T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON KLİNİĞİ

KALP YETMEZLİKLİ HASTALARDA ORTA YOĞUNLUKLU DEVAMLI EGZERSİZ EĞİTİMİ İLE YÜKSEK YOĞUNLUKLU İNTERVALLİ EGZERSİZ EĞİTİMİNİ İÇEREN KARDİYAK REHABİLİTASYON PROGRAMININ SARKOPENİ VE MİYOKİNLER ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Melis SÖNMEZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON KLİNİĞİ

KALP YETMEZLİKLİ HASTALARDA ORTA YOĞUNLUKLU DEVAMLI EGZERSİZ EĞİTİMİ İLE YÜKSEK YOĞUNLUKLU İNTERVALLİ EGZERSİZ EĞİTİMİNİ İÇEREN KARDİYAK REHABİLİTASYON PROGRAMININ SARKOPENİ VE MİYOKİNLER ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Melis SÖNMEZ

Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Ebru ALEMDAROĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmam boyunca bilgilerini ve hekimlik tecrübelerini benimle paylaşan saygıdeğer tez danışmanım Prof. Dr. Ebru ALEMDAROĞLU başta olmak üzere;

Hekimliği ve hastalarına karşı özeni ile her birimize yol gösteren başhekimimiz sayın hocam Prof. Dr. Emre ADIGÜZEL'e, hem duruşu ve hekimliği ile her zaman örnek aldığım hem de şefkati ile her birimizin yanında olan çok kıymetli eğitim ve idari sorumlumuz sayın hocam Prof. Dr. Neşe ÖZGİRGİN'e, hekimlik sürecimde bilgi birikimime önemli katkıları olan başta Prof. Dr. Evren YAŞAR olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma, çalışmamıza olan desteği nedeniyle Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne, tez sürecimde ve uzmanlık eğitimimde her zaman desteğini hissettiğim değerli ablam Uzm. Dr. Ayşe Merve ATA başta olmak üzere tüm uzmanlarımıza, çalışmamız boyunca yardımlarıyla ekip çalışmasının güzelliklerini yaşadığımız Kardiyopulmoner Rehabilitasyon hemşirelerimiz İlkay AKKÖY, Hatice Bedriye AKPINAR ve hemşirimiz Uğur YILMAZ'a, beni bugünlere getiren, üzerimdeki emeklerini ile mesleki hayatımı kazanmamın gizli kahramanı canım annem Nevin ÖZEN'e,

Sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Melis SÖNMEZ

Bu araştırma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2022-204 proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ii
İÇİNDEKİLER iii
KISALTMALAR v
TABLOLAR vii
ÖZET vii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. KALP YETMEZLİĞİ 4
2.1.1. Kalp Yetmezliği Tanımı 4
2.1.2. Kalp Yetmezliğinin epidemiyolojisi 4
2.1.3. Kalp Yetmezliğinin Fonksiyonel Kapasitesinin Sınıflandırılması 4
2.1.4. Kalp Yetmezliğinin Evreleri 5
2.1.5. Kalp Yetmezliği Semptomları ve Fizik Muayene Bulguları 6
2.2. SARKOPENİ 6
2.2.1. Tanımı 6
2.2.2. Sarkopeni Etiyolojisi 7
2.2.3. Tanı Kriterleri ve Sarkopeni Belirteçleri 8
2.2.3. Kalp Yetmezliği ve Sarkopeni 8
2.3. KARDİYAK REHABİLİTASYON 9
2.3.1. Kardiyak Rehabilitasyon Tanımı ve Önemi 9
2.3.2. Kalp Yetmezliği ve Kardiyak Rehabilitasyon 9
2.3.3. Kardiyak Rehabilitasyonda Egzersiz Reçeteleme ve Kardiyopulmoner Egzersiz Testi 10
2.3.4. Egzersiz Protokolleri 13
2.4. MİYOKİNLER 14
3. GEREÇ VE YÖNTEM 16
3.1. KPET TESTİ 19
3.2. ‘MODİFİED MEDİCAL RESEARCH COUNCİL SCALE’ (mMRCS) 20
3.3. MODİFİYE BORG DİSPNE SKALASI (MBDS) 21

3.4. ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTİ 21
3.5. KAS KUVVETİ VE FONKSİYONUNU DEĞERLENDİRME 22
3.6. SANDALYEDEN KALK OTUR TESTİ (CST) 22
3.7. KAS KİTLESİNİ DEĞERLENDİRME 22
3.8. SF-36 YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ 23
3.9. HASTANE ANKSİYETE VE DEPRESYON ÖLÇEĞİ 23
3.10. MİYOSTATİN VE BDNF ÖLÇÜMÜ 24
3.11. İSTATİSTİK 25
4. BULGULAR 26
5. TARTIŞMA 38
6. SONUÇ 45
7. KAYNAKLAR 46
8. ÖZGEÇMİŞ 55
9. EKLER 56
EK 1: mMRC DİSPNE SKALASI 56
EK 2: MODİFİYE BORG SKALASI 57
EK 3: SF-36 (SHORT FORM 36) 58
EK 4: HAD ÖLÇEĞİ 63
EK 5: ETİK KURUL KARAR FORMU 66

KISALTMALAR

ACC/AHA	**:**	American Collage of Cardiology/American Heart Association (Amerikan Kardiyoloji Koleji/ Amerikan Kalp Birliği)
ACE	**:**	Angiotensin Converting Enzyme
AMPK	**:**	AMP-Activated Protein Kinase (AMP Aktive Protein Kinaz)
Ang I-II	**:**	Angiotensin 1-2
BDNF	**:**	Brain Derived Neurotrophic Factor (Beyin Derive Nörotrofik Faktör)
BNP	**:**	Brain Natriuretik Faktör
CaMKII	**:**	Ca – Calmodulin Bağımlı Protein Kinaz II
CST	**:**	Chair Stand Test (Sandalyede Otur Kalk Testi)
EWGSOP	**:**	The European Working Group on Sarcopenia in Older People
HADS	**:**	Hastane Anksiyete Depresyon Skalası
HAPPY	**:**	Heart Failure Prevalance and Predictors in Turkey (Türkiye'deki Kalp Yetmezliği Prevalansı ve Prediktörleri)
HfpEF	**:**	Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
HR	**:**	Heart Rate
ICD	**:**	İmplante kardiyoverter defibrilatör
IGF-1	**:**	Insulin – Like Growth Factor 1
IL-1β	**:**	Interlökin 1-Beta
ISarcoPRM	**:**	Special Interest Group on Sarcopenia
ISPRM	**:**	International Society of Physical and Rehabilitation Medicine
KBH	**:**	Kronik Böbrek Hastalığı
KPET	**:**	Kardiyopulmoner egzersiz testi
KR	**:**	Kardiyak rehabilitasyon
KY	**:**	Kalp yetmezliği
MBDS	**:**	Modifiye Borg Dispne Skalası
mMRCS	**:**	Modified Medical Research Council Dispne Skalası
NYHA	**:**	New York Heart Association Functional Classification / New York Kalp Derneği Fonksiyonel sınıflaması
OYDE	**:**	Orta Yoğunluklu Devamlı Aerobik Egzersiz Eğitimi

RAS	**:**	Renin-Angiotensin Sistem
STAR	**:**	Sonographic Thigh Adjustment Ratio/Sonografik Uyluk Düzeltme Oranı
DEXA	**:**	Dual enerji X-ray absorbsiyometri
VO_2 maksimum	**:**	Maksimum Oksijen Tüketimi
$PETCO_2$	**:**	Peak End Tidal CO_2 (Tidal Sonu Karbondioksit Basıncı**)**
PGC-1a	**:**	Peroxisome Proliferator – Activated Receptor – γ Coactivator - 1α
RER	**:**	Respiratory Exchange Ratio (Solunum Değişim Oranı)
RPE	**:**	Borg Rating of Perceived Exertion (Borg Algılanan Zorluk Derecesi)
SF-36	**:**	Kısa form- 36
TGF-β	**:**	Transforming Growth Factor - β
VE	**:**	Dakika Ventilasyonu
VT	**:**	Ventilatory Thereshold (Ventilatuar Eşik)
YYAE	**:**	Yüksek yoğunluklu aralıklı aerobik egzersiz eğitimi
6 DYT	**:**	6 Dakika Yürüme Testi
6 DYM	**:**	6 Dakika Yürüme Mesafesi

TABLOLAR

Tablo 1. Demografik ve klinik parametreler 27
Tablo 2. Klinik ve fonksiyonel değerlendirmeler 28
Tablo 3. Kas kalınlıkları, el kavrama kuvveti ve sandalye otur kalk testi sonuçları 29
Tablo 4. Kardiyopulmoner egzersiz testi parametreleri 30
Tablo 5. SF-36 ve HADS değerlendirmeleri 32
Tablo 6. Miyostatin ve BDNF verileri 34
Tablo 7. Tüm hastalarda tedavi öncesi istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar 35
Tablo 8. Tüm hastalarda tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar 36
Tablo 9. Tedavi sonrası değişim farklarının karşılaştırması (Delta Analiz Tablosu) 37

ÖZET

Amaç: Kronik kalp yetmezliği (KY) hastalarında sarkopeni prevalansı yüksektir. Kardiyak rehabilitasyonun (KR) kardiyovasküler hastalığı olanlarda sarkopeniden korunmada ve sarkopeniyi tedavi etmede faydalı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, KR uygulanan KY hastalarında yüksek yoğunluklu aralıklı aerobik egzersiz (HITT) eğitimi protokolü ile orta yoğunluklu devamlı aerobik egzersiz (OYDE) eğitimi protokolünün sarkopeni ve miyokinler üzerindeki etkilerini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Kalp yetmezliği polikliniğinde takipli, 18-75 yaş arası, NYHA evre II-III, klinik semptomları stabil olup Ankara Şehir Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Hastanesi Kardiyopulmoner Rehabilitasyon ünitesine KR programı için yönlendirilmiş hastalar çalışmamıza dahil edildi. Tedavi öncesi ve sonrası hastalar kardiyopulmoner egzersiz testi, 6 dakika yürüme testi, modifiye Borg dispne skalası, Borg algılanan zorluk skalası, modifiye Medikal Araştırma Kurulu dispne skalası, yaşam kalitesi ölçeği kısa form-36, ultrasonografik kuadriceps kas kalınlık ölçümü, dinamometre ile el kavrama kuvveti, sandalyeden kalk otur testi, Hastane Anksiyete Depresyon Skalası ile değerlendirildi.Serum miyostatin, 'Brain Derived Natriuretic Peptid' düzey ölçümü yapıldı. Hastalar sıralı randomizasyonla YYAE ve OYDE egzersiz gruplarına dahil edildi. Her iki grupta da haftada 3 gün toplam 6 hafta kardiyak rehabilitasyon uygulandı.

Bulgular: Her iki grupta da (YYAE-OYDE) tedavi sonrası 6 DYM sonuçları (p=0,005- p=0,002), RPE (p=0,039- p=0,008), mMRCS (p=0,005- p=0,014), kuadriceps kas kalınlığı (p=0,005- p=0,001), el kavrama kuvveti (p=0,005- p=0,001) ile sandalye kalk otur testi (p=0,005- p=0,001) ve VO_2maksimum (p=0,022- p=0,001) parametrelerinde tedavi öncesine göre belirgin iyileşme gözlendi. İki tedavi protokolü arasında tedaviye bağlı değişim açısından istatistiksel olarak fark yoktu. Tedavi sonrası miyostatin ve BDNF verileri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. (Miyostatin- BDNF, p=0,535-p=0,321)

Sonuç: Kalp yetmezlikli hastalarda hem YYAE hem de OYDE eğitiminin sarkopeni, fonksiyonel kapasite ve yaşam kalitesi üzerine benzer düzeyde olumlu etkileri mevcut olup myostatin ve BDNF serum düzeyleri üzerine saptanabilir etkisi yoktur.

Anahtar Kelimeler: Kalp yetmezliği, Kardiyak rehabilitasyon, Sarkopeni, Miyokin

ABSTRACT

Objective: The prevalence of sarcopenia is high in chronic heart failure (CHF) patients. Cardiac rehabilitation (CR) has been shown to be beneficial in preventing and treating sarcopenia in those with cardiovascular disease. The aim of the study is to compare the effects of high intensity intermittent aerobic exercise (HIIT) training protocol and moderate-intensity continuous aerobic exercise (OYDE) training protocol on sarcopenia and myokines in HF patients undergoing CR.

Materials and Methods: Patients who were followed up in the heart failure outpatient clinic, between the ages 18 and 75, with NYHA stage II-III, whose clinical symptoms were stable for at least 2 weeks, and who were referred to the Cardiopulmonary Rehabilitation unit of Ankara City Hospital Physical Medicine and Rehabilitation Hospital for the CR program were included in our study. Before and after treatment patients were assessed with cardiopulmonary exercise test (CPET), 6-minute walk test, modified Borg scale, Borg Rating of Perceived Exertion scale, modified Medical Research Council scale, quality of life scale short form-36, ultrasonographic thigh muscle thickness measurment, hand grip strength with dinamometer, chair stand up and sit test, hospital anxiety depression scale. Serum myostatin and BDNF levels were also measured.Patients were included in the HIIT and MCT exercise groups by sequential randomization.Cardiac rehabilitation was performed 3 days a week for a total of 6 weeks in both groups.

Results: In both groups (HIIT-MCT), significant improvement was observed on post treatment 6-minute walk test results (p=0,005- p=0,002), RPE (p=0,039-p=0,008), mMRCS (p=0,005- p=0,014), quadriceps muscle thickness (p=0,005-p=0,001), hand grip strength (p=0,005- p=0,001), chair stand test (p=0,005- p=0,001) and VO_2maximum (p=0,022- p=0,001) compared to before treatment. There was no statistical difference in treatment-related change between the two treatment protocols. When post-treatment myostatin BDNF data were compared, no significant difference was deteched in both groups. (Myostatin - BDNF, p=0,535-p=0,321)

Conclusions: Both HIIT and MCT exercise training have similar positive effects on sarcopenia, quality of life and functional capacity in patients with heart failure while has no detectable effect on myostatin and BDNF serum levels.

Key Words: Heart failure, Cardiac rehabilitation, Sarcopenia, Myokine

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp yetmezliğinin dünyada sıklığı giderek artmaktadır. Bu sağlık sorunu yaşam kalitesini önemli derecede etkilemektedir (1). Konjestif kalp yetmezliği hastalarının iskelet kaslarında artan katabolik stres, egzersiz intoleransı, ventilasyon yetersizliği ve kronotropik yetersizlik gibi faktörler sarkopeni gelişmesine yol açar (2). Egzersiz sarkopeni önlenmesi ve tedavisinde birinci basamak öneri olarak yer almaktadır (3).

Kardiyak rehabilitasyonun kardiyovasküler hastalığı olanlarda sarkopeniden korunmada ve sarkopeniyi tedavi etmede faydalı olduğu gösterilmiştir (4). Kalp yetmezliğinde KR çeşitli bileşenlere sahip kapsamlı bir müdahaledir. Kardiyak rehabilitasyon programı kişiye özgü oluşturulur. Ana bileşeni egzersizdir. Egzersiz eğitimine ek olarak ilaç uyumu hakkında eğitim, diyet önerileri de dahil olmak üzere risk faktörü değişikliği, yaşam tarzı değişikliği, sigara bırakma danışmanlığı, stres yönetimi ve uyuma yönelik engellerin yönetimini içerir. Kalp yetmezliğinde KR kardiyak atım hacmini arttırır, otonomik dengeyi iyileştirir, inflamasyonu ve insülin direncini azaltır, endotel fonksiyonlarında iyileşme sağlar, kas dayanıklılığını ve fonksiyonel kapasiteyi arttırır. Kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda, KR'nin mortalite ve hastaneye yatışları azaltmadaki yararlı etkilerinin egzersizin kardiyovasküler sağlık üzerine olan olumlu etkilerine ek olarak sigara bırakma, kolesterol ve kan basıncı regülasyonu üzerine olan olumlu etkilerine de bağlandığını belirtmek önemlidir. Kardiyak rehabilitasyonun temel amaçları arasında fiziksel sağlık ve yaşam kalitesini iyileştirmek dışında hastayı program sonrasında kendisinin devam edeceği idame program için eğitmek bulunmaktadır (5). Aerobik kapasite artışı için yüksek yoğunluklu aralıklı aerobik egzersiz eğitimi (YYAE) ve orta yoğunluklu devamlı egzersiz eğitimi (OYDE) uygulanan aerobik egzersiz yöntemlerindendir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda YYAE antrenmanının korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) hastaları için potansiyel bir egzersiz yöntemi olduğu ve VO_2 maksimumu iyileştirmede OYDE antrenmanına üstünlüğü saptanmıştır. Bununla birlikte 3 aylık programın ardından iki

stratejinin diğer KPET parametreleri ve yaşam kalitesi üzerine etkisi benzer bulunmuştur (6).

Miyokinler, hem kalp hem de iskelet kası miyositleri tarafından sentezlenen ve otokrin/parakrin tarzda enerji homeostazisini düzenleyen aktif moleküllerdir. Kalp yetmezlikli hastalarda değişen miyokin profili, iskelet kaslarının anormal enerji metabolizması, yağlanma ile ilişkili proinflamatuar sitokin üretimi, iskelet kası mitokondriyal disfonksiyonu, iskelet kasında miyofibrillerin Tip I'den Tip II'ye geçişi, kas gücünde azalma, miyosit apoptozu ve kas atrofisinin şekillenmesiyle birlikte miyosit sayısının kaybı gibi etkileri nedeniyle KY'nin ilerlemesine, sarkopeni ve kaşeksi oluşumuna yol açabilir. Kalp yetmezliği hastalarında miyokin düzeylerindeki değişim hastalığın erken evresinde bile iskelet kaslarındaki metabolik veya hormonal düzensizliklerden de sorumludur ve hastalığın tedavisi için muhtemel bir hedef olabilir (7). Miyostatin, TGF-β ailesinden olan miyokindir. Kalp ve iskelet kasındaki miyositlerden orijin alır. İskelet kası kütlesinin negatif regülatörüdür. Miyostatin Smad2/3 yolunun güçlü aktivatörü olarak görev yapar ve böylece proteozomal ve otofajik-lizozomal yetenekleri uyarır, aşırı ekspresyonu iskelet kası myopatisi ve sarkopeniye yol açar. Kalp yetmezlikli hastalarda artan düzeyleri iskelet kası hipotrofisi ve azalan egzersiz toleransı ile ilişkilidir (8).

