



**T.C.**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI A.B.D.**

**PREDİYALİZ VE DİYALİZ HASTALARINDA**  
**TESTOSTERON SEVİYESİ VE KIRILGANLIKLA OLAN**  
**İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Cafer CIRIK**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Dr. Öğr. Üyesi Murat ŞAHİN**

**KAHRAMANMARAŞ 2020**



**T.C**  
**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI A.B.D.**

**PREDİYALİZ VE DİYALİZ HASTALARINDA**  
**TESTOSTERON SEVİYESİ VE KIRILGANLIKLA**  
**OLANİLİŞKİSİ**

**Dr. Cafer CIRIK**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Dr. Öğr. Üyesi Murat ŞAHİN**

**KAHRAMANMARAŞ 2020**

## TEŞEKKÜR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki eğitimim süresince; engin tecrübesi, sınırsız sevgi, hoşgörü ve adalet anlayışıyla; bende büyük emeği olan sayın hocam Prof. Dr. Bülent Kantarçeken'e,

Asistanlık hayatım boyunca, her zaman desteğini hissettiğim, eğitimci kimliğinin yanında; sıkıntılarımı paylaşabildiğim bir arkadaş olan, tezim sürecinde yardımlarını esirgemeyen sevgili hocam, sayın Dr. Öğr. Üyesi Murat ŞAHİN'e

Eğitimimde katkıları olan sayın hocalarım; Prof. Dr. Kamile GÜL'e, Doç. Dr. Dilek TÜZÜN'e, Doç. Dr. Ayten OĞUZ'a, Doç. Dr. Özkan GÜNGÖR'e, Doç. Dr. Orçun Altunören'e, Doç. Dr. Ertuğrul ERKEN'e, Doç. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN'e, Doç. Dr. Gökmen AKTAŞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Kadir GİŞİ'ye, Dr. Öğr. Üyesi Murat İSPIROĞLU'na, Dr. Öğr. Üyesi Fatih YILDIZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Bayram İNAN'a,

Bu dönem boyunca aynı ortamı paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Sadece bu dönemde değil tüm hayatım boyunca, sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen; başta babam ve annem olmak üzere canım aileme, sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Cafer CIRIK

# PREDİYALİZ VE DİYALİZ HASTALARINDA TESTOSTERON SEVİYESİ VE KIRILGANLIKLA OLAN İLİŞKİSİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Cafer CIRIK

KAHRAMANMARAŞ SÜTCÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TEMMUZ-2020

## ÖZET

**Amaç:** Testosteron hormonu eksikliği kas gücünde azalma ve kırılگانlıkta artışa neden olur. Kronik böbrek hastalığında (KBH) testosteron seviyesi düşmektedir. Bu çalışma, prediyaliz ve diyaliz hastalarında testosteron seviyesi ile kırılگانlık arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçlamıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya 38 hemodiyaliz hastası, 35 prediyaliz kronik böbrek hastası olmak üzere toplamda 73 hasta alındı. Kırılگانlık, Fried's Kırılگانlık Skalası (FKS) ile değerlendirildi. Tüm hastaların biyokimyasal verileri dosyalarından kaydedildi ve ayrıca total testosteron seviyeleri ölçüldü.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması,  $59\pm 14,05$  ve vücut kitle indeksi,  $25\pm 3,21$  kg/m<sup>2</sup> saptandı. Fried's kırılگانlık skalasına göre hastalar sağlam (n=24, %32,8), prekırılگان (n=26, %35,6), kırılگان (n=23, %31,5) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Gruplar arasındaki demografik veriler, kırılگانlık parametreleri (kas gücü ve yürüme hızı) ve biyokimyasal veriler karşılaştırıldığında yaş anlamlı düzeyde kırılگان grupta daha yüksek (p=0,018), total testosteron seviyeleri ise anlamlı düzeyde daha düşük saptandı (sırasıyla,  $385,8\pm 15$ ,  $299,9\pm 16$  ve  $194,2\pm 17$ , p<0,001). Post-hoc analiz yapıldığında yaş, sağlam ile prekırılگان (p=0,007) ve sağlam ile kırılگان (p=0,002) grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti. Total testosteron seviyeleri sağlam ile prekırılگان (p<0,001), sağlam ile kırılگان (p<0,001), prekırılگان ile kırılگان (p<0,001) arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşüktü. Total testosteron düzeyi ile metabolik parametreler ve FKS fiziksel bileşenleri arasındaki korelasyon açısından ise, total testosteron düzeyi ile yürüme hızı arasında anlamlı

negatif ilişki ( $r=-0,516$ ,  $p<0,001$ ), kas g¼c¼ ile anlamlı pozitif ilişki saptandı ( $r=0,695$ ,  $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Biz prediyaliz KBH'lı ve hemodiyaliz hastalarında ileri yaş ve testosteron eksikliğinin, kırılđanlık gelişimine katkıda bulunduğunu d¼řünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Hemodiyaliz, Fried's Kırılđanlık Skalası, Kırılđanlık, Kronik B¼brek Hastalığı, Total Testosteron,

**Sayfa Adedi:** 85

**Danışman:** Dr. ¼ęr. Üyesi Murat şAHİN



# ASSOCIATION OF SERUM TESTOSTERONE LEVELS WITH FRAILTY IN PREDIALYSIS AND DIALYSIS PATIENTS

(Specialization Thesis)

Dr. Cafer CIRIK

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

JULY-2020

## ABSTRACT

**Objectives:** Deficiency of testosterone hormone causes decreased muscle strength and increased frailty. Testosterone level decreases in chronic kidney disease (CKD). The aim of this study is to show the relationship between testosterone level and frailty in predialysis and dialysis patients.

**Materials and Methods:** A total of 73 patients, 38 hemodialysis patients and 35 predialysis chronic kidney patients, were included in this study. Frailty was assessed by Fried's frailty scale (FKS). Biochemical data of all patients were recorded from their files and also total testosterone levels were measured.

**Results:** The mean age of the patients in the study was  $59 \pm 14,05$  and body mass index of them was  $25 \pm 3,21$  kg/m<sup>2</sup>. According to Fried's frailty scale, patients were divided into three groups as robust (n=24, 32,8%), prefrail (n=26, 35,6%) and frail (n=23, 31,5%). The demographic data, frailty parameters (muscle strength and walking speed) and biochemical data between the groups were compared, the age was significantly increased in the frail group (p=0,018), while the total testosterone levels were significantly decreased ( $385,8 \pm 15$ ,  $299,9 \pm 16$  and  $194,2 \pm 17$ , respectively, p<0,001). When post-hoc analysis was performed, the age was statistically significant increase between the robust and prefrail (p=0,007) and robust and frail (p=0,002) groups. Total testosterone levels were statistically significant decrease between robust and frail (p<0,001), robust and frail (p<0,001), prefrail and frail (p<0,001). In terms of correlation between total testosterone level and metabolic parameters and FKS physical components, a significant negative correlation was found between total testosterone

level and walking speed ( $r=-0,516$ ,  $p<0,001$ ), also a significant positive relationship with muscle strength ( $r=0,695$ ,  $p<0,001$ ).

**Conclusions:** This study suggested that advanced age and testosterone deficiency contribute to the development of frailty in patients with predialysis CKD and hemodialysis.

**Key Words:** Frailty, Fried's Frailty Scale, Hemodialysis, Chronic Kidney Disease, Total Testosterone,

**Number of Pages:** 85

**Supervisor:** Assist. Prof. Dr. Murat ŞAHİN

## İÇİNDEKİLER

\_Toc47955568

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET .....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Kronik Böbrek Hastalığı .....	3
2.1.1. Tanımı .....	3
2.1.2. İnsidansı ve epidemiyolojisi .....	3
2.1.3. Etyolojisi .....	4
2.1.4. Evrelendirmesi.....	5
2.1.5. Klinik bulguları .....	6
2.1.6. Tedavisi .....	7
2.2. Testosteron .....	7
2.2.1. Testosteron sentezi .....	7
2.2.2. Testosteron eksikliği insidansı .....	10
2.2.3. Testosteron eksikliği etyolojisi.....	10
2.2.3.1. Kronik böbrek hastalığında testosteron.....	11
2.2.4. Tanı, belirti ve bulgular .....	13
2.2.5. Testosteron eksikliği tedavisi .....	14
2.3. Kırılgnlık .....	15
2.3.1. Tanımı .....	15
2.3.2. Kırılgnlık ölçme.....	15
2.3.2.1. Frailty fenotipi .....	16
2.3.3. Kırılgnlık prevelansı .....	17
2.3.4. Patofizyolojisi.....	18
2.3.4.1. Oksidatif stres.....	18
2.3.4.2. Metabolik değişiklikler.....	18



2.3.4.3. Kardiyovasküler ve hematolojik değişiklikler .....	19
2.3.4.4. İnflamasyon .....	19
2.3.4.5. Endokrin disregölasyon .....	20
2.3.4.5.1. Testosteron .....	20
2.3.4.5.2. Testosteron tedavisi .....	21
2.3.5. Kronik böbrek hastalarında kırılgnlık.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması.....	27
3.2. Kırılgnlık Durumunun Değerlendirilmesi .....	28
3.3. Labaratuar Analizleri.....	30
3.4. İstatistiksel Analiz .....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	40
6. KAYNAKLAR .....	44
7. EKLER DİZİNİ .....	64
8. EKLER.....	65

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABD</b>	:Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACTH</b>	:Adrenokortikotropin hormon
<b>ACR</b>	:Albümin kreatinin oranı
<b>AER</b>	:Albümin atlımı hızı
<b>CHS</b>	:Cardiovascular Health Study
<b>CREDIT</b>	:Türkiye Kronik Böbrek Hastalığı Araştırması
<b>CKD-EPI</b>	: Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration
<b>FGF 23</b>	:Fibroblast growth faktör 23
<b>FKS</b>	:Fried's Kırılganlık Skalası
<b>GFH</b>	:Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>GFR</b>	:Glomerüler Filtrasyon Hızı
<b>GH</b>	:Growth hormon
<b>HD</b>	:Hemodiyaliz
<b>KBH</b>	:Kronik böbrek hastalığı
<b>KDIGO</b>	:Kidney Disease: Improving Global Outcomes
<b>LDL</b>	:Düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>LH</b>	:Lüteinleştirici Hormon
<b>NFK-KDIGO</b>	:National Kidney Foundation/Kidney Disease Improving Global Outcomes
<b>PTH</b>	:Paratiroid hormon
<b>RRT</b>	:Renal replasman yedavisi
<b>SDBY</b>	:Son dönem böbrek yetmezliği
<b>SHBG</b>	:Seks Hormon Binding Globülin
<b>TT</b>	:Total Testosteron
<b>VKİ</b>	:Vücut kitle indeksi
<b>WHAS</b>	:Woman's Health and Aging Study
<b>3-HSD</b>	:3-Hidroksisteroid Dehidrogenaz

## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Testosteron sentezinin yolakları .....	8
Şekil 2. Leyding Hücrelerinde Sestosteron Sentezi.....	9
Şekil 3. KBH’da kırılgnlık patofizyolojisinde varsayılan mekanizmalar .....	26
Şekil 4. Diyaliz tedavisi almayan hastalarının kronik böbrek hastalığı evresine göre dağılım grafiği. ....	33
Şekil 5. Fried’s Kırılgnlık Skalası guruplarına göre hastaların kırılgnlık durumu ..	35
Şekil 6. FKS hasta guruplarının prediyaliz KBH ve diyaliz hastalarında dağılımı .....	36
Şekil 7. Fried’s Kırılgnlık Skalası guruplarının total testosteron sonuçları ile karşılaştırılması.....	38

## TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 1.</b> KDIGO çalışmasına göre KBH kriterleri .....	3
<b>Tablo 2.</b> Türkiye’de diyalize başlayan hastaların etyolojik değişimi (2012).....	4
<b>Tablo 3.</b> Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri .....	5
<b>Tablo 4.</b> Kronik böbrek hastalığında endokrin bozuklukların nedenleri ve etkilenen hormonlar.....	6
<b>Tablo 5.</b> Testosteron Eksikliği Etiyolojisi (50). .....	13
<b>Tablo 6.</b> Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyo-demografik özellikleri .....	31
<b>Tablo 7.</b> Çalışmaya dahil edilen hastaların kronik hastalık durumları.....	32
<b>Tablo 8.</b> Çalışmaya dahil edilen hastaların KBH nedenleri .....	32
<b>Tablo 9.</b> Çalışmaya dahil edilen hastaların antropometrik ölçümleri .....	33
<b>Tablo 10.</b> Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar parametreleri.....	34
<b>Tablo 11.</b> Hastaların Fried’s Kırılganlık Skalası’na göre değerlendirme sonuçları.....	34
<b>Tablo 12.</b> FKS hasta gruplarının prediyaliz KBH ve diyaliz hastalarında dağılımı ....	35
<b>Tablo 13.</b> Çalışmaya dahil edilen hastaların Fried’s Kırılganlık Skalası grupları ile laboratuvar sonuçları ve antropometik ölçümlerinin karşılaştırılması .....	37
<b>Tablo 14.</b> Total testosteron seviyesi ile Fried’s Kırılganlık Skalası fiziksel bileşenlerinin korelasyon analizi .....	38
<b>Tablo 15.</b> Total testosteron düzeyi ve metabolik parametrelerinin korelasyon analizi..	39

## 1. GİRİŞ

Kırılgnlık, nöromuskuler, metabolik ve immun sistemde ilerleyen yaşla birlikte fizyolojik rezervlerin azalmasına ve stres durumlarında adaptasyonun bozulmasına bağlı olarak meydana gelen güçsüzlük halidir. Kırılgnlık düşme, sakatlık, hastaneye yatış ve mortalite riskini arttıran yaygın klinik bir sendromdur (1). Bu nedenle kırılgnlığın etyolojisini belirlemek, yüksek riskli bireyleri tanımlamak, kırılgnlığı önleme ve tedavi etmek için yeni yöntemler belirlemek kritik öneme sahiptir. Kırılgnlık tanımını standartlaştırmak ve işlevselleştirmek amacıyla Fried ve arkadaşları tarafından kırılgnlığın klinik bir fenotipi önerilmiştir (2). Ayrıca kırılgnlığın klinik belirtilerinin, artan negatif enerji dengesi, sarkopeni ve efor için azalmış güç ve tolerans ile ilişkili olduğunu da göstermişlerdir. Fried's kırılgnlık skalası (FKS), düşük kavrama gücü, azalmış fiziksel aktivite, yavaş yürüme hızı, istemsiz kilo kaybı ve tükenmişliği içeren beş kriterden oluşan bir skorlama sisteminden oluşmaktadır. Buna göre beş kriterden üçünü veya daha fazla kriteri karşılayanlar "kırılgn", bir veya iki kriteri karşılayanlar "kırılgnlığa ilerleme ihtimali yüksek", hiçbir kriteri karşılamayanlar "sağlam" olarak tanımlanmaktadır. Kırılgnlık prevalansı yaşla birlikte artar (3). Toplumda yaşayan yaşlı popülasyonda kırılgnlık prevelansının %11 olduğu rapor edilirken, çalışmalar diyalize bağımlı KBH hastalarında kırılgnlık prevelansının %60'dan fazla olduğunu bildirmiştir (4). Ayrıca kırılgnlık, bağımsız olarak KBH'nın tüm evrelerindeki olumsuz klinik sonuçlarla bağlantılı olup, artmış mortalite ve hastanede yatış riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (5).

Vücut kompozisyonu değişiklikleri kırılgnlıkta önemli rol oynar (6). Kas kitlesi kaybı, kas gücü ve dayanıklılığın azalmasına yol açar. Bu da yavaşlık, yorgunluk, hareketsizlik ve kilo kaybı gibi kırılgn fenotiplere katkı da bulunur. Testesteron, kas kitlesi ve yağ kitlesinin düzenlenmesinde kilit rol oynar (7). Testesteron eksikliği KBH hastalarında ve özellikle diyaliz tedavisi gören hastalarda yaygındır (8). Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda testosteron eksikliğinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da sekonder hipotalamik hipofizer disfonksiyonun rolü olduğu düşünülmektedir (9). Tipik olarak evre 4'ten itibaren testosteron eksikliği belirginleşir ve bu tablo diyaliz tedavisi ile düzeltilemez (10).

Testosteron eksikliğinin visseral yağ kitlesinin artmasına, yağsız vücut kitlesinin ve kas gücünün azalmasına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca testosteron tedavisi

visseralyağ birikimini azaltırken kas kitlesini arttırabilir (11). Bu nedenle, testosteron eksikliği prediyaliz kronik böbrek hastalarında ve diyaliz hastalarında kırılma gelişimini başlatabilir. Bu çalışmanın amacı KBH’da kırılma ile düşük testosteron seviyesi arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır. Testosteron eksikliği ile kırılma gelişimi arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılması halinde, testosteron yerine koyma tedavisi gibi, kırılmanın önlenmesi ya da azaltılmasına yönelik tedavilere yol açmış oluruz.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kronik Böbrek Hastalığı

#### 2.1.1. Tanımı

Kronik böbrek hastalığı (KBH) böbrek fonksiyonlarında ilerleyici ve geri dönüşümsüz kayıp olarak tanımlanmaktadır. 2012 yılında Böbrek Hastalıkları; Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) uluslararası kılavuzları tarafından, sağlık üzerine etkileri olan 3 aydan uzun süren, böbreğin yapısal ve fonksiyonel anormalliği olarak tanımlanmıştır (12). İdrar, kan tetkikleri, görüntüleme yöntemleri ve biyopsi ile böbrek hasarına ait yapısal ve fonksiyonel bulgular elde edilebilir (13). 2013 yılında National Kidney Foundation/Kidney Disease Improving Global Outcomes (NKF-KDIGO) tarafından yayımlanan kılavuzda böbrek nakli yapılan hastalar da tanı kriterlerine eklenmiştir. KDIGO çalışmasına göre KBH tanı kriterleri Tablo 1’de gösterilmiştir(14).

**Tablo 1.** KDIGO çalışmasına göre KBH kriterleri

KBH KRİTERLERİ (en az birisi > 3 aydır olmalı)	
Böbrek hasarının belirteçleri	<ul style="list-style-type: none"><li>• Albuminüri(AER<math>\geq</math>30mg/24 saat; ACR<math>\geq</math>30 mg/g (<math>\geq</math>3mg/mmol)</li><li>• İdrar sediment patolojileri</li><li>• Tübüler hasara bağlı elektrolit ve diğer bozukluklar</li><li>• Histolojik patolojiler</li><li>• Görüntüleme ile saptanan yapısal bozukluklar</li><li>• Böbrek nakli hikayesi</li></ul>
GFH azalması	<ul style="list-style-type: none"><li>• GFH &lt; 60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup> (GFH kategorisi G3a-G5)</li></ul>

AER: albümin atılım hızı ACR: albümin/kreatinin oranı

#### 2.1.2. İnsidansı ve epidemiyolojisi

KBH toplumlarda sık görülen önlenebilen veya geciktirilebilen bir hastalıktır. Özellikle erken ve orta evrelerinde asemptomatik olduğundan farkındalığı ve erken tanı oranı

düşüktür. Mortalite ve morbiditesi yüksektir. Hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen, toplumlara büyük ekonomik yük getiren bir hastalıktır. Tüm bu nedenlerden dolayı KBH bir halk sağlığı sorunudur.

Farklı ülkelerde yapılan insidans ve prevalans çalışmalarında KBH taramasında serum kreatinin düzeyine dayalı glomeruler filtrasyon hızı (GFH) ve mikroalbuminüri kullanılmıştır. Farklı ülkelerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar, ülkemizde de benzer sonuçlar vermiştir (15, 16). CREDIT çalışması sonucuna göre ülkemizde, diğer ülkelere benzer şekilde KBH prevalansı %15,7'dir. Kronik böbrek hastalığı olanların çoğunluğu evre 1 ile 3 arasında olup yaş ilerledikçe KBH prevalansı artmaktadır. KBH sıklığı kadınlarda %18,4, erkeklerde ise %12,8'dir. Aynı çalışmada, evrelere göre KBH prevalansı, evre 1 için %5,4, evre 2 için %5,2, evre 3 için %4,7, evre 4 için %0,3 ve evre 5 için %0,2 olduğu tespit edilmiştir (17).

### **2.1.3. Etiyolojisi**

Türk nefroloji derneği verilerine göre Türkiye'de SDBY'nin ilk üç nedeni diyabetes mellitus, hipertansiyon ve glomerülonefrittir. Son yıllarda diyabetes mellitus ve hipertansiyon oranları giderek artmış, glomerülonefritlerin oranı ise azalmıştır (18). 2012 yılı verilerine göre SDBY'li hastaların yüzde 64'ünde etyolojik neden diyabetes mellitus veya hipertansiyondur (19).

**Tablo 2.** Türkiye'de diyalize başlayan hastaların etyolojik değişimi (2012)

Etyolojik neden	1995	2000	2006	2012
Diyabetes Mellitus	15,3	15,8	28,9	36,6
Hipertansiyon/Nefroskleroz	9,2	15,2	23,3	27,4
Glomerulonefrit	28,1	22,8	6,6	7,3
Tübülointerstisyel nefrit	12	4,8	3,9	2,7
Ürolojik hastalıklar	7,6	9,6	6,1	-
Kistik böbrek hastalıkları	5,2	4,4	5,3	4,2
Bilinen diğer nedenler	4,4	9,6	10,7	11,3
Nedeni bilinmeyenler	18,2	17,8	15,2	10,5

Türk Nefroloji Derneği kayıtlarından alınmıştır.



#### **2.1.4. Evrelendirmesi**

Mevcut KBH tanımlaması ve sınıflandırması eGFR'ye ve proteinüri veya albüminüri varlığına dayanmaktadır. National Kidney Foundation/Kidney Disease Improving Global Outcomes kılavuzları tarafından 2002'de basitleştirilmiş bir KBH evreleme sistemi önerildi (21). Bu evreleme sistemi KBH'yı beş evreye ayırır. Evre 3-5, sadece GFH ile tanımlanır ve evre 1 ve 2, görüntüleme ile saptanan yapısal bir anormallik varlığını veya persistan proteinüri, hematüri veya albüminüri varlığını gerektirir. Evre 5, yaşamı sürdürmek için sıklıkla RRT gerektirdiği için ilerlemiş olan böbrek yetmezliği veya son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olarak tanımlanmaktadır. Bu sınıflandırma sistemine dayanarak, KBH tanısı proteinüri, albüminüri veya hematüriyi tespit etmek için basit bir idrar testi ve GFR'yi tahmin etmek için bir kan testi ile yapılabilir.

