleri:

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

5. Son 1 ay içerisinde hastane yatışı gerçekleşen ya da opere olan bireyler
6. Demans olan hastalar
7. Soruları cevaplayamayan

2.3. Hastaların Değerlendirilmesinde Kullanılan Testler ve Ölçümler

Çalışmaya dahil edilen hastalardan detaylı anamnez alınmış ve kapsamlı geriatrik değerlendirme yapılmıştır.

Sosyodemografik bilgiler: Bireylerin doğum tarihlerinin, cinsiyetlerinin, medeni durumlarının, eğitim düzeylerinin, yaşadıkları ortam gibi bilgileri alınarak kaydedildi.

1. Günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirilmesi: Katz günlük yaşam aktiviteleri indeksi (ADL) (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 (Katz ve ark., 1963).
2. Enstrümental günlük yaşam aktivitelerinin değerlendirilmesi: Lawton enstrümental günlük yaşam aktiviteleri ölçeği (EGYA) (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 (Lawton ve Brody, 1969).
3. Kognitif fonksiyonun değerlendirilmesi: Mini-mental durum değerlendirme testi (MMSE) (Ek 4) ile puanlanmıştır. Otuz puan üstünden değerlendirilen bu testte alınan düşük skorlar kognitif fonksiyonlarda bozukluğu göstermektedir (Folstein ve ark., 1975).

4. Depresif duygudurumun değerlendirilmesi: Yesavage Geriatrik depresyon testinin (GDS) (Ek 5) kısa formu ile 15 puan üzerinden değerlendirilerek yüksek skorlar (5 ve üzeri) depresyon varlığı lehine yorumlanmıştır (Yesavage ve ark., 1982).
5. Nütrisyonel durumun değerlendirilmesi: Mini nütrisyonel değerlendirme (MNA) testi (Ek 6) ile araştırılmıştır. Türkçe geçerliliği ve güvenilirliği kanıtlanmış olan bu test 30 puan üzerinden olan bir testtir. 17 puan altı malnutrisyon olarak değerlendirilmiştir (Guigoz ve ark., 2002).
6. Antropometrik ölçümler: Boy uzunluğu, vücut ağırlığı, bel, kalça, baldır ve üst orta kol çevresi ölçümleri yapılmıştır. Boy ve vücut ağırlığı ölçümleri klinikte kullanılmakta olan boy ölçerli kantarlar ile yapılmıştır. Beden kütle 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 (cm) cinsinden ölçülmüştür. Üst orta kol çevresi humerus başı ile olecranon çıkıntı arasındaki üst ekstremitenin tam orta noktasından alınan ölçüm şeklinde yapılmıştır.
7. Kas gücünün değerlendirilmesi: Kas gücü, elektronik bir el dinamometresi ile ölçülen el kavrama 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 (Cruz-Jentoft ve ark., 2019).
8. 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 (s) formülü ile m/s cinsinden hesaplanmıştır. Yürüme hızı <0,8 m/s azalmış kas performansı lehine değerlendirilmiştir.

9. Kırılğanlığın değerlendirilmesi: Kırılğanlık Frail ölçeğinin Türkçe geçerlilik ve güvenilirliği olan formatı (Ek 7) 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 sağlıklı, 1 ve 2 puan kırılğan olmaya yatkın (pre-frail), 3-5 puan ise kırılğan olarak değerlendirilmiştir (Morley ve ark, 2012; Muradi ve Begum, 2017).
10. Laboratuvar tetkikleri: Tüm katılımcıların sedimentasyon, CRP, lökosit (WBC), hemoglobin (Hb), ortalama eritrosit hacmi (MCV), trombosit (plt), albümin, total protein, kan üre azotu (BUN), kreatinin, elektrolitler, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), gama glutamil transferaz (GGT), alkale fosfataz (ALP), lipid profili (yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), 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.
11. IL-6, IL-10 ve TNF- α sitokinlerinin, immün tabanlı yöntem ile ticari olarak temin edilen ELISA kitlerinin (eBioscience, Thermo Fisher Scientific, ABD) kullanım talimatlarına uyularak ölçümleri gerçekleştirilmiştir.
12. Uygun dilüsyon katsayısı belirlenerek atomik absorpsiyon spektroskopisinde eser element tayini için hazır hale getirilmiştir (Vayenas ve ark., 1998). Atomik absorpsiyon spektroskopi yöntemi için Perkin Elmer AAnalyst 800 cihazı ve “WinLab32” programı kullanılmıştır. Her bir eser elementin standart solüsyonlarının verilmesinin ardından oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile her örneğin 2’şer tekrarlı ölçümü gerçekleştirilmiştir (ThePerkin-ElmerCorporation, 1996).

2.4. Etik Kurul Onayı

2018 yılında gerçekleştirilen “Geriatrik Hasta Popülasyonunda Kırılgnlık ile α -Klotho Protein İlişkisi” adlı tez çalışması için 26.Şubat.2018 tarihinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 04-244-18 karar numarasıyla onay alınmıştır. “Geriatrik Hasta Popülasyonunda Kırılgnlık ile Serum Eser Element ve İnflamatuvar Belirteçlerin İlişkisi” adlı tezin verilerinin kullanılması ve ek parametreler bakılması için Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulunun İ5-254-19 numaralı kararı ile çalışma için gereken etik izin alınmıştır.

2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler IBM SPSS 25 programı kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel ve analitik yöntemler kullanılarak belirlenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılım gösteren veriler için ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. Kategorik değişkenlerin sıklıkları (%) olarak belirtilmiştir. 2 grup karşılaştırılmasında değişkenler bağımsız t-test, değişkenler arasındaki korelasyonlar Pearson analizi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılmayan sayısal değişkenler arasındaki korelasyon ise Spearman testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

Çalışmamızda 65 yaş ve üstü 35 kırılğan olmayan kontrol grubu ve 34 bireyden oluşan kırılğan grup olmak üzere 69 birey iki gruba ayrılmıştır. Bireylerden alınan kan örneklerinde serum çinko, bakır ve IL-6, IL-10, TNF- α sitokin düzeyleri ölçülmüştür. Çalışmaya katılan bireylerin $74,93 \pm 5,97$ ortalama yaşı olup, %60,9'u kadın %39,1'i erkektir. Frail ve kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması Çizelge 3.1.'de gösterilmiştir.

Çizelge 3.1. Kontrol ve frail grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Kontrol (n=35)	Frail (n=34)	p değeri
Yaş	72,37 $\pm$ 4,0	77,56 $\pm$ 6,5	p< 0,001
Cinsiyet			p= 0,262
Erkek	16 (%59,3)	11 (%40,7)	
Kadın	19 (%45,2)	23 (%54,8)	
Eğitim Durumu			p= 0,235
5 yıl altı	29 (%82,9)	24 (%70,6)	
5- 8 yıl	6 (%17,1)	10 (29,4)	
8 yıl üzeri	-	-	-
Medeni Durum			p= 0,107
Evli	27 (%77,1)	20 (%58,8)	
Bekar	8 (%22,9)	14 (%41,2)	

Ortalama yaş kontrol grubunda $72,37 \pm 4,0$ ve kırılğan hasta grubunda $77,56 \pm 6,5$ olarak saptanmıştır. Frail grubun kontrol grubuna kıyasla yaş ortalamasının yüksek olduğu saptanmıştır (p<0,001). Cinsiyet, eğitim durumu ve medeni durum açısından iki grup arasında farklılık saptanmamıştır (p:0.262, p:0.235 ve p: 0,107).

Çalışmamızda yer alan kontrol ve frail grubundaki bireylerin komorbidite durumlarının karşılaştırılması çizelge 3.2.'de sunulmuştur.

Çizelge 3.2. Kontrol ve frail grubunun komorbidite durum karşılaştırılması.

	Kontrol (n=35)	Frail (n=34)	P değeri
Hiperlipidemi (HL)	8 (% 22,9)	14 (% 41,2)	0,106
Hipertansiyon (HT)	26 (% 74,3)	29 (% 85,3)	0,262
Atrial Fibrilasyon (AF)	2 (% 5,7)	9 (% 26,5)	0,018
Konjestif Kalp Yetmezliği (KKY)	1 (% 2,9)	7 (% 20,6)	0,21
Serebrovasküler Olay (SVO)	-	1 (% 2,9)	0,314
Koroner Arter Hastalığı (KAH)	4 (% 11,4)	14 (% 41,2)	0,004
Osteoporoz	8 (% 22,9)	8 (% 23,5)	0,948
Romatoid Artrit	-	3 (% 8,8)	0,074
İyi Huylu Prostat Büyümesi (BPH)	7 (% 20)	6 (% 17,6)	0,806
Hipotiroidi	6 (% 17,1)	9 (% 26,5)	0,356
Hipertiroidi	1 (% 2,9)	-	0,328
Depresyon	-	1 (% 2,9)	0,314
Tip 2 Diyabet	14 (% 40)	24 (% 70,6)	0,01
Demans	-	1 (% 2,9)	0,314
Malignite	1 (% 2,9)	3 (% 8,8)	0,296
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	2 (% 5,7)	10 (% 29,4)	0,01
Parkinson	-	1 (% 2,9)	0,325
Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY)	1 (% 2,9)	7 (% 20,6)	0,21

Kontrol grubu ile frail grup kıyaslandığında hiperlipidemi (HL), hipertansiyon (HT), konjestif kalp yetmezliği (KKY), serebrovasküler olay (SVO), osteoporoz, romatoid artrit, iyi huylu prostat büyümesi (BPH), hipotiroidi, hipertiroidi, depresyon, demans, malignite, Parkinson ve KBY hastalıklarının mevcudiyeti açısından farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Kırılgan grupta kontrol grubuna kıyasla AF, KAH, Tip 2 diyabet ve KOAH bulunma oranı yüksek bulunmuştur ($p:0,018$, $p:0,004$, $p:0,01$, $p:0,01$).

Çalışmada yer alan kontrol ve frail grubundaki bireylerin antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması çizelge 3.3.'de sunulmuştur.

Çizelge 3.3. Kontrol ve frail grubunun antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması.

	Kontrol (n=35)	Frail (n=34)	P değeri
BKİ	29,84 $\pm$ 4,0	29,37 $\pm$ 7,8	0,763
Baldır çevresi	38,65 $\pm$ 3,7	36,82 $\pm$ 7,0	0,233
Bel çevresi	108,27 $\pm$ 9,18	104,35 $\pm$ 13,4	0,207
Kalça çevresi	118,08 $\pm$ 8,8	114,94 $\pm$ 13,37	0,306
Üst orta kol çevresi	30,58 $\pm$ 4,36	29,91 $\pm$ 4,15	0,55

Kontrol grubu ile frail grup kıyaslandığında antropometrik ölçümlerde gruplar arası farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Kontrol grubu ve frail grubunun rutinde bakılan laboratuvar tetkiklerinin karşılaştırılması çizelge 3.4’de verilmiştir.

Çizelge 3.4. Kontrol ve frail gruplarının kan parametrelerinin karşılaştırılması ($p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir).

	Kontrol	Frail	P değeri
Açlık Kan Glukozu	112,4 ± 29,03	115,74 ± 37,17	0,679
BUN	16,89 ± 4,72	27,53 ± 36,26	0,090
Kreatinin	0,85 ± 0,24	0,89 ± 0,26	0,582
Sodyum	139,26 ± 1,8	138,71 ± 1,92	0,223
Potasyum	4,37 ± 0,27	4,47 ± 0,51	0,347
Kalsiyum	9,79 ± 0,31	9,48 ± 0,58	0,006
Fosfor	3,38 ± 0,53	3,44 ± 0,65	0,671
Albümin	4,27 ± 0,29	3,76 ± 0,48	< 0,001
HDL	51,09 ± 11,57	46,26 ± 11,41	0,086
LDL	147,40 ± 44,96	111,88 ± 32,10	< 0,001
Trigliserid (TG)	147,97 ± 66,90	136, 85 ± 60,22	0,471
ALT	20,94 ± 17,66	17,85 ± 9,61	0,403
AST	22,23 ± 10,72	20,65 ± 6,98	0,472
GGT	32,37 ± 22,25	39,97 ± 45,68	0,381
ALP	91,06 ± 26,44	95,24 ± 37,72	0,595
HbA1c	6,76 ± 1,41	7,29 ± 1,70	0,165
TSH	1,91 ± 1,75	3,47 ± 6,45	0,174
D vitamini	17,94 ± 8,61	20,87 ± 9,35	0,180

Frail grupta kontrol grubuna kıyasla kalsiyum ($p:0,006$), albümin ve LDL ($p<0,001$) düzeyleri düşük bulunmuştur. İki grup kıyaslandığında açlık kan glukoza, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, fosfor, HDL, trigliserid (TG), ALT, AST, GGT, ALP, HbA1c, TSH, D vitamini düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ancak frail grupta kontrol grubuna kıyasla BUN, GGT, ALP, HbA1c, TSH ve D vitamini düzeylerinde yükselme eğilimi görülürken, HDL, trigliserid düzeylerinin düşme eğiliminde olduğu görülmektedir ($p>0,05$).

Kontrol grubu ve frail grubunun tam kan sayımı verilerinin karşılaştırılması çizelge 3.5’de verilmiştir.

Çizelge 3.5. Kontrol ve frail gruplarının tam kan sayımı verileri (p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir).