BDNF miyoblast aktivitesinin güçlü bir metabolik düzenleyicisidir ve dolayısıyla bu protein, iskelet kası ve miyokardın endojen onarımında rol oynar (9). Kalp yetmezlikli hastalar arasında, düşük BDNF seviyeleri, fiziksel aktivitenin azalması ve KY ile ilişkili miyopati riski ile ilişkilendirilmiştir (10).

KY ile ilişkili miyopatinin, kötü klinik prognozun yerleşik bir belirleyicisi olması ve fiziksel egzersizin prognozda öngörülebilir bir değere sahip olduğunun belirlenmiş olması nedeniyle, miyokinlerin serum seviyelerinin izlenmesi KY'li hastalarda miyopatinin ilerlemesi riskinin ve fiziksel egzersizlerin yeterli olup olmadığının belirlenmesi açısından faydalı olabileceği öngörülmektedir (11).

Kardiyak rehabilitasyonun kalp yetmezlikli hastalarda miyokinler üzerine etkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda KY'li hastalarda, KR

aerobik egzersiz protokollerinden olan YYAE ve OYDE'nin fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi, sarkopeni, miyostatin ve BDNF seviyelerine etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETMEZLİĞİ

2.1.1. Kalp Yetmezliği Tanımı

Kalp yetmezliği, kalbin vücudun metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak miktarda oksijen sunamamasına sebep olan bozukluktur. Kardiyak output azalır, juguler venöz basınç artar ve periferik ödem gelişir. Bunların sonucunda nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk ve alt ekstremite ödemi gibi semptomlar görülebilir (12)Bunlardan bazıları azalmış kardiyak output ve artan intrakardiyak basınçlar ile ilişkilidir. Sonuç olarak klinik bir sendrom olarak tanımlanan KY üç unsuru içerir. Bunlar yapısal ve/veya fonksiyonel kalp hastalığı, semptom geçmişi, objektif belirti ve bulgulardır (13).

2.1.2. Kalp Yetmezliğinin epidemiyolojisi

Dünya genelinde yaklaşık 64,3 milyon kişi KY ile yaşamaktadır. Gelişmiş ülkelerde, bilinen kalp yetmezliği prevalansının genel yetişkin popülasyonunun %1-2'si arasında olduğu tahmin edilmektedir (1). Kalp yetmezliği insidansı göreceli olarak erkeklerde fazla olsa da kadınlarda nispeten daha uzun bir yaşam beklentisi olduğundan olguların yarısını kadınlar oluşturmaktadır (14). Türkiye'de yapılan HAPPY çalışmasında, ülkemizde KY sorunu yaşayan ve KY açısından risk faktörleri olan 4 milyon kişinin mevcut olduğu bildirilmektedir (15).

2.1.3. Kalp Yetmezliğinin Fonksiyonel Kapasitesinin Sınıflandırılması

'New York Heart Association' (NYHA) fonksiyonel sınıflandırması olarak bilinen sınıflandırma sistemi, KY'yi fonksiyonel kapasite sınırlamalarına göre dört kategoriye ayırmaktadır (16):

NYHA Sınıf 1: Fiziksel aktivite kısıtlaması yok. Sıradan fiziksel aktivite aşırı yorgunluğa, çarpıntıya veya dispneye neden olmaz.

NYHA Sınıf 2: Fiziksel aktivitede hafif kısıtlama. İstirahat halindeyken rahattır, ancak sıradan fiziksel aktivite yorgunluk, çarpıntı veya nefes darlığı ile sonuçlanır.

NYHA Sınıf 3: Fiziksel aktivitede belirgin sınırlanma. İstirahat halindeyken rahat, ancak normalden daha az aktivite yorgunluk, çarpıntı veya nefes darlığına neden olur.

NYHA Sınıf 4: Herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık duymadan gerçekleştirememe. İstirahat halindeyken KY belirtileri bulunur. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılırsa rahatsızlık artar.

2.1.4. Kalp Yetmezliğinin Evreleri

Kalp yetmezliği hastalarının evrelemesi 'American Heart Association' (ACC/AHA) 2022 yılı kılavuzunda ifade edilmiştir. ACC/AHA kılavuzunda, KY'nin Evre A-B hastaları hastalığın gelişimini ve ilerlemesini vurgularken, Evre C-D hastaları ileri evreleri gösterir ve sağ kalım ile ilişkilidir. Evre A-B hastalarda kardiyovasküler risk ile mücadele gerekirken, Evre C-D hastalarda semptomlarının giderilmesi, hayat kalitesinin artırılması ve prognozun iyileştirilmesi için yakın takip ve tedavi gerektirir:

Evre A (KY Risk Altında): KY riski altındadır fakat semptom, yapısal veya fonksiyonel kalp hastalığı yoktur. (Hipertansiyon, DM, obezite, MI hariç koroner arter hastalığı)

Evre B (KY Öncesi): KY semptom veya bulgusu yok ve aşağıdakilerden birinin kanıtı:

- Myokard infarktüs öyküsü
- Sistolik disfonksiyon
- Sol ventrikül hipertrofisi
- Diyastolik disfonksiyon

- Kalp kapak hastalığı
- Sol ventrikül duvar hareketlerinde anormallik

Evre C (Semptomatik KY): KY'nin mevcut veya önceki semptomları olan yapısal kalp hastalığı.

Evre D (İleri Evre KY): KY optimize etme girişimlerine rağmen günlük yaşamı engelleyen ve tekrarlayan hastaneye yatışları belirgin KY semptomları (17)

2.1.5. Kalp Yetmezliği Semptomları ve Fizik Muayene Bulguları

Kalp yetmezliğinin belirti ve bulguları yetersiz kardiyak output ve etkili venöz dönüşün olmamasından kaynaklı olarak ortaya çıkan sonuçlardır. Belirti ve bulgular düşük kalp atım hacmine, akciğer ödemine ve sistemik venöz konjesyona bağlı oluşur. Dispne, öksürük ve hırıltı, sol ventrikülden etkili olmayan ileri akış nedeniyle pulmoner kapiller yatakta artan basınçtan kaynaklanır. Asit ve alt ekstremite ödemi, sağ ventrikülün sistemik venöz dönüşe uyum sağlayamamasından kaynaklanır. Kalp yetmezliği özgül fizik muayene bulguları arasında hepatojuguler reflü, juguler ven basıncında artış, S3 (gallop ritmi), üfürüm yer alır. Periferik ödem, akciğerlerde krepitasyon, akciğerlerde havalanma azlığı, plevral efüzyon, kaşeksi, asit, hepatomegali, düzensiz nabız ve taşipne bulgular arasındadır (18).

2.2. SARKOPENİ

2.2.1. Tanımı

‘Sarkopeni’ Yunanca kökenli bir terimdir. Sarx (kas) ile penia (kayıp) kelimelerinden köken alır. İlerleyici kas kütle kaybı, kas kuvvetinde azalma ve bunun sonucunda ortaya çıkan fonksiyonel bozulma görülür (19).2010 yılında ‘The European Working Group on Sarcopenia in Older People’ (EWGSOP) sarkopeni tanımı ve tanımlama kriterlerini yayınlanmıştır. Buna göre sarkopeni; fiziksel yetersizlik ve yaşam kalitesinde azalma gibi sonuçlara sebep olabilen progresif, yaygın kas kütle ve kuvvet kaybı ile karakterize geriatrik sendrom olarak tanımlanmıştır (20). 2019’da

yayınlanan EWGSOP 2 raporuna göre ise sarkopeni artık bir geriatrik sendrom olarak değil de ‘’kas yetmezliği’’ adı altında uluslararası istatistiksel hastalık sınıflandırması ve ilgili sağlık sorunları kodu olan bir hastalık olarak kabul edilmiştir (21).

2.2.2. Sarkopeni Etiyolojisi

İskelet kası vücudun en büyük organıdır ve toplam vücut ağırlığının yaklaşık %40' ını oluşturur. Kas kütlesinin korunması, protein sentezi ve proteoliz oranları arasındaki denge ile belirlenir. Kas kütlesinin negatif düzenleyicilerinden bazıları arasında endozom-lizozom, Ca^{+2} bağımlı, kaspaz bağımlı, ubikuitin/proteazom bağımlı yolaklar yer alır. Pozitif düzenleyiciler ise büyüme hormonu, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1), insülin ve testosteronu içerir (22)

Yaşlanmayla birlikte anabolik ve katabolik süreçler arasındaki dengenin bozulması kas kütlesi ve fonksiyonunun kaybına, yani sarkopeniye yol açar (23). Sarkopeni gelişimi ile birçok faktör ilişkilidir. Bunlar arasında genetik yatkınlık, hareketsizlik, proinflamatuar sitokinlerde yaşa bağlı artış (örn. interlökin 1 ve interlökin 6), yetersiz beslenme, hormonlarda azalma (örn. östrojenler, androjenler, büyüme hormonu ve D vitamini), mitokondriyal fonksiyon bozukluğu, metabolik bozukluklar, insülin direnci ve lipodistrofi yer alır (24). Ek olarak, yeni ve giderek artan kanıtlar aynı zamanda obezitenin, insülin direncinin ve iskelet kası atrofisine katkıda bulunan diğer bazı durumların patogenezinde renin anjiotensin sistemi (RAS) aşırı aktivitesini göstermektedir (25).

Renin anjiotensin sistemi, iskelet kası metabolizması da dahil olmak üzere çeşitli biyolojik fonksiyonların düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir. Klasik RAS aşırı aktivitesinin yakın zamanda sarkopeni patogenezine önemli bir katkı sağladığı belirlenmiştir. Anjiyotensinojen karaciğerde üretilir ve daha sonra renin tarafından Ang I’e dönüştürülür. Daha sonra Ang I, ACE tarafından Ang II'ye dönüştürülür. Ang II’nin arteriel ve venöz düz kaslar üzerine vazokonstriksiyon, santral sinir sisteminden vazopressin salınımı gibi kan basıncı regülasyon sistemi üzerine etkilerinin yanısıra reseptörlerine bağlanarak ve insülin direnci kas atrofisi ve fibrozis gibi etkileri de mevcuttur (25). Büyüme hormonu, IGF-1 sentezi ve sitokin sinyal 3 ekspresyonunun

baskılanması yoluyla kasları etkiler (26). Testosteron, hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonunu arttırır ve IGF-1 ekspresyonunu artırarak kas lifi büyümesine yol açar (27).

2.2.3. Tanı Kriterleri ve Sarkopeni Belirteçleri

'International Society of Physical and Rehabilitation Medicine' (ISPRM) çalışma grubu olan 'Special Interest Group on Sarcopenia' (ISarcoPRM)'ye göre, sarkopeni tanı algoritmasına göre öncelikle hastanın düşük kas fonksiyonu olup olmadığı belirlenir. Düşük kas fonksiyonu sandalyede otur kalk testi 'Chair Stand Test' (CST) veya kavrama gücü ile değerlendirilir. Eşik değer olarak CST için ≥12 sn, el kavrama kuvveti için erkeklerde <32 kg ve kadınlarda <19 kg olması kabul edilmiştir. Bu iki testten herhangi biri normal ise diğer testinde uygulanması önerilmiştir. Bu iki başlangıç testinden herhangi biri pozitif ise düşük kas fonksiyonuna işaret eder ve "olası sarkopeni" tanısı konur. Kas kütlesi kaybını araştırmak için ultrasonografik kas kalınlık ölçümü yapılır. 'Sonographic Thigh Adjustment Ratio' (STAR) kullanılması önerilmektedir. STAR değeri ultrasonografik kas kalınlığının beden kütle indeksine oranıdır. Kadınlar için <1,0 ve erkekler için <1,4 olması sarkopeni lehinedir. Düşük olması kas kütlesi kaybı olarak kabul edilebileceği bildirilmiştir. Eğer kişide hem kas fonksiyonu hem de kas kütlesi kaybı varsa bu durum "sarkopeni" olarak tanımlanabilir (28).

Sarkopeni tanısında kas kütlesini değerlendirmede Dual Enerji X Ray Absorbsiyometri (DEXA) ve bioelektrik impedans analizi sıklıkla kullanılsa da son yıllarda kolay ulaşılabilir, kolay uygulanabilir, radyasyon içermeyen ve pahalı olmayan bir yöntem olan ultrasonografi kas kütlesinin değerlendirmesinde yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Bu amaçla sarkopenide en sık etkilenen ön uyluk kaslarını ultrasonografik ölçümü önerilmektedir (28).

2.2.3 Kalp Yetmezliği ve Sarkopeni

Kalp yetmezliği sadece kardiyak sistemi etkileyen bir hastalık değil dolaşım bozuklukları, çoklu komorbiteler, yaşlanmaya bağlı sistemik inflamasyon gibi birçok

sebebe bağlı olabilen sistemik bir bozukluktur (29). Kalp yetmezliğinde görülen miyokard işlev bozukluğu tüm organ ve dokuları etkilemekle beraber iskelet kasında disfonksiyona da yol açabilmektedir (30). Sarkopeninin görüldüğü KY hastalarında bu durumun morbidite ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (31). KY hastalarında sarkopeni prevalansı %10,1-68 arasında değişmektedir. Erkeklerde kadınlara oranla daha sık görülür (32).

2.3. KARDİYAK REHABİLİTASYON

2.3.1. Kardiyak Rehabilitasyon Tanımı ve Önemi

Kardiyak rehabilitasyon; kalp hastalıklarına bağlı fonksiyonel kapasite azalışı görülen hastalarda bireysel reçetelendirilmiş, interdisipliner bir yaklaşımdır (33). Kardiyak rehabilitasyon programları ile hastaların tıbbi ve psikososyal durumlarının iyileştirilmesi hedeflenir (34).

2.3.2. Kalp Yetmezliği ve Kardiyak Rehabilitasyon

Geçmiş zamanlarda kalp hastalarında egzersizden kaçınılmıştır. Çünkü semptomlarda artışa yol açabileceği düşünülmüştür. Ancak sonraki yıllarda KR'nin KY progresyonunu yavaşlattığı, hemodinamik açıdan iyileşme sağladığı, fonksiyonel kapasiteyi arttırdığı ve sonuç olarak morbidite ve mortalitede azalma sağladığı ortaya konmuştur (35) (36). KY hastalarında aerobik ve dirençli egzersizler kombine edilmelidir. Aerobik egzersizler birim zamanda maksimum oksijen tüketimi, sol ventrikül fonksiyonu üzerine etkili iken, direnç egzersizleri laktat düzeyi, kas gücü ve enduransı üzerinde etkili bulunmuştur (37).

Kalp yetersizliğinin sık görülen semptomlarından bir diğeri dispnedir. KY'de kalbin pompa gücündeki azalmaya bağlı hastalığın prognozu kötü etkilenir ve bu da dispnenin artmasına neden olur. Kardiyak rehabilitasyon, kalp yetmezliği olan hastalarda hiperventilasyon ve dispne semptomunda azalma sağlar. Hastanın fonksiyonel kapasitesine göre planlanmış egzersiz programının mortalitede ve hastaneye tekrar yatışlarda azalma sağladığı görülmüştür (38). Her ne kadar egzersiz

non-farmakolojik tedavi yaklaşımında primer yöntem olarak önerilse de farklı egzersiz yöntemlerinin etkinlik düzeyleri tartışmalıdır. Kardiyorespiratuar kondisyon ve egzersiz toleransının iyileştirilmesinde interval antrenman modalitelerinin sürekli antrenmanlara üstünlüğü bildiren çalışmalar bulunmaktadır(6) Aerobik egzersiz türlerinin direnç egzersizleri ve inspiratuar kas egzersizleri ile kombinasyonu hastalar için fayda sağlamaktadır (39).

2.3.3. Kardiyak Rehabilitasyonda Egzersiz Reçeteleme ve Kardiyopulmoner Egzersiz Testi

Bir birey için optimal egzersiz reçetesi, VO_2 maksimum, 'Heart rate' (HR), 'Rating of Perceived Exertion' (RPE/Borg ölçeği/Algılanan zorluk derecesi) veya kademeli bir egzersiz testi sırasında metabolik eşlenik (1 MET: istirahat halindeki oksijen tüketim miktarıdır. 1 MET=3,5ml/kg/dk'dır) tayini gibi bireyin egzersize verdiği yanıtın bir ölçme yöntemi ile değerlendirilmesi sonucunda yazılması önerilmektedir. Bu yöntemlerden en değerlisi Kardiyopulmoner Egzersiz Testi **(**KPET) ile ölçülen VO_2 maksimum değeridir, egzersiz kapasitesi tayininde altın standarttır. Ek olarak, her egzersiz seansı sırasında RPE'yi değerlendirmek için Borg'un 6'dan 20'ye kadar ölçeği kullanılır (40)

Kardiyopulmoner egzersiz testi, ağızdan alınan ve verilen gazların bir maske aracılığı ile analiz edilerek maksimum oksijen tüketiminin ölçüldüğü objektif bir yöntemdir. Hastanın maksimum egzersiz kapasitesini ve egzersiz sırasındaki semptomlarının değerlendirilmesi için kullanılan, hasta için etkin ve güvenli egzersiz aralığını bulmada en iyi yöntemdir. Bu test, kardiyovasküler bozukluğu olan hastalarda efor dispnesi, anjina pektoris ve yorgunluğun altında yatan mekanizmaları yansıtabilen solunumsal, hemodinamik ve egzersize metabolik tepkiler dahil çok sayıda fizyolojik parametre sunabilir (41).

Kardiyopulmoner egzersiz testi ortalama 8-17 dakika sürer. Optimum süre 8-12 dakikadır. Hastanın fonksiyonel kapasitesine göre uygulanacak egzersiz protokolü belirlenir. Egzersiz testinde kan basıncı, nabız, elektrokardiyogram, semptomlar, gaz değişimi ve ventilatuar cevaplar izlenir. Test sırasında bisiklet ergometresi, yürüme

bandı, kol ergometresi gibi ergometreler kullanılabilir. Yük artışları, seçilen cihaza göre çeşitli protokollerle yapılır. Örneğin bisiklet ergometresinde rampa veya basamaklı artışlarla yük arttırılır. Artan yük miktarları hastanın genel durumuna göre ayarlanabilir (42).