Prognostik sonuçlardan dolayı KBH'nın sınıflandırılmasında değişiklikler yapılmıştır. 2004 yılında Go ve arkadaşları azalmış eGFR ile ölüm riski ve kardiyovasküler olaylar arasında bağımsız bir ilişki olduğunu gözlemledi ve bu risk, eGFR<45ml/dak/1.73m<sup>2</sup> olan hastalar için keskin bir şekilde yüksekti (22). Bu da Evre 3 KBH'nın yeniden tanımlanmasına yol açtı. eGFR, 45ml/dak/1.73m<sup>2</sup> ile 59ml/dak/1.73m<sup>2</sup> arası evre 3a, 30ml/dak/1.73m<sup>2</sup> ile 44ml/dak/1.73m<sup>2</sup> arası evre 3b olarak tanımlandı (23). ACR 30 mg/g'dan yüksek olan kişilerde GFR>60 ml/dk olsa dahi artmış mortalite, KBY ve son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) riski mevcuttur (24).

**Tablo 3.** Kronik Böbrek Hastalığı Evreleri

<b>GFR Evresi Evre</b>	<b>Tanım</b>	<b>GFR (ml/dk/1.73m<sup>2</sup>)</b>
<b>G1</b>	Normal veya artmış GFR ile birlikte böbrek hasarı	>90
<b>G2</b>	Hafif GFR azalması ile birlikte böbrek hasarı	60-89
<b>G3</b> <b>G3a</b> <b>G3b</b>	Orta derecede böbrek yetmezliği	30-59 59-45 44-30
<b>G4</b>	Şiddetli böbrek yetmezliği	15-29
<b>G5</b>	SDBY	<15
<b>Albuminüri Evresi</b>	<b>Tanım</b>	<b>ACR(mg/gün)</b>
<b>A1</b>	Normal-Hafif artmış	<30
<b>A2</b>	Orta artmış	30-300
<b>A3</b>	Ciddi artmış	>300

### **2.1.5. Klinik bulguları**

Kronik böbrek hastalığı olan hastaların semptom ve bulguları altta yatan nedene, hastanın bireysel özelliklerine, böbrek yetmezliğinin derecesi ve böbrek yetmezliği gelişim hızı ile yakından ilişkilidir. Glomerüler filtrasyon değeri 35-50 ml/dakikanın altına inmedikçe hastalar semptomsuz olabilir. Genelde başlangıç semptomları noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. Glomerüler filtrasyon değeri 20-25 ml/dakikanın altına inince üremik semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Glomerüler filtrasyon değeri 5-10 ml/dakikaya inince son dönem böbrek yetmezliği gelişir ve hastalar diyaliz, renal transplantasyon gibi renal replasman tedavilerine ihtiyaç duyarlar (25, 26).

Böbrekler, çok sayıda hormonun sentezinde, metabolizmasında, vücuttan uzaklaştırılmasında önemli bir rol oynar. Bu nedenle KBH hastalarında pek çok hormonun düzeyinde değişiklikler görülür. En sık görülen hormonal anormallikler kalsitriol, testosteron, IGF-1 ve eritropoetin eksikliğidir. Hormon anormalliklerinin sonucu olarak anemi, infertilite ve kemik hastalıkları gibi klinik sonuçlar ortaya çıkar. KBH'daki endokrin bozukluklarının nedenleri ve düzeyi değişen hormonlar Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4.** Kronik böbrek hastalığında endokrin bozuklukların nedenleri ve etkilenen hormonlar

<b>Hormon katabolizma bozuklukları</b>	
Metabolik klerens azalması	İnsulin, PTH, Leptin, Adiponektin, Gastrin
<b>Hormon üretim bozuklukları</b>	
Endokrin organ azalmış hormon üretimi	Testosteron, Östrojen
Böbrek azalmış hormon üretimi	1,25(OH)2D3, Eritropoetin
Homeostaz nedeniyle artmış hipersekresyon	PTH, FGF 23, Eritropoetin
Bozulmuş geribildirim (feedback) nedeniyle hipersekresyon	ACTH, LH, Prolaktin
Anormal sekresyon paterni (pulsatilité, sirkadiyen ritm)	GH, LH
<b>Hormon aktivite anormallikleri</b>	
Serum hormon bağlayıcı protein konsantrasyonu artışı	IGF
Reseptör miktarı veya yapısının değişimi	Vitamin D
Postreseptör sinyal değişiklikleri	İnsülin, GH
Prohormon aktivite değişiklikleri	Proinsülin, Tiroksin

PTH: Paratiroid hormon FGF 23: Fibroblast growth faktör 23 ACTH: Adrenokortikotropin LH: Lüteinize hormon GH: Growth hormon IGF: İnsülin like growth faktör

### **2.1.6. Tedavisi**

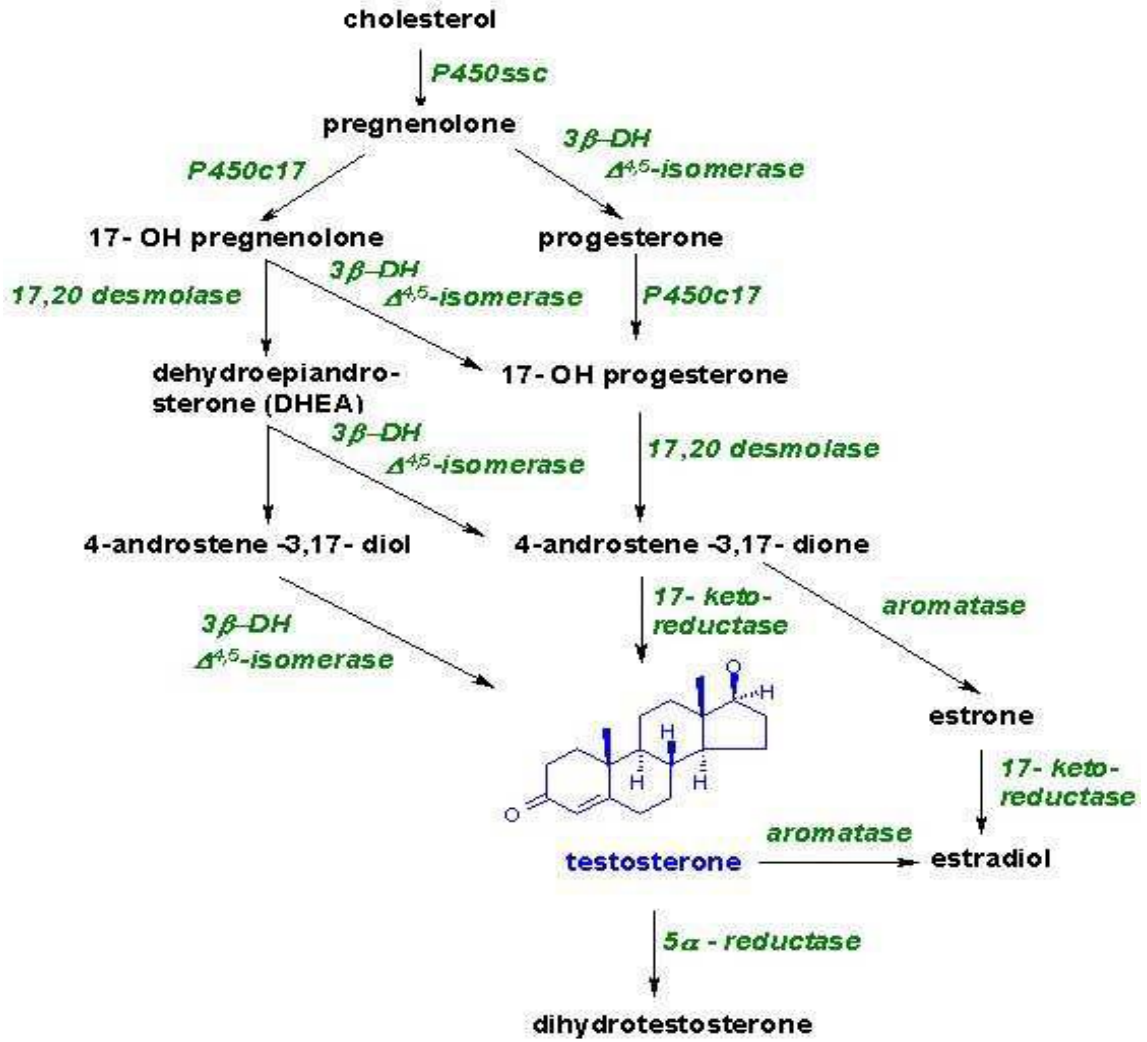
KBH tedavisinde amaç böbrek işlev kaybının yavaşlatılması, hastalığın ilerlemesinin önlenmesi, destek tedavisi, diyaliz ve böbrek nakline hazırlıktır. Kronik böbrek hastalığında altta yatan nedenin tedavi edilmesi, sıkı kan basıncı ve glisemik kontrol, protein dengesinin korunması, beslenmenin düzenlenmesi tedavide kilit rol oynamaktadır. Bununla birlikte KBH'ya bağı oluşan anemi, hiperfosfatemi, asidoz gibi diğer problemlerinin en kısa sürede çözülmesi, ilaç tedavisinde nefrotoksik ajanlardan kaçınmak tedavideki diğer önemli noktalaradır.

## **2.2. Testosteron**

### **2.2.1. Testosteron sentezi**

Erkeklerde testosteron dolaşımdaki ana androjendir. Testisler günde yaklaşık 6-7 mg testosteron salgılar ve bu toplam testosteron üretiminin %95'ine eşittir (27). Kolesterolün androjenlere dönüştürülmesi için gerekli metabolik süreçler, toplam testis hacminin küçük bir kısmını içeren 500 milyon leydig hücresi içinde gerçekleşir (28). Leydig hücresindeki üretime ek olarak, testosteron adrenal korteks içinde ve küçük miktarlarda beyin hücreleri tarafından üretilebilir (29).

Kolesterol asetattan de novo sentezlenebilir. Aynı zamanda plazma lipoproteinlerden de sentezlenebilir ve leydig hücreleri için düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), hücre dışı kolesterolün ana deposudur. Plazma membranlarında bulunan kolesterol leyding hücreleri için ana havuzdur ve endozomal, lizozomal ağ sistemi ile mitokondriye taşınır (28). Kolestrolden testosteron üretim mekanizmasında yolaktaki ilk enzim, P450scc olarak adlandırılan bir kolesterol yan zincir kırılma enzimidir. P450scc, iç mitokondriyal membranın iç yüzünde bulunur. Yolaktaki bir sonraki enzim, 3-HSD olarak adlandırılan 3-hidroksisteroid dehidrojenazdır. 3-HSD, pregnenolonu yolaktaki ilk biyolojik olarak aktif steroid hormon olan progesterona dönüştürür. Progesteron daha sonra P450c17 olarak adlandırılan 17-hidroksilaz/c17-20 liyaz enziminin etkisiyle androstenediona dönüştürülür. Androstenedion testosteronun öncüsüdür. Biyosentezdeki son adım, androstenedionun testosterona dönüşümü, 17-HSD olarak adlandırılan 17-hidroksisteroid dehidrojenaz enzimi tarafından gerçekleştirilir.

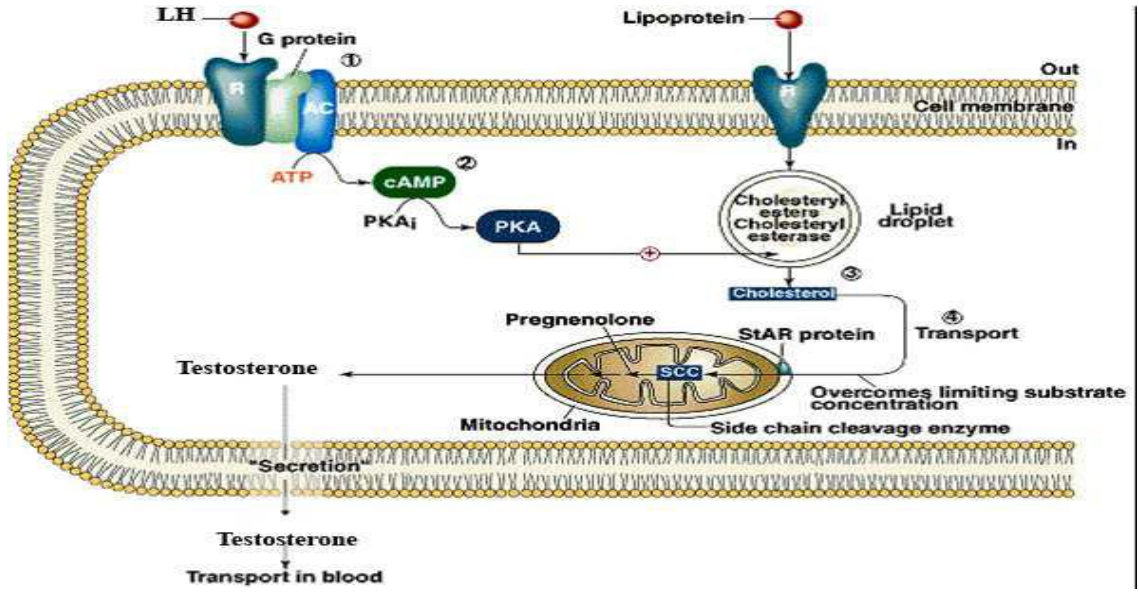


Şekil 1. Testosteron sentezinin yolları

Tüm memelilerde testosteron üretimi için aynı temel yol kullanılır, ancak enzimlerin kullanılma sırası biraz farklı olabilir. Adrenal ve gonadlarda yaygın olan steroid hormon sentezinin bir başka özelliği, hipofiz hormonlarının kontrolünde olmasıdır. Kortizol gibi adrenal glukokortikoid hormonları, adrenokortikotropik hormon veya ACTH'nın kontrolü altındadır. Yumurtalık ve testisler de, steroid hormon üretimi, sırasıyla gonadotropinlerin, luteinize edici hormonun (LH) ve folikül uyarıcı hormonun (FSH) kontrolü altındadır. Leydig hücrelerindeki testosteron üretimi LH'nın kontrolü altındadır.

LH, ön hipofiz bezi tarafından salgılanır ve kan akımı yoluyla leydig hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlandığı ve testosteron üretimini uyardığı testislere gider. LH, glikoprotein hormonu olarak bilinir ve hücreye giremez. Bunun yerine, hücrenin dış yüzeyindeki reseptörlere bağlanır ve hücresel yanıtları aktive etmek için hücre içi ikincil mesajlaşma sistemini aktive eder. cAMP olarak bilinen

CyclicAMP, LH'nın Leydig hücrelerindeki ikincil mesajcıdır. cAMP'ye bağlı protein kinaz A (PKA) aktive olur. Aktive protein kinaz A steroidogenez ve testosteron biyosentezini regüle eden proteinlerin üretimini artırır. Bu proteinlerden olan steroidojenik akut düzenleyici protein (STAR) tarafından elde edilen serbest kolesterol (testosteron sentezi için öncü) dıştan iç mitokondriyal membrana taşınır ve burada P450scc ile pregnenolona metabolize edilir (70). CYP17 (17 $\alpha$ -hidroksilaz) pregnanolonun 17-OH-Pregnanolona dönüşmesini katalize eder ve takibinde bir dizi sentez basamağı sonucu testosteron sentezlenir.



**Şekil 2.** Leydig Hücrelerinde Sestosteron Sentezi

Leydig hücreleri membranından pasif difüzyonla intesitisyel alana geçen testosteronun yaklaşık %97'si plazma albüminine gevşek bir şekilde bağlanır veya seks hormon bağlayıcı globulin adı verilen bir beta globüline daha sıkı bağlanarak kanda otuz dakika ila birkaç saat dolaşır. Bu sırada, testosteron dokulara aktarılır veya daha sonra atılacak olan inaktif ürünlere ayrılır. Testosteronun çoğu doku hücreleri içinde dihidrotestosterona dönüştürülür. Dokulara aktarılamayan testosteron, özellikle karaciğer tarafından hızla androsteron ve dehidroepiandsterona dönüştürülür ve aynı anda glukuronidler veya sülfatlar olarak konjuge edilir. Bunlar da karaciğer ve safra yoluyla bağırsağa, böbrekler yoluyla idrara atılır (30).

### **2.2.2. Testosteron eksikliği insidansı**

Erkekler yaşlandıkça, dolaşımdaki testosteronda kademeli bir düşüş vardır (31). Testosteron seviyesi 30 yaşından itibaren yılda yaklaşık %1 oranında düşer. 50 yaşından sonra gözle görülür düşüşler olur, fakat hastalar arasında büyük bir değişkenlik vardır (32). Erkeklerde hipogonadizm çalışması (Mulligan ve ark. 2006), Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 45 yaş ve üstü erkeklerde hipogonadizm prevalansını ortaya koymuştur. Bu çalışmaya göre, hipogonadizm prevalansı(testosteron seviyesi<300ng/dl) %37,8'dir. 2162 hastadan 836'sında hipogonadizm mevcuttur. Orta yaşlı ve yaşlı erkeklerin androjen eksikliği yaygınlığını ve insidans oranlarını açıklığa kavuşturmak için ek araştırmalar yapılmıştır (33). Bir çalışmada total testosteron (TT)<200 ng/dL, serbest testosteron<8,9 ng/dL ve üç hipogonadizm belirtisi, androjen eksikliğini sınıflandırmak için kullanılmıştır. Başlangıçta 1691 hasta ve devamında 1087 hasta incelendiğinde, 40-69 yaş arası erkeklerde androjen eksikliği prevalansının %6,0'dan %12,3'e yükseldiği görülmüştür. Ayrıca, bu yaş aralığında 2,4 milyon ABD'li erkeğin androjen eksikliği yaşadığı tahmin edilmektedir. Androjen eksikliği insidansı yıllık 1000 kişi de 12,3 olarak belirlenmiştir ve ilerleyen yaşla birlikte önemli artışlar olmuştur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 40-69 yaş arası erkeklerde yılda 481.000 yeni hipogonadizm vakası olacağı tahmin edilmektedir.

### **2.2.3. Testosteron eksikliği etyolojisi**

Normal sağlıklı erkeklerde, endojen opioidler, testosteron, östradiol ve diğer faktörler gonadotropin salgılatıcı hormonun hipotalamik sekresyonunu etkiler. Ek olarak, bu faktörler gonadotropin salgılatıcı hormonun lüteinizan hormon salgılatmasına etki eder (34). Gonadotropin salgılatıcı hormonun salınması pulsatildir. Hipotalamik hipofizer portal venöz sistem yoluyla hipofiz bezine ulaşır. Dopaminerjik yollar ve nörotransmitterler (örn. Galanin, nöropeptid Y ve opioidler) ile regüle edilir. Bu da, luteinize edici hormonun epizodik sekresyonunu uyarır (34). Luteinize edici hormon sistemik dolaşım yoluyla testislere ulaşarak leydig hücresinden tonik ve epizodik testosteron salınmasına neden olur. Plazma serbest testosteron hedef dokulara etki ederek feedback döngüsü sayesinde, gonadotropin salgılatıcı hormon ve luteinize edici hormon salgılanmasını inhibe eder (34).

Sağlıklı yaşlı erkeklerde testosteron konsantrasyonlarını etkileyen önemli faktörleri belirlemeye yönelik çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Batı yarımküresinde Ekim-Aralık ayları arasında %30'a varan artışlar olacak kadar testosteron seviyesinde bazı dönemsel varyasyonlar bildirilmiştir (35). Ancak, bu araştırmalar iklim ve enlem gibi değişkenleri ayırt edememiştir. Buna ek olarak, bazı araştırmalar ilkbahar ve yaz aylarında en yüksek serum testosteron seviyelerine dikkat çekmiştir (35).

İkizlerde yapılan çalışmalarla, gonadotropin, testosteron, serbest testosteron, estradiol ve estronun plazma seviyelerinde %25'ten %76'ya kadar varyasyonların olabileceği düşünülmüştür (36). Bu çalışmalar, dihidrotestosteronun üretim hızında güçlü bir genetik etki olduğunu düşündürmektedir. Bazı çalışmalarda Afrikalı erkeklere kıyasla Kafkas erkeklerinde total testosteron ve SHBG düzeylerinde etnik bir varyasyon olduğu saptanmıştır (37). Aynı çalışmada Afrikalı erkeklerde testosteron seviyesi daha yüksek tespit edilmiştir. Bununla birlikte, vücut kompozisyonu ve yağ doku göz önünde bulundurulduğunda seviyeler arasındaki fark anlamsız bulunmuştur. Kafkasya ve Asyalı erkeklerde etnisitenin serbest testosteron üzerindeki etkilerini araştıran diğer araştırmada anlamlı bir fark bulunmamıştır (38).

Vücut kitle indeksinin (BMI) testosteron konsantrasyonu üzerinde, muhtemelen SHBG üzerindeki etkileri ile önemli bir etkisi olduğu bilinmektedir. SHBG ve total testosteron arasında negatif ilişki mevcuttur (39). Abdominal obezitenin seviyesi ilerledikçe serum testosteron seviyesi düşüşü daha belirgin olmaktadır (40). Testosteron seviyesinin nöro-endokrin regülasyonundaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (41).

Stresin artmasıyla, nöro-endokrin strese duyarlı kortikotropik, sempato-adrenal ve somatotropik aks uyarılarak, hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormon salgısı baskılanır (42). Özellikle, gonadotropin salgılatıcı hormonun inhibisyonu, kortikotropin ile uyarılan endojen opioidlerin salgılanması ile ilişkilidir (43). Testosteron konsantrasyonunun azalmasında çeşitli fiziksel stres faktörleri (örn. ağrı, yaralanma, sıcaklık, egzersiz) ve psikolojik stres söz konusudur (44).

#### 2.2.3.1. Kronik böbrek hastalığında testosteron

Kronik böbrek hastalığı gibi kronik hastalıklarda da testosteron eksikliği görülebilir. Bazı etyolojik faktörler kronik böbrek hastalığında testosteron eksikliğine katkıda bulunur. Son zamanlarda leydig hücre direncine ve hipotalamik hipofizer düzeyde

bozulmuş geri bildirim mekanizmasına katkıda bulunabilecek bir LH reseptör inhibitöründen bahsedilmiştir (45). Ayrıca, üremi de üriner LH atılımının azalması, yüksek LH kan seviyelerine neden olur. Böylece daha az asidik ve biyoaktif LH formları ortaya çıkar ve testosteron üretimindeki azalmaya katkıda bulunur (46). Böbrek yetmezliğinde hiperprolaktinemi, azalmış metabolik klerensin yanında, aynı zamanda otonomik aşırı üretim ile de indüklenir. Artmış olan prolaktin sekonder hipogonadizme yol açar (47). Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda komorbiditeler testosteron eksikliğine katkıda bulunur. Yetersiz beslenme ve obezite LH azalmasına yol açar. Kritik hastalıklar ve diyabetes mellitus primer ve sekonder hipogonadizmi artırır. Ayrıca hipertansiyon ile düşük testosteron düzeyleri arasında ters bir korelasyon tanımlanmıştır (48). Hiperparatiroidizm, prolaktin sentezini uyarır ve hiperprolaktinemi, daha önce de belirtildiği gibi, sekonder hipogonadizm ile ilişkilidir. Ek olarak, yaşlanma cinsel hormon sentezinde değişikliklere neden olur. SHBG (seks hormon bağlayıcı globulin) düzeylerinde yaşa bağlı artış ve yaş ilerledikçe serbest testosteron miktarında azalma olur (49).