	Kontrol	Frail	P değeri
Hemoglobin	14,32 ± 1,04	12,23 ± 1,55	< 0,001
Lökosit	7,21 ± 1,48	7,86 ± 2,24	0,155
MCV	86,49 ± 5,16	88,03 ± 7,12	0,305
MPV	10,10 ± 0,69	10,06 ± 1,14	0,886
B12 vitamini	339,00 ± 180,10	443,29 ± 293,23	0,079
Folat	9,61 ± 3,94	10,23 ± 6,12	0,618
Ferritin	47,34 ± 36,36	66,65 ± 67,15	0,427
CRP	4,24 ± 4,96	11,99 ± 14,41	0,006
ESH	16,89 ± 13,60	27,18 ± 21,39	<0,021

Frail grupta kontrol grubuna kıyasla hemoglobin (p<0,001) seviyeleri düşük bulunurken, CRP (p: 0,006) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) (p:0,021) seviyeleri ise yüksek bulunmuştur. İki grup kıyaslandığında lökosit, MCV, ortalama trombosit hacmi (MPV), B12 vitamin, folat, ferritin düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Çizelge 3.6. Kontrol ve frail gruplarının kapsamlı geriatrik test sonuçlarının karşılaştırılması (p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir).

	Kontrol	Frail	P değeri
Katz ADL	6,00 ± 0,00	4,62 ± 1,49	< 0,001
Lawton EGYA	16,46 ± 1,40	10,56 ± 5,73	< 0,001
MNA	15,77 ± 4,95	15,26 ± 4,88	0,67
MMSE	25,43 ± 2,52	21,94 ± 4,25	< 0,001
GDS	3,09 ± 3,30	6,09 ± 4,39	0,002
El kavramı kuvveti (kg)	26,19 ± 6,87	17,57 ± 6,40	< 0,001
Yürüme Hızı (m/s)	7,17 ± 0,89	9,62 ± 2,66	< 0,001

Katz günlük yaşam aktivitesi ortalamalarına bakıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Kontrol grubunda katz ADL puanı 6,00± 0,00 iken frail grupta 4,62± 1,49 bulunmuştur. Kontrol grubundaki bireylerin frail bireylere kıyasla günlük aktivitelerde daha bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır (p< 0,001). Lawton& Brody Enstrümental günlük yaşam aktivitesi ortalamalarına bakıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Kontrol grubunda Lawton& Brody puanı 16,46± 1,40 iken frail grupta 10,56± 5,73 bulunmuştur. Kontrol grubundaki bireylerin frail bireylere kıyasla günlük aktivitelerde daha bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır (p< 0,001) MNA testi sonuçlarına bakıldığında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

saptanmamıştır ($p=0,67$). Mini mental durum değerlendirme testi ortalamalarına bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Kontrol grubunda MMSE puanı $25,43 \pm 2,52$ iken frail grupta $21,94 \pm 4,25$ bulunmuştur. Kontrol grubundaki bireylerin frail bireylere kıyasla MMSE sonuçlarına göre mental sağlık açısından daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır ($p < 0,001$). Geriatrik depresyon skor ortalamalarına bakıldığında kontrol grubunda GDS puanı $3,09 \pm 3,30$ iken frail grupta $6,09 \pm 4,39$ bulunmuştur. Frail bireylerin kontrol grubuna kıyasla depresyon puanları yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$) El kavrama kuvveti ortalamalarına bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Kontrol grubunda el kavrama kuvveti $26,19 \pm 6,87$ iken frail grupta $17,57 \pm 6,40$ bulunmuştur. Frail bireylerin kontrol grubuna kıyasla el kavrama kuvvetleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur ($p < 0,001$). Yürüme hızı ortalamalarına bakıldığında kontrol grubunda yürüme hızı $7,17 \pm 0,89$ iken frail grupta $9,62 \pm 2,66$ bulunmuştur. Frail bireylerin kontrol grubuna kıyasla yürüme hızı daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$) (Çizelge 3.6.). Bireylerin cinsiyetlerine göre serumlarında, atomik absorpsiyon spektrofotometresinde ölçülen serum çinko, bakır değerleri ve Zn/Cu oranı ve IL-6, IL-10 ve TNF- α sitokin düzeylerinin karşılaştırılması Çizelge 3.7’de listelenmiştir.

Çizelge 3.7. Cinsiyete göre serum eser element ve sitokinlerinin değerlendirilmesi ($p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir).

Serum		Erkek	Kadın	Toplamda	P değeri
Eser Element	Zn $\mu\text{g/g}$	$109,27 \pm 19,83$	$103,98 \pm 28,37$	$106,05 \pm 23,48$	0,403
	Cu $\mu\text{g/g}$	$83,05 \pm 22,65$	$89,32 \pm 17,35$	$86,60 \pm 19,89$	0,23
	Cu/ Zn	$0,79 \pm 0,29$	$0,90 \pm 0,29$	$0,86 \pm 0,29$	0,198
Sitokin	IL-6 $\mu\text{g/g}$	$0,144 \pm 0,106$	$0,258 \pm 0,359$	$0,188 \pm 0,244$	0,117
	IL-10 $\mu\text{g/g}$	$0,253 \pm 0,126$	$0,355 \pm 0,587$	$0,293 \pm 0,377$	0,277
	TNF- α $\mu\text{g/g}$	$0,146 \pm 0,153$	$0,121 \pm 0,048$	$0,136 \pm 0,123$	0,415

Kadınlarda erkeklere kıyasla serum çinko seviyeleri düşük, bakır ve Cu/ Zn oranının ise yüksek olma eğiliminde olduğu ancak bu sonuçlarda cinsiyetlere göre farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). IL-6 ve IL-10 sitokin seviyelerinde kadınlarda daha yüksek olduğu ama bunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$).

Kontrol ve frail gruplarının serum çinko, bakır değerleri ve Zn/Cu oranı ve IL-6, IL-10 ve TNF- α sitokin düzeylerinin karşılaştırılması Çizelge 3.7’de listelenmiştir.

Çizelge 3.8. Kontrol ve frail gruplarda serum çinko ve bakır düzeyleri ($\mu\text{g/g}$) ile çinko/bakır ve IL-6, IL-10 ve TNF- α sitokin düzeyleri değerlendirilmesi ($p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir).

Serum		Kontrol	Frail	P
Eser Element	Zn $\mu\text{g/g}$	113,94 $\pm$ 21,17	97,94 $\pm$ 23,27	0,004
	Cu $\mu\text{g/g}$	88,06 $\pm$ 16,09	84,93 $\pm$ 23,69	0,547
	Cu/ Zn	0,803 $\pm$ 0,25	0,918 $\pm$ 0,34	0,139
Sitokin	IL-6 $\mu\text{g/g}$	0,168 $\pm$ 0,253	0,209 $\pm$ 0,236	0,494
	IL-10 $\mu\text{g/g}$	0,219 $\pm$ 0,054	0,368 $\pm$ 0,527	0,112
	TNF- α $\mu\text{g/g}$	0,154 $\pm$ 0,163	0,117 $\pm$ 0,055	0,212

Frail bireylerde kontrol grubuna kıyasla düşük serum çinko düzeyleri tespit edilmiştir ($p= 0,004$). Yine frail bireylerde serum bakır düzeylerinde bir düşüş saptanmış ancak bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Frail bireylerde serum çinko düzeylerindeki düşüşün yüksek olması ve serum bakır düzeylerindeki düşüşün anlamlı olmaması sonucunda serum Cu/ Zn oranında yükselme gözlenmiştir. Ancak frail gruptaki Cu/ Zn oranındaki bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$) (Çizelge 3.8.) Tüm bireylerden alınan serum örneklerinde yapılan ölçümler sonucu elde edilen serum eser element ile sitokin düzeylerinin korelasyon analizi Çizelge 3.9’da gösterilmiştir.

Çizelge 3.9. Frail bireylerde serum çinko, bakır düzeyleri ile inflamatuvar sitokin ve akut faz reaktan verileri korelasyon analizi ($p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir).

Serum		TNF- α	IL-6	IL-10	Zn	Cu	Cu/Zn	CRP	ESH
TNF- α	R	1	-0,158	0,162	-0,091	-0,185	-0,145	-0,252	-0,213
	p		0,371	0,361	0,610	0,347	0,462	0,157	0,227
IL-6	R	-0,158	1	0,319	0,009	0,517	0,360	0,635	0,429
	p	0,371		0,066	0,960	0,005	0,06	0,000	0,011
IL-10	R	0,162	0,319	1	-0,331	0,333	0,386	0,171	-0,004
	p	0,361	0,066		0,056	0,083	0,042	0,340	0,984
Zn	R	-0,091	0,009	-0,331	1	0,116	-0,468	-0,151	-0,263
	p	0,610	0,960	0,056		0,377	0,012	0,402	0,133
Cu	R	-0,185	0,517	0,333	0,116	1	0,820	0,501	0,207
	p	0,347	0,005	0,083	0,377		0,000	0,008	0,290
Cu/ Zn	R	-0,145	0,360	0,386	-0,468	0,820	1	0,335	0,335
	p	0,462	0,06	0,042	0,012	0,000		0,01	0,082
CRP	R	-0,252	0,635	0,171	-0,151	0,501	0,335	1	0,688
	p	0,157	0,000	0,340	0,402	0,008	0,01		0,000
ESH	R	-0,213	0,429	-0,004	-0,263	0,207	0,335	0,688	1
	p	0,227	0,011	0,984	0,133	0,290	0,082	0,000	

Kırılганlıkta serumda incelenen eser element düzeyleri ile inflamatuvar yanıt arasındaki ilişkinin saptanabilmesi için korelasyon analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu sonuçlara göre serumda kırılганlıkta çinko seviyeleri ile IL-6, IL-10 ve TNF-a düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Serum bakır seviyeleri ile TNF-a ve IL-10 düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Ancak serum bakır ve IL-6 seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (R: 0,517, p: 0,005). Serum Cu/Zn oranı ile IL-10 düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır (R:0,386, p:0,042). Akut faz reaktanları olan CRP ve ESH düzeyleri ile serum eser element ve sitokin düzeyleri arasında korelasyon bakılmıştır. CRP düzeyleri ile serum bakır (R: 0,501, p: 0,008), Cu/ Zn oranı (R: 0,335, p: 0,01) ve ESH düzeylerinin (R: 0,688, p: 0,000) pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Çizelge 3.9).

Serum eser element düzeyleri ile bireylerin genel durum testleri ve performans ölçüm sonuçları korelasyon analizi Çizelge 3.10'da gösterilmiştir.

Çizelge 3.10. Serum eser elementler ile genel durum testleri ve performans belirteçlerinin korelasyonu (p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir).

	Zn		Cu		Cu/ Zn	
	Korelasyon kat sayısı	p	Korelasyon kat sayısı	p	Korelasyon kat sayısı	p
Yaş	-0,222	0,067	-0,329	0,01	-0,114	0,387
Katz	0,26	0,03	0,128	0,328	-0,029	0,825
GDS	-0,308	0,01	0,224	0,086	0,411	0,001
Lawton	0,219	0,073	0,207	0,116	0,043	0,747
MNA	-0,029	0,811	0,015	0,913	0,098	0,460
MMT	0,174	0,156	-0,187	0,157	-0,223	0,090
Yürüme Hızı	-0,264	0,03	0,044	0,739	0,209	0,109
Handgrip	0,219	0,07	-0,08	0,55	-0,135	0,303

Kırılганlıkta serumda incelenen eser element düzeyleri ile genel durum testleri ve performans belirteçleri ile arasındaki ilişkinin saptanabilmesi için korelasyon analizleri yapılmıştır. Bu sonuçlara göre serumda kırılганlıkta çinko seviyeleri ile Katz puanı ile pozitif (R:0,26, p:0,03), GDS puanı (R:-0,308, p: 0,01) ve yürüme hızı (R:-0,264, p:0,03) arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Serum bakır seviyeleri ile bireylerin yaşları arasında negatif korelasyon saptanmıştır (R:-0,329, p:0,01). Serum Cu/Zn oranı ile GDS puanı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (R: 0,411, p: 0,001)(Çizelge 3.10).

Serum sitokin düzeyleri ile bireylerin genel durum testleri ve performans ölçüm sonuçları korelasyon analizi Çizelge 3.11’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.11. Serum Sitokin Düzeyleri ile Genel Durum Testleri ve Performans Belirteçlerinin Korelasyonu ($p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir).

	IL-6		IL-10		TNF-a	
	Korelasyon kat sayısı	p	Korelasyon kat sayısı	p	Korelasyon kat sayısı	p
Yaş	0,152	0,213	0,174	0,154	-0,061	0,618
Katz	-0,254	0,035	-0,333	0,005	-0,016	0,895
GDS	0,164	0,178	0,188	0,122	-0,019	0,874
Lawton	-0,129	0,289	-0,215	0,076	-0,039	0,750
MNA	-0,083	0,496	0,054	0,659	0,001	0,996
MMT	-0,157	0,198	-0,064	0,694	-0,037	0,764
Yürüme Hızı	0,50	0,681	0,331	0,005	0,079	0,521
Handgrip	-0,151	0,215	-0,040	0,744	0,239	0,048

Kırılganlıkta serumda incelenen sitokin düzeyleri ile genel durum testleri ve performans belirteçleri ile arasındaki ilişkinin saptanabilmesi için korelasyon analizleri yapılmıştır. Bu sonuçlara göre serum IL-6 seviyeleri ile Katz puanı arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($R:-0,254$, $p:0,035$). IL-10 seviyeleri ile Katz puanı arasında negatif ($R:-0,333$, $p:0,005$) ve yürüme hızı ile pozitif korelasyon saptanmıştır ($R:0,311$, $p:0,005$). TNF-a seviyeleri ile GDS, Lawton ve MMT puanı arasında negatif ve MNA, handgrip ile pozitif korelasyon saptanmıştır (Çizelge 3.11).