VO_2 maksimum: Kardiyopulmoner egzersiz test parametrelerinden VO_2 maksimum fonksiyonel kapasitenin göstergesidir. Maksimal efor sırasındaki arteriyo-venöz oksijen farkı ile kardiyak debinin çarpımına eşittir [VO_2 maksimum= (Kalp hızı x Atım hacmi) x Arteriyo-venöz oksijen farkı] (43)VO_2 maksimum, bir bireyin egzersiz sırasındaki tüketebileceği en yüksek O_2 değeri olup, kişinin oksijen alma, taşıma ve kullanma yeteneğini yansıtır. Kalp yetmezliği hastalarında prognozun ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanışlıdır. Kalp yetmezliği hastasında zirve VO_2 maksimum değerinin 10 ml/kg/dk'dan düşük olması kötü sağkalımla ilişkilidir. (44). Aerobik kapasite yaşla beraber azalan atım hacmi, maksimum kalp hızı ve iskelet kasının kanlanmasında düşüş nedeniyle her dekatta %10 oranında azalmaktadır (45)

Oksijen nabzı (O_2 Pulse): Oksijen nabzı, her kalp atımında ventriküllerden atılan oksijen hacmini ifade eder ve bir dakikada tüketilen oksijen miktarının kalp hızına bölünmesiyle yani "VO_2 maksimum / kalp hızı" formülüyle hesaplanır. Egzersize yanıt olarak atım hacmindeki değişiklikleri yansıtır. Bu oran, atım hacmi ve arteriyo-venöz oksijen farkının (a-vO_2 diff) çarpımına eşittir. Hastanın beklenen değerinin %80'inden daha fazla olan değerler normal olarak kabul edilir. Kalp yetmezliği hastalarında atım hacmindeki azalmaya bağlı olarak oksijen nabzı düşük çıkabilir (46).

Dakika Ventilasyon (Minute Ventilation) (VE): Egzersiz sırasında progresif olarak artar. Ventilatuar eşiğe ulaşıldığında VCO_2 artışı VO_2 artışına nazaran daha hızlı olacağından VE/VO_2 eğrisi artarken VE/VCO_2 eğrisi lineer seyir gösterir. Egzersize bağlı metabolik asidozun gelişmesi ile VE/VCO_2 eğrisinde de bükülme meydana gelir. VE/VO_2 oranı belli bir O_2 tüketim seviyesi için gereken ventilasyon miktarını yansıtır. VE/VCO_2 üretilen CO_2'nin atılması için gereken solunum miktarıdır. Bu parametreler solunumun etkinliğinin göstergesidir. KY hastalarında ölü boşluk havalanması artar. Etkin solunum yetersizliği nedeniyle oranlarda artış görülür (47).

Solunum değişim oranı (Respiratory Exchange Ratio, RER): VCO_2 ile VO_2 arasındaki oran olarak tanımlanır. RER>1.10 olması egzersiz sırasında yeterli çabanın gösterildiğinin işaretidir. Fakat bu değerin üzerine çıkılması testi durdurmak için bir endikasyon değildir. RER<1.0 olması genellikle submaksimal efor ile ilişkilidir ancak pulmoner limitasyona bağlı da görülebilir (47).

VD/VT: Ölü boşluk ventilasyonunun tidal ventilasyona oranıdır. Egzersiz sırasında ventilasyon perfüzyon uyumsuzluğunu gösterir. Bu oranda artış olması ölü boşluk ventilasyonunun arttığının ve ventilasyon etkinliğinin azaldığının göstergesidir (47).

Tidal Sonu Karbondioksit Basıncı (Peak End Tidal CO_2, $PETCO_2$):

Tidal sonu karbondioksit basıncı her soluk verme sonundaki karbondioksit parsiyel basıncıdır, alveoler parsiyel karbondioksit basıncını yansıtır(48).Pulmoner gaz değişimi parametrelerinden olan $PETCO_2$ ekshalasyonun alveoler fazında ölçülen en yüksek CO_2 basıncı (end-tidal CO_2 basıncı) anlamına gelir. Yüksek $PETCO_2$ değerleri ventilasyon yetersizliğinin göstergesidir (49). Normal değerleri kaynaklara göre değişmekle beraber 36-44 mm-Hg arasındadır. Dinlenmeden VT'ye ulaşana kadar 3 ila 8 mm-Hg artış gösterir. Ardından maksimum çabaya yaklaştıkça istirahat değerlerinin biraz üzerinde kalacak kadar azalır. KY hastalarında egzersiz sırasında ölçülen $PETCO_2$ değerleri kalp debisi ile koreledir. Aynı zamanda hastalık şiddeti ile ilişkili bir parametredir (50).

'Ventilatory Thereshold' (VT): Günlük yaşam aktiviteleri maksimum oksijen tüketimi gerektirmediğinden submaksimal aerobik kapasite tayininde VT kullanılır(51). VT; egzersiz şiddeti artışına rağmen VE/VCO_2 eğrisinin düzleştiği nokta olarak kabul edilir (52). Egzersiz sırasında Krebs siklusunun enerji üretiminde yetersiz kaldığı ve glikolitik yolun da kullanılmaya başlandığının bir ifadesidir. VCO_2 /VO_2 grafiğindeki kırılma noktası anındaki VO_2 değeridir ve tüketilen VO_2'de daha fazla CO_2 üretildiğini göstermektedir (53).

2.3.4. Egzersiz Protokolleri

Orta Yoğunluklu Devamlı Egzersiz Eğitimi (OYDE): VO_2 maksimumun %30'unda ısınma, ardından VO_2 maksimumun %60'ında egzersiz, ardından VO_2 maksimumun % 30'unda soğuma şeklindedir (52).

Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz eğitimi (YYAE): Kardiyak rehabilitasyonda kullanılan egzersiz eğitim yöntemlerinden biri olup bazı kaynaklarda klinik etkinliğinin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Seçilmiş düşük riskli stabil kalp yetmezlikli hastalarda ısınma fazı (<VT1 seviyesinde yoğunlukta) sonrasında yüksek yoğunluklu (>VT2, RPE>15 yoğunlukla) periyodların düşük yoğunluklu aralıklar ile bölündüğü programdır (54). YYAE egzersiz protokolü 30 saniye ile 4 dakika arası HR'nin %77-95'i (VO_2 maksimumun ve HRR'nin %60-89'una karşılık gelir) ardından 30 saniye ile 4 dakika arası dinlenme (pasif intervalli) veya düşük yoğunluklu toparlanma periodlarının (aktif intervalli) yer alacağı şeklinde en az ardışık 4 set uygulanır (39) Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz eğitimi daha fazla VO_2 maksimum artışlarına neden olsa da güvenliği konusuna tereddütler olduğu bildirilmektedir. Ancak YYAE'de görülen istenmeyen olayların daha çok fiziksel olarak inaktif bireylerde gerçekleştiği gösterilmiştir. Böyle hastalarda OYDE ile başlanıp, progresif olarak YYAE geçişinin egzersiz toleransı, istenmeyen olaylar, kas iskelet yaralanmaları açılarından güvenli olabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (55)(56)(57)(58) Literatürde Yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizler aralık uzunluğuna göre kısa aralıklı (≤1dakika), orta aralıklı (1-3 dakika), uzun aralıklı (≥3 dakika), yüksek yoğunluklu period uzunluğuna göre de düşük volümlü ve yüksek volümlü egzersiz programı olarak sınıflandırılmaktadır (59).

YYAE sırasında kalsiyum salınımı, ATP döngüsü ve glikoz kullanımı OYDE ile karşılaştırıldığında daha fazla olduğu, buna bağlı olarak metabolit, iyon ve serbest radikal birikiminin YYAE sırasında daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. Bu birikim Ca –Kalmodulin Bağımlı Protein Kinaz II aktivasyonunun anahtarıdır.

CaMKII ve AMPK, PGC-1a için gen aktivasyonu sağlar. Sonuç olarak mitokondriyal protein sentezi oranları, YYAE'den sonra daha yüksek olduğu bildirilmiştir (60).

Nitelikli 82 çalışma (4574 hasta) ile yapılan meta analizde YYAE egzersizin 6 DYT, maksimum oksijen tüketimi, yaşam kalitesi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu açısından OYDE protokolüne üstün olduğu bildirilmiştir (39).

2.4. MİYOKİNLER

Miyokinler, hem kalp hem de iskelet kası miyositleri tarafından doğrudan sentezlenip salınan ve otokrin/parakrin tarzda enerji homeostazisini düzenleyen geniş bir spektrumdaki aktif moleküller olarak tanımlanır. Kardiyak yeniden şekillenme, kas atrofisi ve kardiyak kaşeksi dahil olmak üzere KY patogenezinde rol oynayan geniş bir etkiye sahiptir (61).

Miyokinler normal koşullarda iskelet kaslarının fiziksel egzersize moleküler adaptasyonunu ve egzersiz intoleransının düzenleyicisi olarak hemodinamik destek sağlar. Kalp yetmezlikli hastalarda değişen miyokin profili, iskelet kaslarının anormal enerji metabolizması, yağlanma ile ilişkili proinflamatuar sitokin üretimi, iskelet kası mitokondriyal disfonksiyonu, iskelet kasında miyofibrillerin Tip I'den Tip II'ye geçişi, kas gücünde azalma, miyosit apoptozu ve kas atrofisinin şekillenmesiyle birlikte miyosit sayısının kaybı gibi etkileri nedeniyle KY'nin ilerlemesine, sarkopeni ve kaşeksi oluşumuna yol açabilir. Kalp yetmezliği hastalarında miyokin düzeylerindeki değişim hastalığın erken evresinde bile iskelet kaslarındaki metabolik veya hormonal düzensizliklerden de sorumludur ve muhtemelen hastalığın tedavisi için bir hedef olabilir (7)(61).

Miyostatin, TGF-β ailesinden olan miyokindir. Kalp ve iskelet kasındaki miyositlerden orijin alır. İskelet kası kütlesinin negatif regülatörüdür. Miyostatin Smad2/3 yolunun güçlü aktivatörü olarak görev yapar ve böylece proteozomal ve otofajik-lizozomal yetenekleri uyarır, aşırı ekspresyonu iskelet kası myopatisi ve sarkopeniye yol açar. Kalp yetmezlikli hastalarda artan düzeyleri iskelet kas hipotrofisi ve azalan egzersiz toleransı ile ilişkilidir (8). Kalp yetmezlikli hastalarda sağlıklı

kontroller ile karşılaştırıldığında daha yüksek serum miyostatin düzeyleri tespit edilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda kardiyomyositlerden salınan miyostatinin iskelet kası atrofisi ve sarkopeni ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca miyostatin-inhibe fare modelinde fiziksel fonksiyonun daha iyi saptanması miyostatin inhibisyonunun sarkopeni tedavisinde terapötik amaçlı kullanabileceğini göstermektedir (62). Miyostatinin, KY hastalarında mortalitenin ve KY ilerlemesi nedeniyle yeniden hastaneye yatışın bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (63).

'Human Brain Derived Nörotrophic Factor' (BDNF), sinir sisteminin korunmasında, depresyon ve davranış bozukluklarının gelişiminde, kalp onarımında ve iskelet kası enerji metabolizmasında önemli bir rol oynayan bir nöronal büyüme faktörüdür (64,65). Doku hasarı (iskemi, hipoksi) ve proinflamatuar sitokinlerin (IL-1 β) etkisi sonucunda sentezlenen, organ koruyucu yetenekleri olan çok işlevli bir proteindir (66,67). Fiziksel egzersiz ve kuvvet egzersizinin, BDNF serum düzeylerini artırarak etkili bir kardiyometabolik koruma sağlayabileceği öne sürülmüştür (68). BDNF' nin miyoblast aktivitesinin güçlü bir metabolik düzenleyicisi olduğuna dair kanıtlar vardır ve dolayısıyla bu protein, iskelet kası ve miyokardın endojen onarımında rol oynar (9)Kalp yetmezlikli hastalar arasında, düşük BDNF seviyeleri, fiziksel aktivitenin azalması ve KY ile ilişkili miyopati riski ile ilişkilendirilmiştir (10)Serum BDNF seviyeleri, KY hastalarında artmış kardiyovasküler risk, KY ile ilişkili miyopati ve olumsuz prognoz için yararlı bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (69). KY ile ilişkili miyopatinin, kötü klinik prognozun yerleşik bir belirleyicisi olması ve fiziksel egzersizin prognozda öngörülebilir bir değere sahip olduğunun belirlenmiş olması nedeniyle, miyokinlerin serum seviyelerinin izlenmesi KY'li hastalarda miyopatinin ilerlemesi riskinin ve fiziksel egzersizlerin yeterli olup olmadığının belirlenmesi açısından faydalı olabileceği öngörülmektedir (11).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2022-204 proje numarası ile desteklenmiştir.

Çalışmamıza Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde Kalp yetmezliği polikliniğinde takipli, 18-75 yaş arası, NYHA evre II-III, klinik semptomları stabil olup Ankara Şehir Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon hastanesi Kardiyopulmoner Rehabilitasyon ünitesine KR programı için yönlendirilmiş aşağıdaki dahil olma kriterlerini taşıyan hastalar alındı.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

1. 18-75 yaş arası
2. Kalp yetmezliği tanısı olan
3. BKİ 18–30 kg/m^2
4. LVEF <0,4
5. NYHA II-III.
6. Klinik semptomları en az 2 haftadır stabil olan
7. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/anjiyotensin reseptörü antagonisti/anjiyotensin reseptörü enkefinaz inhibitörü, beta-bloker, aldosteron inhibitörü ve diğer ilaçların dozu en az 2 haftadır stabil olan.
8. Yazılı bilgilendirilmiş onamı alınan hastalar

Araştırmadan dışlama kriterleri:

1. Son 6 hafta içinde kalp implant cihazı geçmişi olan veya önümüzdeki 12 ay içinde bir kalp implant cihaz planı veya kalp nakli planı olan
2. Son 6 hafta içinde akut koroner sendrom geçiren
3. Şiddetli kalp kapak hastalığı, doğuştan kalp hastalığı, şiddetli hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, akut miyokardit/perikardit, intrakardiyak tromboz, primer pulmoner hipertansiyon, perinatal kardiyomiyopati, tiroid kalp hastalığı olan

4. Kontrolsüz hipertansiyonu (sistolik kan basıncı >200 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >110 mmHg) olan
5. Egzersiz testi sırasında ventriküler taşikardi, sık çok kaynaklı erken ventriküler atımlar, yüksek atriyoventriküler blok ve önemli QT aralığı uzaması gibi şiddetli aritmileri olan
6. İstirahatte son 3-5 gün içinde ilerleyici dispne veya egzersize dayanıklılık kaybı olan
7. Düşük güç egzersiz yükü (<2MET veya <50W) altında miyokardiyal iskemi geçiren
8. Kontrolsüz diyabeti olan
9. Emboli öyküsü olan
10. Tromboflebit geçiren,
11. Yeni atriyal fibrilasyon veya atriyal çarpıntı vb. ve egzersiz eğitimi için uygun olmayan diğer durumları olan
12. Şiddetli karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu, karaciğer fonksiyonu normal değerin üç katından fazla, eGFR <30 mL/dk/1.73 m^2 olan
13. Halihazırda şiddetli akıl hastalığı, ağır solunum bozuklukları, ağır hematolojik hastalıklar, şiddetli sinir ve nöromüsküler hastalıklar, şiddetli metabolik ve endokrin hastalıklar, malign neoplazmalar, sistemik enfeksiyonlarla komplike ciddi otoimmün hastalıklar ve diğer akut sistemik hastalıkları olan
14. Bu çalışmanın sonuçlarını etkileyebilecek başka klinik çalışmaya dahil olan hastalar
15. Hamile olan veya hamile kalmaya hazırlanan ve emziren kadınlar

Hastaların bilgilendirilmiş onamları alındı. Çalışmaya dahil olan hastalar sıralı randomizasyonla OYDE ve YYAE egzersiz gruplarına dahil edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, boy, kilo, eğitim düzeyi, meslek, medeni durum, sistemik hastalıklar, sigara ve alkol kullanımı, geçirdiği operasyonlar ve kullandığı ilaçlar açısından sorgulanıp, ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası kardiyopulmoner egzersiz testi, fonksiyonel egzersiz kapasitesini değerlendirmek amacıyla 6 DYT, MBDS, RPE, mMRCS, yaşam kalitesini değerlendirmek için SF-36 ölçeği, kas kütlesini

değerlendirmek için ultrasonografik kuadriceps kas kalınlık ölçümü, kas kuvveti için dinamometre ile el kavrama kuvveti, fiziksel performans için sandalyeden kalk otur testi yapıldı; depresyon ve anksiyete durumu için HADS dolduruldu.

Program öncesi katılımcılara optimal egzersiz reçetesi KPET ile tayin edilen egzersiz kapasitesine göre etkin ve güvenli aralıkta egzersiz eğitim programı düzenlendi.

OYDE grubuna; VO_2 maksimumun %30'u ile 5 dakika ısınma VO_2 maksimumun %60'ı ile 20 dakika egzersiz, VO_2 maksimumun %30'u ile 5 dakika soğuma olacak şekilde program düzenlendi.

HITT grubuna;

1. hafta 3 gün VO_2 maksimumun %30'u ile 5 dakika ısınma, VO2 maksimumun %60'ı ile 20 dakika egzersiz, VO_2 maksimumun %30'u ile 5 dk soğuma,
2. haftadan itibaren 5 seans 20 dk VO_2 maksimumun %65-80'i (60sn) + VO_2 maksimumun %50'si ile (120sn),

5 seans 20 dk VO_2 maksimumun %65-80'i (120sn) + VO_2 maksimumun %50'si ile (120sn),

5 seans 20 dk VO_2 maksimumun %65-80'i (240sn) + VO_2 maksimumun %50'si ile (180sn); protokolüne uygun egzersiz reçete edildi.

Her iki grupta da haftada 3 gün toplam 6 hafta (18 seans) KR uygulandı. Her iki grupta da 2. haftadan sonra programa direnç egzersizleri eklendi. Hastaların toleransına göre 5 wattlık yük artışları yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrası hastalardan miyostatin ve BDNF ölçümü için kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri Ankara Üniversitesi Biyokimya Anabilim dalında analiz edildi.

3.1. KPET TESTİ

Kardiyopulmoner egzersiz testi, Ankara Şehir Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Laboratuarında Carefusion SentrySuite V2.17(SP2.19) Germany ergospirometre cihazında alt ekstremite ergometresi ile (sabit dikey bisiklet) gerçekleştirildi. Egzersiz testinde elektrokardiyogram takibi ile kan basıncı, nabız, VO_2 maksimum, O_2 pulse, $PETCO_2$,VE, RER, VD/VT, AT, FEV_1, FVC, PEF, MVV, VC, Load, HR, HRR, $EQCO_2$ (VE/VCO_2)değerleri kaydedildi. Bisiklet ergometresinde uygulanan rampa protokolüne göre her 1 dakikada 10 watt'lık yük artışları yapıldı (42).