Bazı ilaçlar seks hormonlarının sentezini etkilemektedir. Spironolakton ve simetidin androjen reseptörleri bloke eder ve spironolakton  $17\alpha$  hidroksilaz/C17-20 liyaz aktivitesini azaltarak testosteron sentezini azaltır. Glukokortikoidler, doğrudan gonadal steroid reseptörleri yoluyla ve merkezi olarak hipotalamik-hipofizer seviyede testosteron sentezini azaltır. Siklosporin A ve takrolimusun, leydig hücreleri ve hipotalamik-hipofizer aks üzerinde doğrudan toksik bir etkisi vardır. Spironolakton gibi, ketokonazol de enzim inhibisyonu (17-20 liyaz) yoluyla androjen sentezinde bir azalmaya yol açar. Trisiklik antidepresanlar, benzodiazepinler ve opiatlar, merkezi mekanizmalar yoluyla sekonder hipogonadizme neden olabilir (48).



**Tablo 5.** Testosteron Eksikliği Etiyolojisi (50).

<p><b>Primer Testiküler Yetersizliğe Bağlı</b></p> <p>Klinefelter Sendromu</p> <p>Alkilleyici Kemoterapik Ajanlar</p> <p>Radyasyon Terapisi</p> <p>Otoimmün Hasar</p> <p>Travma</p> <p>Viral Enfeksiyon</p> <p>Ketokonazol</p>
<p><b>Santral Nedenlere Bağlı</b></p> <p>Sekretuar olmayan hipofizer tümörler</p> <p>Hiperprolaktinemi</p> <p>Prolaktinoma</p> <p>Granülo-matoz Enfeksiyonlar</p> <p>Kallman Sendromu</p> <p>Opiat Kullanımı</p> <p>Glukortikoidler</p>
<p><b>Merkezi ve Testiküler Etkisi Olan Kronik Hastalıklar</b></p> <p>Diyabetes Mellitus</p> <p>Obezite</p> <p>Hiperinsülinemi</p> <p>Açlık</p> <p>Akut Hastalıklar</p> <p>Sitokin Aracılı Bozulmuş Testosteron Sentezi</p> <p>Renal Hasar</p> <p>Yaşlanma</p> <p>HIV</p> <p>Stres</p> <p>Kanser</p>

#### **2.2.4. Tanı, belirti ve bulgular**

Klinik olarak, hipogonadizmi tanınmanın ve tedavi etmenin önemi son zamanlarda daha belirgin hale gelmiştir. 2006 yılında 40 yaş üstü erkeklerde yapılan bir çalışmaya göre, hipogonadizmin sağkalımı normal erkeklere kıyasla %55'e düşürdüğü gösterilmiştir.

Mortaliteyi etkileyen değişkenlerin ayarlanması ardından, hipogonadizm hala artan mortalite ile ilişkili bulunmuştur (51). Daha ileri araştırmalar, hipogonadizm (testosteron seviyesi <450 ng/dL olarak tanımlanmıştır) ile metabolik sendrom ve diyabet gelişimi arasında anlamlı derecede (çalışma popülasyonunun %45'i) ilişki olduğunu göstermiştir (52). Ayrıca, San Bernado erkekleri üzerinde yapılan bir araştırma, testosteron eksikliğinin, yaş, sigara içme durumu, egzersiz seviyeleri, BMI, kalça oranı ve alkol tüketimi için ayarlandığında bile tüm kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığını göstermiştir (53).

Son zamanlarda yayınlanan araştırmalar ve konsensüs güncellemeleri, hipogonadizm tanısı için hem biyokimyasal hem de fonksiyonel kanıtların olması gerektiğini ileri sürmüştür (54). Biyokimya ile birlikte, bu hasta popülasyonunda kullanılmak üzere bir dizi anket tasarlanmıştır. Bu anketlerin en yaygın kullanılanı ve bağımsız doğrulaması olan tek anket, 1990'ların sonlarında St. Louis Üniversitesi'nde geliştirilen Yaşlanan Erkeklerde Androjen Eksikliği anketidir (ADAM) (55). Hipogonadizmin klinik görünümü libido kaybı, erektil disfonksiyon, uyuşukluk veya letarji, kas kitlesi kaybı, oligospermi, azalmış kemik yoğunluğu, testiküler atrofi, jinekomasti ve depresyonu içermektedir (56).

Testosteron seviyeleri diüurnal olarak önemli ölçüde değişir ve ayrıca yılda bir kez değiştii öne sürülmüştür (57). Ayrıca testosteron konsantrasyonu hastalıktan ve daha önemlisi SHBG konsantrasyonundan etkilenir. Dolaşımdaki testosteronun çoğunluğu SHBG ve albümine bağlıdır. Yaklaşık %3'ü de bağlanmamış olan serbest testosterondur. Avrupa Endokrin Derneği kılavuzları, erkeklerde testosteron eksikliği için ortak değerler önermiş ancak değişkenlikler nedeniyle dikkat edilmesini tavsiye etmiştir. Yaşlı erkekler için total testosteron seviyesi 12 nmol/L, daha genç erkekler için 10,4 nmol/L'den daha düşük değerler kabul edilmiştir. Ek olarak, 0,17 nmol/L'den düşük değerler, serbest testosteron için testosteron eksikliği lehine yaygın olarak kullanılmaktadır. Endokrinoloji kılavuzları, total testosteron konsantrasyonlarının sınırdaki olması veya SHBG'de olası bir değişiklik olması beklenen durumlarda hem serbest hem de total testosteronun ölçülmesinin gerekli olduğunu önermektedir.

### **2.2.5. Testosteron eksikliği tedavisi**

Genç hipogonadal erkeklerde testosteron tedavisi, cinsel aktivite skorlarındaki iyileşmeler, cinsel düşünce sıklığı, erotik uyarılara artmış yanıt ve gece

ereksiyonlarının sıklığında ve süresinde artış ile ilişkilendirilmiştir (58). Testosteron tedavisinin, pozitifliği artırarak ve olumsuz yönleri azaltarak ruh hali üzerinde olumlu bir etkiye sahip olduğu belirtilmiştir (59). Hipogonadal erkeklerde testosteron tedavisinin yağsız kitleyi, kas gücünü arttırdığı ve genel yağ kitlesini azalttığı gösterilmiştir (59). Ek olarak, testosteron tedavisi hemoglobin seviyelerinde doza bağlı bir artış sağlar ve yaşlı erkeklerde daha da artmaktadır (60). Farklı klinik farmakolojiye sahip bir dizi testosteron formülasyonu vardır. Tedavi seçenekleri hasta tercihine, testosteron etkisinin ekzokinetiğine, tedavi yüküne ve aynı zamanda maliyete bağlı olarak değerlendirilebilir. Önerilen testosteron seviyesi, normal ve sağlıklı bir genç erkeğe yönelik olmalıdır (yerel laboratuvar değerlerine göre). Bu, uzun süreli kronik hastalığı olanlar için de geçerlidir.

## **2.3. Kırılgnlık**

### **2.3.1. Tanımı**

Kırılgnlık, özellikle ileri yaşlarda ortaya çıkan ve yaşlılarda oldukça yaygın olduğu düşünülen klinik bir sendromdur (61). Bu durumun birbiriyle ilişkili çok sayıda fizyolojik sistemdeki düşüşler nedeniyle ortaya çıktığı düşünülmektedir (62, 63). Kırılgnlık, yeni bir kavram ve çalışma alanını temsil etmektedir. Son yıllarda bu durumu tanımlamak ve etiyolojisini keşfetmek için çok çaba sarf edilmiştir.

### **2.3.2. Kırılgnlık ölçme**

Kırılgnlığına neden olan temel özellikler konusunda genel bir anlaşma olsa da, ölçümünde böyle bir fikir birliği yoktur. Kırılgnlığı ölçme konusunda çeşitli modeller sunulmuştur. Frailty fenotipi, 5 fiziksel kritere dayanan bir modeldir (64). Bu modelin basitleştirilmiş 3 kritere dayanan versiyonu da önerilmiştir (65). Frailty ölçeği yorgunluk, dayanıklılık, ambulasyon, hastalıklar ve kilo kaybı gibi fiziksel semptomlara dayalıdır. Bu kırılgnlık modeli fiziksel, bilişsel, nutrisyonel ve duyuşsal olmak üzere sağlık alanındaki düşüşlere neden olan dört ana durumu ele almaktadır (66). Edmonton kırılgnlık ölçeği, sağlık alanında 10 göstergeye dayanarak, hastayı sağlamlı ciddi derecede kırılgn olacak şekilde 5 kategori de değerlendirir (67). Dokuz öğeden oluşan kolay bir prognostik skorlama sistemi vardır (68). Ayrıca kırılgnlığı fonksiyonel görevleri yerine getirme kabiliyeti ile de değerlendirmiştir (69) Kırılgnlık korunması

bir sağlık durumunu temsil ettiğinden, bu modeller genellikle olumsuz sonuçları tahmin etme yetenekleri açısından değerlendirilir. Bu bağlamda, olumsuz sonuçlara eğilim, kırılgnalığın bazı nesnel kanıtlarını sunmaktadır.

#### 2.3.2.1. Frailty fenotipi

Şu anda, en yaygın kabul edilen kırılgnalık modeli, Fried ve meslektaŐları tarafından geliştirilen frailty fenotipidir (64). Bu model, kırılgnalığın temel belirtileri olan 5 fiziksel kriterin varlığına göre kırılgnalığı ler (64). Bu kriterler, yavaş yürüme hızı, güçsüzlük, düşük enerji seviyesi veya tükenmişlik, halsizlik ve azalmış fiziksel aktivitedir (64). Bu kriterlerin, “kırılgnalık döngüsü” olarak adlandırılan, enerjiyi ve rezervi karŐılıklı olarak kötüleŐtiren bir döngüde anahtar bileşenleri temsil ettiği varsayılmaktadır (64). Bu kriterlerden üç veya daha fazla kriteri karşılayanlar “kırılgn”, bir veya iki kriteri karşılayanlar “ara kırılgn” veya “kırılgnalık öncesi” ve hiçbir kriteri karşılamayanlar “sağlam” veya “kırılgn olmayan” olacak Şekilde üç basamaklı sınıflandırma sistemi kullanılmıştır (64).

Bu model ilk olarak Kardiyovasküler Sağlık alıŐması'nda (CHS) operasyonel hale getirilmiŐ ve dođrulanmıŐtır. Kırılgnalık düşme riski, sakatlığın ilerlemesi, hastaneye yatış ve ölüm ile ilişkilidir (64). Modelin, yaşlı erkek ve kadınlarda istenmeyen olumsuz sağlık durumlarını tanımlama yeteneği büyük kohort çalışmalarında dođrulanmıŐtır (70, 71). Orijinal lmler genellikle çalışma verilerinde mevcut olmadığından, bu modelin uyarlanmıŐ versiyonları da kullanılmıştır (70, 71). Yaşlı kadınlarda yapılan bir çalışma, frailty modelini ve tıbbi bir sendrom olarak kırılgnalık kavramını önerdi ve bu beş kriter tıbbi bir sendroma benzer Şekilde bir araya gelme eğilimi göstermektedir (72).

Bu kırılgnalık modelinin bir eleŐtirisi, sadece fiziksel semptomları içerdiği ve bu nedenle kırılgnalığı tüm yönleriyle ele almadığıdır (73). Bunun kısmen doğru olabileceği düşünülmüş olsa da, bu beş kriterin daha geniş bir sendromun temel belirtileri ve minimal sınıflandırma kriterleri olabileceği düşünülmüştür (63). Bunu desteklemek için, bu model kullanılarak değerlendirilen kırılgnalığın, bilişsel iŐlevin azalması (74) ve vücut ağrısının artması (75) da dahil olmak üzere diğer olumsuz sonuçlarla ve sağlıkla ilgili daha düşük yaşam kalitesi ile ilişkili olduğu grlmŐtr (76).

### **2.3.3. Kırılgnlık prevelansı**

Kırılgnlığın yaygınlığı kullanılan kırılgnlık değerlendirme tipine bağlıdır. Farklı modellerde yapılan çalışmalarda kırılgnlık prevelansı %7-26 arasında değişmektedir (64, 66, 71, 77). Kullanılan kırılgnlık değerlendirme tipinden bağımsız olarak, kırılgnlığın yaşa bağlı ve ileri yaşlarda en yaygın olduğu konusunda evrensel bir anlaşma vardır (64, 66, 71, 77).

Çalışmaların çoğu, kırılgnlığın kadınlarda erkeklerden daha yaygın olduğunu göstermektedir. Frailty fenotipi ile değerlendirilen fiziksel kırılgnlık prevelansının, kadınlarda hem ABD hem de Avrupa örneklerinde erkeklerden daha yüksek olduğu grlmştr (64, 78). Benzer Şekilde, dört gelişmişlkenen on bir popülasyonun analizinde, kadınlarnn erkeklerden daha yüksek kırılgnlık indeksi değerlerine sahip olma eğiliminde olduğu grlmştr (79). Buna karşılık ABD’de yapılan bir çalışmada kırılgnlık erkekler de kadınlardan daha yaygın bulunmuştur (66). Bunun nedeninin çalışmaya dahil edilen erkeklerdeki bilişsel ve duyusal eksikliklerle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (66). Kadınlardaki yüksek prevelansa rağmen çoğu çalışma, kırılgn kadınlarnn, kırılgn erkeklere göre daha iyi bir prognoza sahip olduğunu göstermektedir (79, 80).

Cinsiyet karşılaştırmalarına ek olarak, ABD’de yapılan çalışmalarda ırk karşılaştırmaları yapılmış, Afrikan veya İşpanyol Amerikalı gruplarla Avrupa kökenli Amerikalı guruplar kırılgnlık prevelansı açısından karşılaştırılmıştır (81, 82). Kardiyovasküler Sağlık alışması’nda (CHS) Afrikan Amerikalılarda kırılgnlık prevelansı Avrupa kökenli Amerikalılara göre daha yüksek bulunmuştur (82). Bir başka çalışma olan San Antonio uzunlamasına çalışmasında, Meksikan Amerikalılarda kırılgnlık prevelansının Avrupa kökenli Amerikalılara göre daha yüksek olduğu grlmştr (81). Bu ırk farklılıklarının nedenleri açık değildir ancak ırklar arasındaki sosyoekonomik durum farklılıkların olabileceği düşünülmüştür. Sosyoekonomik durumun kırılgnlıkla ilişkili olduğu görünmektedir. Kadın Sağlığı ve Yaşlanma alışması (WHAS) 1 ve 2 çalışmalarında, daha düşük gelir veya eğitim seviyesinin daha kırılgn olma olasılıkları ile ilişkili olduğu grlmştr (83).

Ülkemizde yapılan 1126 kişinin olduğu Frail-Turk projesinde katılımcıların yaklaşık %66,5’i 65-74 yaş arasındaydı ve %65,7’si kadındı. Kırılgn ve prekırılgn olarak değerlendirilen katılımcıların oranı sırasıyla %39,2 ve %43,3 idi. Kırılgnlığın

diğer çalışmalarda olduğu gibi ülkemizde de benzer şekilde yaşla ve düşük sosyoekonomik durumla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (84).

#### **2.3.4. Patofizyolojisi**

Kırılgnlığı ölçmek için modellerin geliştirilmesi, özellikle Frailty fenotipi, kırılgnlığa neden olan biyolojik mekanizmalar üzerinde çok sayıda araştırma ortaya çıkarmıştır. Çok çeşitli belirteçler keşfedilmiş olsa da, çalışmaların çoğu 5 farklı mekanizmaya odaklanmıştır. Bunlar oksidatif stres, metabolik, kardiyovasküler, inflamatuvar ve endokrin sistemlerdeki değişikliklerdir. Son zamanlarda kas kitlesi kaybına neden olan mekanizmaların kırılgnlık gelişiminde altta yatan ana neden olduğu düşünülmektedir.

##### **2.3.4.1. Oksidatif stres**

Son zamanlarda yapılan az sayıda çalışma oksidatif stres ve kırılgnlık arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir (85, 86). Erkek ve kadınların katıldığı 90 kişilik bir çalışmada, daha yüksek kırılgnlık seviyeleri ile oksidatif protein hasarının bir belirteci olan 8-hidroksi 2-deoksiguanozin (8-OHdG) arasında orta derecede bir ilişki görülmüştür (86). Daha büyük bir çalışma olan INCHIANTI çalışmasında kırılgnlık, temel bir antioksidan ve indirek oksidatif stres belirteci olan düşük E vitamini seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur (85). Başka bir çalışmada, oksidatif protein hasarının bir başka göstergesi olan yüksek protein karbonil seviyelerinin, yaşlı kadınlarda kavrama gücüyle güçlü bir şekilde ilişkili görülmüştür (87).

##### **2.3.4.2. Metabolik değişiklikler**

Kırılgnlığın zayıf kişilerde arttığı düşünülmüş olsa da son çalışmalar Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ile kırılgnlık arasında U şeklinde bir ilişki olduğunu göstermiştir. Düşük veya çok yüksek VKİ'si olan kişilerin kırılgn olma olasılığı daha yüksektir (71, 88). Bir dizi büyük kohort çalışması, yaşlı erkekler ve kadınlarda yüksek VKİ ile kırılgn fenotip arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermiştir (71, 79, 89). Bu ilişki kırılgnlık indeksi kullanılarak da gösterilmiştir (88). Bu nedenle, obezitenin olumsuz metabolik veya inflamatuvar etkilerinin kırılgnlığa katkıda bulunduğu düşünülmüştür. Kırılgnlık, CHS çalışması katılımcılarında yüksek açlık kan şekeri, insülin ve oral glikoz tolerans testine yanıt olarak daha yüksek kan şekeri ile ilişkili bulunmuştur (90). Benzer şekilde, yüksek HbA1c seviyeleri, WHAS 1 ve 2 çalışmasındaki kadınlarda

kırılgnlıkla ilişkili bulunmuştur (91). Başka bir prospektif çalışmada artmış insülin direnci, kadın ve erkeklerde kırılgnlıkla ilişkili bulunmuştur (92).

#### 2.3.4.3. Kardiyovasküler ve hematolojik değişiklikler

Kırılgn fenotip, erkek ve kadınlarda kronik kalp yetmezliği ile güçlü bir şekilde ilişki göstermiştir (93). Kırılgnlık, CHS çalışmasında ateroskleroz ve diğer subklinik kardiyovasküler hastalıkların varlığı ile ilişkili bulunmuştur (93). Hematolojik belirteçlerdeki değişiklikler de kırılgnlıkla ilişkilidir. Bazı küçük çaplı çalışmalarda düşük hematokrit seviyeleriyle kırılgnlık arasında ilişki görölmüştür (94, 95). Bu ilişki, WHAS 1 ve 2 çalışmasında da gösterilmiştir ( 96). CHS çalışmasının kesitsel bir analizinde, kırılgnlıkla yüksek faktör 8 ve d-dimer arasında ilişki görölmüştür (90). 3 yıl takip edilen 900 kadını içeren büyük, prospektif bir vaka kontrol çalışmasında yüksek d-dimer ve doku plazminojen aktivatörü ile kırılgnlık arasında zayıf ilişki görölmüştür (97). Fakat bu çalışmada faktör 8 ve fibrinojenle kırılgnlık arasında ilişki görölmemiştir (97). Bu çalışmalara göre, kırılgnlık ile hematolojik belirteçler arasındaki ilişki desteklenmektedir.

#### 2.3.4.4. İnflamasyon

İmmünolojik sistem ve özellikle kronik inflamasyon ile kırılgnlığın korelasyonu üzerinde yoğun şekilde çalışılmıştır. Anemi, kardiyovasküler hastalıklar, obezite gibi inflamatuvar durumlar kırılgnlıkla ilişkili bulunmuştur (89, 93, 96, 97). Ayrıca, yakın tarihli kesitsel bir çalışmada, inflamasyonla giden anemi, depresyon ve anemi, akciğer hastalığı varlığı, kadınlarda daha yüksek kırılgnlık ile ilişkilendirilmiştir (98). Kronik enfeksiyonlarla kırılgnlık arasında ilişki olduğu görölmüştür (99, 100). Bir kohort çalışmasında insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, erkeklerde kırılgnlık öncesi ile ilişkili bulunmuştur (99). HIV'li hastalar da kas zayıflığı, eşlik eden enfeksiyonlar ve ilaçların yan etkileri gibi çeşitli mekanizmaların kırılgnlığa neden olabileceği düşünölmüştür. Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu yaşlı kadınlarda kırılgnlıkla ilişkilendirilmiştir (101, 102). İnflamasyon ve kırılgnlık arasındaki ilişki, bir dizi çalışmada doğrudan araştırılmıştır. Küçük bir vaka kontrol çalışmasında, kırılgn hastaların kontrol gurubuna göre daha yüksek IL-6 ve C-reaktif proteine (CRP) seviyesine sahip olduğu görölmüştür (95, 103, 104). Başka bir çalışmada, kontrol gurubuna göre kırılgn hastalarda kan mononükleer hücreleri daha yüksek bir IL-6 salınımı göstermiştir (105). Yüz on hasta da yapılan bir çalışmada, kırılgn hastalarda

daha yüksek CRP, IL-6 ve Tümör Nekroz Faktörü-03B1 düzeyleri bulunmuştur. Bu üç belirteç de frailty indeksi ile pozitif korelasyon göstermiştir (106).

İnflamatuvar sitokinlerin katabolik etkileri yoluyla veya dolaylı olarak hematolojik ve endokrin sistemler ile etkileşimleri sonucu doğrudan kırılabilirliğe katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (107). Bununla birlikte, kırılabilir hastalarda inflamasyonun, kırılabilirliğe neden olan ana mekanizma mı, viral antijenlere veya diğer subklinik patolojilere kompensatuvar bir adaptasyon mu, yoksa oksidatif stres gibi ayrı bir patolojik mekanizmanın göstergesi olup olmadığı tartışma konusu olmuştur (108).

#### 2.3.4.5. Endokrin disregülasyon

Hormon seviyelerindeki değişikliklerin kırılabilirlik gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmüştür. Testosteron (T), büyüme hormonu, dehidroepiandrosteron (DHEA) ve D vitamini yaşla birlikte azalırken, kortizol seviyeleri hafifçe artar (109, 110). Gençlerde anabolik hormonların eksikliği, yaşlılardaki gibi kas ve kemik kitlesi azalması, artmış yağ kitlesine neden olur ve hormonal replasman yoluyla bu durum geri döndürülebilir (111, 112).