Serum eser element düzeyleri ile bireylerin kan parametrelerinin korelasyon analizi Çizelge 3.12’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.12. Kan parametreleri ile Eser Element Düzeylerinin Korelasyonu ($p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir).

	Zn		Cu		Cu/ Zn	
	Korelasyon kat sayısı	p	Korelasyon kat sayısı	p	Korelasyon kat sayısı	p
BUN	-0,238	0,049	-0,114	0,38	0,13	0,32
Kalsiyum	0,27	0,026	-0,067	0,61	-0,23	0,08
ESH	-0,246	0,041	0,19	0,14	0,26	0,045
Hemoglobin	0,422	0,00	-0,084	0,52	-0,21	0,11
WBC	0,134	0,27	0,274	0,034	0,13	0,31
Albümin	0,279	0,02	-0,145	0,269	-0,378	0,003
ALP	0,031	0,8	0,380	0,003	0,328	0,01
CRP	-0,167	0,17	0,404	0,002	0,343	0,008
Platelet	0,046	0,71	0,333	0,009	0,217	0,095
Fosfor	-0,001	0,99	0,325	0,011	0,23	0,075

Çinko ile BUN, ESH negatif korele ve kalsiyum, hemoglobin, ortalama trombosit hacmi, albümin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bakır ile WBC, ALP, CRP, platelet, fosfor düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Cu/ Zn oranı ile hemoglobin, ALP, CRP arasında pozitif ve albümin ile negatif korelasyon saptanmıştır.

Serum sitokin düzeyleri ile bireylerin rutinde bakılan laboratuvar tetkik sonuçları korelasyon analizi Çizelge 3.13’de gösterilmiştir.

Çizelge 3.13. Kan parametreleri ile Sitokin Düzeylerinin Korelasyonu ($p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir).

	IL-6		IL-10		TNF-a	
	Korelasyon kat sayısı	p	Korelasyon kat sayısı	p	Korelasyon kat sayısı	p
Açlık Kan Glukozu	0,044	0,722	-0,020	0,872	0,127	0,299
HbA1c	-0,154	0,894	0,072	0,559	0,187	0,128
BUN	0,239	0,048	0,224	0,065	-0,065	0,593
Kalsiyum	0,336	0,005	-0,203	0,094	-0,005	0,965
ESH	0,22	0,07	0,029	0,812	-0,208	0,086
Hemoglobin	-0,069	0,574	-0,274	0,023	0,171	0,159
MPV	-0,022	0,857	-0,074	0,544	-0,031	0,798
WBC	-0,059	0,632	-0,101	0,411	-0,103	0,402
Albümin	-0,307	0,01	-0,269	0,026	0,143	0,242
ALP	0,274	0,024	-0,103	0,402	0,010	0,934
ALT	-0,128	0,299	-0,169	0,165	-0,095	0,435
AST	-0,039	0,750	-0,120	0,324	-0,137	0,260
CRP	0,224	0,069	0,205	0,094	-0,093	0,452
GGT	0,145	0,238	-0,166	0,174	-0,102	0,406
Platelet	-0,039	0,747	0,043	0,723	0,083	0,497
Fosfor	-0,171	0,160	-0,015	0,905	-0,129	0,293
Potasyum	-0,240	0,047	0,052	0,673	0,031	0,803
D vitamini	0,266	0,061	0,108	0,378	-0,071	0,560
B12 vitamini	0,093	0,449	-0,003	0,980	-0,071	0,563
Folat	0,018	0,883	0,068	0,581	0,142	0,245
TSH	-0,164	0,181	-0,026	0,833	0,031	0,800
Kreatinin	0,016	0,900	0,229	0,060	0,012	0,920

IL-6 seviyeleri ile BUN, ALP pozitif korele ve albümin, potasyum ve kalsiyum düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. IL-10 ile hemoglobin ve WBC düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır. TNF-a ile kan biyobelirteçleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır.

Frail grup ile kontrol grubu ayrılarak serum sitokin düzeyleri ile rutinde bakılan labortuvar tetkikleri arasında yapılan korelasyon analizi Çizelge 3.15’de verilmiştir.

Çizelge 3. 14. Frail grupta sitokin düzeyleri ile kan parametrelerinin korelasyonu ($p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir).

	IL-6		IL-10		TNF-a	
	Korelasyon kat sayısı	p	Korelasyon kat sayısı	p	Korelasyon kat sayısı	p
BUN	0,80	0,653	0,140	0,429	0,001	0,995
Kalsiyum	-0,377	0,028	0,163	0,356	-0,175	0,323
ESH	0,429	0,011	-0,128	0,471	-0,191	0,280
Hemoglobin	-,034	0,848	0,125	0,482	0,267	0,127
MPV	-0,163	0,358	-0,012	0,948	0,017	0,924
WBC	0,090	0,613	0,066	0,711	-0,139	0,432
Albümin	-0,632	0,000	-0,025	0,889	-0,205	0,244
ALP	0,390	0,023	0,058	0,745	0,212	0,229
CRP	0,635	0,000	0,080	0,653	0,108	0,545
Platelet	0,046	0,794	0,207	0,241	0,082	0,644
Fosfor	-0,236	0,179	0,079	0,659	-0,092	0,603
Potasyum	-0,393	0,021	0,033	0,854	-0,082	0,643
D vitamini	0,347	0,044	-0,058	0,744	0,008	0,964

Frail grup ile kontrol grubu ayrılarak serum biyobelirteçleri ile korelasyon bakıldığında, kontrol grubunda anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Frail grupta ise IL-6 düzeyleri ile kalsiyum, albümin, potasyum negatif korele iken ESH, ALP, CRP ve D vitamini pozitif korele bulunmuştur. Ancak IL-10 ve TNF-a düzeyleri ile kan parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Bireylerin serum eser element düzeylerinin ortalama ve standart sapma verilerinin mevcut komorbidite durumlarına göre değerlendirilmesi Çizelge 3.16'da verilmiştir.

Çizelge 3.15. Serum eser element düzeylerinin komorbidite durumlarına göre karşılaştırılması ($p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir).

	Osteoporoz (-) Medyan± SD	Osteoporoz (+) Medyan± SD	P değeri
Zn µg/g	105,44 ± 25,16	108,09 ± 17,36	0,69
Cu µg/g	87,94 ± 21,18	81,75 ± 13,88	0,33
Cu/Zn	0,88 ± 0,33	0,76 ± 0,10	0,04
	Koroner Arter Hastalığı (-) Medyan± SD	Koroner Arter Hastalığı (+) Medyan± SD	
Zn µg/g	106,79 ± 21,25	103,96 ± 29,54	0,66
Cu µg/g	87,08 ± 18,71	85,15 ± 23,75	0,75
Cu/Zn	0,85 ± 0,29	0,88 ± 0,34	0,74
	Atriyal Fibrilasyon (-) Medyan± SD	Atriyal Fibrilasyon (+) Medyan± SD	
Zn µg/g	107,06 ± 23,25	100,06 ± 25,17	0,42
Cu µg/g	86,24 ± 18,94	88,93 ± 26,69	0,73
Cu/Zn	0,85 ± 0,31	0,88 ± 0,19	0,81
	KOAH (-) Medyan± SD	KOAH (+) Medyan± SD	
Zn µg/g	105,574 ± 21,40	108,74 ± 33,30	0,677
Cu µg/g	85,14 ± 18,38	96,08 ± 27,45	0,15
Cu/Zn	0,84 ± 0,27	0,99 ± 0,44	0,17

Çizelge 3.15. Devam. Serum eser element düzeylerinin komorbidite durumlarına göre karşılaştırılması (p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir).

	Tip 2 Diyabet (-) Medyan± SD	Tip 2 Diyabet (-) Medyan± SD	P değeri
Zn µg/g	106,81 ± 23,12	105,44 ± 24,07	0,81
Cu µg/g	88,48 ± 19,94	84,72 ± 19,99	0,47
Cu/Zn	0,86 ± 0,31	0,86 ± 0,29	0,98
	Hipertansiyon (-) Medyan± SD	Hipertansiyon (-) Medyan± SD	
Zn µg/g	106,81 ± 23,12	105,44 ± 24,07	0,81
Cu µg/g	88,48 ± 19,94	84,72 ± 19,99	0,47
Cu/Zn	0,86 ± 0,31	0,86 ± 0,29	0,98

Hipertansiyonu olan bireylerde olmayanlara kıyasla Cu/ Zn oranı yüksek saptanmıştır (p:0,01). Osteoporozu olan bireylerde olmayanlara kıyasla Cu/ Zn oranının yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,01). Diğer hastalıklar ile çinko, bakır düzeyi ve Cu/Zn oranı arasında ilişki bulunmamıştır.

Çizelge 3.16. Serum sitokin düzeylerinin komorbidite durumlarına göre karşılaştırılması (p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir).

	Hipertansiyon (-) Medyan± SD	Hipertansiyon (+) Medyan ±SD	P değeri
IL-6 µg/g	0,219± 0,384	0,182± 0,199	0,622
IL-10 µg/g	0,210± 0,051	0,316± 0,423	0,357
TNF-a	0,110± 0,031	0,143± 0,137	0,379
	Osteoporoz (-) Medyan± SD	Osteoporoz (+) Medyan± SD	
IL-6 µg/g	0,189± 0,269	0,190± 0,149	0,997
IL-10 µg/g	0,318± 0,432	0,216± 0,023	0,349
TNF-a	0,145± 0,139	0,108± 0,042	0,299
	Koroner Arter Hastalığı (-)Medyan± SD	Koroner Arter Hastalığı (+)Medyan± SD	
IL-6 µg/g	0,205± 0,279	0,146± 0,097	0,383
IL-10 µg/g	0,301± 0,433	0,275± 0,160	0,805
TNF-a	0,140± 0,141	0,126± 0,051	0,665
	Atrial Fibrilasyon (-) Medyan± SD	Atrial Fibrilasyon (+) Medyan± SD	
IL-6 µg/g	0,190± 0,259	0,189± 0,159	0,989
IL-10 µg/g	0,246± 0,109	0,545± 0,902	0,297
TNF-a	0,145± 0,133	0,095± 0,026	0,226
	KOAH (-) Medyan± SD	KOAH (+) Medyan± SD	
IL-6 µg/g	0,188± 0,262	0,200± 0,151	0,868
IL-10 µg/g	0,238± 0,084	0,554± 0,867	0,235
TNF-a	0,127± 0,083	0,182± 0,236	0,160
	Tip 2 Diyabet (-) Medyan± SD	Tip 2 Diyabet (+) Medyan± SD	
IL-6 µg/g	0,250± 0,338	0,139± 0,103	0,087
IL-10 µg/g	0,229± 0,073	0,349± 0,507	0,194
TNF-a	0,125± 0,099	0,147± 0,141	0,467

Bireylerde komorbidite durumlarına göre serum sitokin düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır.

Frail grup ile kontrol grubu ayrılarak serum eser element düzeyleri ile mevcut komorbidite durumları arasında yapılan korelasyon analizi Çizelge 3.19’da verilmiştir.

Çizelge 3.17. Frail bireylerin serum eser element düzeylerinin komorbidite durumlarına göre karşılaştırılması (p<0,05 anlamlı kabul edilmiştir).

	Hipertansiyon (-) Medyan± SD	Hipertansiyon (+) Medyan ±SD	P değeri
Bakır µg/g	61,04± 12,13	90,12± 22,46	0,01
	Osteoporoz (-) Medyan± SD	Osteoporoz (+) Medyan± SD	p değeri
Cu/Zn	0,96± 0,377	0,77± 0,103	0,047
	Malignite (-) Medyan± SD	Malignite (+) Medyan± SD	p değeri
Cu/Zn	0,86± 0,278	1,36± 0,54	0,014

Frail grup ile kontrol grubu ayrılarak serum eser elementleri ile komorbidite durumlarına bakıldığında, kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmamıştır. Frail grupta ise hipertansiyonu olan bireylerin olmayanlara kıyasla daha yüksek serum bakır düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır (p:0,01). Osteoporozu olmayan bireylerin olanlara kıyasla daha yüksek serum bakır/ çinko oranlarına sahip oldukları saptanmıştır (p:0,047). Ayrıca malignitesi olan bireylerin olmayanlara kıyasla daha yüksek serum bakır/çinko oranına sahip oldukları saptanmıştır (p: 0,014).

Frail grup ile kontrol grubu ayrılarak serum sitokin düzeyleri ile komorbidite durumlarına bakıldığında her iki grupta da anlamlı farklılık saptanmamıştır (Veriler gösterilmemiştir).

4. TARTIŞMA

Çalışmamıza kırılğan olan ve kırılğan olmayan toplam 69 birey dahil edilerek kırılğanlık sendromu ile serum eser element ve inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi değerdendirilmiştir. Bu amaçla bireylerden alınan serum örneklerinde atomik absorpsiyon spektroskopu yöntemi ile çinko ve bakır düzeyleri, ELISA yöntemi ile IL-6, IL-10 ve TNF- α sitokin düzeyleri ölçülmüştür. Ayrıca bu yapılan ölçümler ile bireylerin kan parametreleri, geriatric ölçek puanları, performans testleri arasındaki ilişkilerde araştırılmıştır.