Kardiyopulmoner egzersiz stres testinin yapılışı:

Kardiyopulmoner egzersiz testi, ergospirometre cihazı ile gerçekleştirilen üst ekstremite ergometresi (kol bisikleti) veya alt ekstremite ergometresinde (yürüme bandı, sabit dikey bisiklet, sabit yatay bisiklet) oda sıcaklığı ayarlanmış, test sırasında gelişebilecek istenmeyen etkilerin giderilmesi için gerekli ekipmana sahip özel odalarda; ilk yardım bilgisine sahip hemşire veya sağlık teknisyeni ve doktor tarafından yapılmaktadır. Teste başlamadan önce, göğüs kafesine elektrot adı verilen kalpten alınan sinyalleri cihaza aktaran küçük plastik iletkenler yapıştırılır. Yine test sırasında tansiyon değerleri ölçüldüğünden kola tansiyon aletinin manşonu bağlanmaktadır (İşleme başlamadan, kademeler arası değişim arasında ve işlem sonrasında hastanın tansiyon değerleri ölçülerek kaydedilir). Ayrıca egzersiz sırasında alınan ve verilen havadaki gaz değerleri cihaz tarafından kayıt edilir. İşlem boyunca kalp hızı, EKG değişiklikleri, kan basıncı, oksijen saturasyonu takipleri gerçekleştirilir. Bu test ile gerçek oksijen tüketimi (VO_2 maksimum) ölçülür, VO_2 maksimum değerinin yanı sıra birçok veri elde edilir; KPET egzersiz kapasitesinin/enduransın/aerobik kapasitenin belirlenmesinde altın standarttır. Test için hazırlıklar tamamlandıktan sonra teste geçilir. Test yükün ayarlanabildiği bisiklet ya da kol çarkıyla veya eğim ve hızın ayarlanabildiği koşu bandı ile gerçekleştirilebilir. Her üç dakikada bir (uygulanan protokole göre değişiklik gösterebilir) bandın hızı, eğimi ya da bisikletin iş yükü (workrate/load) giderek artırılır. Test 10 kademeden

oluşmakla birlikte (uygulanan protokole göre değişiklik gösterebilir) günlük pratikte genellikle 3-5 kademe yeterli olmaktadır. Bu da yaklaşık 15 dakikalık bir süre anlamına gelmektedir. Hasta test sırasında mümkün olduğunca karşıya bakmalıdır, destek gerekirse tutunabileceği bölgelerden tutunabilir. İşlem öncesinde hastanın yaşına göre hesaplanan hedef kap hızı hesaplanır.

Egzersiz sırasında komplikasyonlar olarak; baş dönmesi, nefes darlığı, baygınlık hissi, kas-iskelet sistemi yaralanmaları, kan basıncı ve kalp ritmi değişiklikleri, akut koroner sendrom ve benzeri tıbbi durumlar oluşabilir. Yapılan çalışmalardan elde edilen bilgilere göre kontrollü egzersiz sırasında ani ölüm riski de çok düşük bir olasılık olarak bildirilmiştir. Herhangi bir acil durum söz konusu olduğunda programın gözetimini yapan ve kardiyopulmoner resusitasyon eğitimi almış, müdahalede bulunacak sağlık ekibi, tıbbi cihaz ve ilaçlar birimde mevcut olmalıdır. Test sürecinde hedef kalp hızına ulaşıldığında, hastada baş dönmesi, göz kararması gibi düşmeye yol açabilecek şikayetler oluştuğunda, şiddetli göğüs ağrısı geliştiğinde, hiçbir şikayet olmadan hastanın kendi isteği ile ve hastanın hayatını tehdit edebilecek bazı durumların geliştiği gözlemlenirse (ciddi tansiyon yüksekliği, kalp krizi şüphesi, ciddi ritim bozuklukluları) test sonlandırılır (70).

3.2. 'MODİFİED MEDİCAL RESEARCH COUNCİL SCALE' (mMRCS)

Hastaların aktivite sırasında nefes darlığı şiddetini değerlendirmek amacıyla kullanıldı. Fletcher tarafından tanımlanan skala, akciğer hastaları ile sağlıklı bireyler arasında aktivite sırasında nefes darlığı şiddetini kıyaslamak amacıyla tasarlanmıştır (71). Sonrasında MRC bu ölçeği geliştirmiş ve hastalık progresyon takibi amacıyla kullanıma sunmuştur (72). mMRCS, nefes darlığına sebep olabilecek aktiviteler baz alınarak oluşturulmuş 0-4 arasında olmak üzere beş seviyeden oluşur. Hasta kendine uygun maddeyi işaretler (73). (EK 1)

3.3. MODİFİYE BORG DİSPNE SKALASI (MBDS)

Hastaların egzersiz ve istirahat sırasında nefes darlığı şiddeti Modifiye Bord dispne skalası ile değerlendirildi. Modifiye Borg dispne skalası 1970 yılında fiziksel egzersiz sırasında harcanan eforun derecelendirilmesi amaçlı geliştirilmiştir(74). Egzersiz sırasında ve istirahatte nefes darlığının şiddetini ve değerlendirir. Modifiye Borg dispne skalasına göre dispne 10 maddede derecelendirilir (75). (EK 2).

3.4. ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTİ

Test literatürde belirtilen kriterlere ve metoda göre gerçekleştirildi (70). Başlangıçta kalp atış hızı ve oksijen satürasyonu ölçüldü. Daha sonra hastanın başlangıçtaki dispnesi modifiye Borg dispne skalası (MBDS) kullanılarak derecelendirildi. Tur sayacı ve zamanlayıcı ayarlandı. Hastaya test sırasında nasıl ilerleyeceği konusunda ayrıntılı talimatlar verildi. Hasta başlangıç çizgisine yerleştirildi ve test başladıktan sonra 30 metrelik düz zeminli koridorda yardımsız yürümesine izin verildi. Testin sonunda RPE ve MBDS seviyeleri, kalp atış hızı, oksijen saturasyonu, sayaçtaki tur sayısı ve yürünen toplam mesafe kaydedildi (76).

Altı dakika yürüme testi (6DYT) egzersize kardiyopulmoner ve kas-iskelet sistemi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla basitliği ve tekrarlanabilirliği nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Endikasyonları arasında hastanın egzersiz toleransını ve altta yatan duruma bağlı olarak prognozu ölçmek için kullanılması yer alır. 6DYT için belirlenen kontrendikasyonlar, testten önceki 30 gün içinde akut koroner sendrom (kararsız angina veya miyokard enfarktüsü) öyküsünün bulunması, istirahat kalp hızı >120/dk, sistolik kan basıncı> 180 mmHg, diastolik kan basıncı >100 mmHg olmasıdır (76).

Altı dakikada yürünen mesafe (6DYM) tedavi etkinliği ve mortalite riski ile ilgili önemli prognostik bilgiler verir. 300 m'den düşük değerler mortalite ile ilişkilidir, 150 m'den düşük değerler ise daha yüksek mortalite riskini gösterir. Sağlıklı kişilerde 6DYM değişkenlikler göstermekle birlikte 500m-700m arasındadır. 6DYM

için minimal klinik anlamlı değişikliğin araştırıldığı çalışmalarda 25 m -75 m arasında değişen değerler (veya % 10 ve üzeri değişim oranları) bildirilmektedir (77).

3.5. KAS KUVVETİ VE FONKSİYONUNU DEĞERLENDİRME

El kavrama kuvveti, hastalar oturur pozisyonda, omuz adduksiyonda ve nötral rotasyonda, dirsek 90 derece fleksiyonda ve ön kol 90 derece fleksiyondayken el dinamometresi ile ölçüldü. Üç tekrarlı ölçüm yapıldı ve en yüksek ölçüm değerlendirmeye alındı(78). El kavrama kuvvetinin düşüklüğü, düşük kas fonksiyonu göstergelerindendir. Eşik değer olarak erkeklerde <32 kg ve kadınlarda <19 kg olması kabul edilmiştir.

3.6. SANDALYEDEN KALK OTUR TESTİ (CST)

Fiziksel performans değerlendirmesi için CST yapıldı. Hastalardan kolları göğüslerinin üzerinde çapraz olacak şekilde beş kez kol dayanağı olmayan bir sandalyeden kalkıp oturmaları istendi ve kronometre ile süre ölçülerek gerçekleştirildi (79).CST testi düşük kas fonksiyonu olup olmadığının göstergelerindendir. Eşik değer olarak ≥12 sn olması kabul edilmiştir.

3.7. KAS KİTLESİNİ DEĞERLENDİRME

Kas kitlesini değerlendirmek için ultrasonografik ölçüm yapıldı. Kuadriseps kas kalınlığı 5-12 MHz lineer prob (Logiq P5, GE, Medical Systems, ABD) kullanılarak ölçüldü. Tüm ultrason (US) görüntüleri, hastalar sırtüstü yatarken, yeterli miktarda jel ile kas ve cilt altı yağ dokuda herhangi bir kompresyon yapılmadan elde edildi. Spina iliaka anterior superior ile patellanın üst kutbu arası mesafenin %50'si seviyesinde ölçüm yapıldı. Kas kalınlığı ölçümü için aksiyal görüntüleme kullanıldı. Ölçüm rektus femoris dış fasyası ile femur periostu arasından yapıldı. Daha sonra kuadriceps kas kalınlığının (mm) vücut kitle indeksine bölünmesiyle STAR hesaplandı. STAR için kesme değerleri kadınlar için <1,0 ve erkekler için <1,4 olarak alındı (80).

3.8. SF-36 YAŞAM KALİTESİ ÖLÇEĞİ

Hastaların yaşam kaliteleri SF-36 yaşam kalitesi ölçeği ile değerlendirildi. SF-36 yaşam kalitesi ölçeği 1995 yılında geliştirilmiştir (81). Türkçe geçerlilik-güvenilirlik çalışması 1999 yılında Koçyiğit ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (82). SF-36 formu hasta tarafından toplam 36 maddeden oluşan bir ölçektir. Bu ölçek sağlıkla ilgi sekiz ayrı boyutu değerlendirmektedir.

1. Fiziksel fonksiyon (10 madde)
2. Sosyal fonksiyon (2 madde)
3. Fiziksel sorunlara bağlı rol güçlüğü (4 madde)
4. Emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3 madde)
5. Mental sağlık (5 madde)
6. Zindelik (4 madde)
7. Ağrı (2 madde)
8. Genel sağlık (genel bakış açısı (5 madde) +sağlıkta değişiklik (1 madde).

Her boyut için maddelerin skorları 0'dan (en kötü sağlık durumu) 100'e (en iyi sağlık durumu) kadar puanlanmaktadır. Ölçeğin kolay ve kısa uygulanabilir olması ve herhangi bir hastalık grubuna özgü olmaması nedeniyle tüm fiziksel hastalık gruplarında yaşam kalitesini belirlemek, hastalığın psikososyal yönünü ortaya koymak ve tedavi değişimini saptamak açısından kullanımı önerilmektedir(82).(EK 3).

3.9. HASTANE ANKSİYETE VE DEPRESYON ÖLÇEĞİ

Hastaların duygu durum değerlendirmeleri Hastane Anksiyete Depresyon Ölçeği ile yapıldı. Depresyon ile ilişkili soruların skorları toplamı ve anksiyete ile ilişkili skorların toplamı kesme değerlerine göre değerlendirildi. Buna göre 0-7 puan normal, 8-10 puan sınırda, 11 ve üstü anormal kabul edildi.

Hastane Anksiyete ve Depresyon (HAD) Ölçeği bedensel hastalığı olanlarda anksiyete ve depresyonu taramak üzere hazırlanmıştır. Yapılan çalışmalarda HAD

ölçeğinin Türkçe formunun geçerli ve güvenilir bir biçimde kullanılabileceği saptanmıştır (83).

3.10. MİYOSTATİN VE BDNF ÖLÇÜMÜ

Kan örnekleri antikoagülan içermeyen tüplere alındı. Kanın pıhtılaşmasına oda sıcaklığında 30-60 dakika boyunca izin verildi. Pıhtılaşmış kan 4°C'de "Harrier" marka soğutmalı santrifüj cihazı kullanılarak 3500 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi. Süpernatant serum "Ependorf" tüplere alınarak analizler için çalışma gününe kadar -80 °C'de saklandı.

Miyostatin (MSTN) ve Human BDNF ve ölçümleri "Shanghai Sunred Biological Technology Co. Kiti", "BioTek Epoch 2 Microplate Reader ELISA" cihazı ve "BioTek 50 ts Microplate Washer" yıkayıcısı kullanılarak sandviç ELISA metoduyla yapıldı. BDNF sonuçları ng/ml, MSTN(Miyostatin) ise ng/L olarak ifade edildi.

İnsan Miyostatin ELİSA kiti, numunelerdeki İnsan Miyostatin (MSTN) seviyesini test etmek için çift antikorlu sandviç enzim bağlı immünosorbent tahlili (ELISA) kullanır. Önceden MSTN monoklonal antikoru ile kaplanmış olan "Enzymewell" 'e MSTN eklenip inkübe edildikten sonra biotin ile işaretlenmiş MSTN antikorları ve Streptavidin-HRP ile birleştirilerek immün kompleks oluşturulur. Bağlanmamış enzimlerin uzaklaştırılması için inkübasyon devam ettirilir ve yıkama tekrar gerçekleştirilir. Daha sonra A ve B tipi Kromojen solüsyon eklenir, solüsyon rengi önce maviye, sonra asit etkisi ile sarıya döner. Sarı rengin yoğunluğu ve örneğin MSTN konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon mevcuttur.

İnsan beyni kökenli nörotrofik faktör (BDNF) ELISA kiti, numunelerdeki İnsan beyni kökenli nörotrofik faktörün (BDNF) seviyesini tahlil etmek için çift antikorlu sandviç enzim bağlantılı immünosorbent tahlili (ELISA) kullanır. Önceden BDNF monoklonal antikoru ile kaplanmış "Enzymewell" 'e BDNF eklenip inkübe edildikten sonra biotin işaretli BDNF antikorları eklenir. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenerek immün kompleks oluşturulur, bağlanmamış enzimlerin uzaklaştırılması için

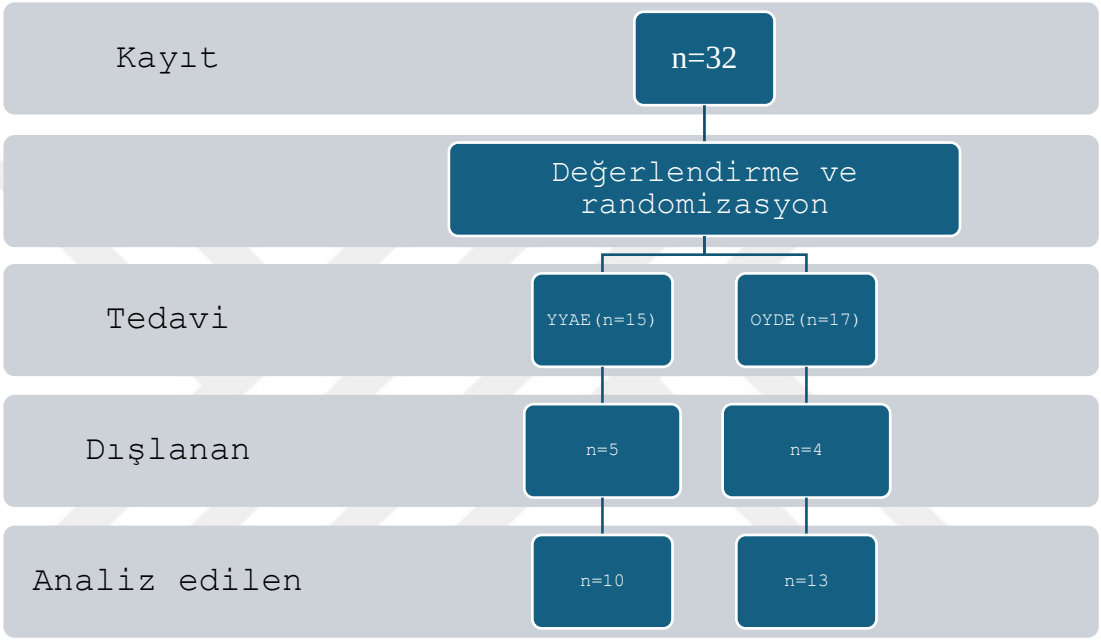
inkübasyon devam ettirilir ve yıkama yapılır. Daha sonra A ve B tipi Kromojen solüsyon eklenir, solüsyon rengi önce maviye, sonra asit etkisi ile sarıya döner. Sarı rengin yoğunluğu ve örneğin BDNF konsantrasyonu arasında pozitif korelasyon mevcuttur.

3.11. İSTATİSTİK

İstatistiksel analiz için SPSS 25.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu değerlendirmek için Shapiro-Wilk testi uygulandı. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı analizler vaka sayısı (n) ve yüzde (%) olarak, normal dağılım gösteren değişkenler ortalama ve standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen ve sıralı değişkenler ise medyan ve çeyrekler arası aralık olarak rapor edildi. Çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunun küçük olması ve Shapiro-Wilk testi ile yapılan normal dağılım analizinde parametrelerin büyük çoğunluğunda normal dağılım gözlenmemesi nedeniyle non-parametrik analiz yöntemleri tercih edildi. Bağımsız grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, bağımlı grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon sıralı işaretler testi kullanıldı. Kategorik değişkenler Ki-Kare veya Fisher testleri kullanılarak karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 32 hasta dahil edildi. Dahil edilen hastaların 2'si sağlık problemleri 7'si kişisel nedenlerden ötürü tedavi programlarını tamamlayamadı. 23'ü tedavi programlarını tamamladı. Hastalar sıralı randomizasyon ile YYAE (n=10), OYDE (n=13) gruplara dahil edildi.



Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaş ortancası 56 (50-59 yıl) idi. Toplam 23 hastanın 20'si (%87) erkek, 3'ü (%13) kadındı. Hastaların %39,1'inde ek hastalık mevcuttu. Tüm hastaların demografik ve klinik parametreleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Demografik ve klinik parametreler

Değişken	Değer
Yaş (yıl) median (ÇAA)	56 (50-59)
Cinsiyet (erkek) n (%) median (ÇAA)	20 (87)
Boy(cm) median (ÇAA)	170 (168-178)
Kilo (kg) median (ÇAA)	79 (72-89)
Medeni durum (evli) n (%)	20 (87)
Ek hastalık n (%)	9 (39,1)
ICD n (%)	17 (73,9)
Kullandığı ilaçlar	
ACEI/ARB n (%)	20 (87)
ARNI n (%)	2 (8,7)
BB n (%)	23 (100)
SGLT2i n (%)	11 (47,8)
Loop Diüretik n (%)	23 (100)
Laboratuvar	
Hemoglobin(g/dl) Median (ÇAA)	14,4 (13,7-15,7)
Trombosit(x10^9/L) Median (ÇAA)	244 (201-275)
GFR (ml/dk/1,73) Median (ÇAA)	82 (73-94)
LDH(U/L) Median (ÇAA)	224 (182-249,5)
CRP (mg/L) Median (ÇAA)	1,45 (0,5-6,72)
NT-proBNP(pg/ml) Median (ÇAA)	476 (178-799,25)
Tedavi Öncesi Düşük STAR n (%)	7 (%30,4)
Tedavi Sonrası Düşük STAR n (%)	4 (%17,4)
Tedavi Öncesi Düşük El Kavrama Kuvveti n(%)	4 (%17,4)
Tedavi Sonrası Düşük El Kavrama Kuvveti n(%)	1 (%4,3)
Tedavi Öncesi Olası Sarkopeni	19 (%83)
Tedavi Sonrası Olası Sarkopeni	18 (%78)
Tedavi Öncesi Sarkopeni	5 (%22)
Tedavi Sonrası Sarkopeni	1 (%4)

ACEI/ARB: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/Anjiotensin reseptör blokörü, ARNI: Anjiyotensin reseptör-neprisilin inhibitörü, BB: Beta blokör, CRP:C-reaktif protein, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ICD: İmplante kardiyoverter defibrilatör, LDH: Laktat dehidrogenaz, NT-proBNP: N terminali pro beyin natriüretik peptid, SGLT2: Sodyum-glukoz kotransporter 2, VKİ: Vücut kitle indeksi,ÇAA:Çeyrekler aralık arası.,STAR:Sonographic Thigh Adjustment Ratio

Grup içi karşılaştırmalarda YYAE grubunda tedavi sonrası 6 DYM (p=0,005), RPE (p=0,039), mMRCS (p=0,005), kuadriceps kas kalınlığı (p=0,005), el kavrama kuvveti (p=0,005) ve sandalye kalk otur testinde (p=0,005) tedavi öncesine göre belirgin iyileşme gözlendi. MBDS'nda tedavi öncesi ve sonrası arasında anlamlı fark saptanmadı(p=0,165). OYDE grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrasında 6 DYM (p=0,002), RPE (p=0,008), mMRCS (p=0,014), kuadriseps kas kalınlığı (p=0,001), el kavrama kuvveti (p=0,001) ve sandalye kalk otur testinde (p=0,001), MBDS'ında (p=0,016) tedavi öncesine göre belirgin iyileşme gözlendi.

İki grubun tedavi sonrası parametreleri karşılaştırıldığında 6 DYM (p=0,925), RPE (p=0,729), MBDS (p=0,136), mMRCS (p=0,943), kuadriceps kas kalınlığı (p=0,926), el kavrama kuvveti (p=0,134), sandalye kalk otur testinde (p=0,172) istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Klinik, ultrasonografik ve fonksiyonel değerlendirme sonuçları Tablo 2-3'te özetlenmiştir.

Tablo 2. Klinik ve fonksiyonel değerlendirmeler

		YYAE(n=10)	OYDE(n=13)	p
6DYT (m) median(ÇAA)	Tedavi öncesi	422,5 (386,3-466,3)	390(365-450)	0,263
	Tedavi sonrası	470(443,8-495)	475(420-504)	0,925
	p	**0,005**	**0,002**	
MBDS median(ÇAA)	Tedavi öncesi	0,8(0-2)	0,50(0,3-1)	0,653
	Tedavi sonrası	0,50(0-1,25)	0(0-0)	0,136
	p	0,165	**0,016**	
RPE median(ÇAA)	Tedavi öncesi	9(7,8-11)	8(7-10)	0,510
	Tedavi sonrası	8,5(7-9,3)	8,5(7-9,3)	0,729
	p	**0,039**	**0,008**	
mMRCS median(ÇAA)	Tedavi öncesi	3(2-3)	2(1-2,5)	0,061
	Tedavi sonrası	1(1-2)	1(1-2)	0,943
	p	**0,005**	**0,014**	

6DYT: Altı dakika yürüme testi, RPE: Rating of Perceived Exertion, mMRCS: Modified medical research council scale

Tablo 3. Kas kalınlıkları, el kavrama kuvveti ve sandalye otur kalk testi sonuçları

		YYAE(n=10)	OYDE(n=13)	p
Kuadriseps kas kalınlığı (cm) median(ÇAA)	Tedavi öncesi	3,8(3,4-4,4)	4(3,2-4,4)	0,975
	Tedavi sonrası	4,3(3,8-4,7)	4,3(3,5-4,9)	0,926
	p	**0,005**	**0,001**	
El kavrama kuvveti (kg) median(ÇAA)	Tedavi öncesi	37(27-40)	38(34-42)	0,212
	Tedavi sonrası	39(29-41)	42(37-45)	0,134
	p	**0,005**	**0,001**	
Sandalye kalk otur testi (sn) median(ÇAA)	Tedavi öncesi	14,8(13,7-16,6)	14(11,3-16,6)	0,385
	Tedavi sonrası	14,3(12,3-15,3)	13,2(10,2-14,2)	0,172
	p	**0,005**	**0,001**	

Grup içi karşılaştırmalarda KPET test sonuçlarına göre YYAE grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrasında VO_2 maksimum(p=0,022), VE (p=0,033), Load (p=0,028) parametrelerinde anlamlı iyileşme saptandı. O_2 pulse (p=0,066), $PETCO_2$ (p=0,878), RER (0,138), VD/VT (p=0,763), AT (p=0,508), FEV_1(p=0,593), FVC(p=0,477), PEF (p=0,678), MVV (p=0,767), VC (p=0,953), HR (p=0,083), HRR (p=0,161), EQCO2 (p=0,919) parametrelerinde ise tedavi öncesine göre anlamlı fark saptanmadı.

OYDE grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrasında VO_2 maksimum (p=0,001), VE (p=0,002), O2 pulse (p=0,023), Load (p=0,001), $EQCO_2$ (p=0,043), RER (p=0,012) parametrelerinde anlamlı iyileşme mevcuttu. $PETCO_2$ (p=0,087), VD/VT (p=0,265), AT (p=0,091), FEV_1 (p=0,208), FVC (p=0,208), PEF (p=0,552), MVV (p=0,861), VC (p=0,529), HR (p=0,208), HRR (p=0,208) parametrelerinde ise tedavi öncesine göre anlamlı fark saptanmadı.

Tedavi sonunda her iki grup parametreleri karşılaştırıldığında VO_2 maksimum (p=0,901), VE (p=0,475), O_2 pulse (p=0,877), Load (p=0,614), $EQCO_2$ (p=0,620), $PETCO_2$ (p=0,664), RER (p=0,597), VD/VT (p=0,118), AT (p=0,619), FEV (p=0,710), FVC (p=0,951), PEF (p=0,901), MVV (p=0,852), VC(p=0,975),

HR(p=0,756), HRR(p=0,852) parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı. KPET test sonuçları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Kardiyopulmoner egzersiz testi parametreleri

		YYAE(n=10) Median (ÇAA)	OYDE(n=13) Median (ÇAA)	p
VO_2 maksimum (mL/dk)	Tedavi öncesi	12(11,1-15,3)	12,5(8,2-15,7)	0,577
	Tedavi sonrası	14,3(12,1-17)	15(10,8-17,6)	0,901
	P	**0,022**	**0,001**	
O_2 pulse(mL)	Tedavi öncesi	9,3(8,5-11,5)	9,2(7,8-11,5)	0,804
	Tedavi sonrası	11,7(9,3-13)	11,6(9,5-12,7)	0,877
	P	0,066	**0,023**	
$PETCO_{2(kPa)}$	Tedavi öncesi	4,3(4-4,7)	4,2(3,9-4,8)	0,951
	Tedavi sonrası	4,3(3,9-4,7)	4,4(3,9-4,9)	0,664
	P	0,878	0,087	
VE(L/dk)	Tedavi öncesi	38,5(37,5-47)	31(28-49,5)	0,384
	Tedavi sonrası	52,5(42,8-57)	46(37-56,5)	0,475
	P	**0,033**	**0,002**	
RER (%)	Tedavi öncesi	1,1(0,9-1,1)	1(0,9-1,1)	0,534
	Tedavi sonrası	1,1(1-1,1)	1,1(1,1-1,2)	0,597
	P	0,138	**0,012**	
VD/VT (%)	Tedavi öncesi	16,5(13,8-18,5)	19(16-21,5)	0,18
	Tedavi sonrası	17(14,8-18,3)	18(16-20)	0,118
	P	0,763	0,265	
AT (%)	Tedavi öncesi	41,5(31,3-47,8)	35(29-40,5)	0,291
	Tedavi sonrası	39(31,8-56,8)	37(34-41,5)	0,619
	P	0,508	0,091	
FEV_1(L)	Tedavi öncesi	2,8(2-3,2)	2,7(2,1-3,4)	0,951
	Tedavi sonrası	2,9(2-3,2)	2,6(2,1-3,3)	0,710
	P	0,593	0,208	
FVC(L)	Tedavi öncesi	3,5(2,4-4)	3,4(2,8-4)	0,901
	Tedavi sonrası	3,5(2,6-4)	3,3(2,7-4)	0,951
	P	0,477	0,208	
PEF(L/s)	Tedavi öncesi	6,5(4,7-7,7)	6,1(4,7-8,7)	0,951
	Tedavi sonrası	6,4(5,7-7,9)	6(4,8-8,6)	0,901
	P	0,678	0,552	

Tablo 4. (Devamı) Kardiyopulmoner egzersiz testi parametreleri

MVV(L/dk)	Tedavi öncesi	92(65,7-114)	81,3(66,2-105,9)	0,710
	Tedavi sonrası	87,4(53,7-124,5)	81(67,5-103,6)	0,852
	P	0,767	0,861	
VC(L)	Tedavi öncesi	3,7(2,8-4,3)	3,5(3-4,4)	0852
	Tedavi sonrası	3,7(2,7-4,4)	3,5(3-4,3)	0,975
	P	0,953	0,529	
LOAD(W)	Tedavi öncesi	80(52,5-90)	50(50-90)	0,508
	Tedavi sonrası	90(67,5-102,5)	100(80-105)	0,614
	P	**0,028**	**0,001**	
HR(1/dk)	Tedavi öncesi	103,5(93-118,5)	90(75,5-119,5)	0,385
	Tedavi sonrası	114(106,3-120,8)	117(98-121)	0,756
	P	0,083	0,208	
HRR(1/dk)	Tedavi öncesi	62,5(48,3-76)	76(47,5-85)	0,419
	Tedavi sonrası	58(44-62)	56(44-69,5)	0,852
	P	0,161	0,208	
$EQCO_2$	Tedavi öncesi	33,8(30,1-36,5)	35,1(30,9-37,8)	0,620
	Tedavi sonrası	34,3(30,1-37,1)	32,3(29,8-38)	0,620
	P	0,919	**0,043**	

AT: Anaerobic thereshold, HR: Heart rate, $EQCO_2$: Carbondioxide ventilatory equivalant, HRR: Heart rate reserve, FEV: Forced expiratory volume, FVC: Forced vital capacity, LOAD: Yüklenme, MVV: Maximal voluntary ventilation, O_2 pulse: Oksijen nabzı, PEF: Peak expiratory flow, PET CO_2: End tidal partial carbondioxide pressure, RER: Respiratory exchange ratio, VC: Vital capacity, VE: Minute ventilation, VD/VT: Dead volume/Tidal volume, ÇAA: Çeyrekler aralık arası.

Grup içi karşılaştırmalarda YYAE grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrasında SF-36 alt parametrelerinden fiziksel işlevsellik (p=0,005), fiziksel sağlığa bağlı sınırlanma (p=0,020), duygusal refah (p=0,040), enerji (p=0,024), sosyal işlevsellik (p=0,023), ağrı (p=0,026), genel sağlık (p=0,023), sağlık değişimi (p=0,046) parametrelerinde tedavi öncesine göre anlamlı iyileşme saptanırken duygusal sorunlara bağlı sınırlanma (p=0,102) açısından tedavi öncesi ve sonrası fark saptanmadı.

OYDE grubunda tedavi öncesine göre tedavi sonrasında SF-36 alt parametrelerinden fiziksel işlevsellik (p=0,001), fiziksel sağlığa bağlı sınırlanma (p=0,014), duygusal sorunlara bağlı sınırlanma (p=0,014), enerji (p=0,003), duygusal

refah (p=0,002), sosyal işlevsellik (p=0,003), ağrı (p=0,01), genel sağlık (p=0,005), sağlık değişimi (p=0,035) parametrelerinde anlamlı iyileşme gözlendi.

Tedavi sonrası iki grup SF-36 alt parametrelerinden fiziksel işlevsellik (p=0,201), fiziksel sağlığa bağlı sınırlanma (p=0,583), duygusal sorunlara bağlı sınırlanma (p=0,816), ağrı (p=0,288), sağlık değişimi (p=0,073) açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Duygusal refah (p=0,016), sosyal işlevsellik (p=0,021), genel sağlık (p=0,018) parametreleri tedavi öncesi dönemde YYAE grubunda daha düşük bulundu, anksiyete ise OYDE grubunda daha düşüktü (p=0,026).

OYDE grubunda anksiyete (p=0,019) açısından anlamlı iyileşme gözlendi. HADS depresyon parametresinde YYAE ve OYDE gruplarında tedavi öncesi ve sonrası anlamlı fark gözlenmedi (p=0,683-p=0,156). İki grup tedavi sonrası depresyon açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. (p=0,085).SF-36 ve HADS sonuçları tablo 5'te özetlenmiştir.

Tablo 5. SF-36 ve HADS değerlendirmeleri

		HITT(n=10) Median(ÇAA)	MCT(n=13) Median(ÇAA)	p
FİZİKSEL İŞLEVSELLİK	Tedavi öncesi	55(28,8-77,5)	65(60-,72,5)	0,190
	Tedavi sonrası	67,5(42,5-86,3)	75(70-87,5)	0,201
	p	**0,005**	**0,001**	
FİZİKSEL SAĞLIĞA BAĞLI SINIRLANMA	Tedavi öncesi	37,5(0-75)	50(12,5-75)	0,590
	Tedavi sonrası	75(18,8-100)	75(37,5-100)	0,583
	p	**0,020**	**0,014**	
DUYGUSAL SORUNLARA BAĞLI SINIRLANMA	Tedavi öncesi	66,7(25-75)	66,7(33,3-66,7)	1
	Tedavi sonrası	83,4(25-100)	66,7(50-100)	0,816
	p	0,102	**0,014**	

Tablo 5. (Devamı). SF-36 ve HADS değerlendirmeleri

		HITT(n=10) Median(ÇAA)	MCT(n=13) Median(ÇAA)	p
ENERJİ	Tedavi öncesi	32,5(8,8-47,5)	55(42,5-70)	0,009
	Tedavi sonrası	40(12,5-52,5)	60(57,5-75)	**0,003**
	p	**0,024**	**0,003**	
DUYGUSAL REFAH	Tedavi öncesi	42(29-51)	60(48-74)	**0,016**
	Tedavi sonrası	44(33-54)	72(60-84)	**0,002**
	p	**0,040**	**0,002**	
SOSYAL İŞLEVSELLİK	Tedavi öncesi	43,8(31,3-56,3)	62,5(50-81,3)	**0,021**
	Tedavi sonrası	56,3(31,3-78,1)	75(68,8-100)	**0,028**
	p	**0,023**	**0,003**	
AĞRI	Tedavi öncesi	50(30-78,1)	57,5(40-72,5)	0,474
	Tedavi sonrası	50(41,9-82,5)	57,5(50-90)	0,288
	p	**0,026**	**0,010**	
GENEL SAĞLIK	Tedavi öncesi	32,5(26,3-51,3)	60(47,5-70)	**0,018**
	Tedavi sonrası	40(28,8-56,3)	70(50-77,5)	**0,016**
	p	**0,023**	**0,005**	
SAĞLIK DEĞİŞİMİ	Tedavi öncesi	50(25-50)	50(50-75)	**0,047**
	Tedavi sonrası	50(50-75)	75(50-75)	0,073
	p	**0,046**	**0,035**	
HAD(ANKSİYETE)	Tedavi öncesi	6,5(6-9,3)	5(2-6,5)	**0,026**
	Tedavi sonrası	6(3,8-8,3)	3(1-5)	**0,023**
	p	0,133	**0,019**	
HAD(DEPRESYON)	Tedavi öncesi	6,5(3,3-11,5)	4(0,5-7)	0,111
	Tedavi sonrası	7(1-10)	2(1-4,5)	0,085
	p	0,683	0,156	
HAD: Hastane anksiyete depresyon				

Grup içi karşılaştırmalarda YYAE grubunda tedavi öncesi ve sonrası miyostatin değerleri karşılaştırıldığında median miyostatin düzeylerinde 67 ng/L azalma saptandı. Ancak bu değer istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı (p=0,386). Tedavi öncesi ve sonrası BDNF(p=0,386) verileri karşılaştırıldğında anlamlı fark saptanmadı. OYDE grubunda tedavi öncesi ve sonrası miyostatin (p=0,278), BDNF(p=0,463) verileri karşılaştırıldığında anlamlı değişiklik gözlenmedi. İki grup tedavi sonrası miyostatin ve BDNF değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (miyostatin, p=0,535; BDNF, p=0,321) Veriler Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Miyostatin ve BDNF verileri

		YYAE(n=10) Median(ÇAA)	OYDE(n=13) Median(ÇAA)	p
Miyostatin (ng/L)	Tedavi öncesi	349(289-426,5)	284(263-312,5)	0,114
	Tedavi sonrası	282(267,75-478,75)	297(268-820,5)	0,535
	p	0,386	0,278	
BDNF (ng/ml)	Tedavi öncesi	1,57(1,17-2,73)	1,13(1,01-1,26)	**0,026**
	Tedavi sonrası	1,30(1,07-3,10)	1,10(1,04-1,58)	0,321
	P	0,386	0,463	
BDNF: Brain dependent natriuretic factor				

Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş, BMI, kan miyostatin, BDNF düzeyleri, KPET sonuç parametreleri, STAR skoru, 6 DYM gibi ölçüm parametrelerinin ilişkisini değerlendirmek üzere tedavi öncesi ve sonrası değerlerin kesitsel korelasyon analizi yapıldı.