##### 2.3.4.5.1. Testosteron

Kırılabilirlik araştırmalarında en çok dikkat çeken hormon testosterondur. Testosteron ve kırılabilirlik arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar, kesin sonuçlar göstermiştir (113, 114). Massachusetts Erkek Yaşlanma Çalışması'nda (MMAS) erkeklerde serbest veya total testosteron ile kırılabilir fenotip arasında ilişki görülmüştür (115). Erkekler İçin Sağlık Çalışması'ndaki (HIMS) erkeklerde düşük serbest testosteron ile kırılabilirlik arasında anlamlı ilişki görülmüştür (116). Aynı çalışmanın kesitsel analizlerinde total testosteron ile daha zayıf ilişki görülmüştür (116). Yüz sekiz yaşlı Tayvanlı erkek ve kadının katıldığı bir çalışmada hem total hem de serbest testotesronun düşük seviyeleri kırılabilirlikle ilişkili bulunmuştur (113).

Testosteron düzeyi ile kırılabilirliğin bileşimleri ile ilgili çalışmalarda mevcuttur. Testosteron seviyeleri, kas gücü ölçümleriyle ilişkili bulunmuştur. Çalışmaların çoğunda, kavrama gücüyle testosteron seviyesi arasında ilişki olduğu görülmüştür (117, 118). Afro-Karayip erkeklerinde yapılan küçük bir çalışmada, hem serbest hem de total testosteron ile üst ve alt ekstremitte gücü ölçümleri arasında pozitif korelasyonlar görülmüştür (117).



Testosteron ve fiziksel fonksiyon arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir. Yaşlı erkeklerde yapılan küçük bir çalışmada testosteron düzeylerinin üst ve alt ekstremitte fonksiyon ölçümleri ile orta derecede ilişkili olduğu bulunmuştur (117). Daha büyük çalışmalar daha az tutarlı sonuçlar göstermiştir (118, 119, 120, 121). Avrupalı erkeklerde alt ekstremitte fonksiyonu ve lokomotor yeteneğinin kombine ölçüldüğü testlerde androjen seviyeleri ile performans arasında zayıf ilişkiler görülmüştür (118). MMAS çalışmasında total testosteron düzeyleri ile performans arasında zayıf pozitif bir ilişki görülmüştür (119). Aynı çalışmada basamak çıkma performansı için de benzer bir sonuç görülmüştür. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, serbest testosteron seviyesi ile yürüme hızı arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Bu çalışmanın altı yıllık takiplerinde düşük serbest testosteron seviyesi ile hareket kısıtlılığı ile anlamlı ilişkili bulunmuştur. Bir diğer prospektif çalışmanın 3 yıllık takiplerinde başlangıçtaki testosteron düzeyleri ile alt ekstremitte fonksiyonel performansı arasında ilişki görülmemiştir (122).

Çalışmalar arasındaki tutarsızlıkların nedenleri net değildir. Bu farklılıkların, androjen reseptörünün duyarlılığındaki genetik varyasyona bağlı olabileceği düşünülmüştür. Androjen reseptör geni içindeki daha uzun CAG tekrarlarının, reseptör duyarlılığının azalması ile ilişkili olduğu görülmüştür (123). Bununla birlikte, yakın tarihli bir çalışma olan MMAS çalışmasına katılan erkeklerde androjen reseptör CAG tekrar uzunluğu ile kırılma arasında bir ilişki bulunmamıştır (124). Çalışmalar arasındaki küçük farklılıkların, yaş farklılıkları, kırılma değerlendirme tipi ve uzunlamasına çalışmalarda takip süresi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

MMAS çalışmasında, yüksek seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), fenotipik kırılma ile ilişkili bulunmuştur (115). Yüksek luteinize edici hormon (LH), HIMS çalışmasında FRAIL ölçeği ile ilişkili bulunmuştur (116). LH'nın daha yüksek seviyeleri Avrupalı erkeklerde düşük kas kitlesi ve gücü ile ilişkili bulunmuştur (125). Ancak, bu ilişkiler tüm çalışmalarda gözlenmemiştir (115, 116).

#### 2.3.4.5.2. Testosteron tedavisi

Testosteron tedavisinin kullanımı son zamanlarda hem sağlıklı hem de kırılma yaşlı erkeklerde araştırılmıştır (126, 127). Testosteronun hem genç hem de yaşlı erkeklerde, kas kitlesi ve gücü üzerindeki etkileri doza bağımlıdır (128, 129). Bununla birlikte, güvenlik endişeleri nedeniyle, yaşlı erkeklerde yapılan çalışmaların çoğu, neredeyse fizyolojik replasman dozlarında olmuştur.

Fizyolojik dozlarda testosteron tedavisinin genellikle yaşı erkeklerde yağsız vücut kitlesini, oral veya topikal preparatlar kullanarak yaklaşık 1-2 kg arttırdığı gösterilmiştir (130, 131). Enjekte edilebilir testosteron enanthate (TE) preparatları ile yaklaşık 4 kg daha fazla attırdığı görülmüştür (126,132). Bu etkinin enjekte edilebilir tedavilerin kendi kendine uygulanan preparatlara göre uyum sorunlarını en aza indirmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Az sayıda küçük çalışmada testosteron uygulamasına yanıt olarak yağsız kitle artışı gösterilememiştir. Bunun nedeninin yetersiz tedavi süresi veya normal testosteron seviyeleri olan erkeklerin dahil edilmesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür (133, 134, 135).

Büyüme hormonu tedavisinin aksine, testosteronun kas kitlesi üzerine etkileri oldukça spesifik gibi görünmektedir (136). Bir ultrason görüntüleme çalışmasında, testosteron tedavisinin gastroknemius kas kalınlığını koruduğu görülmüştür (136). Ayrıca genç ve yaşı erkeklerde yapılan kas biyopsi çalışmaları, testosteron tedavisine yanıt olarak hem tip 1 hem de tip 2 kas liflerinin boyutunda doza bağlı artışlar göstermiştir (137, 138).

Testosteronun primer anabolik etkisinin, pluripotent mezenkimal kök hücrelerin miyojenik kök içine farklılaşmasını uyarmak olabileceği öne sürülmüştür (139). Embriyonik fare hücreleri kullanılarak yapılan bir hücre kültürü çalışmasında, bu hücrelerin androjen çözeltilerinde inkübasyonunun, miyojenik hücrelerde ve miyojenik belirteçlerde doza bağlı artışlara neden olduğu gösterilmiştir (140). Ayrıca adipojenik hücrelerde azalmalar eşlik etmiştir (140). Biyopsi çalışmaları, bu hücrelerin insanlarda androjen reseptörleri içerdiğini doğrulamıştır (141). İnsan çalışmaları ayrıca testosteron tedavisine yanıt olarak satelit hücre sayısında artış ve aktivasyon olduğunu göstermiştir (138, 142). Testosteron ayrıca kas metabolizmasını etkiler (143, 144). Kısa ve orta vadede testosteron tedavisinin genç erkeklerde kas protein sentezini uyardığı gösterilmiştir (145). Düşük testosteron seviyeleri olan yaşı erkeklerde dört haftalık testosteron tedavileri, kas protein sentezinde artışa neden olmuştur (134). Kas üzerindeki bu anabolik etkiler, testosteron düzeylerindeki değişikliklerin kırılma hızının gelişiminde aktif olarak yer alabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Ayrıca, daha geniş erkek popülasyonlar ile yapılan çalışmalarda, testosteronun güç ve fiziksel fonksiyon üzerindeki etkilerinin vücut kompozisyonu üzerindeki bu etkilere bağlı olduğunu göstermiştir (146, 147).

Kas kitlesi üzerindeki etkileri kanıtlanmışken, kas gücünde iyileşmeler daha az tutarlı olmuştur. Bazı çalışmalar, androjen tedavisine yanıt olarak kavrama gücünde iyileşmeler olduğunu bildirirken (148, 149), bildirmeyen çalışmalarda mevcuttur (150). Bunun nedeninin, ölçüm metodunun değişkenliğinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Benzer şekilde, bazı çalışmalar alt ekstremitte kuvvetinde iyileşmeler bildirirken (150, 151), bazı çalışmalar ise testosteron tedavisinin herhangi bir etkisini gösterememiştir (150, 151). Bunun nedeninin kas kitlesindeki artışın güç artışı ile sonuçlanamayacak kadar az olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, en az 1,6 kg yağsız kitle artışının bacak gücünü arttırmak için gerekli olduğu söylenmiştir (152). Kas gücüne etki etmeyişi bu şekilde açıklanmıştır.

Hem sağlıklı hem de kırılğan yaşlı erkeklerde yapılan çalışmaların çoğu, testosteron tedavisinin fiziksel işlev üzerinde çok az etkisi olduğunu göstermiştir. Sağlıklı erkeklerde yapılan çalışmalar, denge testleri, yürüyüş hızı, basamak çıkma gibi fiziksel güç isteyen görevlerde iyileşme gösterememiştir (153, 154, 155). Benzer şekilde kırılğan erkeklerde yapılan çalışmalar, testosteronun fiziksel güç üzerinde genel bir etkisi olmadığını göstermiştir, ancak daha yaşlı ( $\geq 75$  yaş) ve FKS kriterlerine göre kırılğan olan erkeklerde bazı ölçeklerde iyileşme görülmüştür (171). Bununla birlikte, fizyolojik testosteron tedavisinin, tedavi sonrası etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir.

Yaşlı erkeklerde testosteron replasmanının güvenliği konusunda uzun süredir endişe duyulmaktadır (156, 157). Son güncel çalışmalar, testosteron tedavisinin prostat üzerindeki etkilerinin hafif olduğunu göstermiştir (157, 158, 159). 45 yaş üstü erkeklerde yapılan 19 çalışmanın meta analizinde, testosteron ile tedavi edilen erkeklerde prostat vakaları daha yaygın olmasına rağmen, bunun büyük ölçüde görüntülemedeki önyargılar ile açıklanabileceğini düşünülmüştür (157). Testosteron tedavisi prostat spesifik antijen (PSA) seviyesini artırır ve subklinik prostat hikayesi olan ve testosteron tedavi alan kişilerde daha sık prostat biyopsisine neden olur.

Testosteron tedavisinin olumsuz kardiyovasküler etkileri, Yaşlı Erkeklerde Testosteron (TOM) çalışması katılımcılarındaki kardiyovasküler olay sıklığı artışı nedeniyle çalışmanın sona ermesinin ardından son zamanlarda yaygın ilgi görmüştür (150). Fakat diğer benzer çalışmalar, sağlıklı ve kırılğan yaşlı erkeklerde testosteron tedavisine yanıt olarak olumsuz kardiyovasküler olaylarda artış olmadığını göstermiştir (160). Yetişkin ve yaşlı erkeklerde yapılan plasebo kontrollü çalışmaların meta-

analizlerine göre, testosteronun en sık görülen olumsuz etkisinin, hematokrit ve hemoglobinde doza bağlı bir artış olduğunu düşündürmektedir (161, 162, 163). Bu etkisinin hepsidinin supresyonundan kaynaklanabileceği düşünülmüştür (164). TOM çalışmasındaki yüksek kardiyovasküler olay sıklığının, hematokritte artışlara yol açan daha yüksek testosteron dozuna bağlı olabileceği düşünülmüştür. Buna ek olarak, TOM çalışmasındaki erkeklerin, obezite, hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi sıklığının yüksek olması nedeniyle daha fazla kardiyovasküler olay riskine sahip olabileceği düşünülmüştür (150).

### **2.3.5. Kronik böbrek hastalarında kırılabilirlik**

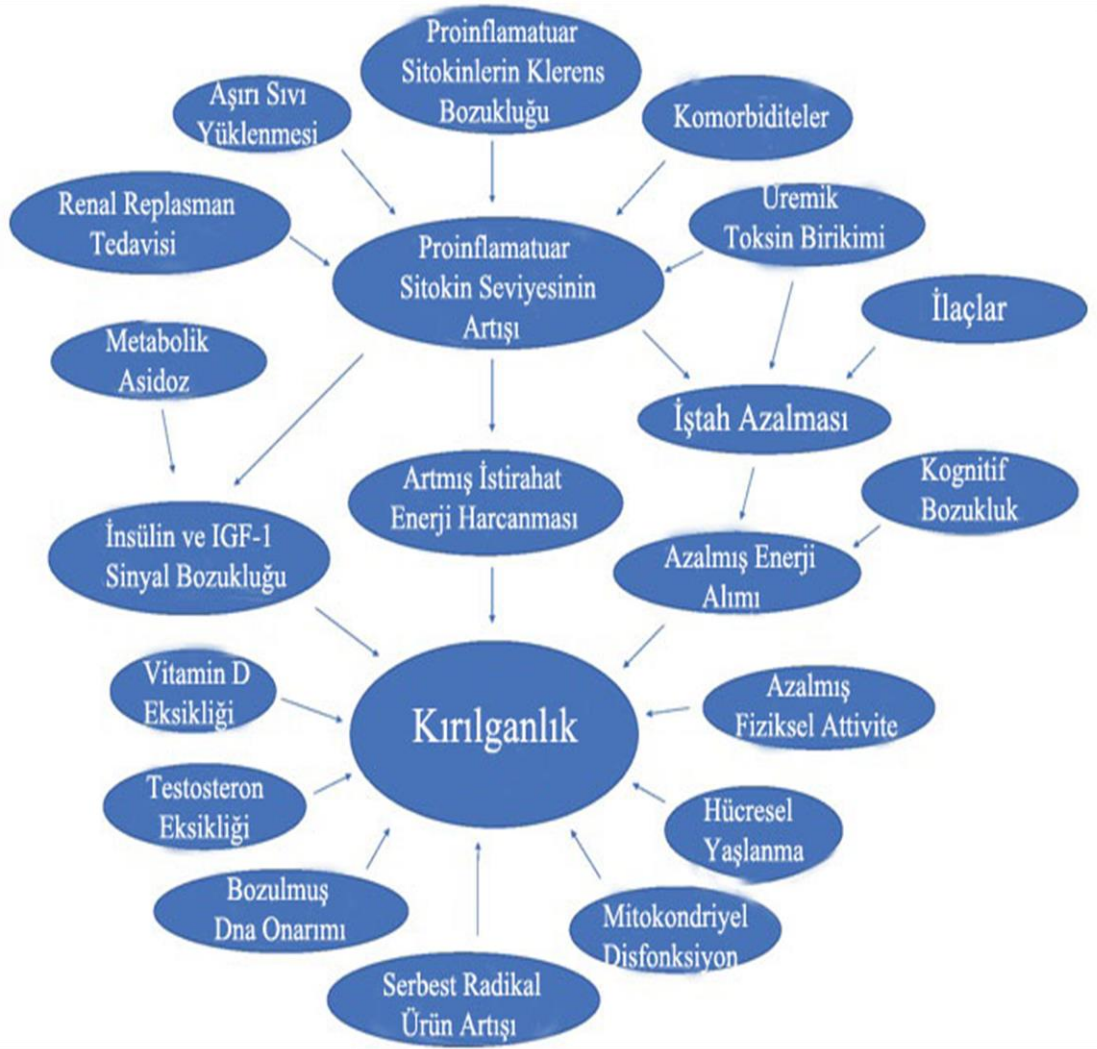
Kronik böbrek hastalığı, kırılabilirlik veya azalmış fiziksel fonksiyon ile ilişkili görülmüştür (164). Son zamanlarda yapılan sistematik bir derlemeye göre, evre 1-4 KBH evreleri arasında kırılabilirlik prevalansının %7 ila %42,6 (165) arasında değiştiği ve bunun da KBH'da sağlık açısından olumsuz sonuç öngörücüsünü temsil edebileceği fikrini ortaya çıkarmıştır (166). Kronik inflamasyon, asidemi, hormonal değişiklikler ve yetersiz beslenme gibi çeşitli risk faktörlerinin KBH'da kırılabilirlik gelişimini hızlandırabileceği düşünülmüştür (167).

Kooman ve arkadaşları (2014) KBH'da erken yaşlanmaya yol açabilecek ana mekanizmaları tanımlamıştır. Hiperfosfatemi, interstisyel sodyum birikimi, anjiyotensin II gibi faktörlerin artışı, oksidatif stres ve kronik inflamasyon sonucu allostatik yükte bir artışa neden olarak erken yaşlanmaya neden olur. Bu risk faktörleri, erken yaşlanmanın temel özelliklerine, yani kas kaybı ve vasküler hastalığa yol açmaktadır (168). Bu patofizyolojik mekanizmalar sonucu, KBH hastaları sağlıklı olanlara göre daha fazla fiziksel işlev kaybına sahip olacak ve KBH'da kırılabilirlik yaygınlığı sağlıklı popülasyona göre artmış olacaktır (169).

Daha düşük tahmini glomerüler filtrasyon hızının (eGFR) kırılabilirlikle daha yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir (170). Yani böbrek hastalığının şiddeti ile kırılabilirlik arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Bir hasta evre 5 ve HD'ye ulaştığında, önceki evrelere göre daha kırılabilir olma olasılığı yüksektir. HD tedavisi gören evre 5 hastalarında diyaliz bağımlı olmayan KBH hastalarına kıyasla kırılabilirlik prevalansı % 14 ile %73 arasında değişmektedir (169). Büyük gözlemsel çalışmalar, diyaliz hastalarında kırılabilirlik prevalansının çok yüksek olduğunu ve diyalize başlamanın kırılabilirlikte bir iyileşme ile sonuçlanmadığını bulmuştur (171). Ek olarak, HD

hastalarında kırılgnlık, hastaneye yatış ve mortalite (172), düşme sayısı (173), kardiyovasküler hastalık (174) ve düşük bilişsel işlev gibi çeşitli olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu görülmüştür (175).

Literatürde bildirilen HD popülasyonları arasındaki kırılgnlık prevalansındaki büyük tutarsızlık, çeşitli çalışmalarda kırılgnlığı ölçmek için kullanılan araçların farklılığından kaynaklanmaktadır. KBH'daki kırılgnlık çalışmaların büyük çoğunluğunda (%72) Fried'in kırılgnlık fenotipini kullanılmış, geri kalan araştırmalarda ise farklı kırılgnlık ölçekleri kullanılmıştır (169). Kırılgnlık, yürüyüş hızı ve dayanıklılık bileşenleri gibi objektif fiziksel performans ile değerlendirildiğinde, prevalansı %36,8 iken, bu iki bileşen anketlerle değerlendirildiğinde kırılgnlık prevalansı %67 bulunmuştur. Hastaların bildirimine göre anketlerle yapılan kırılgnlık değerlendirmesinin yüksek duyarlılığa (%90), ancak sınırlı özgüllüğe (%64) ve pozitif prediktif değere (%54) sahip olduğu görülmüştür. İlk yöntemin daha doğru olmasından dolayı objektif ölçümlere dayalı bir kırılgnlık değerlendirmesini tercih etmek uygun olacaktır. Bununla birlikte, anketlerle yapılan kırılgnlık değerlendirmesi, nesnel olarak ölçülen kırılgnlık fenotipine benzer bir prognostik değere sahiptir (176). Bu yüzden düşük doğruluk oranına rağmen, öz bildirim bilgileriyle kırılgnlığı değerlendirmenin, kırılgnlığın objektif ölçümlerinin her zaman mevcut olmadığı klinik bir ortamda daha uygun olabileceği düşünülmüştür (176).



Şekil 3. KBH’da kırılılganlık patofizyolojisinde varsayılan mekanizmalar

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması**

Bu çalışma kesitsel olarak planlanmıştır. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Diyaliz ünitesinde en az 6 aydır tedavi gören 40 yaş üstü 38 hemodiyaliz hastası ve Nefroloji polikliniğinde KBH tanısı ile takip edilmekte olan 35 prediyaliz dönem KBH hastası çalışmaya dahil edildi. Diyaliz ünitesinde takip edilen ve polikliniğine başvuran hastalardan çalışmaya katılmaya uygun olan hastalar gönüllülük esasına dayanılarak çalışmaya alınmıştır. Tüm hastalara, araştırmanın amacı, süresi, yapılacak uygulamaların şekli, beklentileri, kullanılan sorgulama formları ve ne amaçla kullanıldıkları hakkında sözlü ve yazılı bilgi verilerek yazılı onam belgesi alındı. Tüm sorgulamalar, hastaların anlayabileceği düzeyde ve net bir ses tonunda yapıldı. Çalışma öncesi yerel etik komiteden 22/01/2020 tarihinde 08 sayı numarası ile gerekli izin alındı.

#### **Çalışmaya dahil edilme kriterleri**

- Prediyaliz KBH veya en az 6 aydır tedavi gören kronik hemodiyaliz hastası olmak,
- 40 yaş ve üzeri olmak,
- Çalışmaya katılmayı kabul etmek, soruları anlayabilecek, yanıtlayabilecek kabiliyette olmak

- Erkek hasta olmak,

#### **Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri**

- Kadın hastalar,
- Yeni geçirilmiş inme veya miyokard enfarktüsü olanlar,
- İleri evre demansı olanlar,
- Bilişsel düzeyi öykü vermeye uygun olmayanlar,
- Son bir ay içinde majör cerrahi operasyon geçirmiş olanlar,
- Akut enfeksiyonu olan ve malignite tanısı olanlar

Çalışmaya dahil edilen hastaların ayrıntılı anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların sosyo-demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, kronik hastalık hikayesi vs.), kullandıkları ilaçlar, eğitim düzeyleri, yaşadıkları ortam ve diyaliz tedavisi görmekte oldukları süre gibi özellikleri hasta öykülerinden ve dosya kayıtlarından elde edildi. Sigara ve alkol kullanımını sorgulandı. Hemodiyaliz tedavisi görenlerin diyalize girdikleri süre, haftalık diyaliz sayısı kaydedildi. Hastaların boy ve kiloları ölçülerek vücut kitle indeksi, ağırlık (kg)/boy (m<sup>2</sup>) formülü ile hesaplandı.

Kronik böbrek hastalığı varlığı, KDIGO tanı kriterlerine göre belirlendi. Prediyaliz KBH hastalarının glomerüler filtrasyon hızı, CKD-EPI formülüne göre hesaplandı.

### **3.2. Kırılganlık Durumunun Değerlendirilmesi**

Kırılganlık, pek çok hasta popülasyonunda yüksek geçerlilik ve güvenilirliği olan ve Türk popülasyonunda da daha önce kullanılmış olan Fried's Kırılganlık Skalası ile değerlendirildi.