Çalışmamızda frail grubun kontrol grubuna kıyasla yaş ortalamasının yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Bulut ve ark. (2018), yürüttükleri prevalans çalışmasında yaş ile beraber geriatric sendromların da anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Fried ve ark. (2001) tarafından 2001 yılında Amerika’da gerçekleştirilen çalışmada 65 yaş ve üzeri bireylerde kırılğanlık prevalansı %6,9 bulunurken, 85 yaş ve üzeri bireylerde %25 olarak hesaplanmıştır. Başka bir çalışmada da frail grubun yaş ortalaması frail olmayan bireylere kıyasla yüksek olduğu saptanmıştır (Cho ve ark., 2017). İtalya’da yapılan bir çalışmada Cu/ Zn oranının yaş ile beraber iki cinsiyette de arttığı gözlenmiştir. Cu/ Zn oranındaki bu artış, yaş ile beraber Zn düzeylerindeki düşüşe bağlı görülmüştür (Malavolta ve ark., 2010). Bir hayvan çalışmasında, yaşlı farelerde genç farelere kıyasla daha düşük serum çinko düzeyleri saptanmıştır. Ayrıca yaş ile beraber IL-1B ve TNF- α sitokin düzeylerinin de anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (Wong ve ark., 2013).

Çalışmamızda frail ve non-frail gruplarda cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak Fried ve ark. (2001) tarafından Amerika’da gerçekleştirilen çalışmada kırılğanlık prevalansı kadınlarda (%8) erkeklere (%5) kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Yapılan başka bir çalışmada da kadın bireylerde erkeklere kıyasla kırılğanlık sendromunun daha yüksek olduğu saptanmıştır (Cho ve ark., 2017). Yaptığımız çalışma ile diğer çalışmalar arasındaki farklılık çalışmamıza

katılan birey sayısının düşük olması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca İtalya’da yapılan bir çalışmada Cu/ Zn oranı kadın bireylerde erkek bireylere kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (Malavolta ve ark., 2010).

Çalışmamızda kırılğan grupta kontrol grubuna kıyasla AF, KAH, Tip 2 diyabet ve KOAH bulunma oranı yüksek bulunmuştur ($p:0,018$, $p:0,004$, $p:0,01$, $p:0,01$). Çalışmamızı destekler nitelikteki bir meta-analizde 21 araştırma ile 31 334 birey dahil edilmiş frail ve pre-frail bireylerin kardiyovasküler hastalık risklerinin yüksek olduğu saptanmıştır (Veronese ve ark., 2017). Yapılan bir başka çalışmada diyabet tanısı alanlarda kırılğanlık prevalansı %19,32 ve insidansı %12,32 bulunmuştur. Diyabetik olmayan bireylerde ise kırılğanlık prevalansı %11,92 ve insidansı %7,04 bulunmuştur. Özetle diyabetik hastalarda kırılğanlık görülme riski yüksektir (Chhetri ve ark., 2017). Başka bir çalışmada ise kontrol gruplarına kıyasla tip 2 diyabet hastalığı bulunan bireylerde çinko düzeylerinin düşük ve bakır düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (Sanjeevi ve ark., 2018).

Bir başka meta-analizde ise kırılğanlık ile 1,2-2,8 kat artmış düşme ve kırık riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Vermeiren ve ark., 2016). Kojima (2016), tarafından kırılğanlık ve kemik kırık riski ilişkisini değerlendirmek için yapılan meta-analize 6 çalışma, 96,564 birey dahil edilmiştir. Pre-frail ve frail bireylerin yüksek kırık riski taşıdıkları belirlenmiştir. Yapmış olduğumuz çalışmada ise kontrol grubu ile frail grup arasında osteoporoz mevcudiyeti açısından farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Ayrıca osteoporozu olan ve olmayan bireyler kıyaslandığında serum eser element ve sitokin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak çalışmamızda frail grupta kontrol grubuna kıyasla kalsiyum düzeyi düşük bulunmuştur ($p=0,006$). Ayrıca çinko ile kalsiyum, arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ($R:0,27$, $p:0,026$). IL-6 seviyeleri ile kalsiyum düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır ($R:-0,336$, $p:0,005$). Frail bireyler ayrı olarak değerlendirildiğinde de serum IL-6 ile kalsiyum düzeyleri negatif korele bulunmuştur ($R:-0,377$, $p:0,028$). Yine çalışmamızda kalsiyum ile ESH ($R:-0,248$, $p:0,04$) ve CRP ($R:-0,276$, $p:0,023$) düzeyleri negatif korele iken,

hemoglobin (R:0,377, p:0,001), fosfor (R:-0,241, p:0,046) ve platelet (R:0,318, p:0,008) seviyeleri pozitif korele bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da frail grupta kontrol grubuna kıyasla BUN, ALP ve D vitamini düzeylerinde yükselme eğilimi görülürken, HDL, trigliserid düzeylerinin düşme eğiliminde olduğu görülmektedir. Çalışmamızda serum ALP düzeyleri ile bakır (R:0,380, p:0,003), Cu/Zn oranı (R:0,328, p:0,01), IL-6 (R:0,274, p:0,024), ESH (R:0,247, p:0,041), CRP (R:0,325, p:0,007) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca frail bireylerde ALP ile IL-6 düzeyleri arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır (R:0,390, p:0,023). Çalışmamızda serum D vitamini seviyeleri ile sitokinler arasında korelasyon saptanmamıştır. Ancak sadece frail birey değerlendirildiğinde D vitamini ile IL-6 düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (R:0,347, p:0,044). Bu korelasyonun bireylerin D vitamini takviyesi kullanması ile muhtemelen ilişkili olabileceği düşünülmektedir. 3 yıl süren bir çalışmada başlangıçta frailite bulunan 242 bireyin yüksek CRP ve düşük 25(OH) D vitamini düzeylerine sahip olduğu saptanmıştır. Ayrıca 25 (OH) D vitamin değeri; <25 nmol/l (OR 2,60), 25-50 nmol/l (OR 1,72) olan bireylerin yüksek düzeyde bulunanlara kıyasla daha yüksek frailite insidansı bulundurduğu saptanmıştır (Puts ve ark., 2005). Gaier ve ark. (2012) çalışmasında yüksek Cu/ Zn oranlarının; düşük kemik mineral yoğunluğu ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunduğu saptanmıştır.

Literatüre göre, inflamasyon ilişkili hastalık sayısı arttıkça kırılabilirlik oranının doz-cevap şeklinde arttığı saptanmıştır. Ve kronik böbrek yetmezliği, depresif semptomlar, kardiyovasküler hastalıklar ve aneminin frailite ile beraber en sık görülen hastalıklar olarak belirlenmiştir (Chang ve ark., 2012). Çalışmamızda kırılabilir olan ve olmayan bireyler kıyaslandığında kronik böbrek yetmezliği açısından farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Ayrıca kırılabilir olan ve olmayan bireyler kıyaslandığında hipertansiyon açısından farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Hipertansiyonu olan bireylerin olmayanlara karşılaştırıldığında serum çinko, bakır ve sitokin seviyeleri arasında farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Buna ek olarak serum Cu/Zn oranlarının hipertansiyonu olan bireylerde daha yüksek olduğu saptanmıştır (p:0,01). Ancak sadece frail bireyler değerlendirildiğinde hipertansiyonu olan bireylerin olmayanlara kıyasla daha yüksek serum bakır seviyelerine sahip oldukları

saptanmıştır (p:0,01). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da frail grupta kontrol grubuna kıyasla BUN, kreatinin düzeylerinde yükselme eğilimi görülmektedir. Yapılan bir çalışmada kırılğan olan bireylerde BUN düzeylerinin kırılğan olmayan bireylere kıyasla yüksek olduğu saptanmıştır (Ma ve ark., 2018). Çalışmamızda BUN ile çinko (R:-0,238, p:0,049) ve albümin (R:-0,253, p:0,036) seviyeleri ile negatif korele iken IL-6 (R:0,239, p:0,048) ve kreatinin (R:0,360, p:0,002) seviyeleri pozitif korele bulunmuştur. Kreatinin düzeyleri ile serum eser element ve sitokin düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. İLSIRENTE çalışması kapsamında Cu/ Zn oranı yüksek tertilde olan bireyler diğer tertillere kıyasla daha yüksek CRP, IL-6 ve üre; daha düşük albümin, kolesterol seviyelerine sahiptir (Mocchegiani ve ark., 2012). Çalışmamızda serum hemoglobin seviyeleri ile çinko (R:0,422, p:0,000), LDL (R:0,341, p:0,004), kalsiyum (R:0,377, p:0,001) ve albümin (R:0,556, p:0,000) seviyeleri pozitif korele bulunmuştur. Ayrıca hemoglobin seviyeleri ile IL-10 (R:-0,274, p:0,023), ESH (R:-0,527, p:0,000) ve CRP (R:-0,448, p:0,000) seviyeleri ise negatif korele bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da frail grupta kontrol grubuna kıyasla BUN, ALP ve D vitamini düzeylerinde yükselme eğilimi görülürken, HDL, trigliserid düzeylerinin düşme eğiliminde olduğu görülmektedir. Çalışmamızda serum ALP düzeyleri ile bakır (R:0,380, p:0,003), Cu/Zn oranı (R:0,328, p:0,01), IL-6 (R:0,274, p:0,024), ESH (R:0,247, p:0,041), CRP (R:0,325, p:0,007) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca frail bireylerde serum ALP ile IL-6 düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır (R:0,390, p:0,023).

Fried's kriterlerine göre istenmeyen ağırlık kaybı kırılğanlığın belirteçlerinden biridir (Fried ve ark., 2001). Ancak çalışmamızda kontrol grubu ile frail grup kıyaslandığında bireylerin ağırlık ve beden kütle indekslerinde farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Gruplar arasında ağırlık ve beden kütle indeksleri kıyaslandığında anlamlı farklılık bulunmamasına karşın beslenme durumları arasında fark bulunmaktadır. Çalışmamızda frail grupta kontrol grubuna kıyasla albümin düzeyi düşük bulunmuştur (p<0,001). Başka bir çalışmada kırılğanlığın şiddeti ile orantılı olarak TNF- α , IL-6, C-reaktif proteinin önemli miktarda arttığı ve albümin düzeylerinin azaldığı saptanmıştır (Hubbard ve ark., 2009). Bir diğer çalışmada hastaların frailite düzeylerindeki artışa bağlı olarak albümin seviyelerinde anlamlı

düşüş görülürken, CRP ve IL-6 düzeylerinde anlamlı artış görülmüştür (Hubbard ve ark., 2008). Yaşlanma ile artan IL-6, TNF- α ve IL-1 ile albümin sentezi baskılanırken, çinko düzeyleri de düşmektedir bunun sonucunda da Cu/ Zn oranı artmaktadır (Malavolta ve ark., 2015). Ayrıca serumda emilen çinkonun yaklaşık %80'i albümin ile taşınmaktadır (Kambe ve ark., 2014). Çalışmamızda albümin ile çinko (R:0,279, p:0,02), hemoglobin (R:0,556, p:0,000), LDL (R:0,249, p:0,039) seviyeleri pozitif korele bulunmuştur. Ayrıca albümin düzeyleri ile IL-6 (R:-0,307, p:0,01), BUN (R:-0,253, p:0,036), ESH (R:-0,586, p:0,000), CRP (R:-0,664, p:0,000) düzeyleri negatif korele bulunmuştur. Ek olarak frail bireylerde serum albümin ile IL-6 seviyeleri negatif korele bulunmuştur (R:-0,632, p:0,000). İLSIRENTE çalışması kapsamında Cu/ Zn oranı yüksek tertilde olan bireyler diğer tertillere kıyasla daha yüksek CRP, IL-6 ve üre; daha düşük albümin, kolesterol seviyelerine sahiptir (Mocchegiani ve ark., 2012). İtalya'da yapılan bir çalışmada 61 yaş üstü 498 bireyde inflamatuvar belirteçler (IL-6, CRP, ESR) ile Cu/ Zn oranı arasında korelasyon saptanmıştır. Ve albumin ile Cu/ Zn oranı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (Malavolta ve ark., 2010).

Çalışmamızda frail grupta kontrol grubuna kıyasla LDL düzeyi düşük bulunmuştur (p<0,001). Serum LDL düzeyleri ile HDL (R:0,289, p:0,016) ve hemoglobin (R:0,341, p:0,004) düzeyleri pozitif korele bulunmuştur. Serum HDL düzeyleri ile kalsiyum (R:0,284, p:0,018) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Yapılan bir çalışma sonucunda, yüksek Cu/ Zn oranlarının; düşük serum kolesterol ve trigliserid ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunduğu saptanmıştır (Gaier ve ark., 2012). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da frail grupta kontrol grubuna kıyasla HDL, trigliserid düzeylerinin düşme eğiliminde olduğu görülmektedir. Çalışmamızda BUN ile çinko (R:-0,238, p:0,049) ve albümin (R:-0,253, p:0,036) seviyeleri ile negatif korele iken IL-6 (R:0,239, p:0,048) ve kreatinin (R:0,360, p:0,002) seviyeleri pozitif korele bulunmuştur. Frail grupta kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde hemoglobin (p<0,001) seviyeleri düşük bulunurken, CRP (p= 0,006) ve ESH (p<0,021) seviyeleri ise yüksek bulunmuştur. İki grup kıyaslandığında B12 vitamin, folat, ferritin düzeyleri arasında farklılık saptanmamıştır (p>0,05). Çalışmamızda serum hemoglobin seviyeleri ile

Çinko (R:0,422, p:0,000), LDL (R:0,341, p:0,004), kalsiyum (R:0,377, p:0,001) ve albümin (R:0,556, p:0,000) seviyeleri pozitif korele bulunmuştur. Ayrıca hemoglobin seviyeleri ile IL-10 (R:-0,274, p:0,023), ESH (R:-0,527, p:0,000) ve CRP (R:-0,448, p:0,000) seviyeleri ise negatif korele bulunmuştur. Başka bir çalışmada, frail bireylerin frail olmayanlara kıyasla daha yüksek IL-6 düzeyine, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük hemoglobin ve hematokrit düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır. Ayrıca frail grupta IL-6 düzeyi ve hemaglobin, hematokrit düzeyleri arasında ters korelasyon saptanmıştır (Leng ve ark., 2002). Araştırmalar, inflamatuvar mediatörlerin hemoglobin konsantrasyonları, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) -1 seviyeleri ve albümin, mikro besin ve vitamin seviyeleri ile ters ilişkiye sahip olduğunu göstermiştir (Chen ve ark, 2014).

Yapılan bir meta-analizde kırılgnalık sendromu ile 1,6- 2 kat azalmış günlük aktivite, 1,2-1,8 kat artmış hastaneye yatış, 1,5-2,6 kat artmış fiziksel kısıtlanma ve 1,2-2,8 kat artmış düşme ile ilişkili olduğu saptanmıştır (Vermeiren ve ark., 2016). Meta-analiz sonuçları ile uyumlu olarak alışmamızda Katz günlük yaşam aktivitesi ortalamalarına bakıldığında kontrol grubundaki bireylerin frail bireylere kıyasla günlük aktivitelerde daha bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır ($p < 0,001$). Ayrıca Katz puanı ile serum çinko düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanırken (R:0,26, p:0,03), IL- 6 (R:-0,254, p:0,035) ve IL-10 (R:-0,333, p:0,005) seviyeleri ile arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Benzer şekilde Lawton& Brody Enstrümental günlük yaşam aktivitesi ortalamalarına bakıldığında kontrol grubundaki bireylerin frail bireylere kıyasla günlük aktivitelerde daha bağımsız olduğu sonucuna varılmıştır ($p < 0,001$). Ancak Lawton puanı ile serum eser elementler ve sitokin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Çalışmamızda kullanılan bir başka test olan geriatrik depresyon skor ortalamalarına bakıldığında frail bireylerin kontrol grubuna kıyasla GDS sonuçlarına göre depresyon puanları daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). GDS puanı ile serum çinko düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanırken (R:-0,308, p:0,01), Cu/Zn oranları (R:0,411, p:0,001) ile arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Çalışmamızda GDS puanı ile sitokin düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Yapılan bir

çalışmada IL-6 düzeyleri ve CRP düzeyleri ile global fonksiyonlar (fiziksel yeterlilik, bilişsel fonksiyonlar) negatif ilişkili bulunmuştur (Adriaensen ve ark., 2014).

60 yaş ve üzeri 144 kırılğan erkek birey Cu/ Zn oranlarına göre düşük, referans ve yüksek seviye olarak gruplandırılmıştır. Çalışma sonucunda, yüksek Cu/ Zn oranlarının; düşük kemik mineral yoğunluğu, kas kütlesi, alt ekstremitte fonksiyonu, güç ve esneklik ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunduğu saptanmıştır (Gaier ve ark., 2012). Çalışmamızda el kavrama kuvveti ortalamalarına bakıldığında frail bireylerin kontrol grubuna kıyasla el kavrama kuvvetleri düşük bulunmuştur($p < 0,001$). Yapılan bir çalışmada IL-6 ile el kavrama gücü arasında anlamlı bir ters korelasyon bulunmuştur (Semmarath ve ark., 2019). Kırılğan olan bireylerde IL-6 düzeylerinin kırılğan olmayan bireylere kıyasla yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca IL-6 ile el kavrama gücü ve yürüme hızı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (Ma ve ark., 2018). Çalışmamızda el kavrama kuvveti ile serum eser element, IL-6 ve IL-10 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunamazken TNF- α ile pozitif korelasyon saptanmıştır ($R:0,239$, $p:0,048$). Çalışmamızda yürüme hızı ile serum çinko düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunurken ($R:-0,264$, $p:0,03$), IL-10 ile korelasyon saptanmıştır ($R:0,331$, $p:0,005$). Yapılan bir çalışmada normal yürüyüş hızı olan 27 birey ile yavaş yürüme hızı olan bireylerin inflamasyon düzeyleri kıyaslanmıştır. Yavaş yürüyen bireylerde diğer gruba kıyasla serumdaki IL-6 ve TNF- α düzeyleri daha yüksek ve IL-10 düzeyleri daha düşük bulunmuştur (Marzetti ve ark., 2014).

Çalışmamızda kadınlarda erkeklere kıyasla serum çinko seviyeleri düşük, bakır ve Cu/ Zn oranının ise yüksek olma eğiliminde olduğu ancak bu sonuçlarda cinsiyetlere göre farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$). IL-6 ve IL-10 sitokin seviyelerinde kadınlarda daha yüksek olduğu ama bunun anlamlı düzeyde olmadığı saptanmıştır ($p > 0,05$).

Çalışmamızda frail bireylerde kontrol grubuna kıyasla düşük serum çinko düzeyleri tespit edilmiştir ($p = 0,004$). Çalışmamıza paralel olarak Semba ve

arkadaşları tarafından yapılan çalışmada kırılgnlık sendromu olan bireylerin kontrol grubuna kıyasla daha düşük serum çinko seviyelerine sahip oldukları saptanmıştır (Semba ve ark., 2006). Japonya’da yapılan kırılgnlık ve beslenme alışkanlıklarının incelendiğı çalışmada frail hastalarda kontrol grubuna kıyasla çinko ve bakır alımının anlamlı düzeyde düşük olduğı saptanmıştır (Tamaki ve ark., 2018).

Yine çalışmamızda frail bireylerde serum bakır düzeylerinde bir düşüş saptanmış ancak bu düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$). Frail bireylerde serum çinko düzeylerindeki düşüşün yüksek olması ve serum bakır düzeylerindeki düşüşün anlamlı olmaması sonucunda serum Cu/ Zn oranında yükselme gözlenmiştir. Ancak frail gruptaki Cu/ Zn oranındaki bu yükselme istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Çalışmamızda çinko seviyeleri ve Cu/ Zn oranı ile IL-6, IL-10 ve TNF-a düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Serum bakır seviyeleri ile TNF-a ve IL-10 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptanmazken, IL-6 seviyeleri arasında korelasyon saptanmıştır (R: 0,255, p: 0,05). Ancak H60 (insan umbikal ven endotel hücreleri) hücre hattında yapılan bir çalışmada hücrelere yeteri kadar çinko verilmiş veya çinko yetersiz bırakılmıştır. Çalışmanın sonuçlarında çinkonun yeterli düzeyde olduğı hücrelerde A20 ve IKK-a/ NF-kB sinyal yolu, oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinlerin daha düşük olduğı saptanmıştır (Prasad ve ark., 2011). 56-83 yaş aralığındaki 40 sağlıklı birey 2 gruba ayrılmış ilk gruba 6 ay boyunca 45 mg/ gün çinko glukonat verilirken diğerk gruba plasebo verilmiştir. Çinko takviyesi alan grupta plasebo grubuna kıyasla plazma CRP, IL-6 düzeyleri düşük bulunmuştur (Bao ve ark., 2010).

Walston ve ark. (2002) tarafından gerçekleştirilen çalışmada frail olan bireylerin, frail olmayan bireylere kıyasla daha yüksek CRP düzeylerine sahip oldukları saptanmıştır. İngiliz Longitudinal Yaşlılık çalışmasında yüksek CRP düzeyleri ile kırılgnlık riski ilişkili bulunmuştur (Gale ve ark., 2013). Benzer şekilde frail bireylerde CRP frail olmayan gruba kıyasla yüksek saptanmıştır (Semmarath ve ark., 2019). Frailite ve inflamasyonun ilişkisini değerlendirmek için yapılan bir meta-

analizde frail ve pre-frail bireylerin sağlıklı bireylere göre daha yüksek CRP ve IL-6 seviyelerine sahip oldukları saptanmıştır (Soysal ve ark., 2016). Başka bir çalışmada frail bireylerin IL-6 düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır (Darvin ve ark., 2013). Yapılan bir çalışmada IL-6 düzeyleri ve CRP düzeyleri ile global fonksiyonlar (fiziksel yeterlilik, bilişsel fonksiyonlar) negatif ilişkili bulunmuştur (Adriaensen ve ark., 2014). 80 yaş ve üstü 362 birey ile gerçekleştirilen çalışmada kırılabilirlik sendromunda IL-6 ve CRP düzeylerindeki yükseklik ile artan mortalite oranları ilişkili bulunmuştur (Giovannini ve ark., 2011). Framingham Kalp araştırmasının orijinal kohortundan CRP, IL-6 düzeylerinde kırılabilirlik ile anlamlı artış saptanmıştır (Liu ve ark., 2016). Kırılabilir olan bireylerde IL-6 düzeylerinin kırılabilir olmayan bireylere kıyasla yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca IL-6 ile el kavrama gücü ve yürüme hızı arasında negatif korelasyon saptanmıştır (Ma ve ark., 2018). Başka bir çalışmada da kırılabilir olan bireylerde kırılabilir olmayanlara kıyasla IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur. IL-6 ile IGF-1 düzeylerinin kırılabilir hastalarda ters korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (Leng ve ark., 2004).

Ortalama yaşları 23,4 olan 17 genç ve ortalama yaşları 78,1 olan 35 yaşlı birey ile yapılan çalışmada yaşlı grupta genç gruba kıyasla serum IL-6 ve TNF- α düzeylerinin daha yüksek olduğu ve IL-10 düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (Calvani ve ark., 2017). Yapılan bir çalışmada 22 kontrol, 34 sağlıklı ve 40 frail bireylerde IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α ve TNF- α / IL-10 bakılmıştır. Frail bireylerde kontrol grubuna kıyasla yukarıda belirtilen tüm inflamatuvar belirteçler anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Rusanova ve ark., 2018). Marcos- Perez ve ark. (2018) tarafından frail olan bireylerde non-frail bireylere kıyasla IL-6, CRP, sTNF-RII ve TNF- α düzeylerinin yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda frail grubun kontrol grubuna kıyasla yaş ortalamasının yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). Ayrıca frail grupta CRP ve ESH düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Çalışmamızda frail bireylerde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük serum çinko düzeyleri tespit edilmiştir ($p: 0,004$). Yaptığımız analizlerde yaş ile sitokin düzeylerinin pozitif ve eser element

düzeylerinin negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Literatüre göre kırılğan bireylerin kronik inflamasyon ile ilişkili hastalıklara sahip olduğu bilgisine paralel olarak, çalışmamızda kırılğan grupta kontrol grubuna kıyasla AF, KAH, Tip 2 diyabet ve KOAH bulunma oranı yüksek bulunmuştur (p:0,018, p:0,004, p:0,01, p:0,01). Ayrıca inflamasyon ve eser elementlerin vücut fonksiyonları ile ilişkisine bakıldığında, frail bireylerin kontrol grubuna kıyasla yürüme hızı düşük bulunmuştur (p< 0,001). Ayrıca yürüme hızı ile serum çinko düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunurken (R:-0,264, p:0,03), IL-10 ile pozitif korelasyon saptanmıştır (R:0,331, p:0,005). El kavrama kuvveti ortalamalarının frail bireylerde kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır (p< 0,001). Frail bireylerde serumda çinko seviyeleri ile IL-6, IL-10 ve TNF-a düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Serum bakır seviyeleri ile TNF-a ve IL-10 düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Ancak serum bakır ve IL-6 seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (R: 0,517, p: 0,005). Serum Cu/Zn oranı ile IL-10 düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır (R:0,386, p:0,042). IL-6 ile CRP (R:0,635, p:0,000). ve ESH (R:0,429, p:0,011). düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır. CRP düzeyleri ile serum bakır (R: 0,501, p: 0,008), Cu/ Zn oranı (R: 0,335, p: 0,01) ve ESH düzeylerinin (R: 0,688, p: 0,000) pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Tüm bu sonuçlara bakacak olursak kırılğanlık sendromu ve serum eser element düzeyi ile inflamatuvar sitokin düzeylerindeki değişimlerinin ilişkili olduğu görülmektedir. Önceki çalışmalarda, bu hipotezi destekleyen sonuçlara rastlandığı görülmektedir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda kırılğan grupta CRP ve ESH düzeylerinin yüksek olduğu saptanmıştır. Kırılğan bireylerde kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük serum çinko düzeyleri tespit edilmiştir. Literatüre göre kırılğan bireylerin kronik inflamasyon ile ilişkili hastalıklara sahip olduğu bilgisine paralel olarak, çalışmamızda kırılğan grupta kontrol grubuna kıyasla AF, KAH, Tip 2 diyabet ve KOAH bulunma oranı yüksek bulunmuştur. Kırılğan bireylerin kontrol grubuna kıyasla yürüme hızı düşük bulunmuştur. Ayrıca yürüme hızı ile IL-10 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. El kavrama kuvveti ortalamalarının frail bireylerde kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır. Serum bakır seviyeleri ve IL-6 seviyeleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. IL-6 ile CRP ve ESH düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır. CRP düzeyleri ile serum bakır, Cu/ Zn oranı ve ESH düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Çalışmamızda kırılğanlık sendromu ile serumdaki eser element düzeylerinin değiştiği, ve olası değişikliklerin kırılğanlık sendromundaki inflamatuvar süreçlerle/dokuların inflamatuvar yanıtı ile ilişkisi olduğu bulunmuştur. Serumda kırılğanlık ile çinko, bakır düzeylerinde düşüş ve inflamatuva yanıtlarda artış görülmüştür. Belirtilen eser element ve inflamatuvar yanıt değişimlerinin kırılğanlık sendromunun patogenezinin anlaşılmasında göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmektedir.

ÖZET

Geriatrik Hasta Popülasyonunda Kırılgnlık İle Serum Eser Element Ve İnflamatuvar Belirteçlerin İlişkisi

İnflamasyonun kırılgnlık sendromun (Frailty) ana bileşenlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Çinko (Zn) ve bakır (Cu) gibi eser elementler, inflamatuvar süreçlerde, oksidan/antioksidan dengede ve glukoz metabolizmasında yer alan enzimlerin yapısındaki varlığından dolayı fizyolojik öneme sahiptir. Serum eser element düzeyleri, tek başına veya inflamasyonla birlikte kırılgnlık sendromunun bileşenlerinden biri olabilir. Bu çalışmada, pro-inflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin yanıtları ile serum eser elementler arasındaki potansiyel ilişki, kırılgnlık sendromu olan ve sağlıklı kontroller kıyaslanarak araştırılmıştır. Frail grubunda serum Zn ve Cu düzeyleri azalmış ve serum Cu / Zn oranının arttığı saptanmıştır. IL-6 ve IL-10 düzeylerinin kırılgnlık sendromunda serumda arttığı görülmektedir. Sonuçlarımız serum Zn düzeylerinin sitokin düzeyleri için önem teşkil ettiğini göstermiştir. Serumda Zn düzeyi ile ESH ($p<0,05$, $R=-0,246$) düzeyleri ve Cu ile IL-6 ($p<0,05$, $R=0,255$) ve CRP ($p<0,05$, $R=0,404$) düzeyleri ile koreledir. Frail bireylerde serum Cu / Zn oranının IL-10 sitokin düzeyleri ile korele olduğu görülmüştür ($p<0,05$, $R=0,386$). Çalışmamız ile çinko, bakır seviyeleri ve inflamasyonun kırılgnlık sendromu ile ilişkileri ilk defa gösterilmiştir. Serumdaki eser element seviyelerindeki değişimin, kırılgnlık sendromunda yer alan patofizyolojik mekanizmalarla ilgili olabileceği ve bu değişikliklerin, inflamatuvar süreçler ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Sözcükler: Bakır, Çinko, İnflamasyon, Kırılgnlık sendromu, Serum

ABSTRACT

Investigation Of The Relationship Between Frailty And Serum Trace Elements And Inflammatory Markers In The Geriatrik Patient Population

Inflammation is main components of frailty syndrome. Trace elements such as zinc (Zn) and copper (Cu) have physiological importance due to the presence in the structure of enzymes involved in inflammatory processes, oxidant / antioxidant balance and glucose metabolism. Serum trace element levels alone or in together with inflammation could be one of the components of the frailty syndrome. In this study, the potential relationship between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine responses and serum trace elements was investigated by comparing the patients with frailty syndrome and healthy controls. Serum Zn and Cu levels were decreased and serum Cu / Zn ratio was increased in frail group. IL-6 and IL-10 levels are found to increase in serum of frailty syndrome. Our results showed that serum Zn levels could be important for cytokine levels. Serum Zn levels, ESR ($p < 0.05$, $R = -0.246$) levels, Cu and IL-6 ($p < 0.05$, $R = 0.255$) and CRP ($p < 0.05$, $R = 0.404$) levels correlated. Serum Cu / Zn ratio was found to be correlated with IL-10 cytokine levels ($p < 0.05$, $R = 0.386$). The zinc, copper levels and the relationship between inflammation and frailty syndrome have been demonstrated in this study for the first time. It has been concluded that the change in serum trace element levels may be related to pathophysiological mechanisms involved in frailty syndrome and these changes could be related to inflammatory processes.

Keywords: Copper, Frailty syndrome, Inflammation, Serum, Zinc

KAYNAKLAR

- ADRIAENSEN W, MATHEÏ C, VAN POTTELBERGH G, VAES B, LEGRAND D, WALLEMACQ P, DEGRYSE M (2014). Significance of serum immune markers in identification of global functional impairment in the oldest old: cross-sectional results from the BELFRAIL study. *Age (Dordr)*, **36**: 457-467.
- AKIN S, MAZICIOGLU M, MUCUK S, GOCER S, ŞAFAK D, ARGUVANLI S, OZTURK A (2015). The prevalence of frailty and related factors in community-dwelling Turkish elderly according to modified Fried Frailty Index and FRAIL scales. *Aging Clin Exp Res*, **27**: 703-709.
- ATES BULUT E, SOYSAL P, ISIK T (2018). Frequency and coincidence of geriatric syndromes according to age groups: single-center experience in Turkey between 2013 and 2017. *Clin Interv Aging*, **13**: 1899-1905.
- AY C, YU B, LEEUWENBURGH C (2009). Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases. *Ageing Res Rev*, **8**: 1830.
- BADRASAWI M, SHAHAR S, SINGH A (2017). Risk factors of frailty among multi-ethnic malaysian older adults. *International Journal of Gerontology*, **11**: 154-160.
- BAO B, PRASAD S, BECK W, FITZGERALD T, SNELL D, BAO W, CARDOZO J (2010). Zinc decreases C-reactive protein, lipid peroxidation, and inflammatory cytokines in elderly subjects: a potential implication of zinc as an atheroprotective agent. *Am J Clin Nutr*, **91**: 163-164.
- CABRERA J (2015). Zinc, aging, and immunosenescence: an overview. *Pathobiol Aging Age Relat Dis*, **5**: 25-29.
- CALVANI R, MARINI F, CESARI M, BUFORD T, MANINI M, PAHOR M, MARZETTI E (2017). Systemic inflammation, body composition, and physical performance in old community-dwellers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, **8**: 69-77.
- CALVANI R, MARINI F, CESARI M, TOSATO M, ANKER D, VON HAEHLING S, MARZETTI E (2015). Biomarkers for physical frailty and sarcopenia: state of the science and future developments. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, **6**: 278-286.
- CESARI M, LANDI F, VELLAS B, BERNABEI R, MARZETTI E (2014). Sarcopenia and physical frailty: two sides of the same coin. *Front Aging Neurosci*, **6**: 192.
- CHANG S, WEISS O, XUE Q, FRIED P (2012). Association between inflammatory-related disease burden and frailty: results from the Women's Health and Aging Studies (WHAS) I and II. *Arch Gerontol Geriatr*, **54**: 9-15.
- CHEN Y, NUÑEZ G (2010). Sterile inflammation: sensing and reacting to damage. *Nat Rev Immunol*, **10**: 826-837.

- CHEN X, MAO G, LENG X (2014). Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging*, **9**: 433-441.
- CHHETRI K, ZHENG Z, XU X, MA C, CHAN P (2017). The prevalence and incidence of frailty in Pre-diabetic and diabetic community-dwelling older population: results from Beijing longitudinal study of aging II (BLSA-II). *BMC Geriatr*, **17**: 47.
- CHO J, LEE I, PARK H, JIN Y, KIM D, KONG Y, KANG H (2017). Socioeconomic status, frailty, and all-cause mortality in Korean older adults: A 3-year population-based prospective study. *BioMed research international*, 2017.
- CLEGG A, YOUNG J, ILIFFE S, RIKKERT O, ROCKWOOD K (2013). Frailty in elderly people. *Lancet*, **381**: 752-762.
- CRUZ-JENTOFT J, BAHAT G, BAUER J, BOIRIE Y, BRUYERE O, CEDERHOLM T, ZAMBONI M (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*, **48**: 16-31.
- CURCIO L, HENAO M, GOMEZ F (2014). Frailty among rural elderly adults. *BMC Geriatr*, **14**: 2.
- DARVIN K, RANDOLPH A, OVALLES S, HALADE D, BREEDING L, RICHARDSON A, ESPINOZA E (2013). Plasma protein biomarkers of the geriatric syndrome of frailty. *Journals of gerontology series a: biomedical sciences and medical sciences*, **69**: 182-186.
- DEEPA S, BHASKARAN S, ESPINOZA S, BROOKS S, MCARDLE A, JACKSON J., RICHARDSON A (2017). A new mouse model of frailty: the Cu/Zn superoxide dismutase knockout mouse. *Geroscience*, **39**: 187-198.
- ERSHLER B, KELLER T (2000). Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med*, **51**: 245-270.
- EYIGOR S, KUTSAL G, DURAN E, HUNER B, PAKER N, DURMUS B, CECELI E (2015). Frailty prevalence and related factors in the older adult-FrailTURK Project. *Age (Dordr)*, **37**: 9791.
- FARR N, ALMEIDA M (2018). The Spectrum of Fundamental Basic Science Discoveries Contributing to Organismal Aging. *J Bone Miner Res*, **33**: 1568-1584.
- FOLSTEIN F, FOLSTEIN E, MCHUGH R (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, **12**: 189-198.
- FOSTER M, SAMMAN S (2012). Zinc and regulation of inflammatory cytokines: implications for cardiometabolic disease. *Nutrients*, **4**: 676-694.
- FRANCESCHI C, BONAFÈ M, VALENSIN S, OLIVIERI F, DE LUCA M, OTTAVIANI E, DE BENEDICTIS G (2000). Inflamm-aging: an evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the new York Academy of Sciences*, **908**: 244-254.

- FRIED P, TANGEN M, WALSTON J, NEWMAN B, HIRSCH C, GOTTDIENER J, BURKE G (2001). Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **56**: 146-157.
- FUKADA T, KAMBE T (2011). Molecular and genetic features of zinc transporters in physiology and pathogenesis. *Metallomics*, **3**: 662-674.
- GAIER D, KLEPPINGER A, RALLE M, MAINS E, KENNY M, EIPPER A (2012). High serum Cu and Cu/Zn ratios correlate with impairments in bone density, physical performance and overall health in a population of elderly men with frailty characteristics. *Exp Gerontol*, **47**: 491-496.
- GALE C , BAYLIS D, COOPER C, SAYER A (2013). Inflammatory markers and incident frailty in men and women: the English Longitudinal Study of Ageing. *Age*, **35**: 2493-2501.
- GAMMOH N, RINK L (2017). Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*, **9**: 624.
- GIOVANNINI S, ONDER G, LIPEROTI R, RUSSO A, CARTER C, CAPOLUONGO E, LANDI F (2011). Interleukin-6, C-reactive protein, and tumor necrosis factor-alpha as predictors of mortality in frail, community-living elderly individuals. *J Am Geriatr Soc*, **59**: 1679-1685.
- GUIGOZ Y, LAUQUE S, VELLAS J (2002). Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini Nutritional Assessment. *Clin Geriatr Med*, **18**: 737-757.
- GURINA A, FROLOVA V, DEGRYSE M (2011). A roadmap of aging in Russia: The prevalence of frailty in community-dwelling older adults in the St. Petersburg district—The “crystal” study. *Journal of the American Geriatrics Society*, **59**: 980-988.
- HAASE H, RINK L (2014). Zinc signals and immune function. *Biofactors*, **40**: 27-40.
- HUANG L, TEPAAMORNDECH S (2013). The SLC30 family of zinc transporters—a review of current understanding of their biological and pathophysiological roles. *Molecular aspects of medicine*, **34**: 548-560.
- HUBBARD E, LANG A, LLEWELLYN J, ROCKWOOD K (2009). Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people. *Journals of gerontology series a: biomedical sciences and medical sciences*, **65**: 377-381.
- HUBBARD E, O'MAHONY S, CALVER L, WOODHOUSE W (2008). Nutrition, inflammation, and leptin levels in aging and frailty. *Journal of the American Geriatrics Society*, **56**: 279-284.
- HUBBARD E, O'MAHONY M, SAVVA G, CALVER L, WOODHOUSE W (2009). Inflammation and frailty measures in older people. *J Cell Mol Med*, **13**: 3103-3109.
- Hubbard E, Woodhouse W (2010). Frailty, inflammation and the elderly. *Biogerontology*, **11**: 635-641.
- JACKSON M (1989). Physiology of zinc: general aspects. *Zinc in human biology* **16**: 1-14.

- KAMBE T, HASHIMOTO A, FUJIMOTO S (2014). Current understanding of ZIP and ZnT zinc transporters in human health and diseases. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **71**: 3281-3295.
- KANAPURU B, ERSHLER B (2009). Inflammation, coagulation, and the pathway to frailty. *The American journal of medicine*, **122**: 605-613.
- KASHIKAR Y, NAGARKAR A (2016). Prevalence and Determinants of Frailty in Older Adults in India. *Indian Journal of Gerontology*, **30**: 25-30.
- KATZ S, FORD B, MOSKOWITZ W, JACKSON A, JAFFE W (1963). Studies of illness in the aged. The index of adl: a standardized measure of biological and psychosocial function. *Jama*, **185**: 914-919.
- KIM D, PARK Y (2018). Association between the dietary inflammatory index and risk of frailty in older individuals with poor nutritional status. *Nutrients*, **10**: 10.
- KOJIMA G (2016). Frailty as a predictor of fractures among community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Bone*, **90**: 116-122.
- KOJIMA G (2018). Frailty defined by FRAIL scale as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*, **19**: 480-483.
- LANDI F, CALVANI R, CESARI M, TOSATO M, MARTONE M, BERNABEI R, MARZETTI E (2015). Sarcopenia as the biological substrate of physical frailty. *Clinics in geriatric medicine*, **31**: 367-374.
- LAWTON P, BRODY M (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*, **9**: 179-186.
- LENG S, CHAVES P, KOENIG K, WALSTON J (2002). Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *Journal of the American Geriatrics Society*, **50**: 1268-1271.
- LENG X, CAPPOLA R, ANDERSEN E, BLACKMAN R, KOENIG K, BLAIR M, WALSTON D (2004). 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 clinical and experimental research*, **16**: 153-157.
- LIGUORI I, RUSSO G, CURCIO F, BULLI G, ARAN L, DELLA-MORTE D, ABETE P (2018). Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*, **13**: 757-772.
- LIU K, LYASS A, LARSON G, MASSARO M, WANG N, D'AGOSTINO B, MURABITO M (2016). Biomarkers of oxidative stress are associated with frailty: the Framingham Offspring Study. *Age (Dordr)*, **38**: 1.
- LÓPEZ-OTÍN C, BLASCO A, PARTRIDGE L, SERRANO M, KROEMER G (2013). The hallmarks of aging. *Cell*, **153**: 1194-1217.

- MA L, SHA G, ZHANG Y, LI Y (2018). Elevated serum IL-6 and adiponectin levels are associated with frailty and physical function in Chinese older adults. *Clin Interv Aging*, **13**: 2013-2020.
- MAASS L, WHITE J, SANDERS B, HORTON W (2005). Role of cytosolic vs. mitochondrial Ca²⁺ accumulation in burn injury-related myocardial inflammation and function. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, **288**: 744-751.
- MAGGIO M, DE VITA F, LAURETANI F, BUTTÒ V, BONDI G, CATTABIANI C, CEDA P (2013). IGF-1, the cross road of the nutritional, inflammatory and hormonal pathways to frailty. *Nutrients*, **5**: 4184-4205.
- MALAVOLTA M, GIACCONI R, PIACENZA F, SANTARELLI L, CIPRIANO C, COSTARELLI L, GALEAZZI R (2010). Plasma copper/zinc ratio: an inflammatory/nutritional biomarker as predictor of all-cause mortality in elderly population. *Biogerontology*, **11**: 309-319.
- MALAVOLTA M, PIACENZA F, BASSO A, GIACCONI R, COSTARELLI L, MOCCHEGIANI E (2015). Serum copper to zinc ratio: Relationship with aging and health status. *Mechanisms of ageing and development*, **151**: 93-100.
- MARCOS-PÉREZ D, SÁNCHEZ-FLORES M, MASEDA, A, LORENZO-LÓPEZ L, MILLÁN-CALENTI C, GOSTNER M, VALDIGLESIAS V (2018). Frailty in older adults is associated with plasma concentrations of inflammatory mediators but not with lymphocyte subpopulations. *Front Immunol*, **9**: 1056.
- MARTIN P, KELLY N, KAHANA B, KAHANA E, WILLCOX J, WILLCOX C, POON W (2015). Defining successful aging: a tangible or elusive concept? *Gerontologist*, **55**: 14-25.
- MARZETTI E, LANDI F, MARINI F, CESARI M, BUFORD W, MANINI M, CALVANI R (2014). Patterns of circulating inflammatory biomarkers in older persons with varying levels of physical performance: a partial least squares-discriminant analysis approach. *Front Med (Lausanne)*, **1**: 27.
- MAYWALD M, WESSELS I, RINK L (2017). Zinc signals and immunity. *International journal of molecular sciences*, **18**: 2222.
- MEKLI K, NAZROO Y, MARSHALL D, KUMARI M, PENDLETON N (2016). Proinflammatory genotype is associated with the frailty phenotype in the English Longitudinal Study of Ageing. *Aging Clin Exp Res*, **28**: 413-421.
- METTER J, CONWIT R, TOBIN J, FOZARD L (1997). Age-associated loss of power and strength in the upper extremities in women and men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, **52**: 267-276.
- MIQUEL J (2009). An update of the oxidation-inflammation theory of aging: the involvement of the immune system in oxi-inflamm-aging. *Current pharmaceutical design*, **15**: 3003-3026.
- MOCCHEGIANI E, BASSO A, GIACCONI R, PIACENZA F, COSTARELLI L, PIERPAOLI S, MALAVOLTA M (2010). Diet (zinc)-gene interaction related to

inflammatory/immune response in ageing: possible link with frailty syndrome? *Biogerontology*, **11**: 589-595.

MOCCHEGIANI E, MALAVOLTA M, LATTANZIO F, PIACENZA F, BASSO A, ABBATECOLA M, LANDI F (2012). Cu to Zn ratio, physical function, disability, and mortality risk in older elderly (iLSIRENTE study). *Age (Dordr)*, **34**: 539-552.

MOCCHEGIANI E, ROMEO J, MALAVOLTA M, COSTARELLI L, GIACCONI R, DIAZ E, MARCOS A (2013). Zinc: dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly. *Age*, **35**: 839-860.

MORLEY E, MALMSTROM K, MILLER K (2012). A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging*, **16**: 601-608.

MORRISETTE-THOMAS V, COHEN A, FÜLÖP T, RIESCO É, LEGAULT V, LI Q, FERRUCCI L (2014). Inflamm-aging does not simply reflect increases in pro-inflammatory markers. *Mechanisms of ageing and development*, **139**: 49-57.

MOSKALEV A, SHAPOSHNIKOV V, PLYUSNINA N, ZHAVORONKOV A, BUDOVSKY A, YANAI H, FRAIFELD E (2013). The role of DNA damage and repair in aging through the prism of Koch-like criteria. *Ageing research reviews*, **12**: 661-684.

MURADI H, BEGUM A (2017). Yaşlılarda kırılabilirliği ölçmeye yönelik FRAİL ölçeğinin Türkçe geçerlik ve güvenilirlik çalışması.

NATHAN C, DING A (2010). Nonresolving inflammation. *Cell*, **140**: 871-882.

O'HALLORAN M, FINUCANE C, SAVVA M, ROBERTSON H, KENNY A (2013). Sustained attention and frailty in the older adult population. *Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, **69**: 147-156.

PEGORARI S, TAVARES M (2014). Factors associated with the frailty syndrome in elderly individuals living in the urban area. *Rev Lat Am Enfermagem*, **22**: 874-882.

PICCA A, LEZZA A, LEEUWENBURGH C, PESCE V, CALVANI R, LANDI F, MARZETTI E (2017). Fueling inflamm-Aging through mitochondrial dysfunction: mechanisms and molecular targets. *Int J Mol Sci*, **18**: 15-20.

PRASAD S (2013). Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Adv Nutr*, **4**: 176-190.

PRASAD S, BAO B, BECK W, SARKAR H (2011). Zinc-suppressed inflammatory cytokines by induction of A20-mediated inhibition of nuclear factor- κ B. *Nutrition*, **27**: 816-823.

PUTS T, VISSER M, TWISK W, DEEG J, LIPS P (2005). Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clinical endocrinology*, **63**: 403-411.

REA M, GIBSON S, MCGILLIGAN V, MCNERLAN E, ALEXANDER D, ROSS A (2018). Age and age-related diseases: role of inflammation triggers and cytokines. *Front Immunol*, **9**: 586.

- ROCKWOOD K (1999). A brief clinical instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet*, **353**: 205-206.
- ROCKWOOD K, SONG X, MACKNIGHT C, BERGMAN H, HOGAN B, MCDOWELL I, MITNITSKI A (2005). A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Cmaj*, **173**: 489-495.
- RODRÍGUEZ-MAÑAS L, FÉART C, MANN G, VIÑA J, CHATTERJI S, CHODZKO-ZAJKO W, NICHOLSON C (2012). Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement. The frailty operative definition-consensus conference project. *Journals of gerontology series a: biomedical sciences and medical sciences*, **68**: 62-67.
- ROSENBERG H (1997). Sarcopenia: origins and clinical relevance. *The Journal of nutrition*, **127**: 990-991.
- RUSANOVA I, DIAZ-CASADO E, FERNÁNDEZ-ORTIZ M, ARANDA-MARTÍNEZ P, GUERRA-LIBRERO A, GARCÍA-GARCÍA J, ACUÑA-CASTROVIEJO D (2018). Analysis of plasma microRNAs as predictors and biomarkers of aging and frailty in humans. *Oxid Med Cell Longev*, **76**: 50.
- SAEDI A, FEEHAN J, PHU S, DUQUE G (2019). Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly. *Clin Interv Aging*, **14**: 389-398.
- SÁNCHEZ-GARCÍA S, GALLEGOS-CARRILLO K, ESPINEL-BERMUDEZ C, DOUBOVA V, SÁNCHEZ-ARENAS R, GARCÍA-PEÑA C, BRISEÑO-FABIAN C (2017). Comparison of quality of life among community-dwelling older adults with the frailty phenotype. *Quality of life research*, **26**: 2693-2703.
- SANJEEVI N, FREELAND-GRAVES J, BERETVAS N, SACHDEV K (2018). Trace element status in type 2 diabetes: A meta-analysis. *J Clin Diagn Res*, **12**: 1-8.
- SANTOS-EGGIMANN B, CUÉNOUD P, SPAGNOLI J, JUNOD J (2009). Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *The Journals of Gerontology: Series A*, **64**: 675-681.
- SEMBA D, BARTALI B, ZHOU J, BLAUM C, KO W, FRIED P (2006). Low serum micronutrient concentrations predict frailty among older women living in the community. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, **61**: 594-599.
- SEMMARATH W, SEESEN M, YODKEEREE S, SAPBAMRER R, AYOOD P, MALASAO R, LIMTRAKUL P (2019). The association between frailty indicators and blood-based biomarkers in early-old community dwellers of Thailand. *Int J Environ Res Public Health*, **16**: 205-207.
- SINCLAIR J, ABDELHAFIZ H, RODRIGUEZ-MANAS L (2017). Frailty and sarcopenia-newly emerging and high impact complications of diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, **31**: 1465-1473.
- SINGH T, NEWMAN B (2011). Inflammatory markers in population studies of aging. *Ageing Res Rev*, **10**: 319-329.

- SOYSAL P, ISIK T, CARVALHO F, FERNANDES S, SOLMI M, SCHOFIELD P, STUBBS B (2017). Oxidative stress and frailty: A systematic review and synthesis of the best evidence. *Maturitas*, **99**: 66-72.
- SOYSAL P, STUBBS B, LUCATO P, LUCHINI C, SOLMI M, PELUSO R, MAGGI S (2016). Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Ageing research reviews*, **31**: 1-8.
- STERNBERG A, SCHWARTZ W, KARUNANANTHAN S, BERGMAN H, MARK CLARFIELD A (2011). The identification of frailty: a systematic literature review. *Journal of the American Geriatrics Society*, **59**: 2129-2138.
- STUDENSKI S, HAYES P, LEIBOWITZ Q, BODE R, LAVERY L, WALSTON J, PERERA S (2004). Clinical global impression of change in physical frailty: development of a measure based on clinical judgment. *Journal of the American Geriatrics Society*, **52**: 1560-1566.
- TAMAKI K, KUSUNOKI H, TSUJI S, WADA Y, NAGAI K, ITOH M, SHINMURA K (2018). The relationship between dietary habits and frailty in rural Japanese community-dwelling older adults: Cross-sectional observation study using a brief self-administered dietary history questionnaire. *Nutrients*, **10**: 12
- THEPERKIN-ELMERCORPORATION (1996). Analytical methods for atomic absorption spectroscopy. USA.
- TÜİK (2018). İstatistiklerle yaşlılar. *Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni*.
- URIU-ADAMS Y, KEEN L (2005). Copper, oxidative stress, and human health. *Molecular aspects of medicine*, **26**: 268-298.
- VAYENAS D, REPANTI M, VASSILOPOULOS A, PAPANASTASIOU D (1998). Influence of iron overload on manganese, zinc, and copper concentration in rat tissues in vivo: study of liver, spleen, and brain. *International Journal of Clinical Laboratory Research*, **28**: 183-186.
- VERMEIREN S, VELLA-AZZOPARDI R, BECKWEE D, HABBIG K, SCAFOGLIERI A, JANSEN, B., . . . PETROVIC, M. (2016). Frailty and the prediction of negative health outcomes: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Directors Association*, **17**: 1161-1163.
- VERONESE N, CEREDA E, STUBBS B, SOLMI M, LUCHINI C, MANZATO E, FONTANA L (2017). Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: Results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis. *Ageing research reviews*, **35**: 63-73.
- VIJG J, CAMPISI J (2008). Puzzles, promises and a cure for ageing. *Nature*, **454**: 1065-1071.
- WALSTON J, FEDARKO N, YANG H, LENG S, BEAMER B, ESPINOZA S, BECKER K (2008). The physical and biological characterization of a frail mouse model. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, **63**: 391-398.