Tedavi öncesi değerlerin korelasyon analizinde yaş ile BMI (r=-0,492, p=0,017) ve HR (r= -0,596, 0,003) arasında negatif yönlü; BMI ile RER (r=-0,500,p=0,015) ve STAR (r=-0,512,p= 0,013) arasında negatif yönlü, 6 DYM ile VO_2 maksimum (r=0,417,p=0,048) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. O_2 pulse ile el kavrama kuvveti arasında (r=0,566, p=0,005); miyostatin ile proBNP arasında (r=-0,557, p=0,007) negatif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Miyostatin değerleri ile USG kas kalınlığı ölçümünde

anlamlı olmaya yakın pozitif yönde korelasyon saptanmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı (r=0.405, p=0.055). BDNF değerleri ise bakılan parametrelerle korelasyon göstermedi. Yine 6 DYM ile USG kas kalınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı olmaya yakın poztif korelasyon mevcuttu (r=0.389, p=0.067). Veriler Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Tüm hastalarda tedavi öncesi istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar

		BMI (kg/m^2)	**HR(1/dk)**
YAŞ (yıl)	r	-0,492	-0,596
	p	0,017	0,003
		RER (%)	**STAR (mm/kg/m^2)**
BMI (kg/m^2)	r	-0,500	-0,512
	p	0,015	0,013
		VO_2 maksimum (mL/dk)	
6 DYM(m)	r	0,417	
	p	0,048	
		El kavrama kuvveti(kg)	
O_2 pulse	r	0,566	
	p	0,005	
		proBNP(pg/ml)	
Miyostatin(ng/L)	r	-0,557	
	p	0,007	

Tedavi sonrası değerlerin korelasyon analizinde ise miyostatin ile $PETCO_2$ (r=-0,631 p=0,001) ve HR (r=-0,436 p= 0,037) arasında negatif; yaş ile BMI (r=-0,492 p=0,017) arasında negatif, yaş ile RER (r=0,434 p=0,039) arasında pozitif; BMI ile yaş (r=-0,492, p=0,017) ve RER (r=-0,570 p=0,005) arasında negatif; 6 DYT ile VO_2 maksimum (r=0,466 p=0.025), AT (r=0,439 p=0,036), MVV (r=0,506 p=0,014), Load (r=0,415 p=0,049) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. ProBNP ile ultrasonografik uyluk kas kalınlığı arasında (r=-0,503, p=0,017) negatif, VD/VT ile arasında (r=0,670, p=0,001) pozitif; el kavrama kuvveti ile VE (r=0,563, p=0,005); VD/VT (r=0,430, p=0,040); Load (r=0,716, p=0,00) arasında pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı.

Miyostatin düzeyleri ile yük arasında negatif korelasyon olmakla berber istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmadı (r=,- 0,436, p=0.057). Veriler Tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Tüm hastalarda tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar

		$PETCO_{2(kPa)}$	**HR(1/dk)**			
Miyostatin(ng/L)	r	-0,631	-0,436			
	p	0,001	0,037			
		RER (%)				
YAŞ (yıl)	r	0,434				
	p	0,039				
		YAŞ (yıl)	**RER (%)**			
BMI (kg/m^2)	r	-0,492	-0,570			
	p	0,017	0,005			
		VO_2 maksimum (mL/dk)	**AT (%)**	**MVV(L/dk)**	**LOAD(W)**	**KPET SÜRE**
6 DYT(m)	r	0,466	0,439	0,506	0,415	0,436
	p	0,025	0,036	0,014	0,049	0,038
		Ultasonografik Uyluk Kas Kalınlığı(cm)	**VD/VT (%)**			
proBNP(pg/ml)	r	-0,503	0,670			
	p	0,017	0,001			
		VE(L/dk)	**VD/VT (%)**	**LOAD (W)**		
El kavrama kuvveti(kg)	r	0,563	0,430	0,716		
	p	0,005	0,040	0,00		
		STAR				
RER(%)	r	0,422				
	p	0,045				

Tedavi protokollerinin etkisini karşılaştırmak amacıyla tedavi öncesi sonrası değişim farkı delta değerleri hesaplanarak gerçekleştirildi. İki grup arasında yapılan delta analiz sonucuna göre, OYDE'nin mMRC skoru üzerindeki pozitif etkisi YYAE'nin etkisine göre anlamlı derecede yüksekti. Diğer verilerde ve BDNF

miyostatinde anlamlı değişim saptanmadı. Bu bulgular her iki tedavi protokolünün de eşit düzeyde etki gösterdiğine işaret etmektedir. Veriler Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9. Tedavi sonrası değişim farklarının karşılaştırması (Delta Analiz Tablosu)

	YYAE	OYDE	p
Miyostatin	-10(-77-25,3)	14(-31-119,5)	0,128
BDNF	-0,1(-0,5-0,2)	0(-0,2-0,3)	0,215
VO_2maksimum(mL/dk)	1,3(0,4-4,8)	2(1,5-4,3)	0,192
O_2 pulse(mL)	1(0,2-2,2)	1,5(0,8-2,3)	0,402
$PETCO_{2(kPa)}$	0(-0,3-0,2)	0,1(-0,1-0,4)	0,239
VE (L/dk)	8(2,3-15)	9(3-16)	0,926
RER (%)	0(0-0,1)	0(0-0,2)	0,456
VD/VT(%)	-0,5(-2,3-2)	-1(-2,5-1)	0,529
AT(%)	5(-9-14,8)	3(-0,5-7)	0,852
FEV (L)	-0,1(-0,1-0,1)	-0,1(-0,2-0,1)	0,420
FVC (L)	0(0-0,2)	-0,1(-0,2-0,1)	0,077
PEF (L/s)	0,2(-0,7-0,7)	0,1(-0,4-1,1)	0,877
MVV (L/dk)	-0,5(-12,2-13,9)	-3,2(-14,7-13)	0,780
VC (L)	0(-0,2-0,1)	0(-0,2-0,1)	0,733
Load (W)	10(0-22,5)	30(15-35)	0,046
HR(1/dk)	6(-2,3-19,8)	5(-7-20,5)	0,877
HRR(1/dk)	-2(-16,5-2,3)	-5(-20,5-7)	0,733
6 DYT(m)	45(22,5-63,8)	45(18,5-107	0,576
MBS	-0,5(-0,6-0)	-0,5(-0,8-0)	0,844
mMRC	-1(-1,3- -1)	0(-1-0)	**0,015**
Fiziksel işlevsellik	10(5-15)	10(10-15)	0,920
Fiziksel Sağlığa Bağlı Sınırlanma	25(0-25)	25(0-25)	0,892
Duygusal Sorunlara Bağlı Sınırlanma	0(0-33,3)	33,3(0-33,3)	0,312
Enerji	5(0-6,3)	10(5-15)	0,078
Duygusal Refah	4(0-8)	8(4-14)	0,060
Sosyal İşlevsellik	12,5(0-15,6)	12,5(12,5-25)	0,184
Ağrı	6,3(0-12,5)	10(0-22,5)	0,651
Genel Sağlık	5(0-6,3)	10(2,5-10)	0,107
Sağlık Değişimi	0(0-25)	0(0-25)	0,776
Kuadriseps kas kalınlığı(cm)	0,2(0,1-0,6)	0,2(0,1-0,5)	0,852
Sandalye kalk otur testi (sn)	-0,7(-1,7- -0,2)	-1,1(-2,5- -0,8)	0,107
HAD(Anksiyete)	-1(-2- -0,5)	-1(-2-0)	1,00
HAD (Depresyon)	0(-2,3-0,5)	0(-1,5-0)	0,538

5. TARTIŞMA

KY'li hastalarda YYAE ve OYDE eğitimini içeren kardiyak rehabilitasyon programlarını karşılaştırdığımız çalışmamızda her iki grupta da tedavi sonrası VO_2 maksimum, 6 DYM, RPE, mMRC, kuadriseps kas kalınlığı, el kavrama kuvveti, sandalye kalk otur testi, SF-36 parametrelerinde ve OYDE grubunda HAD anksiyete skorunda anlamlı iyileşme gözlendi. Tedavi öncesi ve sonrası miyostatin ve BDNF verileri karşılaştırıldığında her iki grupta da anlamlı fark saptanmadı. Tedavi sonrası son durum ölçütlerinde iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

İki tedavi protokolünün tedavi etkinliği açısından karşılaştırmasında OYDE grubunda dispne skorunda görülen iyileşme YYAE grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Diğer parametrelerdeki değişim açısından ise OYDE ve YYAE yöntemlerinin farklı olmadığı, her iki tedavi protokolünün de eşit düzeyde etkili olduğu görüldü.

Yapılan çalışmalarda yapılandırılmış egzersiz modalitelerinin kontrol grubuna kıyasla fonksiyonel kapasite artışına anlamlı derecede katkısı olduğu ortaya konmuştur. Riveland ve arkadaşları tarafından yapılan 261 hastanın dahil edildiği prospektif gözlemsel bir çalışmada hastalar kontrol (n=68) ve yapılandırılmış egzersiz (n=133) gruplarına dahil edilmiştir. Egzersiz grubuna dahil edilen hastalar YYAE (n=72) ve OYDE (n=61) olmak üzere gruplara ayrılmıştır. 12 haftalık program sonrası her iki egzersiz grubunda da kontrole kıyasla fonksiyonel kapasitede artış saptanmıştır (84). Kardiyak rehabilitasyonun KY'de fonksiyonel kapasiteyi arttırdığı bildirilmiştir (35,36). Bizim çalışmamızda da bu literatürlerle uyumlu olarak YYAE ve OYDE egzersiz eğitimi alan hastalarda tedavi öncesine kıyasla fonksiyonel kapasite, aerobik kapasite, kas kuvvetinde artış gözlendi.

Yaşlı hastalarda egzersizin sarkopeni üzerine etkisinin araştırıldığı meta analiz çalışmasında 3728 yaşlı bireyin dahil edildiği 42 randomize kontrollü çalışma incelenmiştir. Bu çalışmalar sonucunda direnç egzersizinin yaşam kalitesi üzerine en büyük etkiye sahip olduğu ancak buna aerobik egzersiz eğitiminin eklenmesinin

sarkopeni ve yaşam kalitesi üzerinde faydalı bir müdahale olduğu ortaya konmuştur (85). KY hastalarında aerobik ve dirençli egzersiz kombinasyonun maksimum oksijen tüketimi, sol ventrikül fonksiyonu, kas kuvveti ve enduransı üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (37). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde aerobik egzersiz ve dirençli egzersizler kombine uygulandı. Sarkopeni kriterlerini tamamlamayan 5 hastamızdan yalnızca 1'inde program sonrasında sarkopeni varlığı devam ediyordu. İstatistiksel açıdan anlamlı düzeye ulaşmasa da sarkopeni parametreleri düzelen hastalarımızın oluşu, kombine aerobik ve dirençli egzersizin sarkopeni üzerine olumlu etkilerini desteklemektedir. Ancak çalışma popülasyonumuzda sarkopenisi olan hasta oranı düşüktü. Bunun nedeni hastalarımızın takipli hasta olması, bir bölümünün ACE inhibitörü kullanıyor olması ve NYHA evre 2-3 hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması olabilir.

Mitokondriyal disfonksiyon ile sarkopeni arasında güçlü bir bağlantı vardır. Egzersiz hücresel düzeyde mitokondriyal kalsiyum homeostazını, mitokondriyal antioksidan savunma sistemini, mitokondriyal otofajiyi korur ve mitokontriyal biyogenezi teşvik eder. Ayrıca egzersiz mitokondriyal DNA hasarını önleyerek yaşlanmanın getirdiği mitokondriyal hasarı azaltabilir. Yang Zu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 4 hafta boyunca OYDE egzersiz eğitimi almış yaşlı yetişkinlerde, egzersizin mitokondriyal fonksiyonları iyileştirerek sarkopeniyi hafifletme potansiyeli olduğu saptanmıştır. Çalışmada OYDE protokolünün sarkopeni önlemede etkili olduğu saptanırken YYAE egzersizinin sarkopeni üzerindeki etkisi açısından daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu vurgulanmıştır (86). Bizim çalışmamızda da uyluk kas kalınlık artışı, el kavrama kuvvetinde artış, CST sürelerinde azalma gibi sarkopeni belirteçlerinde her iki egzersiz eğitiminin olumlu etkilerini saptamış olmamız önemlidir. Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda YYAE egzersizin sarkopeni üzerinde olumlu etkisini saptamamızın sebebi 6 haftalık uzun aerobik egzersiz program süresi ile açıklanabilir.

135 koroner arter hastasının dahil edildiği bir çalışmada hastalar YYAE, OYDE ve NW (Nordic walk) gruplarına randomize olarak atanmış, tedavi 12 hafta boyunca haftada 2 kere uygulanmş, tedavi öncesi ve sonrası fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi, ruh sağlığı ve BDNF düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda

NW 6 DYT'de iyileşme üzerine diğer iki gruptan üstün bulunmuştur. Her üç grupta da ruh sağlığı ve yaşam kalitesinde tedavi öncesine göre belirgin iyileşme saptanmıştır. Ancak BDNF konsantrasyonları değişmemiştir (87).Biz de çalışmamızda OYDE egzersizin HADS anksiyete skorları üzerine pozitif etkisini saptadık. Bizim çalışmamızda da her iki egzersiz protokolünün yaşam kalitesi parametreleri üzerinde pozitif etkisi gözlendi. OYDE egzersizin yaşam kalitesi üzerine pozitif etkisi hem duygu durumunda iyileşme hem de fonksiyonel kapasite artışı ile ilişkilendirilebilir. Bizim çalışmamızda da BDNF düzeylerinde bu çalışmayla uyumlu olarak değişim saptanmadı.

Donelli ve arkadaşları tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada HfpEF hastalarında YYAE egzersizin OYDE egzersize üstünlüğü saptanmıştır. Bu çalışmada hastalar 3 ay boyunca haftada üç gün egzersiz programına alınmış; başlangıç ve 3 ay takip sonrasında klinik değerlendirme ve KPET uygulanmıştır. Her iki grup da (n=19) VO_2 maksimum'da iyileşme gözlenmiş olup, YYAE grubunda (*n* = 10), OYDE grubundaki (n=9) %11'e kıyasla %22'lik önemli ölçüde daha yüksek bir artış mevcut olduğu bildirilmiştir. Diğer KPET ölçümlerinin yanı sıra yaşam kalitesi skoru da iki grupta eşit oranda artmıştır (88). Bizim çalışmamızda KPET ölçüm değerleri ve yaşam kalitesi açısından bu çalışmayla uyumlu olarak YYAE ve OYDE gruplarında her iki grupta da tedavi sonrasında iyileşme gözlendi. Ancak iki tedavi protokolü arasında etki açısından fark saptanmadı. Muhtemelen bunun nedeni YYAE ve OYDE egzersizlerinin kardiyopulmoner sistem, kas metabolizması ve hücresel düzeyde miyokinler üzerinde benzer etkiye sahip olmasıdır. VO_2 maksimum açısından Donelli ve arkadaşlarının saptadığı YYAE üstünlüğünün sebebi daha uzun takip süresi olabilir.

Mueller ve ark tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise YYAE ve OYDE gruplara randomize olarak atanan HfpEF'li 180 kalp yetmezliği hastası VO_2 maksimum açısından karşılaştırılmıştır. İki grup arasında 3 ayda VO_2 maksimum değişiminde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. 12 aylık takip sonrası natriüretik peptidler ve diyastolik fonksiyon açısından anlamlı değişim saptanmamıştır (89). Çalışmamız YYAE ve OYDE grupları arasında VO_2 maksimum değişiminde fark olmaması açısından bu çalışmayı desteklemektedir. Her iki egzersiz modalitesi de VO_2

maksimum değerlerinde artışa neden olurken iki grup arasında anlamlı fark yoktu. VO_2 maksimum değerlerinde artış, artan fonksiyonel kapasite ile ilişkilidir.

Keteyian ve arkadaşları tarafından yapılan YYAE antrenmanın KR ortamına uygunluğunun ve maksimum oksijen tüketimine etkisinin test edildiği çalışmada hastalar YYAE (n=15) ve OYDE (n=13) çalışma gruplarına randomize edilmiştir. Çalışma grupları maksimum egzersiz kapasitesi (VO_2maksimum) ve submaksimal endurans (AT) açısından değerlendirilmiş olup YYAE'nın üstünlüğü saptanmıştır(90)Çalışmamızda bu çalışmanın aksine YYAE ve OYDE grupları arası VO_2 maksimum ve AT değerleri farkında anlamlı fark saptamadık. Bu farklılığın sebebi Keteyian ve arkadaşlarının çalışmasında çalışmamızdan farklı olarak treadmill kullanılmış olması olabilir. Diğer KPET parametrelerinde ise çalışmamız ile uyumlu olarak iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (90) Yüksek yoğunluklu egzersizde treadmill sonuçları bisikletten farklı olabilir (91).Bisiklette hasta çevirme hızını değiştiriyor olabilir. Bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sağlıklı bireylerde 20 ve 30 dakikalık YYAE egzersizin öncesinde, bitiminde ve 30 dakika sonrasında yapılan BDNF ölçümlerinde 20 dakikalık YYAE egzersizinin serum BDNF düzeylerini yükseltici etkisinin 30 dakikalık tedavi uygulanan gruptan daha iyi olduğu saptanmıştır (92). Bu çalışmada BDNF'nin anlık yükselmeleri ortaya konmuştur. Bizim çalışmamızda egzersiz seansı ile kan örneği alınması arasında ilişki yoktu. Bizim çalışmamız bu çalışmadan farklı olarak egzersizin kısa süreli etkisini yansıtmamaktadır.

30 orta yaşlı sedanter, yüksek kilolu erkek hastanın dahil edildiği BDNF düzeylerini araştıran bir çalışmada hastalar OYDE (n=12), YYAE (n=13) olarak randomize edilmiştir. Toplam 8 hafta, haftada 3 gün tedavi alan hastalar tedavi dönemi öncesi ve sonrası bilişsel fonksiyon ve serum BDNF düzeyleri açısından değerlendirilmiştir. Her iki grupta da BDNF düzeylerinde belirgin artış gözlenmiştir. İki grup arasında ise belirgin fark saptanmamıştır (93). Bizim çalışmamızda da BDNF ölçüm değerleri arasında iki grup arasında belirgin fark yoktu.

Fiziksel egzersizin ve diyet takviyelerinin miyostatin mRNA ekspresyonundaki etkilerini farklı klinik popülasyonlarda araştıran bir çalışmaya göre egzersizin serum miyostatin düzeyi üzerindeki etkisinin artma, azalma veya değişikliğe yol açmama olarak sonuçlanabileceği ortaya konmuştur. Aynı çalışmada tetraplejik hastalar ve vücut geliştiriciler kıyaslandığında toplam miyostatin seviyeleri arasında fark gözlenmemiştir (94)Çalışmamızda her iki egzersiz grubunda da miyostatin seviyelerinin tedavi öncesi ve sonrası fark göstermemesi sonucu bu çalışmayla uyumludur. Muhtemelen egzersizin miyostatin gen ekspresyonu üzerindeki etkisi tekdüze değildir. Bizim çalışmamızda mRNA ekspresyonu düzeylerine bakılmamıştır. Ancak YYAE grubunda serum miyostatin düzeylerinde istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da azalma tespit edilmiştir. Çalışma süremizin 6 hafta olması miyostatin düzeylerindeki değişim için yeterli olmamış olabilir.