Fried's Kırılganlık Skalası'nda 5 bileşene bakılmaktadır (EK-1) ve bunların sonuçlarına göre hastalar "Kırılgan", "Prekırılgan (kırılganlık öncesi)" ve "Kırılgan Olmayan (sağlam)" olarak sınıflandırılır. Bu skalada incelenecek olan beş parametre şu şekildedir:

1. Kilo kaybı (son 1 yıl içinde istemsiz  $\geq 4,5$  kg kaybı veya toplam vücut ağırlığının %5'inden fazla kayıp)

2. El dinamometresi ile el kavrama gücü ölçümü (VKİ ve cinsiyete göre değerlendirilir)

3. Hastalara tükenmişliklerini belirlemek için Center for Epidemiologic Studies Depression (CES-D) skalasındaki 7. ve 20. sorular sorulur. Bu sorular; "Yaptığım her şey için güç harcıyorum" ve "Hiçbir şey yapmak istemiyorum" sorularıdır.

4. Hastaların yürüme hızları tespit edilir ve boy ve cinsiyete göre belirlenmiş kriterlere bakılarak yavaş yürüyüp yürümedikleri belirlenir.

5. Fiziksel aktiviteleri belirlenir ve azalmış fiziksel aktivite hastanın ifadesine göre belirlenmiş kriterlere bakılarak tespit edilir.



Her hasta için kilo kaybı sorgulandı. “Son 1 yılda 4,5 kg veya fazla istemsiz kilo kaybı yaşadınız mı?” sorusu sorulmuştur. Evet yanıtına 1, hayır yanıtında 0 puan verilmiştir.

Tükenmişlik için Center For Epidemiologic Studies- Depression Scala’ sının 7. Ve 20. Soruları soruldu. “Yaptığım her şey için bir çaba harcadığımı hissettim” veya “Başlamaya gayret edemedim.” ifadelerinden birine son bir hafta için “3-4 gün” veya “çoğu zaman” şeklinde cevap verirse 1 puan, daha az ise 0 puan verilmiştir.

Azalmış fiziksel aktivite için 6 sorudan oluşan Katz’ın günlük yaşam aktiviteleri ölçeği kullanılmış ve soruları sorulmuştur. Fiziksel bağımsızlığı değerlendirmede kullanılan 6 aktiviteden oluşan sorulara 3 veya daha fazla aktivite için bağımlı olanlar 1 puan, 3’ten az aktivite için bağımlı olanlar 0 puan olarak değerlendirilmiştir.

Yavaşlık için 15 feet (4,57 metre) yürüme hızı kaydedildi. Düz çizgi üzerinde yürüme hızları boy ve cinsiyete göre değerlendirildi. Erkek hastalarda boy 173 cm’nin üzerinde ise yürüme hızı 6 saniyeden, boy 173 cm’nin altında ise yürüme 7 saniyeden hızlı hastaların yürüme hızları normal kabul edilmiştir. Yürüme hızları normal olan hastalara bu kriterden 0 puan verilmiştir. Yürüme hızı normalden daha yavaş hastalar ise bu kriterden 1 puan almışlardır.

El kavrama kuvvetini ölçmek amacıyla JIMCO Hand Dynamometer markalı el dinamometresi ile el kavrama testleri uygulandı. Hastalara hangi elini aktif kullandığı sorularak dominant el belirlendi. Hastalar sandalyeye oturtulup dirsekleri masaya koyularak, kolları yere paralel olacak şekilde 90 derece fleksiyonda tutulup; dominant koldan 1 dakikalık dinlenme periyotları ile üçer kez ölçüm yapıldı. Üç ölçümün ortalaması alınarak hastaların VKİ’lerine göre belirlenen değerlerin altında olan ölçümler “kas gücü düşük” olarak kabul edildi ve 1 puan olarak değerlendirildi. Diğerleri 0 puan olarak değerlendirildi.

Hastaların bu 5 parametreden aldığı puanlar toplanmıştır. Toplam puan 0 ise hasta sağlam, 1 veya 2 puan alırsa kırılabilirliğe yatkın (prekırılabilir) ve 3, 4 ya da 5 puan alırsa kırılabilir olarak sınıflandırılmıştır.

### **3.3. Labaratuar Analizleri**

Tüm katılımcıların lökosit (WBC), hemoglobin (Hb), ortalama eritrosit hacmi (MCV), trombosit (PLT), albümin, total protein, kan üre azotu (BUN), kreatinin, sodyum (Na), potasyum (K), aspartat transaminaz (AST), kalsiyum (Ca), alanin transaminaz (ALT), fosfor (P), ürik asit, parathormon (PTH), ferritin gibi değerleri poliklinik hastalarının rutin değerlendirme esnasında yapılan tetkiklerden, diyaliz hastalarının aylık değerlendirme amacıyla rutin olarak diyaliz öncesi yapılan tetkiklerden elde edilerek kaydedildi. Hastalardan kan alınması sırasında, ek 3 ml kan alındı. Diyaliz hastaları için seanstan önce alındı. 1 cc lik serum ayrıldı, -80 derecede donduruldu. Toplama sürecinin sonunda serumlar çözüldü. Tüm serumlar aynı gün içerisinde Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Hormon Labaratuarlarında Modular Automatic Analyzer E170 cihazı ile Cobas Testosteron II ticari kitleri kullanılarak Elektrokemiluminesans Immunassay (ECLIA) yöntemiyle çalışıldı.

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın bütün verileri 23.0 versiyon SPSS software (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) kullanılarak analiz edilmiştir. Normal dağılıma uygunluk (Kolmogorov-Smirnov) incelendi ve test edildi. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak sunulmuştur. İki den fazla bağımsız grubun karşılaştırmasında sürekli değişken normal dağılım gösteriyorsa tek yönlü varyans analizi (ANOVA) yapıldı ve post-hoc test olarak Fisher-LSD testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiler için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Önem derecesi  $P < 0.05$  olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Diyaliz Ünitesi'nde rutin diyaliz tedavisi alan 38 erkek hasta ve Nefroloji Polikliniği'ne 1 Ocak 2020 ile 1 Haziran 2020 tarihleri arasında başvuran, KBH tanısı olan 35 erkek hasta olmak üzere toplamda 73 hasta alındı.

Hastaların yaş ortalaması  $59\pm 14$ , VKİ ortalaması  $25\pm 3$   $\text{kg/m}^2$ 'dir. Hemodiyalize alınan hasta sayısı 38 (%52,05), diyalizsiz takip edilen hasta sayısı 35 (%47,9) dir. Çalışmaya dahil edilen hastaların okur-yazarlılık durumuna göre, lise veya daha az eğitim alanların oranı %75,2, üniversite eğitimi alanların oranı %8,2'dir. Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyo-demografik verileri Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6.** Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyo-demografik özellikleri

<b>Hastaların Demografik Özellikleri</b>	<b>ortalama<math>\pm</math>ss</b>
Yaş(yıl)	59 $\pm$ 14,05
Boy(cm)	169 $\pm$ 5,83
Kilo(kg)	73 $\pm$ 10,30
Vücut Kitle İndeksi( $\text{kg/m}^2$ )	25 $\pm$ 3,21
<b>Hastaların Eğitim Durumu</b>	<b>n (%)</b>
Okumayan	5 (6,8)
İlkokul	35 (47,9)
Ortaokul	15 (20,5)
Lise	12 (16,4)
Üniversite	6 (8,2)

(n: hasta sayısı, %: yüzde oranı ss: standart sapma)

Hastaların kronik hastalıklarına bakıldığında; diyabetli hasta sayısı 22 (%30,1), hipertansiyonu olan hasta sayısı 49 (%67,1), koroner arter hastalığı olan hasta sayısı 27 (%36,9), hiperlipidemisi olan hasta sayısı 23 (%31,5), kronik akciğer hastalığı olan hasta sayısı ise 11 (%15,06)'dir (Tablo 7).

**Tablo 7.** Çalışmaya dahil edilen hastaların kronik hastalık durumları

<b>Hastaların Klinik Özellikleri</b>	<b>n (%)</b>
Diyabetes Mellitus	22 (30,1)
Hipertansiyon	49 (67,1)
Koroner Arter Hastalığı	27 (36,9)
Hiperlipidemi	23 (31,5)
Kronik Akciğer Hastalığı	11 (15,06)
Kistik hastalık	6 (8,2)
Glomerulonefrit	2 (2,7)
Obstrüktif Nefropati	10 (13,6)

(n: hasta sayısı, %: yüzde oranı)

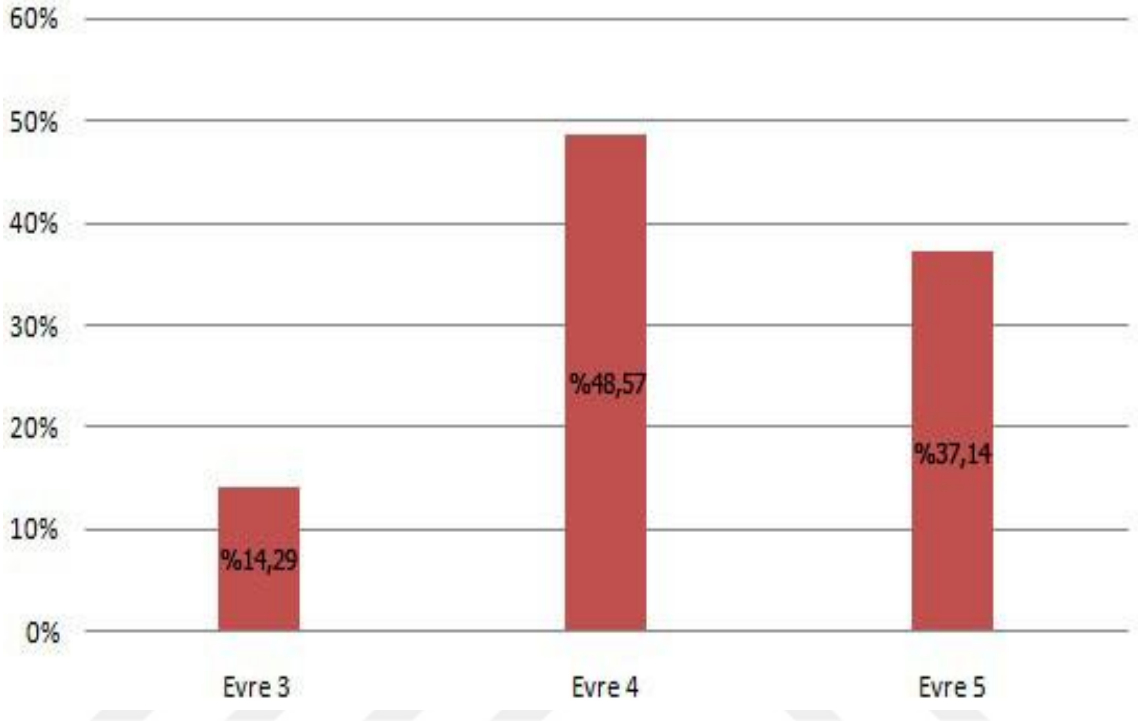
Hastaların KBH nedenlerine bakıldığında; 20 (%27,3) hasta diyabetes mellitusa, 29 (%39,7) hasta hipertansiyona, 1 (%1,3) hasta glomerulonefrite, 5 (%6,8) hasta kistik hastalıklara, 4 (%5,4) hasta nefrolitiazise, 6 (%8,2) hasta obstrüktif nefropatiye, 2 (%2,7) hasta interstisyel nefrite, 2 (%2,7) hasta amilodioza ve 4 (%5,4) hasta bilinmeyen nedenlere bağlı KBH'dır

**Tablo 8.** Çalışmaya dahil edilen hastaların KBH nedenleri

<b>Hastaların KBH Nedeni</b>	<b>n (%)</b>
Diyabet	20 (27,3)
Hipertansiyon	29 (39,7)
Glomerulonefrit	1 (1,3)
Kistik Hastalıklar	5 (6,8)
Nefrolitiazis	4 (5,4)
Obstrüktif Nefropati	6 (8,2)
İntersitisyel Nefrit	2 (2,7)
Amilodiyoz	2 (2,7)
Bilinmeyen	4 (5,4)

(n: hasta sayısı, %: yüzde oranı)

Diyalize alınan hastaların ortalama diyaliz süresi ise 74 ay (minimum-maksimum, 9-240 ay) idi. Diyalizsiz takip edilen hastalarının %14'ü evre 3, %49'u evre 4, %37'si ise evre 5'tir (Şekil 4).



Şekil 4. Diyaliz tedavisi almayan hastalarının kronik böbrek hastalığı evresine göre dağılım grafiği.

Çalışmaya dahil edilen hastaların total testosteron ortalaması 294 ng/dL, el sıkma gücü ortalaması 27 kg, 15 feet (4,57 metre) yürüme hızı ortalaması ise 6 sn'dir (Tablo 9, Tablo 10).

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen hastaların antropometrik ölçümleri

Parametre	Ortalama, (min-max)
Kas gücü (kg)	27 (17,4-40,5)
Yürüme hızı (sn)*	6 (4,6-7,9)

(\*15 feet yürüme hızı)

**Tablo 10.** Çalışmaya dahil edilen hastaların laboratuvar parametreleri

<b>Parametre</b>	<b>ortalama±ss (n:73)</b>
<b>Lökosit (K/uL)</b>	7±2,24
<b>Hemoglobin (g/dl)</b>	11±2,12
<b>Trombosit (K/uL)</b>	231±106,65
<b>Bun (mg/dl)</b>	51±18,98
<b>Kreatinin (mg/dl)</b>	6±3,75
<b>Sodyum (mmol/L)</b>	138±2,44
<b>Potasyum(mmol/L)</b>	4±0,61
<b>Kalsiyum (mg/dL)</b>	8±0,91
<b>Alt (IU/L)</b>	15±14,56
<b>Fosfor (mg/dL)</b>	4±1,45
<b>Albümin (mg/dL)</b>	3±0,44
<b>Ürik asit (mg/dL)</b>	6±1,41
<b>Ferritin (ug/L)</b>	323±397,91
<b>Parathormon (ng/dL)</b>	329±356,32
<b>Total testosteron (ng/dL)</b>	294±113,03

(n: hasta sayısı, ss: standart sapma)

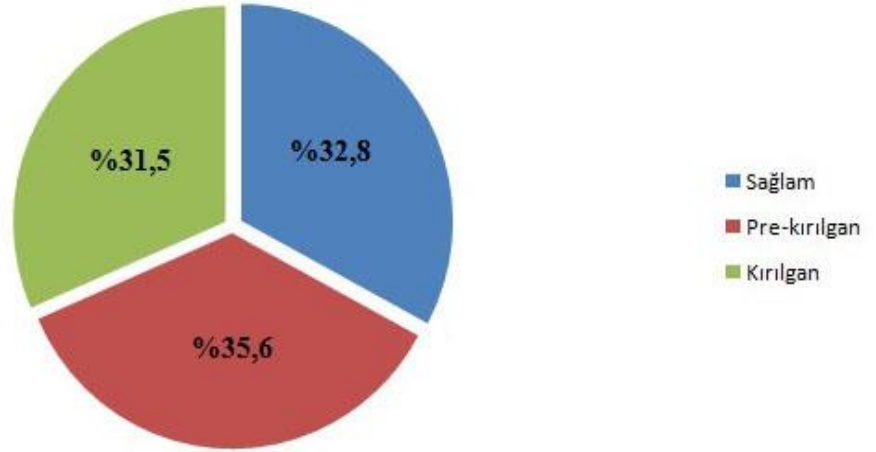
Çalışmaya dahil edilen hastalar Fried's Kırılgnlık Skalası'na göre gruplandırıldığında hastaların %32,8'i sağlam, %35,6'sı prekırılgn, %31,5'i kırılgnadır (Tablo 11, Şekil 5).

**Tablo 11.** Hastaların Fried's Kırılgnlık Skalası'na göre değerlendirme sonuçları.

<b>Fried's Kırılgnlık Skalası</b>	<b>n (%)</b>
<b>Sağlam</b>	24 (32,8)
<b>Prekırılgn</b>	26 (35,6)
<b>Kırılgn</b>	23 (31,5)

(n: hasta sayısı, %: yüzde oranı)

## Hastaların kırılmalık durumu



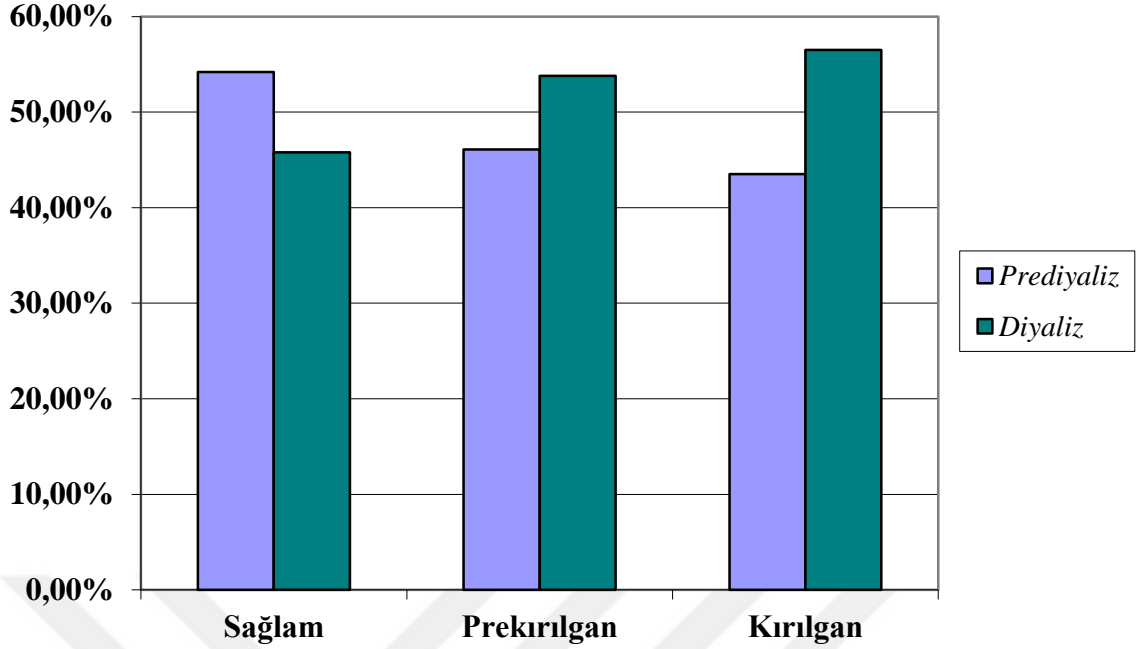
**Şekil 5.** Fried's Kırılmalık Skalası guruplarına göre hastaların kırılmalık durumu

Çalışmaya dahil edilen hastalardan Fried's Kırılmalık Skalası'na göre sağlam olan hastaların 13'ü (%54,2) prediyaliz kronik böbrek hastası, 11'i (%45,8) diyaliz hastasıdır. Prekırılmalık olan hastaların 12'si (%46,1) prediyaliz kronik böbrek hastası, 14'ü (%53,8) diyaliz hastasıdır. Kırılmalık olan hastaların 10'u (%43,5) prediyaliz kronik böbrek hastası, 13'ü (%56,5) diyaliz hastasıdır (Tablo 12, Şekil 6).

**Tablo 12.** FKS hasta guruplarının prediyaliz KBH ve diyaliz hastalarında dağılımı

	Sağlam (n=24) n (%)	Pre-kırılmalık (n=26) n (%)	Kırılmalık (n=23) n (%)
<b>Prediyaliz</b>	13 (54,2)	12 (46,1)	10 (43,5)
<b>Diyaliz</b>	11 (45,8)	14 (53,8)	13 (56,5)

(n: hasta sayısı, %: yüzde oranı)



**Şekil 6.** FKS hasta guruplarının prediyaliz KBH ve diyaliz hastalarında dağılımı

Fried's Kırılğanlık Skalası'na göre hastalar gruplandırıldıktan sonra hastaların kırılğanlık durumu, labaratuvar parametreleri ve antropometrik ölçümleri ile karşılaştırıldı (Tablo 12). Tüm gurupta yaş ( $p:018$ ), total testosteron ( $p<0.001$ ), kas gücü ( $p<0.001$ ), ve yürüme hızı ( $p<0.001$ ), ile anlamlı olarak farklı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 12). Her 3 grubun testosteron seviyelerinin (**Ptrend:0,001**) istatistiksel olarak birbirinden anlamlı derecede farklı olduğu, kırılğan hastaların en düşük testosteron ( $194,24\pm17,99$ ) seviyesine sahip iken, prekırılğan hastaların daha yüksek testosteron ( $299,95\pm16,84$ ) seviyesi ve sağlam hastaların en yüksek testosteron ( $385,83\pm15,9$ ) seviyesine sahip olduğu görüldü(Tablo 12).



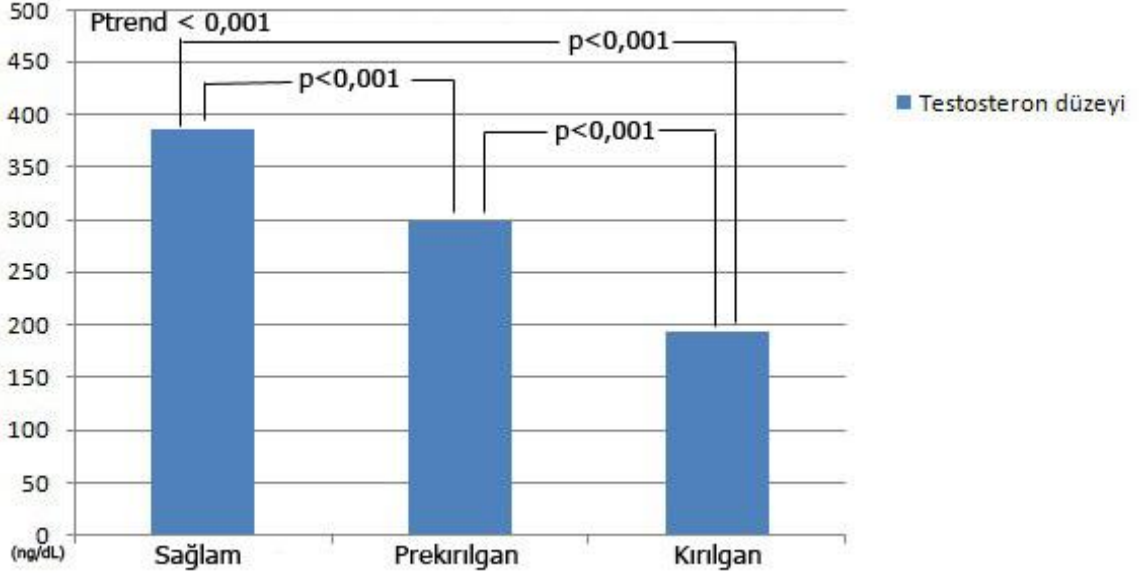
**Tablo 13.** Çalışmaya dahil edilen hastaların Fried's Kırılğanlık Skalası gurupları ile laboratuvar sonuçları ve antropometik ölçümlerinin karşılaştırılması

	<b>Sağlam (n=24)</b>	<b>Pre-kırılğan (n=26)</b>	<b>Kırılğan (n=23)</b>	<b>P<sub>trend</sub></b>
	Ortalama ± Standart Hata			
<b>Yaş (yıl)</b>	52.609±2.5	61.07±2.62	63.66±3.01	<b>&lt;0.018</b>
VKİ (kg/ m <sup>2</sup> )	24.99±0.47	25.47±0.71	28.74±2.41	<0.248
Na (mmol/L)	138.31±0.53	139.16±0.38	138.82±0.57	<0.471
K (mmol/L)	4.48±0.11	4.65±0.11	4.84±0.14	<0.468
Kalsiyum (mg/dL)	8.7±0.2	8.8±0.14	8.3±0.2	<0.150
ALT (IU/L)	20.62±3.32	14.7±3.43	12.13±1.08	<0.120
Albumin (mg/dl)	3.82±0.1	3.99±0.07	3.86±0.08	<0.053
Fosfor (mg/dl)	4.63±0.29	3.97±0.22	4.6±0.35	<0.188
Ürik Asit (mg/dl)	6.77±0.3	6.85±0.2	6.44±0.27	<0.586
Wbc (K/uL)	7.55±0.41	7.25±0.41	8.07±0.53	<0.447
Hgb (g/dl)	11.56±0.41	12.35±0.45	11.81±0.42	<0.405
PLT (K/uL)	241.09±229,31	202,94±139,32	253,65±269,41	<0.220
Ferritin (ug/L)	329.66±61.8	286.3±54.25	359.43±120.2	<0.870
Pth (ng/L)	413.65±94.64	282.03±56.2	299.522±65.7	<0.391
<b>Total Testosteron (ng/dL)</b>	385.83±15.9	299.95±16.84	194.24±17.99	<b>&lt;0.001</b>
<b>Kas gücü (kg)</b>	34.8±0.55	26.32±0.55	21.93±0.62	<b>&lt;0.001</b>
<b>Yürüme hızı (sn)</b>	5.4±0.09	6.15±0.07	6.75±0.13	<b>&lt;0.001</b>

Veriler ortalama ± standart hata şeklindedir. Tek yönlü varyans analizine (ANOVA), P=0.05 önem düzeyinde tabi tutulmuştur. Daha sonra Fisher LSD testi yapılmıştır.

FKS guruplar arası farkların hangi guruplar arasında olduğunu belirlemek için subgurup analizi yapıldı. Bu analiz sonucunda yaş, sağlam ile prekırılğan (p:0,007), sağlam ile kırılğan (p:0,002) gurupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir. Total testosteron sağlam ile prekırılğan (p<0,001), sağlam ile kırılğan (p<0,001), prekırılğan ile kırılğan (p<0,001), arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermektedir (Şekil 6). Kas gücü, sağlam ile prekırılğan (p<0,001), sağlam ile kırılğan (p<0,001), prekırılğan ile kırılğan (p<0,001), arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

göstermektedir. Yürüme hızı, sağlam ile prekırılğan ( $p<0,001$ ), sağlam ile kırılğan ( $p<0,001$ ), prekırılğan ile kırılğan ( $p<0,001$ ), arasında istatiksels olarak anlamlı fark göstermektedir.



**Şekil 7.** Fried's Kırılğanlık Skalası guruplarının total testosteron sonuçları ile karşılaştırılması

Çalışma dahil edilen hastaların total testosteron düzeyi ile metabolik parametreler ve Fried's kırılğanlık skalası fiziksel bileşenleri arasındaki korelasyon değerlerindirildiğinde, total testosteron düzeyi ile yürüme hızı ( $r=-0,516$ ,  $p<0,001$ ) arasında anlamlı negatif ilişki saptandı. Total testosteron düzeyi ile kas gücü ( $r=0,695$ ,  $p<0,001$ ) arasında ise anlamlı pozitif ilişki saptandı (Tablo 13).

**Tablo 14.** Total testosteron seviyesi ile Fried's Kırılğanlık Skalası fiziksel bileşenlerinin korelasyon analizi

	Total Testosteron	
	R	P
Yavaşlık (Yürüme hızı)	-0,516	<0,001
Güçsüzlük (Kas gücü)	0,695	<0,001

(r: Pearson Korelasyon)

**Tablo 15.** Total testosteron düzeyi ve metabolik parametrelerinin korelasyon analizi

Parametre	Total Testosteron	
	r	P
Yaş (yıl)	0,192	0,103
VKİ (kg/ m <sup>2</sup> )	-0,139	0,242
Hgb (g/dl)	0,159	0,178
Wbc (K/uL)	0,113	0,343
PLT (K/uL)	0,183	0,122
Na (mmol/L)	-0,116	0,327
K (mmol/L)	0,023	0,846
Kalsiyum (mg/dL)	0,169	0,153
ALT (IU/L)	0,018	0,880
Albumin (mg/dl)	-0,047	0,692
Fosfor (mg/dl)	-0,142	0,230
Ürik Asit (mg/dl)	0,016	0,896
Ferritin (ug/L)	-0,082	0,491
Pth (ng/L)	-0,047	0,697

( r: Pearson Korelasyon)

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Kırılgnalık terimi, daha zayıf ve daha savunmasız bireyleri karakterize etmek için kullanılmıştır. Son alışmalar, kırılgnalığın klinik ve fizyolojik özelliklerinin daha iyi tanımlanmasına ve kırılgn hastaların olumsuz sonuçlara karşı kırılgnalığının vurgulanmasına yardımcı olmuştur. Kırılgnalık, genellikle yaşlı bireyler arasındaki olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilendirilmiştir. Klinik geriatride sıklıkla kullanılır ve kas güçsüzlüğü, kemik kırılgnalığı, düşük vct kitle indeksi, düşmeye yatkınlık, travma ve enfeksiyona açıklık, artmış deliryum riski, fiziksel yeteneklerin belirgin sınırlanması ile ilişkilidir. Fried ve ark. (2) tarafından kırılgnalık, kilo kaybı, güçsüzlük, yürüme hızında yavaşlama ve azalmış fiziksel aktivite, yorgunluk, tükenmişlik, dengesizlik, yavaş motor aktivite, sosyal dışlanma, hafif bilişsel değişiklikler ve stres faktörlerine karşı artan hassasiyet gibi yaşlanma süreciyle ilişkili klinik özellikleri kapsayan bir sendrom olarak tanımlanmıştır.

Kronik böbrek hastalığı olan hastalar arasında ortaya çıkmasının yaygınlığı ve önemi hala zayıf bir şekilde araştırılmıştır. Glomerüler filtrasyon hızındaki düşüş veya renal replasman tedavisi gereksinimi ile kırılgnalık yaygınlığı ve fiziksel, fonksiyonel kapasitelerin azalması arasındaki ilişki son yıllarda özel ilgi görmüştür. Shlipak ve arkadaşları (177), yaşlı hastalardan oluşan ( $\geq 65$  yaş) bir grupta kırılgnalık prevalansını değerlendirmiş ve KBH'lı hastalarda genel olarak %15'lik bir oran gözlemlemiştir. Wilhelm-Leen ve arkadaşlarının (178) alışmasında, çoğu 60 yaş üstü, hafif ile orta evre KBH'ı olan hastalar arasında benzer kırılgnalık prevalansı gözlemlemiştir. Aynı alışmada, KBH hastaları ve normal böbrek fonksiyonu olan bireyler karşılaştırıldığında KBH hastalarının kırılgn olma olasılığının yaklaşık iki katı olduğu grlmştr. Renal replasman tedavisi gören ge KBH'lı hastalarda, olağanüstü derecede daha yaygın (%68'e ulaşan) kırılgnalık prevalansı tespit edilmiştir. Prediyaliz hastalarında yapılan başka bir çalışmada kırılgnalık prevalansı %42,8 tespit edilmiştir (179). Kırılgnalığın Fried yöntemiyle değerlendirildiği, son dönem böbrek yetmezliği olan hastaların dahil edildiği çalışmalarda kırılgnalık prevalansı %15 ile %70 arasında değişmektedir (180, 181, 182). Bizim alışmamızda da, Fried's kırılgnalık skalası ile değerlendirilen kırılgnalık çalışmalarına benzer şekilde hastaların %31,5'i kırılgn olarak tespit edilmiştir.

Literatür de KBH'sı olan hastalarda kırılabilirlik gelişimine katkıda bulunan birçok bağımsız faktör ortaya konulmuştur. İleri yaş, kadın cinsiyet, metabolik hastalıklar, kas iskelet sistemi bozukluklarına neden olan komorbiditeler ve düşük testosteron seviyesi kırılabilirlik gelişiminin belirleyicileri olarak görülmüştür (183).

Testosteron hormonunun, kemik yoğunluğu, kas gücü ve kitlesinin korunması, ruhsal dengenin sağlanması, sperm oluşumu, cinsel fonksiyonlar, eritropoez, kardiyovasküler sistem gibi birçok sistem üzerinde etkisi vardır. Kalıtsal hastalıklar, testis travması, testis enfeksiyonları, kemoterapi veya radyasyon, hormon eksikliğine yol açan hipofizer hastalıklar, otoimmün hastalıklar, prolaktinoma, ilaçlar, enfeksiyonlar, yaşlanma, şişmanlık, metabolik sendrom, kronik böbrek hastalığı gibi birçok neden testosteron eksikliğine yol açabilir (184).

KBH'lı hastalarda testosteron seviyesinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada yüksek GFH'nın daha yüksek total testosteron seviyeleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (185). Testosteron eksikliği KBH hastalarında ve özellikle diyaliz alan hastalarda yaygındır (186). Kronik böbrek hastalığı olan hastalarda testosteron eksikliğinin nedeni tam olarak anlaşılabilmiş olsa da sekonder hipotalamik hipofizer disfonksiyon suçlanmıştır (187). Tipik olarak evre 4'te testosteron eksikliği belirginleşir ve diyaliz tedavisi ile düzeltilemez (188). Dolaşımdaki testosteronun çoğu albumin ve SHBG'ye bağlıdır ve aktif olan formu, yaklaşık %3 bağlanabilmiş serbest testosterondur. Ayrıca testosteron düzeyi hastalıktan ve SHBG konsantrasyonundan etkilenir. SHBG düzeyi özellikle inflamasyondan etkilenir (189). Çalışmamıza aktif inflamasyonu olan hastalar dahil edilmedi. Ayrıca, farklı çalışmalar da, ileri evre KBH hastalarında, özellikle hemodiyaliz hastalarında serbest ve biyoyararlanabilen testosteron düzeyi ile total testosteron düzeyi arasında anlamlı korelasyonlar gösterilmiştir (190, 191). Bu yüzden, total testosteron konsantrasyonunun verilerimizi analiz etmek için yeterli olduğunu düşündük.

Avrupa Endokrin Derneği kılavuzları, yaşlanan erkeklerde testosteron eksikliği için ortak değerler önermiş ancak değişkenlikler nedeniyle dikkat edilmesini tavsiye etmiştir. Total testosteron seviyesi yaşlı erkekler için 12 nmol/L (345 ng/dL), daha genç erkekler için 10,4 nmol/L' (300 ng/dL) den daha düşük değerler kullanılmıştır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma derneğinin önerdiği değer ise 300 ng/dL'dir. Bizim çalışmamızda, kırılabilir olmayan hastaların total testosteron ortalaması 385,83±15,9 ng/dL, prekırılabilir hastaların total testosteron ortalaması 299,95±16,84 ng/dL, kırılabilir

hastaların total testosteron ortalaması  $194,24 \pm 17,99$  ng/dL'dir. Sağlam olan hastaların en yüksek total testosteron seviyesine sahip olduğu, prekırılğan olan hastaların daha düşük total testosteron seviyesine sahip olduğu ve kırılğan olan hastaların en düşük total testosteron seviyesine sahip olduğu görülmüştür. Düşük total testosteron seviyelerinin, kırılğanlığa eğilimini attırdığını düşünmekteyiz.

SDBY'de testosteron seviyesi ile kırılğanlık arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Diyalize giren hastalarda yapılan gözlemsel çalışmalar serum total testosteron konsantrasyonu ile kas kitlesi ve fiziksel fonksiyon arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (192). Kas kitlesi, fiziksel işleve önemli bir katkıda bulunur ve testosteron düzeyi ile kas kitlesi arasındaki ilişkiler, testosteronun kas üzerindeki etkileri nedeniyle kırılğanlığın bileşenleri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Janet M. Chiang ve ark. (193), düşük testosteron düzeyi ile kırılğanlık arasında anlamlı ilişki saptamışlardır. Ayrıca kırılğanlığın bileşenlerinden olan yavaş yürüme hızı ve düşük kas gücü ile testosteron arasında da pozitif ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bizde kırılğanlık grupları arasında total testosteron seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık. Total testosteron düzeyinin hangi gruplar arasında farklılaştığını anlamak amacıyla alt grup analizini yaptığımızda, prekırılğan grupta sağlam gruba göre, kırılğan grupta prekırılğan gruba göre istatistiksel olarak daha düşük total testosteron seviyesi saptadık. Ayrıca kırılğanlığın fiziksel bileşenlerinden olan yürüme hızı ile ve kas gücü ile total testosteron arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. Bulgularımız literatürle benzer olarak KBH hastalarında, düşük testosteron seviyelerinin kırılğanlık için risk faktörü oluşturduğunu desteklemektedir.

Kırılğanlık sıklığı yaşla birlikte artmaktadır (194). Çalışmamızda da gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark saptadık. Biz yaş ortalamasını, sağlam ile prekırılğan ve sağlam ile kırılğan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptadık. Ayrıca kırılğanlık ile yaş arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Diğer çalışmalara benzer şekilde yaş arttıkça kırılğan olma durumu arasında anlamlı ilişki mevcuttu.

Sonuç olarak, kronik böbrek hastalığı olan, özellikle ileri evre, prediyaliz KBH ve diyaliz hastalarında testosteron eksikliğine bağlı kırılğanlık sendromu oldukça yaygındır. Daha önemlisi, prediyaliz ve diyaliz hastalarında kırılğanlık yaygınlığının oldukça fazla olmasına rağmen, kırılğanlık gelişimine katkı da bulunan faktörlerden çok azı değiştirilebilir ve önlenemezdir. Eğer biz testosteron eksikliğiyle kırılğanlık

durumu arasındaki ilişkiyi daha iyi anlarsak, testosteron yerine koyma tedavisi gibi kırılabilirliği önleyebilen veya azaltabilen tedavilere yol açmış olabiliriz. Ancak testosteron replasmanının güvenilirliği ve etkinliği tartışmalıdır. Cinsel işlev ve fiziksel fonksiyon üzerine olumlu etkileri gösterilmesine rağmen, özellikle yaşlı erkeklerde dikkat edilmesi gereken riskleri vardır (195). Testosteron replasmanı, doza bağımlı bir şekilde eritrositler ile ilişkilidir; bu etkisi yaşlı erkeklerde genç erkeklere göre daha büyük bir etkidir (196). Aşırı eritropoezin genel popülasyonda zararlı bir yan etkisi olmasına rağmen, aneminin çok sık eşlik ettiği prediyaliz kronik böbrek hastası ve diyaliz hastalarında olumlu bir etkisi olabilir. Prostat hastalığı ve kanser de testosteron replasman tedavisi ile ilgili endişelerdendir. Her ne kadar testosteron tedavisinin prostat spesifik antijen (PSA) düzeylerini ve subklinik prostat hastalığını arttırdığı gösterilmiş olsa da (197) testosteronun prostat kanserine neden olduğunu gösteren kanıt yoktur (198). Testosteron tedavisinin obstruktif uyku apnesini kötüleştirdiği bildirilmiştir (199). En büyük endişelerimizden birisi de testosteron tedavisinin kardiyovasküler olay sıklığını arttırmasıdır. Gözlemsel çalışmalar düşük serum testosteronu olan bireylerde daha yüksek kardiyovasküler olay ve kardiyovasküler ölüm oranları bildirmiştir (200, 201). Ancak başka bir randomize testosteron çalışmasında (202), testosteron ile tedavi edilen erkekler, plasebo ile karşılaştırıldığında daha yüksek kardiyovasküler olay sıklığı yaşadı. Bazı testosteron replasman çalışmalarda ise, testosteron verilenler ile plasebodakiler arasında kardiyovasküler olay oranlarında herhangi bir fark bulunmamıştır (195). Böylece yaşlı erkeklerde randomize çalışmalardan elde edilen veriler, testosteron tedavisinin kardiyovasküler riskleri hakkında çelişkili bilgiler vermiştir. İleri evre kronik böbrek hastalığı olan prediyaliz veya diyaliz hastaları sağlıklı yaşlılarına göre daha fazla kardiyovasküler olay riskine sahip olsa da, bu hastaların anemik olması testosteronla ilgili riske daha az duyarlı olabileceğini düşündürtebilir. İleri evre kronik böbrek hastalığı olan, prediyaliz veya diyaliz hastalarında bu soruya cevap vermek için yeterli büyüklükte çalışma yoktur. Kronik böbrek hastalığı olan, özellikle testosteron eksikliğinin belirginleştiği prediyaliz kronik böbrek hastası ve diyaliz hastalarında, daha büyük androjen replasman çalışmalarına ihtiyacımız vardır. Bu çalışma testosteron eksikliğinin kırılabilirliğin bir belirleyicisi olduğunu ortaya koymaktadır ve kırılabilirliğin altta yatan mekanizmalarına ve belirteçlerine odaklanılmasında önemlidir.

## 6. KAYNAKLAR

1. Bandeen-Roche K, Xue QL, Ferrucci L, et al. Phenotype of frailty: Characterization in the women's health and aging studies. *Journals of Gerontology Series A-Biological Sciences and Medical Sciences*. 2006;61(3):262–266
2. L.P. Fried, C.M. Tangen, J. Walston, *et al.* Frailty in older adults: evidence for a phenotype *J Gerontol A: Biol Sci Med Sci*, 56 (2001), pp. M146-M156
3. American Medical Association white paper on elderly health Report of the Council on Scientific Affairs, *Arch Intern Med*, 150 (1990), pp. 2459-2472
4. Bao Y, Dalrymple L, Chertow GM. et al. Frailty, dialysis initiation, and mortality in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1071–1077
5. Johansen KL, Chertow GM, Jin C. et al. Significance of frailty among dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2960–2967
6. J. Walston, E.C. Hadley, L. Ferrucci, *et al.* Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults, *J Am Geriatr Soc*, 54 (2006), pp. 991-1001
7. S. Bhasin Testicular disorder H. Kronenberg, P.R. Larsen, S. Melmed, *et al.* (*Eds.*), *Williams textbook of endocrinology*, Saunders Elsevier, Philadelphia (2008), pp. 645-699
8. Kyriazis J, Tzanakis I, Stylianos K, Katsipi I, Moisiadis D, Papadaki A, et al. Low serum testosterone, arterial stiffness and mortality in male hemodialysis patients. *Nefrol Arama Nakli* (2011) 26: 2971–7.10.1093 / ndt / gfq847
9. Schmidt A, Luger A, Horl W. Sexual hormone abnormalities in male patients with renal failure *Nephrol Dial Transplant*, 2002, vol.17(pg. 368 – 371)
10. Lim V, Fang V. Gonadal dysfunction in uremic men. A study of the hypothalamo-pituitary-testicular axis before and after renal transplantation, *Am J Med*, 1975, vol. 58 (pg. 655 – 662)



11. C.A. Allan, B.J. Strauss, H.G. Burger, E.A. Forbes, R.I. McLachlan Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in nonobese aging men J Clin Endocrinol Metab, 93 (2008), pp. 139-146
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) WorkGroup KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. KidneyIntSuppl. 2013; 3: 1–150.
13. Mohan A, Jenkins K. (Ed.). Kronik Böbrek Hastalığı (Evre 1-3) Klinik Uygulama Kılavuzu. İstanbul: Golden Medya: 2007. 36-38
14. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease, 2013; 3: 1-5.
15. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 2275-84. 8. Bello A, Kwar B, El Kossi M, El
16. Nahas M. Epidemiology and pathophysiology of chronic kidney disease. Floege J, Johnson RJ, Feehally J (eds). Comprehensive Clinical Nephrology, 4th edition, 2010, pp: 907-18
17. Süleymanlar G, Utaç C, Arınsoy T, Ateç K, Altun B, Altıparmak MR. A population-based survey of Chronic Renal Disease in Turkey-the CREDIT study. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26: 1862-1871.
18. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry. <http://www.tsn.org.tr/registry>
19. Süleymanlar G, Altıparmak MR, Seyahi N, Trabulus S. Türkiye’de Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon – Registry 2012. Türk Nefroloji Derneği Yayınları, Ankara, 2013
20. T.C. Sağlık Bakanlığı. (2014). Türkiye böbrek hastalıkları önleme ve kontrol programı. Ankara: Sağlık Bakanlığı, Yayın No:946.
21. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002; 3: S1-266

22. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalisation. *N Engl J Med* 2004; 351 (13): 1296-1305.
23. 41. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: *Kidney Int Suppl* 2013; 3: 1-150
24. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, E Nahas M, Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, Kasiske BL, Eckardt KU. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.* 2011, 80;17-28
25. Ismail N, Becker BN. Treatment options and strategies in uremia: current trends and future directions. *Semin Nephrol* 1994; 14: 292-299.
26. Zawada ET. Indications for dialysis. *Handbook of Dialysis*. Daugirdas JT, Ing TS (eds). Boston: Little Brown and Company, 1994; 3-9.
27. Coffey, D.S. Androgen action and the sex accessory tissues. In Knoble, E. Neill (Eds). *The Physiology of Reproduction* (1988), Raven Press, New York:1081-1119.
28. Freeman, D.A. and Rommerts, F.F.G. Regulation of Leydig cell cholesterol transport. In Payne, A.H. Hardy, M.P. Russell, L.D. (Eds). *The Leydig Cell* (1996), Cache River Press, Vienna: 232-239.
29. Hu J, Zhang Z, Shen WJ, Azhar S. Cellular cholesterol delivery, intracellular processing and utilization for biosynthesis of steroid hormones. *Nutr Metab (Lond)*. 2010 Jun 1;7:47.
30. Guyton A C, Hall J E. *Textbook of medical physiology* 2006; eleventh edition.
31. Bettocchi, C. Late Onset Hypogonadism: Incidence, Diagnosis and Short-Term Effects. *European Urology Supplements*, (2005), 4: 4-9.
32. Morales, A. and Lunenfeld, B. International Society for the Study of the Ageing Male. Investigation, Treatment and Monitoring of Late-Onset Hypogonadism in Males. *Official Recommendations of ISSAM. Ageing Male*, (2002), 5: 74-86.

33. Araujo, A.B. O'Donnell, A.B. Brambilla, D.J. Simpson, W.B. Longcope, C. Matsumoto, A.L. and McKinlay, J.B. Prevalence and Incidence of Androgen Deficiency in Middle-Aged and Older Men: Estimates from the Massachusetts Male Ageing Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, (2004), 89 (12): 5920-5926.
34. Reyes-Fuentes, A. and Veldhuis, J.D. Neuroendocrine Physiology of the Normal Male Gonadal Axis. *Endocrinology Metabolism Clinics of North America*, (1993), 22: 93-124.
35. Svartberg, J. Jorde, R. Sundsfjord, J. Bonna, K.H. and Barrett-Connor, E. Seasonal Variation of Testosterone and Waist to Hip Ratio in Men: The Tromso Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, (2003), 88: 3099-3104.
36. Meikle, A.W. Bishop, D.T. Stringham, J.D. and west, D.W. Quantitating Genetic and Non-Genetic Factors Influencing Androgen Production and Clearance Rates in Males. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, (1988), 67: 104-109.
37. Gapstur, S.M. Gann, P.H. Kopp, P. Colangelo, L. Longcope, C. And Liu, K. Serum Androgen Concentrations in Young Men: A Longitudinal Analysis of Associations with Age, Obesity and Race. The CARDIA Male Hormones Study. *Cancer Epidemiology Bio markers Prevention*, (2002), 11: 1041-1047.
38. Lookingbill, D.P. Demers, L.M. Wang, C. Leung, A. Rittmaster, R.S. and Santen, R.J. Clinical and Biochemical Parameters of Androgen Action in Normal Healthy Caucasians Versus Chinese Subjects. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, (1991), 72: 1242-1248.
39. Demoor, P. And Goosens, J.V. An Inverse Correlation Between Body Weight and the Activity of the Steroid Binding Globulin in Human Plasma. *Steroidologica* (1970), 1: 129-136.
40. Haffner, S.M. Valdez, R.A. Stem, M.P. and Katz, M.S. Obesity, Body-Fat Distribution and Sex Hormones in Men. *International Journal of Obesity* (1993), 17: 643-649.

41. Giagulli, V.A. Kaufman, J.M. and Vermeulen, A. Pathogenesis of the Decreased Androgen Levels in Obese Men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (1994), 79: 997-1000.
42. Bergendahl, M. Aloji, J.A. Iranmanesh, A. Mulligan, T.M. and Veldhuis, J.D. Fasting Suppresses Pulsatile Luteinising Hormone (LH) Secretion and Enhances Orderliness of LH Release in Young but not Older Men. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (1998), 83: 1967-1975.
43. Gambacciani, M. Yen, S.S.C. and Rasmussen, D.D. GnRH Release from the Mediobasal Hypothalamus - In Vitro Regulation by Oxytocin. *Neuroendocrinology* (1986), 42: 181-183.
44. Christiansen, K. Couwenbergs, C. And Knussman, R. Sex Hormone and Stress in the Human Male. *Hormones and Behaviour* (1985), 19: 426-440.
45. Dunkel L, Raivio T, Laine J, Holmberg C. Circulating luteinizing hormone receptor inhibitor(s) in boys with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 777 – 784
46. Mitchell R, Bauerfeld C, Schaefer F, Schärer K, Robertson WR. Less acidic forms of luteinizing hormone are associated with lower testosterone secretion in men on haemodialysis treatment. *Clin Endocrinol* 1994; 41:65–73
47. Palmer BF. Sexual dysfunction in uraemia. *J Am Soc Nephrol* 1999
48. Turner HE, Wass JAH. Gonadal function in men with chronic illness. *Clin Endocrinol* 1997;47: 379–403
49. Kaufmann JM, Vermeulen A. Declining gonadal function in elderly men. *Bailliere Clin Endocrinol Metab* 1997; 11: 289–309
50. Dobs, A.S. The Role of Accurate Testosterone Testing in the Treatment and Management of Male Hypogonadism. *Steroids* (2008), 73: 1305-1310.
51. Laughlin, G.A. Barrett-Connor, E. and Bergstrom, J. Low Serum Testosterone and Mortality in Older Men. *Journal of Endocrinology and Metabolism* (2008), 94: 68-75.
52. Laaksonen, D.E. Niskanen, L. Punnonen, K. Nyysönen, K. Tuomainen, T.P. Valkonen, V.P. and Salonen, J.T. The metabolic syndrome and smoking in

- relation to hypogonadism in middle-aged men: a prospective cohort study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (2005), 90: 712-719.
53. Shores, A.M. Matsumoto, K.L. Sloan, K.L. and Kivlahan, D.R. Low Serum Testosterone and Mortality in Male Veterans. *Archives of Internal Medicine* (2006), 166: 1660-1665.
  54. Matsumoto, A.M. Andropause: Clinical Implications in the Decline in Serum Testosterone Levels in Aging Men. *Journal of Gerontology and Medical Science* (2002), 57A: M76-79.
  55. Heinmann, A.J. Zimmerman, J. Vermuelen, A. and Thiel, C. A New Ageing Males' Symptoms (AMS) Ratings Scale. *Aging Male* (1998), 2: 105-114.
  56. Dobs, A.S. The Role of Accurate Testosterone Testing in the Treatment and Management of Male Hypogonadism. *Steroids* (2008), 73: 1305-1310.
  57. Smals, A.G.H. Kloppenborg, P.W.C. and Benraad, T.J. Circannual Cycle in Plasma Testosterone Levels in Man. *Journal of Clinical Endocrinological Metabolism*, (1976), 42: 979-982.
  58. Alexanderson, P. Haarbo, J. And Christiansen, C. The Relationship of Natural Androgens to Coronary Heart Disease in Males: A Review. *Atherosclerosis* (1996), 125: 1-13.
  59. Wang, C. Walsh, L.P. Reinhart, A.J. and Stocco, D.M. The role of arachidonic acid in steroidogenesis and steroidogenic acute regulatory (StAR) gene and protein expression. *Journal of Biology and Chemistry* (2000), 275: 20204-20209.
  60. Bhasin, S. Cunningham, G.R. Hayes, F.J. Matsumoto, P.J. Snyder, R.S. and Montori, V.M. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (2010), 95: 2536-2559.
  61. Bergman, H. et al. Frailty: An Emerging Research and Clinical Paradigm Issues and Controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2007. 62(7): p. 731- 737.
  62. Rockwood, K. and A. Mitnitski, Frailty in Relation to the Accumulation of Deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2007. 62(7): p. 722-727.

63. Walston, J. et al. Research Agenda for Frailty in Older Adults: Toward a Better Understanding of Physiology and Etiology: Summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2006. 54(6): p. 991-1001.
64. Fried, L.P. et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001. 56(3): p. M146-157.
65. Ensrud, K.E. et al. Comparison of 2 Frailty Indexes for Prediction of Falls, Disability, Fractures, and Death in Older Women. *Arch Intern Med*, 2008. 168(4): p. 382-389.
66. Strawbridge, W.J. et al. Antecedents of frailty over three decades in an older cohort. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 1998. 53(1): p. S9-16.
67. Rolfson, D.B. et al. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age and Ageing*, 2006. 35(5): p. 526-529.
68. Ravaglia, G. et al. Development of an easy prognostic score for frailty outcomes in the aged. *Age Ageing*, 2008. 37(2): p. 161-166.
69. Gill, T.M. et al. A Program to Prevent Functional Decline in Physically Frail, Elderly Persons Who Live at Home. *N Engl J Med*, 2002. 347(14): p. 1068- 1074.
70. Cawthon, P.M. et al. Frailty in Older Men: Prevalence, Progression, and Relationship with Mortality. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2007. 55(8): p. 1216-1223.
71. Fugate Woods, N. et al. Frailty: Emergence and Consequences in Women Aged 65 and Older in the Women's Health Initiative Observational Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2005. 53(8): p. 1321-1330
72. Bandeen-Roche, K. et al. Phenotype of Frailty: Characterization in the Women's Health and Aging Studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006. 61(3): p. 262-266.
73. Filho, S.T.R. R.A. Lourenço, and V.G. Moreira, Comparing Indexes of Frailty: The Cardiovascular Health Study and the Study of Osteoporotic Fractures. *Journal of the American Geriatrics Society*. 58(2): p. 383-385

74. Samper-Ternent, R. et al. Relationship Between Frailty and Cognitive Decline in Older Mexican Americans. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2008. 56(10): p. 1845-1852.
75. Blyth, F.M. et al. Pain, frailty and comorbidity on older men: The CHAMP study. *Pain*, 2008. 140(1): p. 224-230.
76. Masel, M. et al. Frailty and health related quality of life in older Mexican Americans. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2009. 7(1): p. 70
77. Rockwood, K. A. Mogilner, and A. Mitnitski, Changes with age in the distribution of a frailty index. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2004. 125(7): p. 517-519.
78. Fernandez-Bolaños, M. et al. Sex Differences in the Prevalence of Frailty in a Population Aged 75 and Older in Spain. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2008. 56(12): p. 2370-2371.
79. Mitnitski, A. et al. Relative Fitness and Frailty of Elderly Men and Women in Developed Countries and Their Relationship with Mortality. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2005. 53(12): p. 2184-2189.
80. Berges, I.-M. et al. Sex Differences in Mortality among Older Frail Mexican Americans. *Journal of Women's Health*, 2009. 18(10): p. 1647-1651.
81. Espinoza, S.E. and H.P. Hazuda, Frailty in Older Mexican-American and European-American Adults: Is There an Ethnic Disparity? *Journal of the American Geriatrics Society*, 2008. 56(9): p. 1744-1749.
82. Hirsch, C. et al. The Association of Race With Frailty: The Cardiovascular Health Study. *Annals of Epidemiology*, 2006. 16(7): p. 545-553
83. Szanton, S.L. et al. Socioeconomic status is associated with frailty: the Women's Health and Aging Studies. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 2010. 64(01): p. 63-67.
84. Eyigör S. Et al. 2015 Jun;37(3):9791. Epub 2015 May 7
85. Ble, A. et al. Lower Plasma Vitamin E Levels Are Associated With the Frailty Syndrome: The InCHIANTI Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006. 61(3): p. 278-283.

86. Wu, I.C. et al. High Oxidative Stress Is Correlated with Frailty in Elderly Chinese. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2009. 57(9): p. 1666-1671
87. Howard, C. et al. Oxidative protein damage is associated with poor grip strength among older women living in the community. *J Appl Physiol*, 2007. 103(1): p. 17-20.
88. Hubbard, R.E. et al. Frailty, Body Mass Index, and Abdominal Obesity in Older People. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009: p. glp186.
89. Blaum, C.S. et al. The Association Between Obesity and the Frailty Syndrome in Older Women: The Women's Health and Aging Studies. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2005. 53(6): p. 927-934.
90. Walston, J. et al. Frailty and Activation of the Inflammation and Coagulation Systems With and Without Clinical Comorbidities: Results From the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*, 2002. 162(20): p. 2333-2341.
91. Blaum, C.S. et al. Is Hyperglycemia Associated with Frailty Status in Older Women *Journal of the American Geriatrics Society*, 2009. 57(5): p. 840-847.
92. Barzilay, J.I. et al. Insulin Resistance and Inflammation as Precursors of Frailty: The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*, 2007. 167(7): p. 635-641.
93. Newman, A.B. et al. Associations of Subclinical Cardiovascular Disease With Frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001. 56(3): p. M158-166.
94. Hubbard, R.E. M. Sinead O'Mahony, and K.W. Woodhouse, Erythropoietin and Anemia in Aging and Frailty. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2008. 56(11): p. 2164-2165.
95. Leng, S. et al. Serum Interleukin-6 and Hemoglobin as Physiological Correlates in the Geriatric Syndrome of Frailty: A Pilot Study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2002. 50(7): p. 1268-1271.
96. Chaves, P.H.M. et al. Impact of Anemia and Cardiovascular Disease on Frailty Status of Community-Dwelling Older Women: The Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005. 60(6): p. 729-735
97. Hubbard, R.E. et al. Frailty, Body Mass Index, and Abdominal Obesity in Older People. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009: p. glp186.



98. Chang, S.S. et al. Patterns of Comorbid Inflammatory Diseases in Frail Older Women: The Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2009: p. glp181.
99. Desquilbet, L. et al. HIV-1 Infection Is Associated With an Earlier Occurrence of a Phenotype Related to Frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2007. 62(11): p. 1279-1286.
100. Wang, G.C. et al. Cytomegalovirus Infection and the Risk of Mortality and Frailty in Older Women: A Prospective Observational Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* 171(10): p. 1144-1152.
101. Schmaltz, H.N. et al. Chronic Cytomegalovirus Infection and Inflammation Are Associated with Prevalent Frailty in Community-Dwelling Older Women. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2005. 53(5): p. 747-754
102. Wang, G.C. et al. Cytomegalovirus Infection and the Risk of Mortality and Frailty in Older Women: A Prospective Observational Cohort Study. *Am. J. Epidemiol.* 171(10): p. 1144-1152.
103. De Fanis, U. et al. T-Lymphocytes Expressing CC Chemokine Receptor-5 Are Increased in Frail Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2008. 56(5): p. 904-908.
104. Hubbard, R.E. et al. Nutrition, Inflammation, and Leptin Levels in Aging and Frailty. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2008. 56(2): p. 279-284.
105. Leng, S.X. H.H. Yang, and J.D. Walston, Decreased cell proliferation and altered cytokine production in frail older adults. *Aging clinical and experimental research*, 2004. 16(3): p. 249-52
106. Hubbard, R.E. et al. Inflammation and frailty measures in older people. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2009. 13(9b): p. 3103-3109.
107. Leng, S.X. et al. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging clinical and experimental research*, 2004. 16(2): p. 153-7.
108. Hubbard, R. and K. Woodhouse, Frailty, inflammation and the elderly. *Biogerontology*, 2010.

109. Lamberts, S.W.J. A.W. van den Beld, and A.-J. van der Lely, The Endocrinology of Aging. *Science*, 1997. 278(5337): p. 419-424.
110. Valenti, G. Frailty as a dysruption of steroid "syncrinology" in elderly man. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis*, 2007. 78 (Suppl 1): p. 222-224.
111. Rodríguez, A. et al. Effects of growth hormone replacement on physical performance and body composition in GH deficient adults. *Clinical Endocrinology*, 1999. 51(1): p. 53-60.
112. Snyder, P.J. et al. Effects of Testosterone Replacement in Hypogonadal Men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(8): p. 2670-2677.
113. Boxer, R.S. et al. The Association Between Vitamin D and Inflammation with the 6-Minute Walk and Frailty in Patients with Heart Failure. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2008. 56(3): p. 454-461.
114. Wu, I.C. et al. Low serum testosterone and frailty in older men and women. *Maturitas*, 2010. 67(4): p. 348-352.
115. Mohr, B.A. et al. Testosterone, Sex Hormone-Binding Globulin, and Frailty in Older Men. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2007. 55(4): p. 548-555.
116. Hyde, Z. et al. Low Free Testosterone Predicts Frailty in Older Men: The Health in Men Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(7): p. 3165-3172.
117. Perry, H.M. et al. Testosterone and leptin in older African-American men: Relationship to age, strength, function, and season. *Metabolism*, 2000. 49(8): p. 1085-1091.
118. Schaap, L.A. et al. The association of sex hormone levels with poor mobility, low muscle strength and incidence of falls among older men and women. *Clinical Endocrinology*, 2005. 63(2): p. 152-160.
119. O'Donnell, A.B. et al. Testosterone, Dehydroepiandrosterone, and Physical Performance in Older Men: Results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(2): p. 425-431
120. Orwoll, E. et al. Endogenous Testosterone Levels, Physical Performance, and Fall Risk in Older Men. *Arch Intern Med*, 2006. 166(19): p. 2124-2131.

121. Krasnoff, J.B. et al. Free Testosterone Levels Are Associated with Mobility Limitation and Physical Performance in Community-Dwelling Men: The Framingham Offspring Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(6): p. 2790-2799.
122. Schaap, L.A. et al. Low testosterone levels and decline in physical performance and muscle strength in older men: findings from two prospective cohort studies. *Clinical Endocrinology*, 2008. 68(1): p. 42-50.
123. Walsh, S. et al. Androgen receptor CAG repeat polymorphism is associated with fat-free mass in men. *J Appl Physiol*, 2005. 98(1): p. 132-137.
124. Travison, T.G. et al. Frailty, Serum Androgens, and the CAG Repeat Polymorphism: Results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(6): p. 2746-2754.
125. Van den Beld, A.W. et al. Luteinizing Hormone and Different Genetic Variants, as Indicators of Frailty in Healthy Elderly Men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(4): p. 1334-1339.
126. Page, S.T. et al. Exogenous Testosterone (T) Alone or with Finasteride Increases Physical Performance, Grip Strength, and Lean Body Mass in Older Men with Low Serum T. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(3): p. 1502-1510.
127. Srinivas-Shankar, U. et al. Effects of Testosterone on Muscle Strength, Physical Function, Body Composition, and Quality of Life in Intermediate-Frail and Frail Elderly Men: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(2): p. 639-650.
128. Bhasin, S. et al. Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2001. 281(6): p. E1172-1181.
129. Bhasin, S. et al. Older Men Are as Responsive as Young Men to the Anabolic Effects of Graded Doses of Testosterone on the Skeletal Muscle. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005. 90(2): p. 678-688.
130. Emmelot-Vonk, M.H. et al. Effect of Testosterone Supplementation on Functional Mobility, Cognition, and Other Parameters in Older Men: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 2008. 299(1): p. 39-52.

131. Wittert, G.A. et al. Oral Testosterone Supplementation Increases Muscle and Decreases Fat Mass in Healthy Elderly Males With Low-Normal Gonadal Status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2003. 58(7): p. M618-625.
132. Ferrando, A.A. et al. Testosterone administration to older men improves muscle function: molecular and physiological mechanisms. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002. 282(3): p. E601-607.
133. Brill, K.T. et al. Single and Combined Effects of Growth Hormone and Testosterone Administration on Measures of Body Composition, Physical Performance, Mood, Sexual Function, Bone Turnover, and Muscle Gene Expression in Healthy Older Men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(12): p. 5649-5657.
134. Urban, R.J. et al. Testosterone administration to elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 1995. 269(5): p. E820-826.
135. Clague, J.E. F.C.W. Wu, and M.A. Horan, Difficulties in measuring the effect of testosterone replacement therapy on muscle function in older men. *International Journal of Andrology*, 1999. 22(4): p. 261-265.
136. Atkinson, R.A. et al. Effects of Testosterone on Skeletal Muscle Architecture in Intermediate-Frail and Frail Elderly Men. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 2010. 65A(11): p. 1215-1219.
137. Sinha-Hikim, I. et al. Testosterone-induced increase in muscle size in healthy young men is associated with muscle fiber hypertrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002. 283(1): p. E154-164.
138. Sinha-Hikim, I. et al. Effects of Testosterone Supplementation on Skeletal Muscle Fiber Hypertrophy and Satellite Cells in Community-Dwelling Older Men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(8): p. 3024-3033.
139. Bhasin, S. et al. The Mechanisms of Androgen Effects on Body Composition: Mesenchymal Pluripotent Cell as the Target of Androgen Action. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2003. 58(12): p. M1103-1110.

140. Singh, R. et al. Androgens Stimulate Myogenic Differentiation and Inhibit Adipogenesis in C3H 10T1/2 Pluripotent Cells through an Androgen Receptor-Mediated Pathway. *Endocrinology*, 2003. 144(11): p. 5081-5088.
141. Sinha-Hikim, I. et al. Androgen Receptor in Human Skeletal Muscle and Cultured Muscle Satellite Cells: Up-Regulation by Androgen Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(10): p. 5245-5255.
142. Sinha-Hikim, I. et al. Testosterone-induced muscle hypertrophy is associated with an increase in satellite cell number in healthy, young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003. 285(1): p. E197-205.
143. Ferrando, A.A. et al. Differential Anabolic Effects of Testosterone and Amino Acid Feeding in Older Men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(1): p. 358-362.
144. Griggs, R.C. et al. Effect of testosterone on muscle mass and muscle protein synthesis. *J Appl Physiol*, 1989. 66(1): p. 498-503.
145. Ferrando, A.A. et al. Testosterone injection stimulates net protein synthesis but not tissue amino acid transport. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 1998. 275(5): p. E864-871.
146. Araujo, A.B. et al. Association Between Testosterone and Estradiol and Age-Related Decline in Physical Function in a Diverse Sample of Men. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2008. 56(11): p. 2000-2008.
147. Roy, T.A. et al. Interrelationships of serum testosterone and free testosterone index with FFM and strength in aging men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002. 283(2): p. E284-294.
148. Morley, J. et al. Effects of testosterone replacement therapy in old hypogonadal males: a preliminary study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 1993. 41(2): p. 149-152.
149. Sih, R. et al. Testosterone Replacement in Older Hypogonadal Men: A 12- Month Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997. 82(6): p. 1661-1667.
150. Basaria, S. et al. Adverse Events Associated with Testosterone Administration. *New England Journal of Medicine*, 2010. 363(2): p. 109-122.

151. Kenny, A.M. et al. Effects of Transdermal Testosterone on Bone and Muscle in Older Men With Low Bioavailable Testosterone Levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2001. 56(5): p. M266-272.
152. Sattler, F. et al. Testosterone Threshold Levels and Lean Tissue Mass Targets Needed to Enhance Skeletal Muscle Strength and Function: The HORMA Trial. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 2011. 66A(1): p. 122-129.
153. Snyder, P.J. et al. Effect of Testosterone Treatment on Body Composition and Muscle Strength in Men Over 65 Years of Age. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(8): p. 2647-2653.
154. Ly, L.P. et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial of Transdermal Dihydrotestosterone Gel on Muscular Strength, Mobility, and Quality of Life in Older Men with Partial Androgen Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(9): p. 4078-4088.
155. Liu, P.Y. S.M. Wishart, and D.J. Handelsman, A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial of Recombinant Human Chorionic Gonadotropin on Muscle Strength and Physical Function and Activity in Older Men with Partial Age-Related Androgen Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(7): p. 3125-3135.
156. Bhasin, S. The Brave New World of Function-Promoting Anabolic Therapies: Testosterone and Frailty. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(2): p. 509-511.
157. Calof, O.M. et al. Adverse Events Associated With Testosterone Replacement in Middle-Aged and Older Men: A Meta-Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2005. 60(11): p. 1451-1457.
158. Haddad, R.M. et al. Testosterone and Cardiovascular Risk in Men: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Mayo Clinic Proceedings*, 2007. 82(1): p. 29-39
159. Bain, J. Testosterone and the aging male: To treat or not to treat? *Maturitas*, 2010. 66(1): p. 16-22.
160. Kenny, A.M. et al. Effects of Transdermal Testosterone on Bone and Muscle in Older Men with Low Bioavailable Testosterone Levels, Low Bone Mass, and

- Physical Frailty. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2010. 58(6): p. 1134-1143.
161. Haddad, R.M. et al. Testosterone and Cardiovascular Risk in Men: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Mayo Clinic Proceedings*, 2007. 82(1): p. 29-39.
162. Coviello, A.D. et al. Effects of Graded Doses of Testosterone on Erythropoiesis in Healthy Young and Older Men. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(3): p. 914-919.
163. Fernandez-Balsells, M.M. et al. Adverse Effects of Testosterone Therapy in Adult Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. 95(6): p. 2560-2575
164. Walker, S.R. Gill, K. Macdonald, K. Komenda, P. Rigatto, C. Sood, M.M. Bohm, C.J. Storsley, L.J. and Tangri, N. 2013. Association of frailty and physical function in patients with non-dialysis CKD: a systematic review. *BMC Nephrology*. Oct 22, vol. 14, pp. 228-2369-14-228.
165. Chowdhury, R. Peel, N.M. Krosch, M. and Hubbard, R.E. 2017. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. Jan - Feb, vol. 68, pp. 135-142.
166. Afilalo, J. Karunanathan, S. Eisenberg, M.J. Alexander, K.P. and Bergman, H. 2009. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *The American Journal of Cardiology*. Jun 1, vol. 103, no. 11, pp. 1616-1621.
167. Kojima, G. Jivraj, S. Iliffe, S. Falcaro, M. Liljas, A. and Walters, K. 2019. Alcohol Consumption and Risk of Incident Frailty: The English Longitudinal Study of Aging. *Journal of the American Medical Directors Association*. Jun, vol. 20, no. 6, pp. 725-729.
168. Kooman, J.P. Kotanko, P. Schols, A.M. Shiels, P.G. and Stenvinkel, P. 2014. Chronic kidney disease and premature ageing. *Nature Reviews.Nephrology*. Dec, vol. 10, no. 12, pp. 732-742.
169. Chowdhury, R. Peel, N.M. Krosch, M. and Hubbard, R.E. 2017. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. Jan - Feb, vol. 68, pp. 135-142.

170. Reese, P.P. Cappola, A.R. Shults, J. Townsend, R.R. Gadegebeku, C.A. Anderson, C. Baker, J.F. Carlow, D. Sulik, M.J. LO, J.C. GO, A.S. KY, B. Mariani, L. Feldman, H.I. Leonard, M.B. and Cric Study Investigators, 2013. Physical performance and frailty in chronic kidney disease. *American Journal of Nephrology*. vol. 38, no. 4, pp. 307-315.
171. Johansen, K.L. Delgado, C. Bao, Y. and Kurella Tamura, M. 2013. Frailty and dialysis initiation. *Seminars in Dialysis*. Nov-Dec, vol. 26, no. 6, pp. 690-696.
172. Johansen, K.L. Chertow, G.M. JIN, C. and Kutner, N.G. 2007. Significance of frailty among dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. Nov, vol. 18, no. 11, pp. 2960-2967.
173. Mcadams-Demarco, M.A. Suresh, S. Law, A. Salter, M.L. Gimenez, L.F. Jaar, B.G. Walston, J.D. and Segev, D.L. 2013. Frailty and falls among adult patients undergoing chronic hemodialysis: a prospective cohort study. *BMC Nephrology*. Oct 16, vol. 14, pp. 224-2369-14-224.
174. Kutner, N.G. Zhang, R. Huang, Y. and Wasse, H. 2014. Gait speed and hospitalization among ambulatory hemodialysis patients: USRDS special study data. *World Journal of Nephrology*. Aug 6, vol. 3, no. 3, pp. 101-106.
175. Mcadams-Demarco, M.A, Law, A, King, E Orandi, B Salter, M Gupta, N Chow, E Alachkar, N. Desai, N. Varadhan, R. Walston, J. and SEGEV, D.L. 2015. Frailty and mortality in kidney transplant recipients. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. Jan, vol. 15, no. 1, pp. 149-154.
176. Johansen, K.L. Dalrymple, L.S. Glidden, D. Delgado, C. Kaysen, G.A. Grimes, B. and Chertow, G.M. 2016. Association of Performance-Based and Self-Reported Function-Based Definitions of Frailty with Mortality among Patients Receiving Hemodialysis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN*. Apr 7, vol. 11, no. 4, pp. 626-632.
177. Shlipak MG, Stehman-Breen C, Fried LF, *et al*. The presence of frailty in elderly persons with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2004;43:861-7.



178. Wilhelm-Leen ER, Hall YN, Tamura MK, Chertow GM. Frailty and chronic kidney disease: the Third National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Am J Med* 2009;7:664-71.
179. Henrique Novais Mansur, Fernandı AB Colugnati, Fabiane Rossi dos Santos Grincenkov, Marcus Gomes Bastos. (2014). Frailty and quality of life: a cross-sectional study of Brazilian patients with pre-dialysis chronic kidney disease. 12: 27.
180. Chowdhury R, Peel NM, Krosch M, Hubbard RE. Frailty and chronic kidney disease: A systematic review. *Arch Gerontol Geriatr* 2017; 68: 135-42.
181. Roshanravan B, Khatri M, Robinson-Cohen C, Levin G, Patel KV, de Boer IH, et al. A prospective study of frailty in nephrology-referred patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2012;60 (6):912-21.
182. Bao Y, Dalrymple L, Chertow GM, Kaysen GA, Johansen KL. Frailty, dialysis initiation, and mortality in end-stage renal disease. *Arch Intern Med* 2012;172 (14):1071-7.
183. Patrick Yihong Wu, Chia-Ter Chao , Ding-Cheng Chan, et al. Contributors, risk associates, and complications of frailty in patients with chronic kidney disease: a scoping review.2019; 10, 1-23.
184. Seftel A. Male hypogonadism. Part II: etiology, pathophysiology, and diagnosis. *Int J Impot Res.* 2006;18:223–8.
185. Kiranpreet K. Khurana, Sankar D. Navaneethan, Susana Arrigain, Jesse D. Schlod, Joesph V. Nally, Daniel A. Shoskes. (2014). 64 (3): 367-374
186. Kyriazis J, Tzanakis I, Stylianou K, Katsipi I, Moisiadis D, Papadaki A, et al. Low serum testosterone, arterial stiffness and mortality in male hemodialysis patients. *Nefrol Dial transplat* (2011) 26: 2971–7.10.1093/ndt/gfq847
187. Schmidt A, Luger A, Horl W. Sexual hormone abnormalities in male patients with renal failure *Nephrol Dial Transplant*, 2002, vol.17 (pg.368–371)
188. Lim V, Fang V. Gonadal dysfunction in uremic men. A study of the hypothalamo-pituitary-testicularaxis before and after renal transplantation, *Am J Med*, 1975, vol. 58 (pg.655–662)

189. Liao CH, Li HY, Yu HJ, Chiang HS, Lin MS, Hua CH, Ma WY (2012) Low serum sex hormone-binding globulin: marker of inflammation? *Clin Chim Acta* 413:803–807
190. Carrero JJ, Qureshi AR, Parini P et al (2009) Low serum testosterone increases mortality risk among male dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 20: 613–620
191. Kyriazis J, Tzanakis I, Stylianou K et al (2011) Low serum testosterone, arterial stiffness and mortality in male haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 26: 2971–2977
192. Kojo G, Yoshida T, Ohkawa S. et al. Association of serum total testosterone concentration with skeletal muscle mass in men under hemodialysis. *Int Urol Nephrol* 2014; 46: 985–991
193. Janet M. Chiang, George A. Kaysen, Mark Segal, Glenn M. Chertow, Cynthia Delgado, and Kirsten L. Johansen. Low testosterone is associated with frailty, muscle wasting and physical dysfunction among men receiving hemodialysis: a longitudinal analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2019 05 01; 34(5):802-810. PMID: 30085235
194. Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR. et al. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* 2016; 374: 611–624
195. Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM. et al. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 914–919
196. Wick JY. Understanding frailty in the geriatric population. *Consult Pharm.* 2011;26:634-45 .
197. Bhasin S, Singh AB, Mac RP. et al. Managing the risks of prostate disease during testosterone replacement therapy in older men: recommendations for a standardized monitoring plan. *J Androl* 2003; 24: 299–311
198. Roddam AW, Allen NE, Appleby P. et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 170–183

199. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR. et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 1715–1744
200. Cheetham TC, An J, Jacobsen SJ. et al. Association of testosterone replacement with cardiovascular outcomes among men with androgen deficiency. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 491–499
201. Sharma R, Oni OA, Gupta K. et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J* 2015; 36: 2706–2715
202. Basaria S, Coviello AD, Travison TG. et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med* 2010; 363: 109–122

## 7. EKLER DİZİNİ

<b>EK-1.</b> Etik Kurulu Karar Formu.....	65
<b>EK-2.</b> Fried frailite indeksi.....	67
<b>Ek 3.</b> Katz Günlük Yaşam Aktivitesi .....	68
<b>EK-4.</b> İntihal Raporu .....	69



## 8. EKLER


### EK-1. Etik Kurulu Karar Formu

#### KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prediyaliz Ve Diyaliz Hastalarında Testosteron Seviyesi Ve Kırılganlıkla Olan İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	16

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	KSÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Adres: Kayseri/Kahramanmaraş Yolu Üzeri Avşar Yerleşkesi 46000/ K.MARAŞ
	TELEFON	(0344)3003424
	FAKS	(0344)3003409
	E-POSTA	tipkaek@ksu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr. Üyesi Murat ŞAHİN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İç Hastalıkları AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	Yok			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
-Anket çalışması -Kan, idrar ve doku gibi biyokimyasal, mikrobiyolojik ve patolojik materyaller ile yapılacak araştırma - Rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyaller ile yapılacak araştırma -Gözlemsel –kesitsel çalışma - Antropometrik ölçümlere dayalı olarak yapılacak araştırma					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hafize ÖKSÜZ  
İmza: 

*Etik Kurul Başkanı, Etik Kurulu Başkanı ve Etik Kurulu Başkanı olarak görev yapacak kişi tarafından imza atmalıdır.*

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

<b>DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>	<b>Tarihi</b>	<b>Versiyon Numarası</b>	<b>Dili</b>					
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	06.03.2017	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>			
<b>DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER</b>	<b>Belge Adı</b>	<b>Açıklama</b>							
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	yok						
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	yok						
	DİĞER	<input checked="" type="checkbox"/>	Başvuru Dilekçesi, Başvuru Formu, Özgeçmişler, BGOF, Anketler						
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	Karar No: 08	Tarih: 22.01.2020		Oturum: 2020/02					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Kök Hücre, doku nakli, organ nakli ve yeni bir cerrahi yöntem ile ilgili çalışmalar ve geleneksel tıp uygulamaları ve tıbbi ürünler ile ilgili çalışmalar için ayrıca Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden izin alınması gerekmektedir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.								
<b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>									
<b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İy Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
<b>BAŞKAN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>		Prof. Dr. Hafize ÖKSÜZ							
<b>Unvanı/Adı/Soyadı</b>	<b>Uzmanlık Alanı</b>	<b>Kurumu</b>	<b>Ünitesi</b>		<b>Araştırma ile ilgili</b>		<b>Katılım *</b>		<b>İmza</b>
BASKAN Prof. Dr. Hafize ÖKSÜZ	Anestezi ve Reanimasyon AD	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa GÖKÇE Üye	Noroloji	KSU Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Doç. Dr. Can AÇIPAYAM Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Dilek TUZUN Üye	İç Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nurel VERTUTAN Üye	Radyoloji	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Doç. Dr. Saliha BİLAL Üye	Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Selma YAMAN Üye	Biyofizik	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Duygun ALTINTAS AYKAN Bilgilendirme Sorumlusu Üye	Farmakoloji	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Adem DOĞANER Üye	Biyostatistik	KSU Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Üzm. Ecz. Dilara Algül DÖKÜMÇİ Üye	Eczacılık	Dilara Eczanesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sedim Okan GÜMÜSTAKİM Üye	Halk Sağlığı	Serbesti	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Sultan Mehmet YAMAN Üye	Muhendislik	Serbesti	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
SERHİVARSIZ									

\*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hafize ÖKSÜZ  
İmza:

Etik Kurul Başkanı'nın imzasıyla her sayfaya imza atmalıdır.

**EK-2. Fried frailite indeksi**

<b>KİLO KAYBI</b>	Son yıl içinde >4.5 kg kilo kaybı yada %5 kilo kaybı
<b>TÜKENMİŞLİK</b>	CES-D Skalasında hastanın kendini yorgun hissetmesi (haftanın 3-4 günü)
<b>AZALMIŞ FİZİKSEL AKTİVİTE</b>	Son bir hafta içinde günlük aktiviteleri sırasında efor harcadığını ne kadar sık hissettiği ya da yapmak istediklerini yapmaya başlayamadığı $\geq 3$ gün sık, 0-2 gün sık olmayan
<b>YAVAŞLIK</b>	<b>Erkekler</b> Uzunluk $\leq 173$ cm $\geq 7$ saniye Uzunluk $> 173$ cm $\geq 6$ saniye <b>Kadınlar</b> Uzunluk $\leq 159$ cm $\geq 7$ saniye Uzunluk $> 159$ cm $\geq 6$ saniye
<b>GÜÇSÜZLÜK</b>	Kg cinsinden El Kavrama Gücü <b>Erkekler</b> BMI $\leq 24$ $\leq 29$ BMI 24.1–26 $\leq 30$ BMI 26.1–28 $\leq 30$ BMI $> 28$ $\leq 32$ <b>Kadınlar</b> BMI $\leq 23$ $\leq 17$ BMI 23.1–26 $\leq 17.3$ BMI 26.1–29 $\leq 18$ BMI $> 29$ $\leq 21$

Frail:  $\geq 3$  kriter mevcut; Pre-Frail: 1 veya 2 kriter mevcut; Sağlam: 0 kriter mevcut

### Ek 3. Katz Günlük Yaşam Aktivitesi

<b>Katz Günlük Yaşam Aktiviteleri İndeksi</b>		
<b>Bağımsızlık</b>	Nezaret eşliği olmadan, yönlendirme olmadan yada kişisel destek almadan	Nezaret eşliğinde, yönlendirme ile kişisel destek alarak, ya da tam himaye ile
<b>Puan:</b>	(1 Puan)	(0Puan)
<b>Banyo Yapma</b>	Kendikendine banyo yapabilme ya da sadece sırt, genital bölge gibi vücudun bir bölümünü yada engelli bir uzvunu yıkarken yardıma ihtiyaç duyma	Vücudun birden fazla bölgesini yıkarken yardım alma ihtiyacı ya da duşa veya küvete girerken veya çıkarken yardım alma, tüm banyo boyunca ihtiyaç duyma
<b>Puan:</b>	(1 Puan)	(0Puan)
<b>Giyinme</b>	Elbiselerini dolabından veya çekmeden alabilme ve elbise ve diğer giysilerini tamamıyla ilikleyerek giyebilme (Ayakkabılarını bağlarken yardım alabilir)	Kendi kendine giyinirken yardım ihtiyacı ya da tamamen başkası tarafından giydirilme ihtiyacı duyma
<b>Puan:</b>	(1 Puan)	(0Puan)
<b>Tuvalet</b>	Yardım almadan; tuvalete gidebilme, kendi başına kıyafetlerini çıkarıp giyinebilme ve giysilerini düzenleyebilme ve genital bölgeyi temizleyebilme	Tuvalete giderken yardım ihtiyacı çekme, kıyafetlerini çıkarıp giyinirken yardım alma, sürgü vb. malzemelere ihtiyaç duyma, genital bölge temizliğinde yardım alma
<b>Puan:</b>	(1 Puan)	(0Puan)
<b>Hareket Yeteneği</b>	Yataktan kalkabilme ya da sandalyeye yardım almadan oturabilme (Mekanik destek aletlerini kullanabilir)	Yataktan kalkarken ya da sandalyeye otururken tamamıyla destek alma
<b>Puan:</b>	(1 Puan)	(0Puan)
<b>İdrar ve Gaita Kontrolü</b>	İdrar ve gaita kontrolünü sağlama	Kısmen ya da tamamen bağırsak ve mesane fonksiyonlarına hakim olamama
<b>Puan:</b>	(1 Puan)	(0Puan)
<b>Beslenme</b>	Yemeği tabağından alıp ağzına götürebilme (Yemeğin hazırlanması başka insanlar tarafından yapılabilir)	Kısmen ya da tamamen beslenirken destek ihtiyacı duyma ya da parenteral olarak beslenme
<b>Puan:</b>	(1 Puan)	(0Puan)



## EK 4. İntihal Raporu

# cafer tez

Yazar: Cafer Cırık

Gönderim Tarihi: 10-Ağu-2020 12:03PM (UTC+0400)  
Gönderim Numarası: 1368003722  
Dosya adı: Dr\_Cafer\_CIRIK\_Tezturnitin.docx (818.37K)  
Kelime sayısı: 10781  
Karakter sayısı: 76994

## cafer tez

### ORJİNALLİK RAPORU

%8	%5	%2	%6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

### BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	%1
2	kronikhastaliklar.thsk.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
3	Submitted to Gaziantep Aniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
4	www.scribd.com İnternet Kaynağı	%1
5	Submitted to Atilim University Öğrenci Ödevi	<%1
6	istanbulsaglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
7	Submitted to Eastern Mediterranean University Öğrenci Ödevi	<%1
8	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
9	aydinichastaliklarigunleri.com İnternet Kaynağı	<%1

10	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<% 1
11	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
12	Submitted to Inonu University Öğrenci Ödevi	<% 1
13	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
14	Submitted to İstanbul Medeniyet Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
15	Submitted to Bülent Ecevit Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
16	<a href="http://www.istanbulsaglik.gov.tr">www.istanbulsaglik.gov.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
17	<a href="http://www.ummyos.org">www.ummyos.org</a> İnternet Kaynağı	<% 1
18	ÖZTÜRK, Mehmet, DURSUNOĞLU, Dursun, GÖKSOY, Hidayet, ROTA, Semin and GÜR, Şükrü. "Kalp yetersizliği olan hastalarda serum adiponektin düzeylerinin değerlendirilmesi ve fonksiyonel kapasite ile ilişkisi", Türk Kardiyoloji Derneği, 2009. Yayın	<% 1
19	Mattia Roppolo, Anna Mulasso, Fabrizia Giannotta, Emanuela Rabaglietti. "Associations of frailty and psychosocial factors with autonomy in daily activities: a cross-sectional study in Italian community-dwelling older adults", Clinical Interventions in Aging, 2016 Yayın	<% 1
20	"Poster Abstracts", American Journal of Transplantation, 2017 Yayın	<% 1
21	Submitted to (school name not available) Öğrenci Ödevi	<% 1
22	<a href="http://hdl.handle.net">hdl.handle.net</a> İnternet Kaynağı	<% 1
23	Bipul Kumar Choudhury, Sarojini Dutta Choudhury, Uma Kaimal Saikia, Dipti Sarma. "Gonadal function in young adult males with metabolic syndrome", Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2013 Yayın	<% 1
24	<a href="http://burkonturizm.com">burkonturizm.com</a> İnternet Kaynağı	<% 1
25	ÖZSAN, Müge, YAPRAK, Mustafa, ÖZCAN, Oğuzhan, KIRIKTİR, Esra and TURGUT, Faruk. "Tip 2 Diyabetli Hastalarda Elektrolit Bozuklukları", Türk Nefroloji Derneği, 2017.	<% 1

26	<a href="http://www.actualidadmedica.es">www.actualidadmedica.es</a> İnternet Kaynağı	<% 1
27	<a href="http://acikerisim.baskent.edu.tr">acikerisim.baskent.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
28	<a href="http://www.romatoloji.org">www.romatoloji.org</a> İnternet Kaynağı	<% 1
29	ŞENGÜL, Erkan, BİNNETOĞLU, Emine and YILMAZ, Ahmet. "Kronik böbrek hastalarında ürik asit ve d vitamini düzeyleri arasındaki ilişki", TUBITAK, 2011. Yayın	<% 1
30	Melanie K Trivett, Terry I Walker, John G Clement, Pat M.W Ho, T.J Martin, Janine A Danks. "Effects of water temperature and salinity on parathyroid hormone-related protein in the circulation and tissues of elasmobranchs", Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology, 2001 Yayın	<% 1
31	<a href="http://www.ichastaliklarihemsireligi.com">www.ichastaliklarihemsireligi.com</a> İnternet Kaynağı	<% 1
32	<a href="http://issuu.com">issuu.com</a> İnternet Kaynağı	<% 1
33	<a href="http://content.lms.sabis.sakarya.edu.tr">content.lms.sabis.sakarya.edu.tr</a> İnternet Kaynağı	<% 1
34	Submitted to Düzce Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
35	Hee-Won Jung, Hyun-Jung Yoo, Si-Young Park, Sun-Wook Kim, Jung-Yeon Choi, Sol-Ji Yoon, Cheol-Ho Kim, Kwang-il Kim. "The Korean version of the FRAIL scale: clinical feasibility and validity of assessing the frailty status of Korean elderly", The Korean Journal of Internal Medicine, 2016 Yayın	<% 1
36	Reem A. Alassaf, Khawla A. Alsulaim, Noura Y. Alroomi, Nouf S. Alsharif et al. "Preemptive Diagnosis of Chronic Kidney Disease Using Machine Learning Techniques", 2018 International Conference on Innovations in Information Technology (IIT), 2018 Yayın	<% 1
37	Submitted to Okan Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
38	<a href="http://www.turkiyeklinikleri.com">www.turkiyeklinikleri.com</a> İnternet Kaynağı	<% 1
39	Submitted to European University of Lefke Öğrenci Ödevi	<% 1
40	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1

- 41** AK, Recep, ÜSTÜNDAĞ, Sedat, ÜSTÜNDAĞ, Ayten, GÜLDİKEN, Babürhan and SÜT, Necdet. "Kronik Böbrek Hastalığında Bilişsel Fonksiyon Bozukluğu: Diyaliz Modalitesinin Etkisi", Türk Nefroloji Derneği, 2015. <%1  
Yayın
- 
- 42** cyberleninka.ru <%1  
İnternet Kaynağı
- 
- 43** Submitted to Karadeniz Teknik University <%1  
Öğrenci Ödevi
- 
- 44** Submitted to Istanbul Medipol Üniversitesi <%1  
Öğrenci Ödevi
- 
- 45** Submitted to Sağlık Bilimleri Üniversitesi <%1  
Öğrenci Ödevi
- 
- 46** Zarotsky, V., M.-Y. Huang, W. Carman, A. Morgentaler, P. K. Singhal, D. Coffin, and T. H. Jones. "Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men", Andrology, 2014. <%1  
Yayın
- 
- 47** Wan Chul Lee, Ma Tae Kim, Kyung Tae Ko, Won Ki Lee, Sung Yong Kim, Ha Young Kim, Dae Yul Yang. "Relationship between Serum Testosterone and Cardiovascular Disease Risk Determined Using the Framingham Risk Score in Male Patients with Sexual Dysfunction", The

## World Journal of Men's Health, 2014

Yayın

Alıntıları çıkart

Kapat

Eşleşmeleri çıkar

Kapat

Bibliyografyayı Çıkart

Kapat