- WALSTON J, MCBURNIE A, NEWMAN A, TRACY P, KOP J, HIRSCH H, FRIED P (2002). Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Archives of internal medicine*, **162**: 2333-2341.
- WANG J, MAXWELL A, YU F (2019). Biological processes and biomarkers related to frailty in older adults: a state-of-the-science literature review. *Biological research for nursing*, **21**: 80-106.
- WHO (2018). Aging and Health.
- WONG P, MAGNUSSON R, HO E (2013). Increased inflammatory response in aged mice is associated with age-related zinc deficiency and zinc transporter dysregulation. *J Nutr Biochem*, **24**: 353-359.
- WU C, SMIT E, XUE L, ODDEN C (2017). Prevalence and correlates of frailty among community-dwelling Chinese older adults: the China Health and Retirement Longitudinal Study. *The Journals of Gerontology: Series A*, **73**: 102-108.
- XIA S, ZHANG X, ZHENG S, KHANABDALI R, KALIONIS B, WU J, TAI X (2016). An update on inflamm-aging: mechanisms, prevention, and treatment. *Journal of immunology research*, 2016.
- XUE L, BANDEEN-ROCHE K, VARADHAN R, ZHOU J, FRIED P (2008). 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*, **63**: 984-990.
- YESAVAGE A, BRINK L, ROSE L, LUM O, HUANG V, ADEY M, LEIRER O (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res*, **17**: 37-49.

EKLER

EK-1: Etik Kurul Onayı

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU				
ETİK KURULUN ADI	ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU			
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA			
TELEFON	0312 595 82 27			
FAKS	0312 310 63 70			
E-POSTA	tipinsanetik@ankara.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Geriatrik Hasta Popülasyonunda Karılganlık ile Serum Eser Element ve İnflamatuvar Belirteçlerin İlişkisi		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADUSOYADI	Prof.Dr.Nuray YAZIHAN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Geriatri		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Fizyopatoloji Bilim Dalı		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒		ÇOK MERKEZLİ ☐
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:İS-254-19		Tarih: 14 Kasım 2019	
	Yakında 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 toplantıyla katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			
İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU				
ÇALIŞMA ESASI		İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu		
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr.Nuray YAZIHAN		
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile İlgili	İmza
Prof.Dr.Nuray YAZIHAN	Fizyopatoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ H ☐	Yardımcı Araştırmacı
Prof.Dr.Semra ELCİNÜLKAR	Tıbbi Biyokimya	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Hakan ERGÜN	Tıbbi Farmakoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Hatice ILGİN RUHİ	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Serim AYDIN	Histoloji ve Embriyoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Berna SAVAŞ	Tıbbi Patoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Yasemin YAVUZ	Biyostatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Deniz BALCI	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Yüksel OKUN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Siğirci CİVİZ BOZDAG	Renkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Cihan AKYOL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Başak Ceyda MEÇO	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Hüseyin ÖZDEMİR	Cocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Mustafa Volkan KAVAS	Tıp Tarih ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Berna IŞIK A.Ü.T.F. İnsan Araştırmaları Etik Kurulu Aslı Gibidir				

İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU				
ETİK KURULUN ADI	ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU			
AÇIK ADRES	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA			
TELEFON	0312 595 82 27			
FAKS	0312 310 63 70			
E-POSTA	tipinsanetik@ankara.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Geriatrik Hasta Popülasyonunda Kırılganlık ile Serum Eser Element ve İnflamatuvar Belirteçlerin İlişkisi		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVAN/ADISOYADI	Prof.Dr.Nuray YAZIHAN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Geriatri		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Fizyopatoloji Bilim Dalı		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:İS-254-19	Tarih: 14 Kasım 2019		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel açıdanca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			
İNSAN ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU				
ÇALIŞMA ESASI		İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu		
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof.Dr.Nuray YAZIHAN		
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kuruma	Araştırma ile İlgili	İmza
Prof.Dr.Nuray YAZIHAN	Fizyopatoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ H ☐	Yardımcı Araştırmacı
Prof.Dr.Sercan ELGÜN ÖLKAR	Tıbbi Biyokimya	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Hakan ERGÜN	Tıbbi Farmakoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Hatice ILGIN RUHİ	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Serim AYDIN	Histoloji ve Embriyoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Berna SAVAŞ	Tıbbi Patoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Yasemin YAVUZ	Biyostatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Deniz BALCI	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Yüksel ÖZÜN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Simen CİNGİZ BOZDAĞ	Herpetoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Cihan AKYOL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Başak Ceyda MEÇO	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Habib ÖZDEMİR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Mustafa Volkan KAVAS	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ H ☒	
Berna İSİK, A.Ü.T.F. İnsan Araştırmaları Etik Kurulu Asli Gibidir				

Ek-2: FRAIL 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-3: 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 yapıyor.	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 yapıyor.	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 ağzına kendisi götürebiliyor (Yemeği başkası hazırlayabilir).	Bir başkası tarafından yediriliyor veya parenteral beslenmeye muhtaç

Katz, S., Down, 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-4: Lawton Brody Enstrumental Günlük Yaşam Aktiviteleri Skalası

LAWTON BRODY ENSTRUMENTAL GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ SKALASI	PUAN
TELEFONU KULLANABİLME	
Telefonu rahatlıkla kullanabilir	1
Birkaç iyi bilinen numarayı çevirebilir	1
Telefona cevap verir ancak arayamaz	1
Telefonu hiç kullanamaz	0
ALIŞVERİŞ	
Tüm alışverişini bağımsız olarak kendisi yapar	1
Küçük alışverişlerini de kendisi yapar	0
Tüm alışverişlerinde yardıma ihtiyaç duyar	0
Alışveriş yapamaz	0
YEMEK HAZIRLAMA	
Yeteri kadar yemeği planlar, hazırlar ve servis edebilir	1
Kullanılacak malzeme sağlanırsa yeteri kadar yemek hazırlayabilir	0
Hazır yemeği ısıtır ve sunar veya yemek hazırlar ancak yeterli diyeti sağlayamaz	0
Yemeklerin hazırlanması ve servis edilmesine ihtiyacı vardır	0
EV TEMİZLİĞİ	
Yalnız başına veya nadir destekle evin üstesinden gelir	1
Bulaşık yıkama, yatak yapma gibi günlük hafif işleri yapabilir	1
Günlük hafif işleri yapar ancak yeterli temizliği sağlayamaz	1
Tüm ev idame işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	1
Hiçbir ev temizliği işine katılamaz	0
ÇAMAŞIR	
Kişisel çamaşırlarını tamamen kendisi yıkar	1
Çorap, mendil, gibi küçük malzemeleri yıkayabilir	1

Tüm çamaşır işi başkaları tarafından halledilmek zorundadır	0
YOLCULUK	
Toplu taşıma araçlarından bağımsız olarak faydalanır veya kendi arabasını kullanır	1
Taksiye biner, toplu taşıma araçlarını kullanamaz	1
Başkalarının yardımı ile toplu taşıma araçlarından faydalanabilir	1
Yolculuğu başkalarının yardımı ile taksi veya otomobile sınırlıdır	0
Yolculuk yapamaz	0
İLAÇLARINI KULLANABİLME SORUMLULUĞU	
İlaçlarını zamanında ve belirtilen dozlarda alabilir	1
İlaçları önceden farklı dozlarda hazırlanırsa düzenli kullanabilir	0
İlaçlarını kendi başına düzenli kullanamaz	0
MALİ İŞLER	
Bağımsız olarak tüm mali işlerinin üstesinden gelir	1
Günlük mali işlerini halleder ancak büyük mali işlerde ve banka işlerinde yardıma ihtiyaç gösterir	1
Mali işlerini takip edemez	0
TOPLAM PUAN	/1 7

Ek-5: Mini Mental Durum Testi

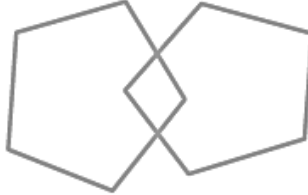
Mini Mental Durum Testi

Mini-Mental State Examination (MMSE)

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

Puanı	
Oryantasyon (Her soru 1 puan, toplam 10 puan)	
Hangi yıl içindeyiz?	_____
Hangi mevsimdeyiz?	_____
Hangi aydayız?	_____
Bu gün ayın kaç?	_____
Hangi gündeyiz?	_____
Hangi ülkede yaşıyoruz?	_____
Şu an hangi şehirde bulunmaktasınız?	_____
Şu an bulunduğunuz semt neresidir?	_____
Şu an bulunduğunuz bina neresidir?	_____
Şu an bu binada kaçınıcı kattasınız?	_____
Kayıt Hafızası (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.	
Dikkat 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)	
Hatırlama (Toplam puan 3)	
• Yukarıda tekrar ettiğiniz kelimeleri tekrar söyleyin (Masa, Bayrak, Elbise) (Her kelime 1 puan)	
Lisan (Toplam puan 9)	
a. Bu gördüğünüz nesnelerin isimleri nedir? (saat, kalem) 1'er puan toplam 2 puan (20 saniye süre ver)	_____
b. Şimdi size söyleyeceğim cümleyi dikkatle dinleyin ve ben bitirdikten sonra tekrar edin. "Eğer ve fakat istemiyorum" (10 saniye süre ver) 1 puan	_____
c. Şimdi sizden bir şey yapmanızı isteyeceğim, beni dikkatle dinleyin ve söylediğimi yapın. "Masada duran kâğıdı 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) -Bir kâğıda "GÖZLERİNİZİ KAPATIN" yazıp hastaya gösterin-	_____
e. Şimdi vereceğim kâğıda aklınıza gelen anlamlı bir cümleyi yazın (1 puan)	_____
f. Size göstereceğim şeklin aynısını çizin; aşağıdaki şekli arka sayfaya (1 puan)	_____

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) J Psychiatr Res. 12(3):189-98.



Toplam Puan (0-30): _____



www.ftronline.com

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Selbaş 2016

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 olacakmış gibi bir korku yaşıyor musunuz?	☐ ₁	☐ ₀
7	Kendinizi çoğu zaman mutlu hissedersiniz mi?	☐ ₀	☐ ₁
8	Sıklıkla çaresiz hissedersiniz mi?	☐ 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	

Javald 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- kısa form

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

TARAMA

Son üç ayda iştahsızlığa, sindirim sorunlarına, çiğneme 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

Son üç ay içindeki ağırlık kaybı durumu

- 0 = 3 kg'dan fazla ağırlık kaybı
- 1 =Bilinmiyor
- 2 =1-3 kg arasında ağırlık kaybı
- 3 = Ağırlık kaybı yok

Hareketlilik

- 0 =Yatak veya sandalyeye bağımlı
- 1 = Yataktan, sandalyeden kalkabiliyor ama evden dışarıya çıkamıyor
- 2 = Evden dışarı çıkabiliyor

Son üç ayda psikolojik stres veya akut hastalık şikayeti oldu mu?

- 0 = Evet 2 = Hayır

Nöropsikolojik problemler

- 0 = Ciddi bunama veya depresyon
- 1 = Hafif düzeyde bunama
- 2 = Hiçbir psikolojik problem yok

Vücut Kütle İndeksi (VKİ) (Vücut ağırlığı-kg) / (Boy'un metre cinsinden kare'si)

- 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

VKİ bilinmiyorsa veya ölçüm yapılamıyorsa soru F1 yerine soru F2 cevaplanır

F2.Baldır çevresi ölçümü-cm

- 0= BÇ 31 cm'den küçük
- 1=BÇ 31 cm veya daha büyük

12 puan ve üzeri: Normal

8-11: Malnutrisyon riski

0-7: Malnutrisyon

EK-8: FRAIL Kırılganlık Ölçeği (Türkçe geçerlilik ve güvenirliği 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 önceyılının...ayında kıyafetleriniz üzerinizdeyken ama ayakkabısızken kaç kiloydunuz? (bir yıl önceki ağırlık)” Ağırlık yüzdesi hesaplama formülü: ((bir yıl önceki ağırlık-şu anki ağırlık)/bir yıl önceki ağırlık)x100 • Ağırlık değişikliği yüzdesi≥%5 ise 1 puan • Ağırlık değişikliği yüzdesi<%5 ise= 0 puan	≥%5 kilo kaybı	<%5 kilo kaybı
TOPLAM PUAN:		

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı: Ceren

Soyadı: Erözkan

Doğum yeri ve tarihi: Balıkesir / 13.06.1995

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Bekar

Mail adresi: ceren.erozkan@gmail.com

II- Eğitimi

Eğitim	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Yüksek Lisans	Gıda, Metabolizması ve Klinik Beslenme AD	Ankara Üniversitesi	Devam ediyor
Lisans	Beslenme ve Diyetetik	Hacettepe Üniversitesi	2013 - 2017

Yabancı dili: İngilizce

Puanı:80,00

III- Ünvanları: Diyetisyen

IV- Mesleki Deneyimi:

V- Bilimsel İlgi Alanları

Dahil Olduğu Çalışmalar:

“Açlık Durumunun Porsiyon Algısı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi ”
Lisans Tezi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, 2017

VII- Bilimsel Etkinlikleri

VIII- Diğer Bilgiler

- **Teknikler & Sertifikalar**
- Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi, ELISA
- Deney Hayvanları Sertifikası (2018)

Yer Aldığı Kongre ve Sempozyumlar

- International Food and Medicine Congress 2018

Katıldığı Kongeler ve Sempozyumlar

- Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi - İç Hastalıkları Güncellemesi, 2019
- International Food and Medicine Congress 2018
- Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2. Metabolik Hastalıklar Sempozyumu, 2017
- Hacettepe Sağlık Zirvesi Nisan 2016

Programlar

GraphPad Prism 6, SPSS, Microsoft Office Programları, Endnote