KPET testi verilerimizin klinik parametrelerle ilişkisini değerlendirmek üzerere korelasyon analizleri yapıldı. O_2 pulse atım hacmi ile arteriyovenöz oksijen farkı çarpımına eşittir. Kalp yetmezliğinde O_2 pulse değerleri atım hacmi azaldığından düşük olabilmektedir (46). Çalışmamızda tedavi öncesi parametrelerin kesitsel korelasyon analizinde O_2 pulse ve el kavrama arasında pozitif korelasyon saptandı. El kavrama ölçümünün O_2 pulse ile olan korelasyonu periferik kas kondisyonu ile ilişkili olabilir. Literatürde artan yüke rağmen düşük ve değişmeyen O2 pulse değerlerinin azalmış atım hacmine bağlı olabileceği ve/veya iskelet kasındaki oksijen ekstraksiyonunun azalmasına işaret edilebileceği bildirilmiştir (95). Kalp yetmezliğinde aım hacmi düşük olduğundan O2 pulse değerinin arttırılmasının en önemli yolu kardiyak rehabilitasyon ile aerobik kapasite artışıdır.

$PETCO_2$ her soluk verme sonundaki karbondioksit parsiyel basıncıdır. İstirahatteki değerleri VT'ye yaklaştıkça 3-8 mmHg artar, maksimum efora ulaştıkça istirahat değerinin biraz üzerinde kalacak şekilde azalır. Alveoler parsiyel karbondioksit basıncını yansıtır. Yüksek PETCO2 ventilasyonun yetersizliğini gösterir (50). KY'de istirahat ölçümlerinde $PETCO_2$ 33'ün altındadır.AT noktasında 3 mm Hg'den az artar.Pik egzersizde ise düşer (95).Tedavi sonrası değerlerde PETCO2 ile miyostatin arasında negatif korelasyon olmasının sebebi mevcut literatür bilgileriyle açıklanamamaktadır. Bu konuda daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tedavi sonrası parametrelerinde miyostatin düzeyleri ile maksimum ulaşılan yük arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamakla beraber negatif yönlü korelasyon mevcuttu. Bu bulgumuz literatürde bildirildiği gibi miyostatinin iskelet kasının negatif regülatörü oluşu, kalp yetmezliği hastalarında iskelet kası hipotrofisi ve azalmış egzersiz toleransı ile ilişkisi ile açıklanabilir (8).

Ayrıca korelasyon analizlerinde miyostatin düzeyleri ile kalp hızı arasında negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Miyostatin kardiyak miyositler ve iskelet kasından salınmaktadır. Kalp yetmezliğindeki sık görülen bulgularda bir tanesi düşük kalp hızıdır. Bu konuda ileri araştırmalar yapılabilir.

Tedavi sonrası RER ile STAR arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.RER değeri egzersizde yeterli çabanın gösterildiğinin göstergesidir. Testte tam yorulma olduğuna >1,10 değeri işaret eder (47). Kalp yetmezliğinde her zaman RER >1,10 değerine ulaşılamaz. Bu nedenle STAR ile RER arası pozitif korelasyon olması kas rezervi daha iyi olan kalp yetmezlikli hastaların yorulma anına kadar KPET'i sürdürebileceğine işaret edebilir.

Çalışmamızın Üstün Yönleri

Literatürde kalp yetmezliğinde miyokinlerin rolü güncel bir araştırma konusu olmakla birlikte kardiyak rehabilitasyon ile miyostatin ve BDNF ilişkisini araştıran bir çalışma yoktur. Kalp yetmezliği hastalarında miyokin düzeylerindeki değişimin hastalığın erken evresinde bile iskelet kaslarındaki metabolik veya hormonal düzensizliklerden sorumlu olduğu bildirilmekte ve hastalığın tedavisi için bu moleküllerin olası rolü araştırılmaktadır (7)Kardiyak rehabilitasyon KY hastalarında mortalite ve morbidite üzerine etkinliği kanıtlanmış tedavi yöntemidir (96). YYAE ve OYDE eğitimleri kardiyak rehabilitasyonda araştırılan konular arasındadır. Kalp yetmezlikli hastalarda YYAE'nin seans sırasında istenmeyen olaylar ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda YYAE protokolünün istenmeyen etkilerinin görülmemesi için ilk 4 seansın OYDE ile başlanarak toleransa göre YYAE programına

geçilmesinin güvenli olduğu gösterilmiş oldu. Çalışmamızın prospektif gözlemsel bir çalışma olması, son durum ölçütlerinin KPET gibi objektif ölçüm yöntemleri ile gerçekleştirilmiş olması, daha önce araştırılmamış olan miyokinlerin egzersize cevabının aranması ve bunların sarkopeni, fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi ile olan ilişkisinin araştırılması çalışmamızın değerli yönlerini oluşturmaktadır.

Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Örneklem boyutunun küçük olması, hastaların programa düzenli devam etmemesi nedeniyle yaşanan hasta kayıplarıdır.

6. SONUÇ

Kalp yetmezlikli hastalarda kardiyak rehabilitasyonda uygulanan YYAE ve OYDE eğitimi protokollerinin her ikisi de maksimum oksijen tüketimi, fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi skorları, ultrasonografik uyluk kas kalınlık ölçümü, el kavrama kuvveti skorları üzerinde olumlu etkilidir; ancak bu protokollerin her ikisinin de BDNF ve miyostatin düzeyleri üzerine etkisi gözlenmemiştir.

Kalp yetmezlikli hastalarda kardiyak rehabilitasyonda OYDE ve YYAE tedavi protokollerinin tercih edilmesi tedavi sonuçları karşılaştırıldığında KPET parametreleri, fonksiyonel kapasite, yaşam kalitesi skorları, ultrasonografik uyluk kas kalınlık ölçümü, el kavrama kuvveti skorları, serum miyokin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark oluşturmamaktadır.

İki tedavi programınnn tedavi öncesi ve sonrası son durum ölçütlerindeki değişim miktarı bakımından incelendiğinde her iki egzersiz protokolünün oluşturduğu olumlu değişim miktarı istatistiksel olarak farklı değildir. Ancak dispne üzerine OYDE eğitiminin YYAE eğitimine göre daha üstün olduğu saptanmıştır.

Sonuç olarak kalp yetmezliğinde OYDE veya YYAE protokolleri arasında fark yoktur. Her iki protokol de yararlıdır ve tercih edilebilir. Egzersiz programlarının serum miyostatin ve BDNF düzeyleri üzerine saptanabilir düzeyde etkisi olmadığı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. Eur J Heart Fail. 2020 Aug;22(8):1342–56.
2. Springer J, Springer J, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. ESC Heart Fail. 2017 Nov 20;4(4):492–8.
3. Beckwée D, Delaere A, Aelbrecht S, Baert V, Beaudart C, Bruyere O, et al. Exercise Interventions for the Prevention and Treatment of Sarcopenia. A Systematic Umbrella Review. J Nutr Health Aging. 2019 Jun 25;23(6):494–502.
4. Harada H, Kai H, Niiyama H, Nishiyama Y, Katoh A, Yoshida N, et al. Effectiveness of cardiac rehabilitation for prevention and treatment of sarcopenia in patients with cardiovascular disease - a retrospective cross-sectional analysis. J Nutr Health Aging. 2017 Apr 26;21(4):449–56.
5. Bozkurt B, Fonarow GC, Goldberg LR, Guglin M, Josephson RA, Forman DE, et al. Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure: JACC Expert Panel. J Am Coll Cardiol. 2021 Mar 23;77(11):1454–69.
6. Donelli da Silveira A, Beust de Lima J, da Silva Piardi D, dos Santos Macedo D, Zanini M, Nery R, et al. High-intensity interval training is effective and superior to moderate continuous training in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. Eur J Prev Cardiol. 2020 Nov 21;27(16):1733–43.
7. Takada S, Sabe H, Kinugawa S. Abnormalities of Skeletal Muscle, Adipocyte Tissue, and Lipid Metabolism in Heart Failure: Practical Therapeutic Targets. Front Cardiovasc Med. 2020 May 12;7.
8. Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, Blaauw B, Sandri M. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. FEBS J. 2013 Sep 17;280(17):4294–314.
9. Figueiredo C, Antunes BM, Giacon TR, Vanderlei LCM, Campos EZ, Peres FP, et al. Influence of Acute and Chronic High-Intensity Intermittent Aerobic Plus Strength Exercise on BDNF, Lipid and Autonomic Parameters. J Sports Sci Med. 2019 Jun;18(2):359–68.
10. Manni L, Nikolova V, Vyagova D, Chaldakov GN, Aloe L. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. Int J Cardiol. 2005 Jun;102(1):169–71.
11. Berezin AE, Berezin AA, Lichtenauer M. Myokines and Heart Failure: Challenging Role in Adverse Cardiac Remodeling, Myopathy, and Clinical Outcomes. Dis Markers. 2021 Jan 13;2021:1–17.

12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129–200.

13. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. Eur J Heart Fail. 2021 Mar;23(3):352–80.

14. Wiener CFABEKDHSLDJJLJBC. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. Vol. 4. McGraw Hill Professional; 2012. 1443 p.

15. Degertekin M, Erol C, Ergene O, Tokgozoglu L, Aksoy M, Erol MK, et al. Heart fAilure Prevalence and Predictors in TurkeY (HAPPY) Çalışması. Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi-Archives of the Turkish Society of Cardiology. 2012;40(4):298–308.

16. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. Circulation. 2009 Apr 14;119(14):1977–2016.

17. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett JC, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Heart Failure Stages. Circulation. 2007 Mar 27;115(12):1563–70.

18. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 2022 May;79(17):e263–421.

19. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. Journal of Laboratory and Clinical Medicine. 2001 Apr;137(4):231–43.

20. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing. 2010 Jul 1;39(4):412–23.

21. Reiss J, Iglseder B, Alzner R, Mayr-Pirker B, Pirich C, Kässmann H, et al. Consequences of applying the new EWGSOP2 guideline instead of the former EWGSOP guideline for sarcopenia case finding in older patients. Age Ageing. 2019 Sep 1;48(5):719–24.

22. Romanick M, Thompson L V., Brown-Borg HM. Murine models of atrophy, cachexia, and sarcopenia in skeletal muscle. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease. 2013 Sep;1832(9):1410–20.

23. Ziaaldini MM, Marzetti E, Picca A, Murlasits Z. Biochemical Pathways of Sarcopenia and Their Modulation by Physical Exercise: A Narrative Review. Front Med (Lausanne). 2017 Oct 4;4.

24. Sartiani L. Pharmacological perspectives in sarcopenia: a potential role for renin-angiotensin system blockers? Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism. 2015;

25. Powers SK, Morton AB, Hyatt H, Hinkley MJ. The Renin-Angiotensin System and Skeletal Muscle. Exerc Sport Sci Rev. 2018 Oct;46(4):205–14.

26. Jørgensen JOL, Rubeck KZ, Nielsen TS, Clasen BFF, Vendelboe M, Hafstrøm TK, et al. Effects of GH in human muscle and fat. Pediatric Nephrology. 2010 Apr 10;25(4):705–9.

27. Shin MJ, Jeon YK, Kim IJ. Testosterone and Sarcopenia. World J Mens Health. 2018;36(3):192.

28. Kara M, Kaymak B, Frontera W, Ata AM, Ricci V, Ekiz T, et al. Diagnosing sarcopenia: Functional perspectives and a new algorithm from the ISarcoPRM. J Rehabil Med. 2021 Jun 21;53(6):jrm00209.

29. Upadhya B, Pisani B, Kitzman DW. Evolution of a Geriatric Syndrome: Pathophysiology and Treatment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. J Am Geriatr Soc. 2017 Nov 10;65(11):2431–40.

30. Kitzman DW, Haykowsky MJ, Tomczak CR. Making the Case for Skeletal Muscle Myopathy and Its Contribution to Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circ Heart Fail. 2017 Jul;10(7).

31. Sumukadas D. Optimal management of sarcopenia. Clin Interv Aging. 2010 Aug;217.

32. Chandrashekhar Iyer L, Vaishali K, Babu AS. Prevalence of sarcopenia in heart failure: A systematic review. Indian Heart J. 2023;75(1):36–42.

33. http://oig.hhs.gov..

34. Whiteson JH. Cardiac Rehabilitation.. In: Physical Medicine and Rehabilitation. 3 th.. Philadelphia: Elsevier; 2007. p. 709–73.

35. Achttien RJ, Staal JB, van der Voort S, Kemps HMC, Koers H, Jongert MWA, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: a practice guideline. Netherlands Heart Journal. 2013 Oct 23;21(10):429–38.

36. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, Belardinelli R, Chaitman BR, Duscha BD, et al. Exercise and Heart Failure. Circulation. 2003 Mar 4;107(8):1210–25.

37. Karapolat HDB. Kardiyak rehabilitasyonda egzersiz. Anatolian Journal of Cardiology. 2008;8:51–7.

38. American College of Sports Medicine. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. Lippincott williams & wilkins; 2013.

39. Li Y, He W, Jiang J, Zhang J, Ding M, Li G, et al. Non-Pharmacological Interventions in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2023 Jul 25;

40. Fu TC, Huang SC, Hsu CC, Wang CH, Wang JS. Cardiac Rehabilitation in Patients with Heart Failure. Acta Cardiol Sin. 2014 Sep;30(5):353–9.

41. Gibbons RJ, Balady GJ, Timothy Bricker J, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. J Am Coll Cardiol. 2002 Oct;40(8):1531–40.

42. Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. Postgrad Med J. 2007 Nov 1;83(985):675–82.

43. Myers J. Information from ventilatory gas exchange data.. In: Essentials of Cardiopulmonary Exercise Testing. Illinois: Human Kinetics; 1996. p. 83–108.

44. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, Semigran MJ, Uber PA, Baran DA, et al. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. J Heart Lung Transplant. 2016 Jan;35(1):1–23.

45. Reindl I, Wernecke KD, Opitz C, Wensel R, König D, Dengler T, et al. Impaired ventilatory efficiency in chronic heart failure: Possible role of pulmonary vasoconstriction. Am Heart J. 1998 Nov;136(5):778–85.

46. Lavie CJ, Milani R V, Mehra MR. Peak exercise oxygen pulse and prognosis in chronic heart failure. Am J Cardiol. 2004 Mar 1;93(5):588–93.

47. Gül GÜRSEL. Egzersiz testleri: klinik tanıdaki yeri ve hasta takibindeki önemi. Solunum 2. 2000;175–92..

48. Sonel Tur B, Kurtaiş Aytür Y, Demirsoy NÜ, Köseoğlu BF. Kardiyopulmoner Rehabilitasyonda Egzersiz Testleri. İzmir/Türkiye: US AKADEMİ; 2022.

49. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Jan 15;167(2):211–77.

50. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2010 Jul 13;122(2):191–225.

51. Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ, et al. Assessment of Functional Capacity in Clinical and Research Settings. Circulation. 2007 Jul 17;116(3):329–43.

52. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, et al. Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention of Coronary Heart Disease. Circulation. 2005 Jan 25;111(3):369–76.

53. McElroy PA, Janicki JS, Weber KT. Cardiopulmonary exercise testing in congestive heart failure. Am J Cardiol. 1988 Jul 11;62(2):35A-40A.

54. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020

update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2021 May 14;28(5):460–95.

55. Quindry JC, Franklin BA, Chapman M, Humphrey R, Mathis S. Benefits and Risks of High-Intensity Interval Training in Patients With Coronary Artery Disease. Am J Cardiol. 2019 Apr;123(8):1370–7.

56. Thompson PD, Franklin BA, Balady GJ, Blair SN, Corrado D, Estes NAM, et al. Exercise and Acute Cardiovascular Events. Circulation. 2007 May;115(17):2358–68.

57. Wewege MA, Ahn D, Yu J, Liou K, Keech A. High-Intensity Interval Training for Patients With Cardiovascular Disease—Is It Safe? A Systematic Review. J Am Heart Assoc. 2018 Nov 6;7(21).

58. Mittleman MA, Maclure M, Tofler GH, Sherwood JB, Goldberg RJ, Muller JE. Triggering of Acute Myocardial Infarction by Heavy Physical Exertion -- Protection against Triggering by Regular Exertion. New England Journal of Medicine. 1993 Dec 2;329(23):1677–83.

59. Taylor JL, Bonikowske AR, Olson TP. Optimizing Outcomes in Cardiac Rehabilitation: The Importance of Exercise Intensity. Front Cardiovasc Med. 2021 Sep 3;8.

60. Mytinger M, Nelson RK, Zuhl M. Exercise Prescription Guidelines for Cardiovascular Disease Patients in the Absence of a Baseline Stress Test. J Cardiovasc Dev Dis. 2020 Apr 27;7(2):15.

61. Lyu J xiu, Guo D dan, Song Y chen, Zhang M ru, Ge F qin, Zhao J, et al. Circulating Myokines as Novel Biomarkers for Cardiovascular Diseases. Rev Cardiovasc Med. 2024 Feb 5;25(2):56.

62. Sato R, Vatic M, da Fonseca GWP, von Haehling S. Sarcopenia and Frailty in Heart Failure: Is There a Biomarker Signature? Curr Heart Fail Rep. 2022 Dec;19(6):400–11.

63. Chen P, Liu Z, Luo Y, Chen L, Li S, Pan Y, et al. Predictive value of serum myostatin for the severity and clinical outcome of heart failure. Eur J Intern Med. 2019 Jun;64:33–40.

64. Binder DK, Scharfman HE. Mini Review. Growth Factors. 2004 Jan 11;22(3):123–31.

65. Sonal A, Raghavan V. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) and suicidal behavior: A review of studies from Asian countries. Asian J Psychiatr. 2018 Mar;33:128–32.

66. Fukumoto M, Takeuchi T, Koubayashi E, Harada S, Ota K, Kojima Y, et al. Induction of brain-derived neurotrophic factor in enteric glial cells stimulated by interleukin-1β via a c-Jun N-terminal kinase pathway. J Clin Biochem Nutr. 2020 Mar 1;66(2):103–9.

67. McKay BR, Nederveen JP, Fortino SA, Snijders T, Joanisse S, Kumbhare DA, et al. Brain-derived neurotrophic factor is associated with human muscle satellite cell differentiation in response to muscle-damaging exercise. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. 2020 Jun;45(6):581–90.

68. Figueiredo C, Antunes BM, Giacon TR, Vanderlei LCM, Campos EZ, Peres FP, et al. Influence of Acute and Chronic High-Intensity Intermittent Aerobic Plus Strength Exercise on BDNF, Lipid and Autonomic Parameters. J Sports Sci Med. 2019 Jun;18(2):359–68.

69. Sagud M, Jaksic N, Vuksan-Cusa B, Loncar M, Loncar I, Mihaljevic Peles A, et al. CARDIOVASCULAR DISEASE RISK FACTORS IN PATIENTS WITH POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER (PTSD): A NARRATIVE REVIEW. Psychiatr Danub. 2017 Nov 30;29(4):421–30.

70. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults. Circulation. 2010 Jul 13;122(2):191–225.

71. FLETCHER CM. The clinical diagnosis of pulmonary emphysema; an experimental study. Proc R Soc Med. 1952 Sep;45(9):577–84.

72. Holman WJ, DD. Medical Research Coincil Committee On Research İnto Bronchitis. In: Holman WJ, Dawlish D, editors. Instructions For Use Of The Questionnaire On Respiratory Symptoms. London; 1966.

73. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999 Jul 1;54(7):581–6.

74. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc. 1982;14(5):377–81.

75. Burdon JG, Juniper EF, Killian KJ, Hargreave FE, Campbell EJ. The perception of breathlessness in asthma. Am Rev Respir Dis. 1982 Nov;126(5):825–8.

76. ATS Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jul 1;166(1):111–7.

77. ATS Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jul 1;166(1):111–7.

78. Kocak M. The Association between Vitamin D Levels and Handgrip Strength in Elderly Men. Acta Endocrinologica (Bucharest). 2020;16(2):263–6.

79. Bohannon RW. Measurement of Sit-to-Stand Among Older Adults. Top Geriatr Rehabil. 2012 Jan;28(1):11–6.

80. Kara M, Kaymak B, Ata AM, Özkal Ö, Kara Ö, Baki A, et al. STAR—Sonographic Thigh Adjustment Ratio. Am J Phys Med Rehabil. 2020 Oct;99(10):902–8.

81. Ware JE, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. Med Care. 1995 Apr;33(4 Suppl):AS264-79.

82. Kocyigit H. Kisa Form-36 (KF-36)'nm Turkce versiyonunun guvenilirligi ve gecerliligi. İlaç ve Tedavi Derg. 1999;12:102–6.

83. Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği Türkçe Formunun Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışması.. Turkish Journal of Psychiatry. 1997 Jan;280–7.

84. Riveland E, Valborgland T, Ushakova A, Skadberg Ø, Karlsen T, Hole T, et al. Exercise training and high-sensitivity cardiac troponin-I in patients with heart failure with reduced ejection fraction. ESC Heart Fail. 2024 Apr 24;11(2):1121–32.

85. Shen Y, Shi Q, Nong K, Li S, Yue J, Huang J, et al. Exercise for sarcopenia in older people: A systematic review and network meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2023 Jun 14;14(3):1199–211.

86. Zhu Y, Zhou X, Zhu A, Xiong S, Xie J, Bai Z. Advances in exercise to alleviate sarcopenia in older adults by improving mitochondrial dysfunction. Front Physiol. 2023;14:1196426.

87. Reed JL, Terada T, Cotie LM, Tulloch HE, Leenen FH, Mistura M, et al. The effects of high-intensity interval training, Nordic walking and moderate-to-vigorous intensity continuous training on functional capacity, depression and quality of life in patients with coronary artery disease enrolled in cardiac rehabilitation: A randomized controlled trial (CRX study). Prog Cardiovasc Dis. 2022 Jan;70:73–83.

88. Donelli da Silveira A, Beust de Lima J, da Silva Piardi D, Dos Santos Macedo D, Zanini M, Nery R, et al. High-intensity interval training is effective and superior to moderate continuous training in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. Eur J Prev Cardiol. 2020 Nov;27(16):1733–43.

89. Mueller S, Winzer EB, Duvinage A, Gevaert AB, Edelmann F, Haller B, et al. Effect of High-Intensity Interval Training, Moderate Continuous Training, or Guideline-Based Physical Activity Advice on Peak Oxygen Consumption in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JAMA. 2021 Feb 9;325(6):542.

90. Keteyian SJ, Hibner BA, Bronsteen K, Kerrigan D, Aldred HA, Reasons LM, et al. Greater Improvement in Cardiorespiratory Fitness Using Higher-Intensity Interval Training in the Standard Cardiac Rehabilitation Setting. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2014 Mar;34(2):98–105.

91. Mazaheri R, Sadeghian M, Nazarieh M, Niederseer D, Schmied C. Performance of Heart Failure Patients with Severely Reduced Ejection Fraction during Cardiopulmonary Exercise Testing on Treadmill and Cycle Ergometer; Similarities and Differences. Int J Environ Res Public Health. 2021 Dec 8;18(24):12958.

92. Li Q, Zhang L, Zhang Z, Wang Y, Zuo C, Bo S. A Shorter-Bout of HIIT Is More Effective to Promote Serum BDNF and VEGF-A Levels and Improve Cognitive Function in Healthy Young Men. Front Physiol. 2022 Jun 29;13.

93. de Lima NS, De Sousa RAL, Amorim FT, Gripp F, Diniz E Magalhães CO, Henrique Pinto S, et al. Moderate-intensity continuous training and high-intensity interval training improve cognition, and BDNF levels of middle-aged overweight men. Metab Brain Dis. 2022 Feb;37(2):463–71.

94. Santos HO, Cerqueira HS, Tinsley GM. The Effects of Dietary Supplements, Nutraceutical Agents, and Physical Exercise on Myostatin Levels: Hope or Hype? Metabolites. 2022 Nov 20;12(11):1146.

95. Triantafyllidi H, Birmpa D, Benas D, Trivilou P, Fambri A, Iliodromitis EK. Cardiopulmonary Exercise Testing: The ABC for the Clinical Cardiologist. Cardiology. 2022;147(1):62–71.

96. Anderson L, Taylor RS. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews. In: Taylor RS, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.

8. ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı	: Melis Sönmez
Doğum Yeri ve Tarihi	
Uyruğu	
Medeni Durumu	
E-posta adresi	:
Telefonu	:
Yabancı Dili	: İngilizce

II-Eğitimi

2013-2019 Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

2008-2013 Özel Şahinkaya Eğitim Koleji

2006-2007 Özel Mavi Dünya Okulları

2001-2005 Dörtçelik İlköğretim Okulu

III-Ünvanları

Doktor

IV-Mesleki Deneyimi

2020-halen Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Hastanesi, Asistan hekim

V-Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Derneği

VI-Bilimsel İlgi Alanları

Kardiyak Rehabilitasyon

Nörolojik Rehabilitasyon

VII-Bilimsel Etkinlikleri

IV. FTR Kurs Günleri Kongresi, 2023

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Hastanesi Asistan Hekim Sempozyumu, 2024

Miyosfasiyal Ağrı Sendromuna Fasyal Perspektif ve İnterfasyal Enjeksiyonlar Eğitimi, 2024

9. EKLER

EK 1: mMRC DİSPNE SKALASI

mMRC DİSPNE SKALASI

mMRC Evre 0	Sadece ağır egzersiz sırasında nefesim daralıyor
mMRC Evre 1	Sadece düz yolda hızlı yürüdüğümde ya da hafif yokuş çıkarken nefesim daralıyor
mMRC Evre 2	Nefes darlığım nedeniyle düz yolda kendi yaşıtlarıma göre daha yavaş yürümek ya da ara ara durup dinlenmek zorunda kalıyorum
mMRC Evre 3	Düz yolda 100 m ya da birkaç dakika yürüdükten sonra nefesim daralıyor ve duruyorum
mMRC Evre 4	Nefes darlığım yüzünden evden çıkamıyorum veya giyinip soyunurken nefes darlığım oluyor

EK 2: MODİFİYE BORG SKALASI

MODİFİYE BORG SKALASI

0	Yok
0.5	Zorlukla fark edilebilir düzeyde
1	Çok hafif
2	Hafif
3	Orta
4	Biraz ciddi
5	Ciddi
6	5 ile 7 arası
7	Çok ciddi
8	7 ile 9 arası
9	Çok çok ciddi
10	En şiddetli

EK 3: SF-36 (SHORT FORM 36)

SF-36 (Short Form 36)

Adınız Soyadınız: _____

Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacındadır. Herhangi bir sorunun yanıtı hakkında emin değilseniz bile size en uygun yanıtı verin. Ayrıca 10 uncu sorudan sonraki boşluğa yorumlarınızı yazabilirsiniz.

1- Genel sağlık durumunuz hakkında aşağıdaki tanımlardan hangisi doğrudur? Lütfen tek bir yanıt veriniz.

Mükemmel □

Çok iyi □

İyi □

Orta (fena değil) □

Kötü □

2- Bir yıl öncesi ile karşılaştırdığınızda genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesinden çok daha iyi □

Bir yıl öncesinden biraz iyi □

Hemen hemen aynı □

Bir yıl öncesinden biraz daha kötü □

Bir yıl öncesinden çok daha kötü □

3- Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

a) Zorlu aktiviteler; örneğin koşma, ağır eşyaları kaldırma, zor sporlara katılma vb	Evet, çok kısıtlı	Evet, biraz kısıtlı	Hayır, hiç kısıtlı değil
b) Orta derecede aktiviteler; örneğin bir masayı kaldırma, elektrikli süpürgeyi itme, hafif sporlara katılma vb	☐	☐	☐
c)Ağır kaldırma ve yük taşıma	☐	☐	☐
d)Çok sayıda merdiven basamağını çıkma	☐	☐	☐
e) Tek bir merdiven basamağını çıkma	☐	☐	☐
f) Öne eğime, çömelme veya diz çökme	☐	☐	☐
g) İki kilometreden çok yürüme	☐	☐	☐
h) Bir kilometre yürüme	☐	☐	☐
i)100 metre yürüme	☐	☐	☐
j) Kendi başına banyo yapma ve giyinme	☐	☐	☐

4- Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.

	Evet	Hayır
a) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	☐	☐
b) Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	☐	☐
c)Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	☐	☐
d)Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (Aşırı efor gösterdiniz mi?)	☐	☐

5- Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında duygusal sorunlar nedeniyle (depresyon veya sıkıntı gibi nedenlerle) aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı?

Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.

	Evet	Hayır
a) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	□	□
b) Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	□	□
c)Çalışma veya diğer aktivitelerinizi her zamanki gibi dikkatlice yapabildiniz mi?	□	□

6- Son 4 hafta içinde fizik sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sizin ailenizle, arkadaşlarınızla, komşularınızla olan sosyal ilişkilerinizi ne ölçüde etkiledi?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

Hiç etkilemedi □

Çok az □

Orta derecede □

Epeyce □

Çok fazla □

7- Son 4 hafta içinde ne kadar ağrınız oldu?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

Hiç olmadı □

Çok az □

Az □

Orta derecede □

Çok □

Pek çok □

8- Son 4 hafta içinde ağrınız sizin normal çalışmanızı ne kadar etkiledi (hem ev dışında, hem de ev işi olarak)?

Lütfen tek bir yanıt veriniz.

Hiç etkilemedi □

Biraz etkiledi □

Orta derecede etkiledi □

Epey etkiledi □

Çok etkiledi □

9- Aşağıdaki cümlelerin sizin için ne kadar doğru veya yanlış olduğunu belirtiniz.

Her bir soruya tek bir yanıt veriniz.

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
a) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	□	□	□	□	□
b) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım	□	□	□	□	□
c)Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum	□	□	□	□	□
d)Sağlığım mükemmel	□	□	□	□	□

10- Aşağıdaki sorular duygularınızı ve son bir ay içinde nasıl olduğunuzu anlamak için düzenlenmiştir. Her bir soru için lütfen size en uygun tek bir yanıtı işaretleyin.

	Sürekli	Çoğu Zaman	Epey Zaman	Bazen	Ara Sıra	Hiçbir Zaman
a) Kendinizi yaşam dolu olarak mı hissediyorsunuz?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
b) Çok sinirli biri mi oldunuz?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
c)Kendinizi lağım çukuruna düşmüş gibi hissettiğiniz ve hiçbir şeyin moralinizi düzeltemeyeceğini düşündüğünüz oldu mu?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
d)Kendinizi sakin ve barışçı hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
e) Çok enerjik oldunuz mu?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
f) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
g) Kendinizi yıpranmış hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
h) Mutlu bir insan oldunuz mu?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
i)Yorgunluk hissettiniz mi?	☐	☐	☐	☐	☐	☐
j) Sağlığınız sosyal aktivitelerinizi sınırladı mı? (Arkadaşları veya yakın akrabaları ziyaret etmek gibi)	☐	☐	☐	☐	☐	☐

Yorum:

EK 4: HAD ÖLÇEĞİ

Hasta Adı Soyadı Tarih

Bu anket sizi daha iyi anlamamıza yardımcı olacak. Her maddeyi okuyun ve son birkaç gününüzü göz önünde bulundurarak nasıl hissettiğinizi en iyi ifade eden yanıtın yanındaki kutuyu işaretleyin. Yanıtınız için çok düşünmeyin, aklınıza ilk gelen yanıt en doğrusu olacaktır.

1. Kendimi gergin "patlayacak gibi" hissediyorum.

☐ Çoğu zaman ☐ Birçok zaman

☐ Zaman zaman, bazen ☐ Hiçbir zaman

2. Eskiden zevk aldığım şeylerden hala zevk alıyorum.

☐ Aynı eskisi kadar

☐ Pek eskisi kadar değil

☐ Yalnızca biraz eskisi kadar

☐ Neredeyse hiç eskisi kadar değil

3. Sanki kötü bir şey olacakmış gibi bir korkuya kapılıyorum.

☐ Kesinlikle öyle ve oldukça da şiddetli ☐ Evet, ama çok da şiddetli değil

☐ Biraz, ama beni endişelendiriyor ☐ Hayır, hiç de öyle değil

4. Gülebiliyorum ve olayların komik tarafını görebiliyorum.

☐ Her zaman olduğu kadar

☐ Şimdi pek o kadar değil

☐ Şimdi kesinlikle okadar değil

☐ Artık hiç değil

5. Aklımdan endişe verici düşünceler geçiyor.

☐ Çoğu zaman ☐ Birçok zaman

☐ Zaman zaman, ama çok sık değil ☐ Yalnızca bazen

6. Kendimi neşeli hissediyorum.

☐ Hiçbir zaman

☐ Sık değil

☐ Bazen

☐ Çoğu zaman

7. Rahat rahat oturabiliyorum ve kendimi gevşek hissediyorum.

- ☐ Kesinlikle
- ☐ Genellikle
- ☐ Sık değil
- ☐ Hiçbir zaman

8. Kendimi sanki durgunlaşmış gibi hissediyorum.

- ☐ Hemen hemen her zaman
- ☐ Çok sık
- ☐ Bazen
- ☐ Hiçbir zaman

9. Sanki içim pır pır ediyormuş gibi bir tedirginliğe kapılıyorum.

- ☐ Hiçbir zaman
- ☐ Bazen
- ☐ Oldukça sık
- ☐ Çok sık

10. Dış görünüşüme ilgimi kaybettim.

- ☐ Kesinlikle
- ☐ Gerektiği kadar özen göstermiyorum
- ☐ Pek o kadar özen göstermeyebilirim
- ☐ Her zamanki kadar özen gösteriyorum

11. Kendimi sanki hep bir şey yapmak zorundaymışım gibi huzursuz hissediyorum.

- ☐ Gerçekten de çok fazla
- ☐ Oldukça fazla
- ☐ Çok fazla değil
- ☐ Hiç değil

12. Olacakları zevkle bekliyorum.

- ☐ Her zaman olduğu kadar
- ☐ Her zamankinden biraz daha az
- ☐ Her zamankinden kesinlikle daha az
- ☐ Hemen hemen hiç

13. Aniden panik duygusuna kapılıyorum.

- ☐ Gerçekten de çok sık
- ☐ Oldukça sık
- ☐ Çok sık değil
- ☐ Hiçbir zaman

14. İyi bir kitap, televizyon ya da radyo programından zevk alabiliyorum.

- ☐ Sıklıkla
- ☐ Bazen
- ☐ Pek sık değil
- ☐ Çok seyrek

EK 5: ETİK KURUL KARAR FORMU

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –**E2-24-7194** No'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği'nde yapılması planlanan Prof. Dr. Ebru ALEMDAROĞLU'nun sorumlu araştırıcısı olduğu "Kalp Yetmezlikli Hastalarda Orta Yoğunluklu Devamlı Egzersiz Eğitimi İle Yüksek Yoğunluklu İntervalli Egzersiz Eğitimini İçeren Kardiyak Rehabilitasyon Programının Sarkopeni ve Miyokinler Üzerine Etkisinin Araştırılması" konulu çalışma önemli değişiklik talebi ile incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

08/05/2024

Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 **(312) 552 66 00** Dahili:**721197--721198**

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kalp Yetmezlikli Hastalarda Orta Yoğunluklu Devamlı Egzersiz Eğitimi İle Yüksek Yoğunluklu İntervalli Egzersiz Eğitimini İçeren Kardiyak Rehabilitasyon Programının Sarkopeni ve Miyokinler Üzerine Etkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	**Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul**
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@sağlıkgov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ebru ALEMDAROĞLU			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	**Ankara Bilkent Şehir Hastanesi**			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz: **Prospektif Anket Çalışma** (Dr. Melis OYUR'un tezi)			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kalp Yetmezlikli Hastalarda Orta Yoğunluklu Devamlı Egzersiz Eğitimi İle Yüksek Yoğunluklu İntervalli Egzersiz Eğitimini İçeren Kardiyak Rehabilitasyon Programının Sarkopeni ve Miyokinler Üzerine Etkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☒	Hasta Sayısı Değişikliği Talebi

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:E2-24-7194** **Tarih: 08/05/2024**
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kalp Yetmezlikli Hastalarda Orta Yoğunluklu Devamlı Egzersiz Eğitimi İle Yüksek Yoğunluklu İntervalli Egzersiz Eğitimini İçeren Kardiyak Rehabilitasyon Programının Sarkopeni ve Miyokinler Üzerine Etkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☑	E ☑	H ☐	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☑	H ☐	
Prof . Dr. Mehmet Ali Nahit ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒	K ☐	E ☐	H ☑	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☑	E ☑	H ☐	
Prof. Dr. Bedia DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü.)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☑	E ☑	H ☐	
Prof. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☑	H ☐	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☑	E ☑	H ☐	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☑	E ☑	H ☐	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☑	E ☑	H ☐	
Mühendis Erhan BAYSAL	Biyomedikal Mühendis	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☑	E ☑	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza: