



**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETMEZLİĞİ
OLAN HASTALARDA SARKOPENİ PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. PINAR GÜVEN İLHAN**

**DANIŞMAN
PROF.DR. HAVANE ASUMAN KAFTAN TELLİOĞLU**

DENİZLİ- 2021



**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**DÜŞÜK EJEKSİYON FRAKSİYONLU KALP YETMEZLİĞİ
OLAN HASTALARDA SARKOPENİ PARAMETRELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. PINAR GÜVEN İLHAN**

**DANIŞMAN
PROF.DR. HAVANE ASUMAN KAFTAN TELLİOĞLU**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 03.03.2020 tarih ve 02/05 sayılı kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2021

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve manevi desteğini esirgemeyen, tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Havane Asuman KAFTAN TELLİOĞLU'na;

Uzmanlık eğitimimde ve tez çalışmamda sahip olduğu bilgi ve birikimini benimle paylaşan, görüşleriyle yönlendiren, desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. İsmail Doğu KILIÇ'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bana emek veren, bilgi ve tecrübelerini paylaşan her biri çok değerli hocalarım Prof. Dr. Dursun DURSUNOĞLU, Prof. Dr. Halil TANRIVERDİ, Prof. Dr. Yalın Tolga YAYLALI, Doç. Dr. Gökay NAR, Doç. Dr. Samet YILMAZ, Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Koray ADALI ve Dr. Öğr. Üyesi İpek BÜBER'e;

Tez projemde yer alarak destek veren hocalarım Doç. Dr. Rukiye NAR, Doç. Dr. Furkan UFUK ve Prof. Dr. Semin Melahat FENKÇİ'ye;

Tezim ile ilgili her konuda bütün samimiyetiyle yardım eden ve destek veren çalışma arkadaşım Dr. Cihan İlyas SEVGİCAN'a;

Asistanlık sürecinde birlikte yol aldığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Tez süresince yardımcı olan tüm hemşire, sekreter, personel ve tekniker arkadaşlara;

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan ve fedakârlık gösteren canım annem, babam ve kardeşlerime;

Hayatıma renk katan, güç ve mutluluk kaynağım biricik kızım İpek'e sonsuz teşekkürlerimle...

Dr. Pınar GÜVEN İLHAN

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
ÖZET.....	xii
İNGİLİZCE ÖZET	xiv
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. KALP YETMEZLİĞİ.....	4
2.1.1. Tanımı.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Kalp Yetmezliği Etiyolojisi.....	5
2.1.4. Kalp Yetmezliği Patofizyolojisi.....	6
2.1.5. Kalp Yetmezliği Sınıflandırması	7
2.1.6. Kalp Yetmezliği Belirti ve Bulguları.....	9
2.1.7. Kalp Yetmezliği Tanısında Kullanılan Tetkikler.....	10
2.2.SARKOPENİ	13
2.2.1. Tanımı.....	13
2.2.2. Epidemiyoloji.....	15
2.2.3. Sarkopeni Sınıflaması ve Evreleri.....	15
2.2.4. Sarkopeni Taraması	17

2.2.5. Sarkopeni Tanı Yöntemleri.....	18
<i>Kas Kütlesinin Değerlendirilmesi</i>	18
<i>Kas Gücünün Değerlendirilmesi</i>	20
<i>Fiziksel Performansın Değerlendirilmesi</i>	20
2.3. KALP YETMEZLİĞİ VE SARKOPENİ İLİŞKİSİ.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	41
6. SONUÇ.....	48
7. KAYNAKLAR.....	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

- ACC : Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti
ACE : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
AHA : Amerikan Kalp Birliği
ALT : Alanin Transaminaz
ASA : Asetil Salisilik Asit
ASE : American Society of Echocardiography
AST : Aspartat Transaminaz
BH : Büyüme Hormonu
BIA : Biyoimpedans Analizi
BNP : B Tipi Natriüretik Peptid
BT : Bilgisayarlı Tomografi
CRP : C-reaktif protein
DEF-KY : Düşük Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
DEXA : Dual Enerji X-ray Absorpsiyometrisi
DHEA : Dehidroepiandrosteron
DM : Diyabetes Mellitus
DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü
EF : Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG : Elektrokardiyografi
ESC : European Society of Cardiology
ESPEN : European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
EUGMS : European Geriatric Medicine Society
EWGSOP : European Working Group on Sarcopenia in Older People
FFM : Fat Free Mass (Yağsız Vücut Kütlesi)
HGB : Hemoglobin
HT : Hipertansiyon
GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı
IAGG-ER : International Association of Gerontology and Geriatrics European Region

IANA : International Academy Nutrition and Aging
IGF-1 : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IL-1 : İnterlökin 1
IL-6 : İnterlökin 6
KBH : Kronik Böbrek Hastalığı
KEF-KY : Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği
KKB : Kalsiyum Kanal Blokeri
KY : Kalp Yetmezliği
LDL-C : Low Density Lipoprotein Cholesterol
LVEF : Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
L2 : Lomber 2
L3 : Lomber 3
L4 : Lomber 4
M. : Musculus
MMP : Matriks Metalloproteinaz
MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme
NT-proBNP : N-terminal pro-B tipi Natriüretik Peptid
NYHA : New York Heart Association
OAD : Oral Antidiyabetik
PAAG : Arka-Ön Akciğer Grafisi
PET : Pozitron Emisyon Tomografisi
PND : Paroksizmal Noktürnal Dispne
PVO₂ : Pik Oksijen Tüketimi
RAAS : Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
ROS : Reaktif Oksijen Türleri
SI : Sinyal İntensite
SICA-HF : Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure
SMA : İskelet Kası Alanı
SMI : İskelet Kas İndeksi
SPPB : Kısa Fiziksel Performans Bataryası

SVH : Serebrovasküler Hastalık
TBW : Total Body Water
TGF- β : Transforming Growth Factor Beta
TIMP-1 : Tissue Inhibitors of Metalloproteinases
TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa
TTE : Transtorasik Ekokardiyografi
TUG : Zamanlı Kalk ve Git Testi (Timed Up-and-Go)
T2A : T2-Ağırlıklı
UPS : Ubikitin Proteazom Sistemi
VKİ : Vücut Kitle İndeksi
WBC : White Blood Cell
YOAK : Yeni Oral Antikoagülan

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No:		Sayfa No:
Şekil 1	Vaka bulmak, tanı koymak ve pratikte ciddiyeti ölçmek için EWGSOP2 algoritması	23
Şekil 2	Kronik kalp yetmezliğinde sarkopeni patogenezi	28
Şekil 3	MRG'de L3 seviyesi psoas kas alanı	31
Şekil 4	MRG'de L3 seviyesi paravertebral kas alanı	31
Şekil 5	MRG'de Psoas kası iç faz sinyali	32
Şekil 6	MRG'de Psoas kası dış faz sinyali	32

TABLolar DİZİNİ

Tablo No :		Sayfa No:
Tablo 1	Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti ve Amerikan Kalp Birliği Evrelemesi	8
Tablo 2	LVEF'ye göre kalp yetmezliği sınıflaması	8
Tablo 3	New York Kalp Cemiyeti işlevsel sınıflaması	9
Tablo 4	Kalp Yetersizliği Tanısı için Framingham Kriterleri	10
Tablo 5	2018 EWGSOP sarkopeni operasyonel tanımı	14
Tablo 6	Sarkopeni Sınıflaması	16
Tablo 7	Sarkopeni Risk Faktörleri	16
Tablo 8	SARC-F Anketi	17
Tablo 9	Klinik pratikte ve araştırmada sarkopeni vaka tespiti ve kas gücü, kas kütlesi ve fiziksel performans ölümü için araç seçimi	21
Tablo 10	EWGSOP2 sarkopeni eşik değerleri	21
Tablo 11	alışma popülasyonunun demografik ve klinik zellikleri	35
Tablo 12	Hasta ve kontrol grubunun SARC-F anketi, el kavrama kuvveti ve 400 m yürüme testi verilerinin değerlendirilmesi	36
Tablo 13	Hasta ve kontrol grubunun MRG verilerinin karşılaştırılması	37
Tablo 14	Hasta ve kontrol grubunun BIA verilerinin karşılaştırılması	37
Tablo 15	Hasta ve kontrol grubunun inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması	38
Tablo 16	Grupların sarkopeni evrelerine göre sınıflandırılması	40

ÖZET

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalarda sarkopeni parametrelerinin değerlendirilmesi

Dr. Pınar GÜVEN İLHAN

Kalp yetmezliği, gelişen tanı ve tedavi yöntemlerine karşın günümüzde hala mortalite ve morbiditede ciddi artışa neden olan aşılması zor klinik sendromdur. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016'da yayınladığı kalp yetmezliği kılavuzunda sarkopeniyi, kalp yetmezliğinin önemli bir ko-morbiditesi olarak kabul etmiştir. Sarkopeni son zamanlarda tıp camiasında giderek artan oranda dikkat çekmektedir. Kas kütlesi, kas gücü ve performansı için kullanılan ölçüm yöntemlerinin ve çalışma gruplarının farklılıklarından dolayı popülasyonlarda sarkopeni prevalansı değişmektedir. Biz çalışmamızda DEF-KY olgularında sarkopeni parametrelerini ve DEF-KY olan hastalarda sarkopeni tanısında yol gösterici olabilecek görüntüleme ve laboratuvar yöntemlerini araştırmayı amaçladık. Çalışma Nisan 2020 – Nisan 2021 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji kliniğine başvuran, ekokardiyografide modifiye Simpson metodu ile yapılan ölçümlerde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu \leq %35 olan 38 hasta ve kalp yetmezliği olmayan 29 sağlıklı birey ile gerçekleştirilmiştir. Hasta grubunun çalışmaya dahil olma ölçütleri; 60-80 yaş aralığı ve kalp yetmezliği tanısının en az 1 yıldır bulunmasıdır. Sağlıklı kontrol grubunun çalışmaya dahil olma ölçütleri; 60-80 yaş aralığı ve kalp yetmezliğinin bulunmamasıdır. Hasta ve kontrol grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri; nutrisyonel bozukluk, evre 4-5 KBH, miyopati, paralizi, kalıcı pacemaker varlığıdır. Hasta ve kontrol grubunda; SARC-F anketi ile sarkopeni taraması, dinamometre ile el kavrama kuvveti, 400 m yürüme testi ile fiziksel performans değerlendirmesi, BIA ile vücut analizi, MRG ile psoas ve paravertebral kas alanları, elisa yöntemi ile inflamatuvar parametreler değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre hasta grubu ile kontrol grubu arasında SARC-F anket puanı, el kavrama kuvveti, 400 m yürüme testi, kas alanları, CRP, IL-1, IL-6, Sistatin-C ve TNF- α değerleri istatistiksel olarak anlamlı fark göstermiştir. MRG ile değerlendirilen kas yağlanmasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Sarkopeni tanısı koymak için kas kütlesinin değerlendirilmesinde altın standart tanı yöntemi olan MRG ile kalp yetmezliği

hastalarında yapılmış kısıtlı sayıda çalışma vardır. Kalp yetmezliği olan hastalarda sarkopeninin MRG ile değerlendirilmesi için MRG ile yapılan çalışma sayılarının arttırılması sarkopeni tanısında yol gösterici olabilir. Sonuç olarak erken değerlendirme yöntemleri ve etkin tedavi stratejileri oluşturarak, KKY'de sarkopeninin ilerlemesini geciktirebilir ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirebiliriz.

Anahtar kelimeler: Kalp yetmezliği, SARC-F anketi, sarkopeni

SUMMARY

Evaluation of sarcopenia parameters in patients with heart failure with low ejection fraction

Dr. Pınar GÜVEN İLHAN

Despite the developing diagnosis and treatment methods, heart failure (HF) is still a difficult problem causing a serious increase in mortality and morbidity. The European Society of Cardiology accepted sarcopenia as an important co-morbidity of heart failure in the guideline of heart failure published in 2016. Sarcopenia has attracted increasing attention in the medical community recently. The prevalence of sarcopenia varies in populations due to differences in measurement methods and study groups used for muscle mass, muscle strength, and performance. Therefore, in our study, we aimed to investigate the parameters of sarcopenia in patients with HF with reduced ejection fraction (HF-rEF) and imaging and laboratory methods that can guide the diagnosis of sarcopenia in patients with HF-rEF. The study was carried out with 38 patients who admitted to Pamukkale University Hospital Cardiology Clinic between April 2020 and April 2021, whose left ventricular ejection fraction was ≤ 35 and 29 healthy individuals without heart failure. Patients between the ages of 60-80 and with a diagnosis of heart failure for at least 1 year were included in the study. Patients between the ages of 60-80 and without a diagnosis of heart failure were included in the study as a control group. Patients with malnutrition, stage 4-5 chronic kidney disease, myopathy, stroke and presence of permanent pacemaker were excluded. In the patient and control groups; Sarcopenia screening with SARC-F questionnaire, evaluation of hand grip strength with dynamometer, physical performance assessment with 400 m walking test, body analysis with BIA, psoas and paravertebral muscle areas calculating with MRI, inflammatory parameters of blood analysis with ELISA method were performed. The results of our study showed that, between the patient group and the control group, the SARC-F questionnaire score, handgrip strength, 400 m walking test, muscle areas, CRP, IL-1, IL-6, Cystatin-C and TNF- α values were statistically significantly different. There was no significant difference in muscle fat that was assessed by MRI. There are a limited number of studies in heart failure patients using MRI, which is the gold standard diagnostic

method for evaluating muscle mass to diagnose sarcopenia. More studies with MRI are needed to evaluate sarcopenia in patients with heart failure. As a result, we can delay the progression of sarcopenia in HF and improve the quality of life of patients by establishing early evaluation methods and effective treatment strategies.

Keywords: Heart failure, SARC-F questionnaire, sarcopenia

1- GİRİŞ-AMAC

Kalp yetmezliği (KY), kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluk sonucunda kalp debisinde azalma, düşük kardiyak output ve/veya intrakardiyak basıncın artmasına bağlı tipik semptomlara eşlik eden bulgular ile karakterize klinik bir sendromdur. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2016'da yayınladığı kılavuza göre kalp yetmezliği sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre 3 gruba ayrılır. LVEF %50 ve üzerindeyse korunmuş EF'li kalp yetmezliği, LVEF %40-49 arasında ise orta düzey EF'li kalp yetmezliği, LVEF %40'ın altında ise düşük EF'li kalp yetmezliği olarak sınıflandırılır (1).

Sarkopeni progresif ve generalize iskelet kas kütlesi kaybı, azalmış kas kuvveti ve fiziksel performansı ile karakterize bir sendromdur. Sarkopeni malignite, travma, yoğun bakım hastaları gibi birçok klinik durumda kötü prognoz ile ilişkili olup Uluslararası Hastalık Sınıflandırması Klinik Modifikasyonu (ICD-10-CM), sarkopeniyi 2016'da bağımsız bir hastalık olarak kabul etmiştir (2,3). Sarkopeni sıklığının önümüzdeki 40 yıl içinde 200 milyondan daha fazla olacağı tahmin edilmektedir (4).

Kalp yetmezliğinde azalmış kardiyak debi ve artmış sistemik konjesyon, inflamatuvar faktörlerin salınmasını ve sempatik uyarılabilirliği artırır, kaslar ile ilgili hormonların salınımını etkiler. Bu faktörler kas dokusunda birlikte çalışarak iskelet kası büyüme faktörünün azalmasına ve ubiquitin proteazom sisteminin (UPS) aktivitesini artırarak otofaji ve apoptozu indükleyen oksidatif hasara yol açar. Bu değişiklikler, kas protein sentezinde ve yıkımında dengesizliğe neden olarak iskelet kas kaybına neden olur (5).

Avrupa Kardiyoloji Derneği 2016'da yayınladığı kalp yetmezliği kılavuzunda sarkopeniyi, kalp yetmezliğinin önemli bir ko-morbiditesi olarak kabul etmiştir. Çünkü katabolik süreç kalp yetmezliği dahil kronik hastalıklarda daha belirgindir. Semptomatik kronik kalp yetmezliği hastalarında sarkopeni sıklığı, yayınlanmış bir çalışmada %19,5 olarak belirtilmiştir. Sarkopeni kriterleri kullanılarak tanımlanan kas azalması, azalmış ejeksiyon fraksiyonlu veya korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalarda fonksiyonel kapasitelerini azaltmak suretiyle kalp

yetmezliğinin ortak bir ko-morbiditesi olarak düşünölmektedir (2). Sarkopeni sadece toplumda yaşayan yaşlılarda kardiyovasköler hastalık riskini arttırmaz, aynı zamanda kardiyovasköler hastalığı olan yaşlı hastalarda olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (6).

Nutrisyon durumu ve kronik inflamasyon, sarkopeninin oluşmasında ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Sarkopeni Uluslararası Çalışma Grubu, sarkopeninin biyolojik belirteçleri olarak; inflamasyonla ilgili belirteçler, oksidatif stres belirteçleri, nutrisyon belirteçleri, antioksidan belirteçler ve hormon belirteçlerini önermiştir (2). TNF- α , IL-1, IL-6 , miyostatin (GDF-8), adiponektin, sialik asit, C-reaktif protein, Sistatin-C gibi kan parametrelerinin kas kaybının ilerlemesi ile ilgili olduğu düşünölmektedir (2,7–13). Matriks Metalloproteinaz (MMP) enzimleri anjiyogenez gibi birçok patofizyolojik süreçte ve kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve aterosklerotik plak oluşumu gibi hastalıklarda önemli rol oynar. MMP'lerin aktivitesi, pro-enzimlerin ekspresyonunun ve proteolitik aktivasyonunun düzenlenmesi ve TIMP'ler (Tissue Inhibitors of Metalloproteinases) tarafından kontrol edilir. Kronik kalp yetmezlikli hastalarda MMP-9, TIMP-1 ve MMP-9/TIMP-1 oranının, New York Heart Association (NYHA) fonksiyonel sınıflandırmasına göre belirlenen hastalığın şiddeti ile korele olduğu yönünde literatürde çalışmalar mevcuttur. Aynı çalışmada MMP-9 değerlerinin kronik kalp yetmezliği hastalarında inflamatuvar sitokinler ve nörohormonal faktörlerle ilişkili olduğu vurgulanmıştır (14).

Sarkopeni hem kas kütleinde hem de kas fonksiyonunda azalma ile karakterize olup kas gücü değerlendirmesi için birçok yöntem bulunmaktadır. Bunlardan biri dinamometre ile kavrama kuvveti değerlendirilmesidir. Diğer bir tanı parametresi olan fiziksel performans değerlendirmesi için 6 dk yürüme testi günlük pratikte kullanılan yöntemdir (6). 5 sorudan oluşan SARC-F anketi kas fonksiyonunun değerlendirmesinde ön tanı testi olarak kullanılabilir (15).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) kas miktarının/kütlesinin non-invaziv değerlendirilmesinde kullanılır ve yapılan çalışmalarda BT ve MRG sonuçlarının kas kütleini başarılı bir şekilde gösterdiği bulunmuştur (6). Tüm bunların yanında BT ve MRG'de hesaplanan kas kütleinin prognoz ile yakın ilişkisi net bir şekilde ortaya konulmuştur (4). Kas kütleinin diğer

bir non-invaziv tanı yöntemi olan Biyoimpedans analizi (BIA) bir iletkenin hacmi ile elektriksel direnci arasındaki ilişkiye dayanarak yağ ve yağsız vücut kütlelerinin hacmini tahmin eden bir yöntemdir. BIA ucuz, kullanımı kolay, tekrarlanabilir ve hem ayakta hem de yatalak hastalar için uygundur ve sarkopeni varlığının değerlendirmesinde sıklıkla kullanılan yöntemdir (6,16).

Biz bu çalışmamızda düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalarda inflamatuvar belirteçlerin sarkopeni ile ilişkisini ve sarkopeni varlığının; hastaların fonksiyonel kapasitesi, laboratuvar bulguları ve ekokardiyografik değerlendirmeleri ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

2- GENEL BİLGİLER

2.1. KALP YETMEZLİĞİ

2.1.1. Tanımı

Kalp yetmezliği (KY), kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluk sonucunda kalp debisinde azalma, düşük kardiyak output ve/veya intrakardiyak basıncın artmasına bağlı tipik semptomlara eşlik eden bulgular ile karakterize klinik bir sendromdur. ESC'nin 2016'da yayınladığı son kılavuza göre kalp yetmezliği sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna göre 3 gruba ayrılır. LVEF %50 ve üzerindeyse korunmuş EF'li kalp yetmezliği, LVEF %40-49 arasında ise orta düzey EF'li kalp yetmezliği, LVEF %40'ın altında ise düşük EF'li kalp yetmezliği olarak sınıflandırılır (1).

Kalp yetmezliğini değerlendirmek için tek ve spesifik bir tanısal test yoktur. KY tanısı büyük oranda klinik değerlendirme ile konulur. Hastanın şikayetlerine yönelik ayrıntılı anamnez ve dikkatli bir fizik muayene tanıda oldukça önemlidir.

Kalp yetmezliği tanı ve tedavisindeki gelişmelere rağmen KY'ne bağlı morbidite ve mortalite halen yüksektir. Bu durum risk altındaki popülasyonun belirlenmesi ve bu kişilerde risk azaltılmasına yönelik yapılacak girişimlerin önemini arttırmaktadır (17). Hastalarda kalp yetmezliğine ilerleyebilecek yapısal ya da işlevsel kardiyak patolojiler daha semptomlar ortaya çıkmadan görülebilmektedir. Hastalara bu aşamadayken tanı konulup uygun tedavinin başlanması olumsuz prognostik sonuçları engelleyip mortaliteyi azaltabilir (18).

2.1.2. Epidemiyoloji

Ortalama yaşam süresinin uzaması, akut koroner sendromlardan sonra sağkalımın artması, kalp dışı hastalıklara bağlı mortalitenin azalması ve gelişen tanı yöntemleri ile daha fazla tanı konulması sonucunda kalp yetersizliği prevalansı artmaktadır. Yaşam boyu kalp yetersizliği ile karşılaşma riski %20 civarındadır. 65 yaş üstü kişilerde hastaneye yatışlarda KY'ne bağlı nedenler ilk sırada yer almaktadır. Gelişmiş ülkelerdeki erişkin popülasyonda kalp yetmezliği prevalansı yaklaşık %1-2 oranındayken, 70 yaş üzeri popülasyonda ise bu oran %10'a

çıkılmaktadır (1). Geçmişe bakıldığında günümüzde kalp yetmezliğine bağlı sağkalım oranları artmasına rağmen 5 yıllık mortalite %50 civarında seyretmektedir (19–23).

Framingham çalışmasında kalp yetersizliği görülme sıklığı 50-59 yaş arasındaki erkek ve kadınlarda %0,8 iken, 80- 89 yaş arasındaki erkeklerde %6,6'ya, kadınlarda ise %7,9'a kadar yükselmektedir (17). Koroner arter hastalığının erkeklerde erken yaşlarda daha sık görülmesinden dolayı genç yaş gruplarda karşılaştırıldığında erkeklerde KY kadınlara göre daha fazladır. Ancak yaşlı popülasyonda her iki grupta da KY görülme sıklığı eşitlenmektedir (23).

Türkiye'de yapılan HAPPY çalışmasına bakıldığında; ülkemizde kalp yetmezliği tanısı konulan ve kalp yetersizliği açısından risk faktörleri olan yaklaşık 4 milyon kişi saptanmıştır. Bu hastaların yaklaşık 1,5 milyonunun semptomatik olduğu tahmin edilmektedir. Bu çalışmanın sonucunda asemptomatik olan sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda erken tanı ve tedavi ile kalp yetmezliğine ilerlemenin önlenebileceği ve bu sayede kalp yetmezliği prevalansının azaltılabileceği sonucuna varılmıştır (24).

Kalp yetmezliği hastalarının %50 den fazlası düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (DEF-KY) grubundadır. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY) olan hastalar ile düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalar arasında epidemiyolojik farklılıklar vardır. KEF-KY'li hastalar sıklıkla kadın cinsiyette DEF-KY hastalarına göre daha yaşlı ve daha kiloludur. KEF-KY'li olan grupta koroner kalp hastalığına daha az, hipertansiyon ve atriyal fibrilasyona ise daha fazla rastlanılmaktadır (25,26). Prognoz KEF-KY hastalarında DEF-KY hastalarına göre daha iyidir (23).

2.1.3. Kalp Yetmezliği Etiyolojisi

1. Koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü; Koroner arter hastalığı, kalp hastalığının en yaygın şekli ve kalp yetmezliğinin en sık nedenidir.
2. Hipertansiyon
3. Kalp kapak hastalıkları

4. Kardiyomiyopati (çeşitli hastalıklar, enfeksiyonlar, alkol kötüye kullanımı ve kokain gibi ilaçların veya kemoterapi için kullanılan bazı ilaçların toksik etkisi, genetik gibi birçok nedene bağlı olabilir)
5. Miyokardit
6. Doğumsal kalp hastalıkları
7. Aritmiler
8. Metabolik [Endokrin (Tiroid hastalıkları, adrenal yetmezlik, feokromasitoma, akromegali, diyabetes mellitus), ailesel depo hastalıkları (hemokromatozis, glikojen depo hastalığı, Hurler sendromu, Fabry-Anderson eksiklik sendromları, elektrolit eksikliği sendromu (hipokalemi, hipomagnezemi), beslenme bozuklukları (Kwashiorkor, anemi, Beriberi, karnitin ve selenyum eksikliği), amiloid, Ailevi Akdeniz Ateşi]
9. Sistemik hastalıklar [Bağ doku hastalıkları (sistemik lupus eritematozus, poliarteritis nodoza, Romatoid artrit, skleroderma, dermatomiyozit, polimiyozit, sarkoidoz), müsküler distrofi (Duchenne, Becker, miyotonik), nöro-müsküler (Friedreich ataksisi, Noonan hastalığı), toksinler (alkol, katekolaminler, kokain, antrasiklinler, radyasyon ve diğer kemoterapötikler]

2.1.4. Kalp Yetmezliği Patofizyolojisi

KY patogenezi tek bir mekanizma ile açıklanamayacak kompleks bir durumdur. Kalbin pompalama fonksiyonundaki azalma ya da bu pompa fonksiyonunu devam ettirebilmek için diyastolik basıncın artması ve sonuçta kalp debisinin azalması temel problemdir (27). Ejeksiyon fraksiyonundaki düşüş ve kardiyak debideki azalma için erken kompensasyon atım hacminin, kalp hızının ya da her ikisinin arttırılması ile sağlanır (kardiyak debi=atım hacmi x kalp hızı).

Kalbin önyük ve ardyükünde meydana gelen artış sonucunda ventrikülün diyastol sonu hacmi ve basıncı yükselir bunun sonucunda sarkomer uzunluğu artar böylece ventrikül performansı korunur. Buna Frank-Starling mekanizması denir. Sarkomerin uzama sınırı aşıldığında ise önyük ve ardyükteki artış sarkomer kontraktilesini arttıramaz ve dilate olmuş sol ventrikül yeterli kasılmayı oluşturamaz bunun sonucunda stroke volüm azalır (28). Zamanla sol ventrikül ejeksiyon

fraksiyonunda meydana gelen azalma ile sistol ve diyastol sonu volüm-basınç artışı olur ve ventrikülde yeniden şekillenme (remodeling) başlar. Yeniden şekillenmeye bağlı olarak mitral ve triküspit kapakların anülüslerinde genişleme, papiller kaslarda uzama buna bağlı kapak yetmezlikleri meydana gelir. Kardiyak output daha da azalır ventrikülde sistol sonu hacim ve basınç daha da artar buna bağlı olarak kısır bir döngü halinde sol ventrikül kavitesinde dilatasyon gelişir (29).

Sistolik işlevlerde azalmayla birlikte kompensasyon ve adaptasyon amaçlı sempatik sinir sistemi, renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) ve nörohormonal sistem aktive olur. Sempatik sistemin aktivasyonuna bağlı olarak kalp hızı, miyokard kontraktıl stimülasyonu, relaksasyon hızı artar; periferik dolaşımda arteriyel ve venöz vazokonstriksiyon ön ve ard yükte artışa neden olur. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin aktivasyonuna bağlı olarak böbrekte sodyum ve su tutulumuna, arteriyel ve venöz vazokonstriksiyon nedenli ön ve ard yük artışına bağlı artmış miyokardiyal kontraktıl stimülasyonuna neden olmaktadır. Nörohormonal sistem aktivasyonu ise endotelin1, arjinin, vazopressin, atriyal ve beyin natriüretik peptidler ve prostoglandinlerde artışa neden olmaktadır. Bu süreçlerin engellenmesi KY tedavilerinin temelini oluşturur (1).

2.1.5. Kalp Yetmezliği Sınıflandırması

Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti ve Amerikan Kalp Birliği (ACC/AHA) kalpteki yapısal değişiklikleri ve hastaların semptomlarını göz önünde bulundurarak kalp yetmezliğinin ortaya çıkışı ve progresyonunu gösteren bir evreleme sistemi geliştirmiştir (Tablo 1) (30).

Tablo 1: Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti ve Amerikan Kalp Birliği Evrelemesi

Evre A	Yapısal kalp hastalığı veya semptom yoktur, ancak kalp yetmezliği gelişimi açısından yüksek riskli hastalar. Örneğin; sistemik hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diabetes mellitusu olan hastalar
Evre B	Altta yatan yapısal kalp hastalığı olan ancak kalp yetmezliği semptomları henüz ortaya çıkmamış hastalardır. Bu hastalarda kalp yetmezliği gelişme olasılığı yüksektir. Örneğin; dilate ventriküller, sol ventrikül hipertrofisi, kalp kapak hastalığı, geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü olan hastalar
Evre C	Altta yatan yapısal kalp hastalığına bağlı şimdi veya daha önceden kalp yetmezliği semptomları olan hastalar
Evre D	Optimal tedaviye rağmen kalp yetmezliği semptomları belirgin olan ve ileri tedavi gereken son dönem kalp yetmezliği hastaları

Kalp yetmezliği 2016 yılında yayımlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzunda LVEF'ye göre 3 gruba ayrılmıştır (Tablo 2).

Tablo 2: LVEF'ye göre kalp yetmezliği sınıflaması

DEF-KY	ORTA SINIR EF-KY	KEF-KY
Kalp yetmezliği semptom ± bulguları	Kalp yetmezliği semptom ± bulguları	Kalp yetmezliği semptom ± bulguları
LVEF <%40	LVEF %40-49	LVEF ≥ %50
	1) Natriüretik peptid seviyelerinin artmış olması (BNP>35 pg/ml veya NT-proBNP>125 pg/ml) 2) Aşağıdaki faktörlerden birinin eşlik etmesi a) İlişkili yapısal kalp hastalığı (Sol ventrikül hipertrofisi, sol atriyum büyümesi) b) Diyastolik disfonksiyon	1) Natriüretik peptid seviyelerinin artmış olması (BNP>35 pg/ml veya NT-proBNP>125 pg/ml) 2) Aşağıdaki faktörlerden birinin eşlik etmesi a) İlişkili yapısal kalp hastalığı (Sol ventrikül hipertrofisi, sol atriyum büyümesi) b) Diyastolik disfonksiyon

NYHA fonksiyonel sınıflandırması semptomların ciddiyetini ve egzersiz intoleransını tanımlamak için kullanılmıştır (Tablo 2). Bununla birlikte semptomların şiddeti, sol ventrikül fonksiyonu ölçümüyle zayıf bir şekilde ilişkilidir; semptomların ciddiyeti ile sağkalım arasında net bir ilişki olmasına rağmen, hafif semptomları olan hastalarda da hastaneye yatma ve ölüm riski artabilir (29,31).

Tablo 3: New York Kalp Cemiyeti işlevsel sınıflaması

SINIF I	Günlük fiziksel aktivite sırasında kısıtlanma yoktur. Nefes darlığı, halsizlik veya çarpıntıya neden olmaz.
SINIF II	Fiziksel aktivitede hafif kısıtlanmalar olmaya başlar. İstirahat esnasında semptom yoktur, ancak normal fiziksel aktivite beklenenin üzerinde nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.
SINIF III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma mevcuttur. İstirahat esnasında semptom yoktur, ancak normal düzeyin altındaki fiziksel aktivite bile nefes darlığı, halsizlik ya da çarpıntıya yol açar.
SINIF IV	Semptomsuz herhangi bir fiziksel aktivite yapılamaz. İstirahat esnasında bile semptomlar olabilir. Herhangi bir fiziksel aktivite yapılması durumunda şikayetler artar.

2.1.6. Kalp Yetmezliği Belirti ve Bulguları

Kalp yetmezliği semptom ve bulguları çoğunlukla nonspesifiktir ve temelde sodyum ve su tutulumundaki artışa bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Kalp yetmezliğine spesifik semptom ve bulguların sınırlı olması; klinik bir tanı olmasından dolayı benzer kliniğe sahip diğer hastalıklarla ayırıcı tanısının yapılmasını zorlaştırmaktadır. Hastalığın başlangıç evresinde olan, kalp yetmezliğine bağlı semptom ve bulguları belirginleşmemiş hastalarda tanı koymak daha zordur.

KY'ne özgül semptom ve bulgular sınırlı olsa da özellikle paroksizmal noktürnal dispne (PND), ortopne, artmış juguler venöz basınç ve kalp tepe vurusunun sola doğru yer değiştirmesi nispeten KY'e daha özgüldür (32–34). Ko-morbiditesi fazla olan yaşlı hastalarda, kronik akciğer hastalığı olanlarda ve obez bireylerde tanı koymak için ileri inceleme gerekebilir (35–37).

Kalp yetmezliği tanısında kullanılmak üzere geliştirilmiş klinik kriterler bulunmaktadır. En sık kullanılanı Framingham kriterleridir. Framingham kriterlerinden; en az iki majör kriter ya da bir majör ve iki minör kriter bulunması halinde KY tanısı konulmaktadır. Kronik akciğer hastalıkları, pulmoner arteriyal hipertansiyon, karaciğer sirozu, nefrotik sendrom gibi başka sebeplerle açıklanamayan semptom ve bulguların olması halinde minör kriterlerin arasına alınmaktadır (38).

Tablo 4: Kalp Yetersizliği Tanısı İçin Framingham Kriterleri

Majör kriterler	Minör kriterler
<ul style="list-style-type: none"> - PND veya ortopne - Boyun venöz dolgunluğu - Akciğerde raller - Kardiyomegali - Akut pulmoner ödem - S3 galo - Venöz basınçta artma (>16 cm H₂O) - Hepatojuguler reflü - Tedavi yanıtı olarak 5 günde >4,5 kg kaybı 	<ul style="list-style-type: none"> - Ayak bileği ödemi - Geceleri oluşan öksürük - Eforla dispne - Hepatomegali - Plevral efüzyon - Vital kapasitenin maksimal kapasiteye göre 3'te 1 azalması - Taşikardi (>120 atım/dk)

*2 major veya 1 major ve 2 minor kriter varlığında KY tanısı konulur.

2.1.7. Kalp Yetmezliği Tanısında Kullanılan Tetkikler

Laboratuvar Tetkikleri

KY hastalarında böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri ve hemogramı içeren kapsamlı kan tetkikleri ayırıcı tanı ve tedavi planı aşamasında oldukça önemlidir. Bu tetkikler tedavi sonrası verilen tedaviyi ve ilaçların olası yan etkilerini değerlendirme açısından da mutlaka takip edilmelidir (39).

Ekokardiyografiye ulaşılmasının zor olduğu koşullarda kalp yetmezliği tanısında kullanılabilen alternatif yöntem natriüretik peptid düzeylerinin ölçümüdür. NP'ler arasında en fazla kullanılanı ventriküllerden salınan B tip natriüretik peptiddir. Natriüretik peptidler kalp yetmezliğinde vücuttaki volüm fazlalığını ve ciddiyetini saptamaya yarar ve tedavi takibi aşamasında da kullanılır. En sık

kullanılan natriüretik peptid olan BNP ve N-terminal pro B tipi natriüretik peptid için KY dışlayan sınır değerler tanımlanmıştır. Akut başlangıçlı hastalarda NT-proBNP için eşik değer <300 pg/mL, BNP için <100 pg/mL olarak tanımlanmıştır. Kronik kalp yetmezliği olan olgularda ise NT-proBNP için <125 pg/mL, BNP için <35 pg/mL olarak tanımlanmıştır (37). Natriüretik peptid düzeyleri yaşla ve kreatinin düzeyi ile doğru orantılıyken vücut kütlesi ile ters orantılıdır. Pulmoner emboli, atrial fibrilasyon, renal yetmezlik, ileri yaş durumlarında natriüretik peptid düzeylerinin KY olmasa dahi yüksek olabileceğine dikkat edilmelidir (38). Natriüretiklerin negatif prediktif değeri yüksek iken, pozitif prediktif değeri düşüktür ve KY varlığını dışlamada tanı koymaya göre daha özgündür (40).

Elektrokardiyografi (EKG)

KY'de en sık görülen EKG bulguları; sinüs taşikardisi, sinüs bradikardisi, atrial fibrilasyon, ventriküler taşikardi, iskemi/infarkt bulguları, patolojik Q dalgası, QRS voltaj kaybı, sol ventrikül hipertrofisi, atriyoventriküler blok ve dal bloklarıdır. Ancak bunların hiçbiri kalp yetersizliğine spesifik değildir (53). EKG'de herhangi bir patoloji bulunmayan akut semptomları olan hastalarda kalp yetersizliği olasılığı çok düşüktür (<%2) (32,40).

Arka-Ön Akciğer Grafisi (PAAG)

KY tanısı koymada kullanımı sınırlıdır. Ancak kardiyomegali, pulmoner venöz konjesyon, plevral efüzyon gibi durumlarda yol gösterir. Göğüs radyografisinde kalp boyutları normal olan hastada da kalp yetmezliği olabileceği unutulmamalıdır.

Transtorasik Ekokardiyografi (TTE)

Transtorasik ekokardiyografi kalp yetmezliğinin etiyolojisi ve prognoz tayininde, tedaviyi yönlendirmede ve prognostik veriler elde etmede kullanılır. KY şüphesi olan hastalarda en sık kullanılan, ulaşımı kolay, ucuz ve güvenilir tanı yöntemidir. Kalbin anatomisi, sağ ve sol ventrikül sistolik-diyastolik fonksiyonları, kalp kapaklarının yapısı ve fonksiyonları, perikardiyal özellikler, pulmoner arter basıncı, duvar hareketleri, infiltratif hastalıkların kardiyak tutulumu hakkında bilgi

verir. American Society of Echocardiography (ASE), EF ve sol ventrikül fonksiyon değerlendirilmesinde apikal bi-plan diskler yönteminin (modifiye Simpson yöntemi) kullanılmasını önermektedir (41,42).

Transözefageal Ekokardiyografi

TTE ile değerlendirmenin yetersiz olduğu obez, kronik akciğer hastalığı, ventilatöre bağlı hastalar dışında KY tanısı koymada rutinde kullanılmaz. Kalp kapak hastalığı, protez kalp kapaklarını, enfektif endokardit, aort diseksiyonu, doğumsal kalp hastalıklarını, sol atrial apendiksi değerlendirmede önemli bir tanı yöntemidir.

Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (Kardiyak MRG)

Ekokardiyografinin yetersiz kaldığı; konjenital kalp hastalıkları, infiltratif ve inflamatuvar hastalıklarda, skar dokusu incelenmesi, kardiyak tümör, bölgesel duvar hareket incelenmesi ve sağ-sol ventrikül sistolik fonksiyon değerlendirilmesinde önemli bilgiler veren noninvaziv görüntüleme yöntemidir (43).

Sağ Kalp Kateterizasyonu

KY hastalarının sol ventrikül destek cihazına ve kalp nakli uygunluğu değerlendirmesinde, pulmoner hipertansiyonun reversibl nedenlerini ayırt etmek ve volüm durumunu belirlemek için, restriktif ve konstriktif kardiyomiyopati ayrımında, biventriküler kalp yetmezliği olanlarda tedaviye rehberlik için sağ kalp kateterizasyonu ile hemodinamik ölçümler kullanılmaktadır (1).

Kardiyopulmoner Egzeriz Testi (Metabolik Stres Testi) ve 6 Dakika Yürüme Testi

KY hastalarında semptomların değerlendirilmesinde, nefes darlığının etiyojisinin belirlenmesinde ve kalp nakli veya sol ventrikül destek cihazına uygunluğunun değerlendirilmesinde önemlidir. Kalp yetmezliğinde fonksiyonel kapasite ve prognozu belirlemede pik oksijen tüketimi (pVO₂) önemli bir göstergedir. Pik oksijen tüketimi <14 ml/kg/dakika olan veya egzersiz toleransı yaşa göre beklenenin %50 altında olan hastalarda kardiyovasküler olay riski yüksektir. Bu hastaların transplantasyon ve destek cihazı açısından değerlendirilmesi gerekir. 6 dk

yürüme testi daha kolay uygulanabilir olması nedeniyle kardiyopulmoner egzersiz testi öncesi fonksiyonel durumları değerlendirme amaçlı uygulanabilir (44).

Torasik Ultrasonografi

2016 yılında yayınlanan kalp yetmezliği kılavuzunda pulmoner konjesyon ve plevral efüzyonun torasik ultrasonografi ile değerlendirilmesi yerini almıştır (1). Torasik ultrasonografi ile akciğer hareketleri, akciğer artefaktları (A ve B çizgileri) ve plevral efüzyon değerlendirilebilmektedir.

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ve Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi

Miyokardiyal iskemi ve viabiliteyi değerlendirmede kullanılan tetkiklerdir. Koroner arter hastalığına bağlı oluşan iskemik kalp yetmezliğinde viabilite ölçülmesi revaskülarizasyon açısından önemlidir. Ejeksiyon fraksiyonu değerlendirmede altın standart Radyonüklid ventrikülografidir (45).

2.2. SARKOPENİ

2.2.1. Tanım

Sarkopeni; Yunanca ‘sarcos’ (et) ve ‘penia’ (kayıp) kelimelerinin birleşmesiyle oluşmakta olup ilk kez 1989 yılında Irving Rosenberg tarafından kas kütlesi ve kas gücündeki progresif azalmayı ifade etme amaçlı kullanılmıştır. Sarkopeni azalmış kas kütlesi ve gücüne sekonder; kas fonksiyonlarında azalma, morbidite ve mortalitede artış gibi olumsuz sonuçlara neden olan geriatrik sendromdur (46,47).

Günümüzde sarkopeni tanımında tek başına kas kütlesindeki azalmanın kullanımının morbidite ve mortalite riskini belirlemede yeterli olmadığı gösterilmiştir (48,49). Bu amaçla 2009 yılında EUGMS (European Geriatric Medicine Society), ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism), IANA (International Academy Nutrition and Aging) ve IAGG-ER (International Association of Gerontology and Geriatrics European Region) ’den oluşan Avrupa Sarkopeni Çalışma Grubu (EWGSOP) oluşturulmuş ve 2010 yılında ortak bir uzlaşma raporu yayınlanmıştır. Bu rapora göre sarkopeni; fiziksel yetersizlik,

yaşam kalitesinde azalma, ölüm gibi sonlanım noktaları olan; kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performansta progresif azalma ile karakterize bir sendrom olarak tanımlanmıştır (50–52).

Sarkopeni Ekim 2016 itibari ile ICD-10-CM teşhis kodu ile faturalandırılabilen kas hastalığı olarak kabul edilmiştir (53).

2018 yılında Avrupa Çalışma Grubu 10 yıl içindeki gelişmeleri güncelleme amaçlı tekrar toplandı (EWGSOP2). EWGSOP2, klinik uygulamada ve araştırma popülasyonlarında sarkopeniyi en güncel ve açık şekilde tanımlayan ve karakterize eden kriterleri ve araçları tanımlamıştır. EWGSOP2, erken ve etkili müdahaleler ile sarkopeniyi önleme, erteleme, tedavi etme ve bazı durumlarda tersine çevirme için imkanların giderek arttığını vurgulamaktadır (4).

2018 yılında yayınlanan kılavuza göre sarkopeniye bağlı olumsuz sonuçların erken tespitinde düşük kas gücünün belirlenmesinin, kas kütlesindeki azalmaya göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (54–57). Düşük fiziksel performansın tespiti olumsuz sonuçları öngörür ve sarkopeninin ciddiyetini belirlemek için kullanılır.

EWGSOP2, 2018 tanımında sarkopeninin birincil parametresi olarak düşük kas gücünü kullanır; kas gücü şu anda kas fonksiyonunun en güvenilir ölçüsüdür (Tablo 5). Spesifik olarak, düşük kas gücü tespit edildiğinde sarkopeni olasıdır. Sarkopeni teşhisi, düşük kas miktarı veya kalitesi ile doğrulanır. Düşük kas gücü, düşük kas miktarı / kalitesi ve düşük fiziksel performans tespit edildiğinde sarkopeni ciddi olarak kabul edilir (4).

Tablo 5: 2018 EWGSOP sarkopeni operasyonel tanımı

(1) Düşük kas kuvveti
(2) Düşük kas kütlesi veya kalitesi
(3) Düşük fiziksel performans
Yalnız Kriter 1 varlığı; Olası sarkopeni
Yalnız Kriter 2 varlığı; Sarkopeni tanısı ek dokümantasyonu ile doğrulanır
Kriter 1, 2 ve 3'ün tümü karşılanırsa sarkopeni ciddi olarak kabul edilir

2.2.2. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sarkopenili birey sayısının önümüzdeki 40 yıl içinde 200 milyondan fazla olacağını tahmin etmektedir ve prevalans yaşla birlikte artmaktadır (58–62). 60-70 yaş arası kişilerde sarkopeni prevalansı %5 ile 13 arasında bildirilirken, 80 yaşın üzerindeki kişilerde bu oran %11-50'ye yükselir. 40 yaşından itibaren bireylerde yıllık %1-2 oranında kas kaybı olmaya başlar. 70 yaşında ise iskelet kası kütlelerinin %25-30'u kaybolur ve kas gücü %40'a kadar daha belirgin bir şekilde azalır (59). Sarkopenili yaşlı yetişkinlerin sayısı, küresel olarak yaşlı yetişkinlerin sayısındaki ve oranındaki hızlı artışla birlikte daha da artmaya devam edecektir (63).

Kas kütleindeki kayıp erkeklerde kadınlara göre daha fazladır (63). Buna rağmen yapılan birçok çalışma sonucunda sarkopeni sıklığının kadınlarda erkeklere göre bariz bir şekilde yüksek olduğu bulunmuştur (64,65).

Türkiye'de 2014 yılında sarkopeni tanısı için el kavrama kuvveti ve baldır çevresi ölçümünün kullanıldığı, 14 huzurevinde 711 kişide gerçekleştirilen bir çalışmada sarkopeni sıklığı %67,9 olarak bulunmuştur. Erkeklerde bu oran %72 iken, kadınlarda %63,8 olarak belirtilmiştir(66).

Sonuç olarak ortak tanı kriterlerinin yetersiz olması; kas kütle, kas gücü ve performansı için kullanılan ölçüm yöntemlerinin ve çalışma gruplarının farklılıklarından dolayı popülasyonlarda sarkopeni prevalansı değişmektedir (67).

2.2.2. Sarkopeni Sınıflaması ve Evreleri

Sarkopeni genellikle yaşlı bireyleri etkiler ancak altta yatan farklı nedenlere bağlı genç bireylerde de görülebilmektedir. Sarkopeninin etiyojiye göre primer ve sekonder sarkopeni olarak iki gruba ayrılması önerilmektedir. Son yapılan EWGSOP2'de de bu öneri yerini korumuştur. Sarkopeni; altta yatan başka bir neden olmaksızın sadece yaşlanmaya bağlı ortaya çıkıyor ise primer sarkopeni, altta yatan bir veya birden fazla neden olması durumunda ise sekonder sarkopeni olarak adlandırılır (Tablo 6) (4,68).

Tablo 6: Sarkopeni Sınıflaması

Primer Sarkopeni	Sekonder Sarkopeni
<ul style="list-style-type: none">• <u>Yaş ilişkili sarkopeni</u> İleri yaş dışında sebep yok	<ul style="list-style-type: none">• <u>Aktivite ilişkili sarkopeni</u> Sedanter yaşam, yatak istirahati• <u>Hastalık ilişkili sarkopeni</u> İleri organ yetmezliği, inflamatuvar hastalıklar, malignite, endokrin hastalıklar• <u>Beslenme ilişkili sarkopeni</u> Enerji/protein alımında yetersizlik, malabsorbsiyon, anoreksiye neden olan ilaç yada hastalıklar

Sarkopeni oluşumunda birden fazla risk faktörü olduğu için çoğu zaman primer ve sekonder sarkopeni ayrımı yapmak kolay olmayabilir (Tablo 7) (69).

Tablo 7: Sarkopeni Risk Faktörleri

Yapısal	<ul style="list-style-type: none">- Cinsiyet (Kadın)- Düşük doğum ağırlığı- Genetik yatkınlık
Yaşlanma ile Meydana Gelen Olaylar	<ul style="list-style-type: none">- Artmış Kas Döngüsü [Katabolizmada artış (↑ protein yıkımı, düşük dereceli inflamasyon), Anabolik süreçte azalma (↓protein sentezi)]- Kas Hücre Sayısında Azalma (↑ Miyostatin, ↑ Apoptoz)- Hormonal Düzensizlik (Testosteron, DHEA, Östrojen, 1-25(OH)₂ vitamin D, BH ve IGF-1 üretiminde azalma, Tiroid fonksiyonları ve İnsülin rezistansında artış)- Nöromusküler Sistem Değişiklikleri [(azalmış santral sinir sistemi inputu (α-motor nöron kaybı), Nöromusküler ayrışım (azalmış silier nörotrofik faktör ve motor ünite ateşleme hızı)]- Mitokondriyal Disfonksiyon (azalmış periferel vasküler akım)
Kronik Nedenler	<ul style="list-style-type: none">- Kognitif Bozukluk- Duygudurum Bozuklukları- Diyabetes Mellitus- Kalp Yetmezliği- Karaciğer Yetmezliği- Böbrek Yetmezliği- Solunum Yetmezliği- Osteoartrit- Kronik Ağrı- Obezite- İlaçların Katabolik Etkileri- Malignite- Kronik İnflamatuvar Hastalıklar
Yaşam Tarzı	<ul style="list-style-type: none">- Malnütrisyon- Düşük protein alımı- Sigara- Fiziksel inaktivite

2.2.4. Sarkopeni Taraması

Sarkopeni taraması için anket çalışmaları kullanılabilir. SARC-F anketi, sarkopeni için hızlı bir tarama testidir. Fiziksel fonksiyon bozukluğu ve sarkopenisi olan yaşlı insanları tespit etmede iyi performans gösterdiği gösterilmiştir. SARC-F anketi, klinik uygulamada hızlı sonuç sağladığı ve herhangi bir özel ölçüm veya enstrümantasyon olmaksızın gerçekleştirilebildiği için taramada faydalı olabilir (70–73). SARC-F anketinde hastaya 5 parametreden oluşan sorular ile değerlendirme yapılır (Tablo 8) (74). SARC-F skoru ≥ 4 ise sarkopeni açısından inceleme önerilir (71). SARC-F anketi düşük kas gücünü tahmin etmede düşük-orta hassasiyete ve çok yüksek özgüllüğe sahiptir. Bu nedenle çoğunlukla ciddi vakaları tespit eder (75). SARC-F anketi hasta tarafından kendi kendine rapor edilebilir.

Alternatif olarak Ishii tarama testi, üç değişkene (yaş, kavrama gücü ve baldır çevresi) dayalı denklemden türetilmiş bir skor kullanarak sarkopeni olasılığını tahmin eden bir yöntemdir (76).

Tablo 8: SARC-F Anketi

Parametre	Soru	Skor
Güç	5 kg'lık ağırlığı kaldırmak ve taşımakta zorlanıyor musunuz?	Hiç: 0 Biraz: 1 Çok zor / yapamıyor: 2
Yürümede yardım	Oda içinde yürümede zorlanıyor musunuz?	Hiç: 0 Biraz :1 Çok zor / yapamıyor: 2
Sandalyeden kalkma	Sandalyeden veya yataktan kalkarken zorlanıyor musunuz?	Hiç: 0 Biraz :1 Çok zor / yapamıyor: 2
Merdiven çıkma	10 basamak merdiven çıkarken zorlanıyor musunuz?	Hiç: 0 Biraz: 1 Çok zor / yapamıyor: 2
Düşme	Son 1 yıl içinde kaç kez düştünüz?	Hiç: 0 1-3:1 ≥ 4 : 2

2.2.5. Sarkopeni Tanı Yöntemleri

Kas kütlesi, kas gücü ve fiziksel performans sarkopeni tanısı koyarken değerlendirilmesi gereken üç parametredir. Hastanın klinik durumu, gerekli ekipmanlara ulaşılabilirlik ve testin amacına göre uygun değerlendirme yöntemi seçilebilir.

2.2.5.1. Kas Kütlesinin Değerlendirilmesi

Dual Enerji X-ray Absorpsiyometrisi (DEXA)

DEXA; yağ dokusu, kemik mineral dokusu ve kas ölçümü için hem klinik pratikte hem de araştırma çalışmalarında kullanılan tetkiktir. Radyasyon dozu modellere ve üreticilere göre değişir, ancak genel olarak düşüktür, bu da DEXA'yı tekrarlanan vücut kompozisyonu ölçümleri için güvenli bir seçenek haline getirir (77). Ayrıca maliyeti düşük ve kullanımı hızlıdır. DEXA'nın temel dezavantajı, ekipmanın taşınabilir olmamasıdır. Ayrıca vücut kalınlığı, hidrasyon durumu ve su tutma ile ilgili hastalıklar (örn.; Kalp, böbrek veya karaciğer yetmezliği) DEXA sonuçlarını etkileyebilir (78). Baumgartner ve arkadaşları sarkopeni tanısında apendiküler kas kütle indeksini kullanmıştır. Apendiküler iskelet kasi indeksi, DEXA yöntemiyle $SMI = ASM / boy^2$ (kg/m^2) şeklinde ölçülmektedir. Sarkopeni tanısı için DEXA ile belirlenen SMI cut-off değerleri erkekler için $7 kg/m^2$, kadınlar için $5,5 kg/m^2$ olarak hesaplanmıştır (79).

Biyoelektrik Empedans Analizi (BIA)

BIA'nın kullanımı, vücuttan geçirilen zararsız alternatif akımlara vücudun gösterdiği direnci ölçme fikrine dayanmaktadır. Ucuz, kullanımı kolay, kolaylıkla tekrarlanabilir ve hem ayaktan hem de yatalak hastalar için uygundur (4). BIA, vücut pozisyonu, hidrasyon durumu, yiyecek ve içecek tüketimi, ortam havası ve cilt sıcaklığı, son fiziksel aktivite ve muayene masasının iletkenliği gibi durumlardan etkilenmektedir. Olası değişkenliği sınırlamak için standart koşullar altında alınmalıdır (80). EWGSOP2'ye göre, DEXA'nın taşınabilir bir alternatiftir.

Antropometrik Ölçümler

Kas kütlesini değerlendirmek için üst orta kol çevresi ve deri kıvrım kalınlığı ölçümü kullanılmaktadır. Antropometrik ölçümler popülasyonlara göre farklılık gösterdiğinden ve değerlendirmeyi yapan kişiye bağlı olduğundan ölçüm hataları olabilir. Aynı zamanda yaşlılarda yağ birikimindeki artış ve deri elastikiyetindeki azalma nedeniyle de yanlış sonuçlar verebilmektedir. Bu nedenle sarkopeninin rutin tanısı için önerilmemektedir (81).

Ultrasonografi (USG)

Vücut kompozisyonu değerlendirmesinde ultrason kullanımı, doku kalınlığını ölçebilme yeteneğine dayanır. Çalışmalarda kas kalınlığı ve kas kesitsel alanı arasında istatistiksel açıdan anlamlı ve kuvvetli ilişki olduğu bulunmuştur. M. vastus lateralis ve m. intermedius kaslarının pennat açılarının kas kesitsel alanı ile korele olduğu belirtilmiştir (82). Yapılan bir çalışmada en yüksek korelasyonun m. vastus medialis kası ile olduğu, yatak başında özellikle bu kasın değerlendirilmesinin sarkopeni tanısında ve izleminde faydalı olabileceği raporlanmıştır (83). Radyasyon içermemesi, noninvaziv, ucuz, tekrarlanabilir ve taşınabilir olması USG'nin avantajlarıdır. Operatöre bağımlı olması ise en önemli dezavantajıdır.

Bilgisayarlı Tomografi (BT)

BT hem adipoz dokuyu hem de yağsız kütleyi ölçmede oldukça güvenilirdir. Kısmi ve total kas kütlesinin hesaplanmasına ve kasdaki yağ infiltrasyonunun değerlendirilmesine izin verir (84). Yüksek çözünürlüğü sayesinde, kas miktarının doğru bir şekilde ölçülmesini sağlar. BT ile 3. lomber vertebra seviyesinde yapılan incelemeler günümüzde araştırmalarda en sık kullanılan yöntemdir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG taramaları kaslar arası ve hücre içi lipid depolarının manyetik rezonans spektroskopisi analizi yoluyla değerlendirilmesi ile kas kalitesi hakkında bilgi sağlar (85,86). Manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi, kas miktarı/kütlesinin invazif olmayan değerlendirmesi için altın standart olarak kabul edilir. Ancak yüksek ekipman maliyetleri, taşınabilirlik eksikliği ve ekipmanı kullanmak

için yüksek eğitimli personel gereksinimi nedeniyle birinci basamakta yaygın olarak kullanılmamaktadır (6).

2.2.5.2. Kas Gücünün Değerlendirilmesi

El Sıkma/Kavrama Kuvveti (Handgrip Strength)

El dinamometresi ile ölçülür; ölçmek basit ve ucuzdur. Bu nedenle en sık kullanılan yöntemdir. Düşük kavrama kuvveti; daha uzun hastanede kalış süresi, artan fonksiyonel sınırlamalar, sağlıkla ilişkili kötü yaşam kalitesi ve ölüm gibi kötü sonuçların güçlü bir öngörücüsüdür (55,56,87).

Diz Fleksiyon/Ekstansiyonu

Kas gücünü izometrik ve izokinetik olarak ölçülebilir. Daha çok araştırma çalışmalarında tercih edilir. Klinik uygulamada kullanımı kısıtlıdır (50).

Tepe Ekspiratuar Akımı

Solunum kaslarının gücünü belirlemede akciğer hastalığı olmayan kişilerde kullanılır. Ancak yeterli veri olmaması nedeniyle çalışmalarda tek başına kullanılması önerilmez (50).

2.2.5.3. Fiziksel Performansın Değerlendirilmesi

Kısa Fiziksel Performans Bataryası

Yürüme hızı, denge testi ve sandalyeden kalkış testinden oluşan 3 parametresi vardır. 8 puanın altındaki sonuçlar düşük fiziksel performansı göstermekte olup, en fazla 12 puan alınabilir (6).

Genel Yürüme Hızı

Yaygın olarak kullanılır. 4 metrelik normal yürüme hızı testi olarak adlandırılır ve hız, kronometre ile manuel olarak veya yürüyüş zamanlamasını ölçmek için elektronik bir cihazla enstrümental olarak ölçülür. EWGSOP2 tarafından $\leq 0,8$ m/s altında olması şiddetli sarkopeni göstergesi olarak belirlenmiştir (88,89).

Zamanlı Kalk ve Yürü Testi

Dinamik dengenin değerlendirilmesinde önemlidir. Bireylerin standart bir sandalyeden oturur pozisyondayken kalkması, 3 metre mesafeyi yürümesi, geri dönmesi ve tekrar sandalyeye oturması beklenir (3).

400 Metre Yürüme Testi

400 metrelik yürüme testi, yürüme yeteneğini ve dayanıklılığı değerlendirir. Bu test için, katılımcılardan 20 m'lik 20 turu, her turu olabildiğince hızlı tamamlamaları istenir ve test sırasında iki dinlenme molasına kadar izin verilir (76).

Tablo 9: Klinik pratikte ve araştırmada sarkopeni vaka tespiti ve kas gücü, kas kütlesi ve fiziksel performans ölçümü için araç seçimi (4)

Değişken	Klinik Uygulama	Araştırma Çalışmaları
Tarama	SARC-F anketi Ishii tarama testi	SARC-F anketi
İskelet Kası Gücü	El sıkma/kavrama kuvveti (handgrip strength)	El sıkma/kavrama kuvveti (handgrip strength) Diz fleksiyon/ekstansiyonu Tepe ekspiratuar akımı
Kas Kütlesi	Biyoimpedans analizi (BIA) Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) Antropometri	Bilgisayarlı tomografi (BT) Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) DEXA BIA Yağ dışı yumuşak dokuda total ya da parsiyel vücut potasyum ölçümü
Fiziksel Performans	Kısa fiziksel performans bataryası (SPPB) Olağan yürüme hızı (Usual gait speed) Zamanlı kalk ve git testi (timed up-and-go) (TUG) 400 metre yürüme testi	SPPB Olağan yürüme hızı (Usual gait speed) TUG 400 metre yürüme testi

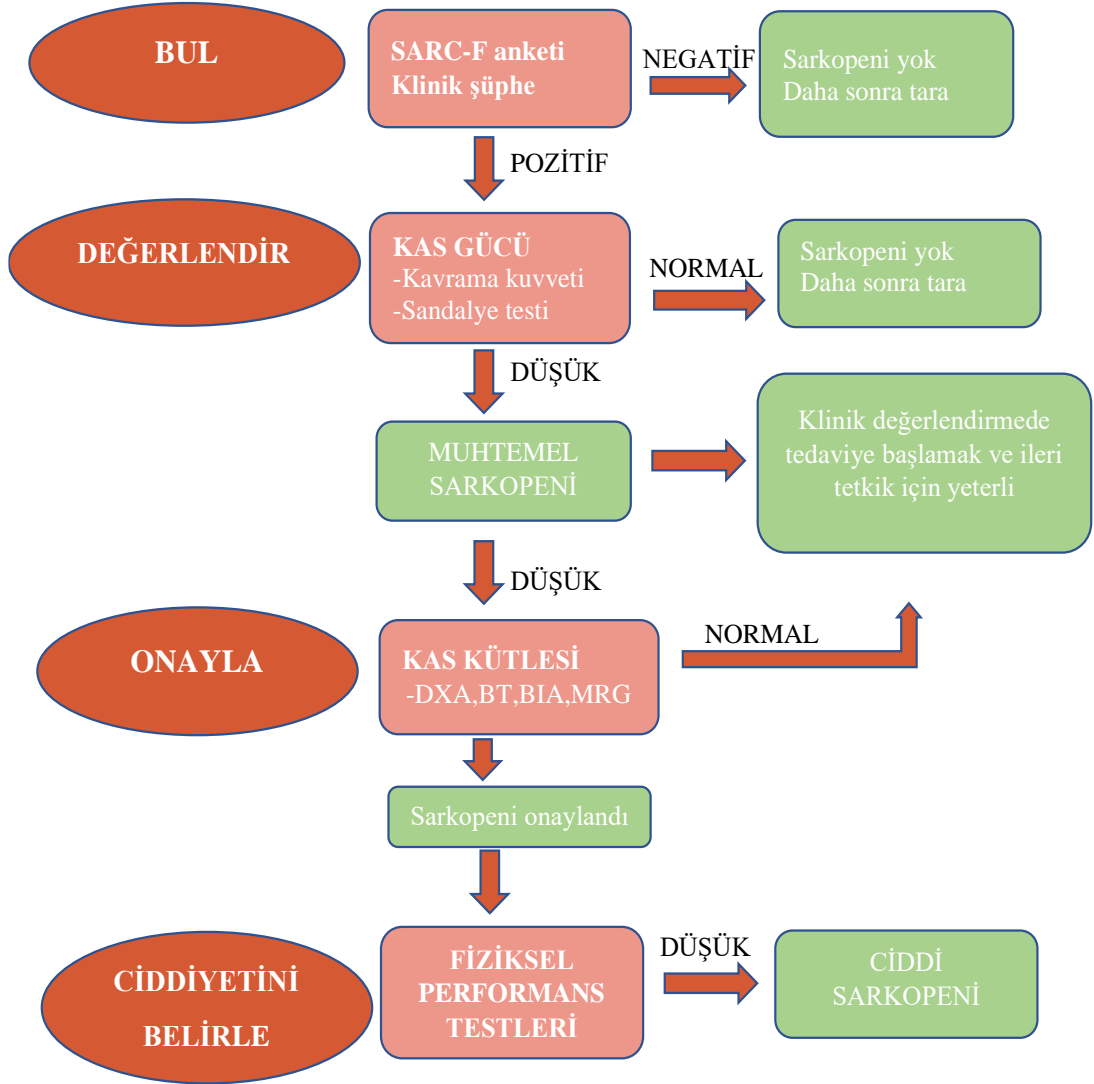
Tablo 10: EWGSOP2 sarkopeni eşik değerleri

Test	Erkekler için eşik değer	Kadınlar için eşik değer
Kas gücü		
-Kavrama kuvveti	<27 kg	<16 kg
-Sandalyeden kalkma	>15 sn 5 kez kalkma için	>15 sn 5 kez kalkma için
Kas kütlesi		
-ASM	<20 kg	<15 kg
-ASM/ boy ²	<7,0 kg/m ²	<5,5 kg/m ²
Fiziksel performans		
-Yürüme hızı	≤0.8 m/s	≤0.8 m/s
-SPPB	≤8 skor	≤8 skor
-TUG	≥20 s	≥20 s
-400 m yürüme	Tamamlayamama veya ≥6dk	Tamamlayamama veya ≥6dk

2.2.5.4. Sarkopeni Biyobelirteçleri

Serum kreatini, kas kütlesi ve böbrek fonksiyonu için bilinen bir biyobelirteçtir. Çünkü prekürsörü olan kreatin fosfatın %90'ı kasta depolanır, üretimi çoğunlukla sabittir ve atılımı tamamen böbrek yoluyla olur. Normal böbrek fonksiyonu olan hastalar için serum kreatini sarkopeni için makul bir biyobelirteçtir. Thongprayoon ve ark. sarkopeniye bağlı düşük serum kreatinin düzeyinin daha yüksek ölüm oranıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Kronik böbrek hastalığıyla ilgili sorunların üstesinden gelmek için Kashani ve ark. başka bir böbrek fonksiyon belirteci olan sistatin kullanılarak;

(Serum kreatinin / serum sistatin C) × 100 olarak hesaplanan bir sarkopeni indeksinin, abdominal bilgisayarlı tomografi taramasından elde edilen L4 omurlarındaki paraspinal kas yüzey alanıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır (11).



Şekil 1: Vaka bulmak, tanı koymak ve pratikte ciddiyeti ölçmek için EWGSOP2 algoritması

2.3. KALP YETMEZLİĞİ VE SARKOPENİ İLİŞKİSİ

KY'de azalmış kardiyak debi ve sistemik konjesyon; gıda alımının ve egzersiz kapasitesinin azalmasına, enflamatuar faktörlerin salınmasına, sempatik uyarılabilirliğin artmasına ve kasla ilişkili hormon salgılanmasına neden olur. Bu faktörler kas dokusunda birlikte çalışarak iskelet kası büyüme faktöründe azalmaya ve oksidatif hasarın artmasına neden olur, bu da ubiquitin-proteazom sisteminin (UPS) aktivitesini artırır ve sonuç olarak otofaji ve apoptozu indükler. Bu değişiklikler, kas protein sentezinde dengesizliğe yol açarak iskelet kası kaybına neden olur (5). Kas kaybı, KY hastalarında egzersiz intoleransı ve ventilasyon yetersizliğinin ana nedenlerinden biridir (90). Diğer klinik durumların kötüleşmesini teşvik eder ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olur (91). Daha uzun hastanede kalış, daha sık yeniden hastaneye yatış ve kötüleşen prognoz ile ilişkilidir (4,92–94).

200 kronik KY hastasının dahil edildiği SICA-HF çalışmasında DEF-KY hastalarında sarkopeni prevalansı, aynı yaş grubunda sağlıklı yetişkinlere göre yaklaşık %20 daha yüksek bulunmuştur (95,96). Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş KY hastalarında da benzer sonuçlar gözlenmiştir (97). Ek olarak, bu hastalar sarkopeni olmayan gruba göre daha düşük pik oksijen tüketimi, 6 dakikalık yürüme testinde azalmış mesafe, kırılabilirlik ve daha düşük yaşam kalitesine sahiptir (96,98).

2.3.1. Hormonal Değişiklikler

KY hastalarında sempatik sistemin hiperaktivasyonu, sistemik inflamasyon ve nöro-hormonal salınım değişikliği gibi birçok farklı mekanizma kas metabolizmasını etkileyebilir (99). Sürekli sempatik aktivite; mitokondriyal hasara, kas protein disfonksiyonuna ve bozulmaya daha fazla katkıda bulunan aşırı oksidatif stres ile bağlantılıdır. Ayrıca anjiyotensin-II, epinefrin ve norepinefrin sarkopeni oluşumu ile bağlantılı olan endotel disfonksiyonuna, kan akışının heterojenliğine ve daha düşük kapiller yoğunluğa neden olabilir (100).

KY'de anabolik hormonlarda düşüş tanımlanmıştır (101). Yaşa paralel olarak büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 düzeylerindeki düşüşler, kas kütlesi ve işlevinin azalması ile ilişkilidir ve bu da zayıf fiziksel performansa ve sarkopeniye yol açar (102–104). Düşük testosteron seviyeleri KY hastalarında

yaygın bir bulgudur ve değişmiş periferik vasküler direnç, artmış kardiyak afterload ve azalmış kardiyak output yoluyla kardiyak disfonksiyonun ilerlemesine katkıda bulunur (105,106). Testosteron düzeylerindeki azalma, kas kütlesi kaybı ve fonksiyonel bozukluk dahil olmak üzere olumsuz sonuçlarla da ilişkilidir (107).

KY olan yaşlı hastalar genellikle daha düşük grelin seviyelerine sahiptir; bu iştahı düzenleme, gıda alımını teşvik etme ve büyüme hormonu salınımını içeren pleiotropik etkilere sahip midenin fundus bölgesinde üretilen bir peptiddir. Bu nedenle azalan grelin seviyesi sarkopeni oluşumu ile ilişkilidir (108).

Miyostatin, TGF- β ailesinin bir üyesidir ve kas hücrelerinin büyümesinin ve farklılaşmasının negatif bir düzenleyicisi olarak KY hastalarında arttığı ve KY ilerlemesiyle ve dolaşımdaki önemli nörohormonal biyobelirteçlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (109,110).

2.3.2. Yetersiz Beslenme ve Malabsorbsiyon

Şiddetli KY olan hastalar sıklıkla, malabsorpsiyon ve anoreksiye neden olan bağırsak ödemine sekonder bir gastroenteropatiden muzdariptir. Bu hastalıkta yaygın olarak reçete edilen ilaçların sık yan etkileri (örn. Digoksin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, blokerleri ve diüretikler) olarak da disguzi ve bulantı olmasına bağlı olarak da yetersiz beslenmeye neden olabilir (110). Özetle kalp yetmezliğinde hastaların birincil besin öğelerini yetersiz alımı veya absorpsiyonu veya bunların kaybı, enerji talebi ve harcaması arasında negatif bir dengeye neden olarak katabolik duruma ve protein-enerji yetersizliğine neden olabilir (111).

2.3.3. Enflamasyon ve Oksidatif Stres

Kronik düşük seviyeli inflamasyon ile karakterize bir durum olan KY hastalarında inflamatuvar belirteçlerde artış bulunmuştur. Bu sadece kardiyovasküler fonksiyon üzerinde değil, aynı zamanda iskelet kası üzerinde de kalıcı etkiler uygulayabilir ve KY ile sarkopeni arasında temel bir geçiş noktasını temsil eder (111). Enflamasyon kas atrofisini ve yüksek seviyelerde inflamatuvar belirteçleri teşvik eder. Tümör nekroz faktörü-alfa, C-reaktif protein ve interlökin-6; kas kütlesi ve gücündeki düşüş ile ilişkilendirilmiştir, bu da sarkopeni patogeneğinde doğrudan

bir rol oynadığını düşündürür (112,113). Enflamatuar sitokinler ayrıca UPS'in aktivasyonu ile bağlantılıdır; anoreksi ve lipolizi indükleyebilir, böylece sarkopeniye ve hatta kaşeksiye daha fazla katkıda bulunabilir (114).

Yaşlanma süreci sırasında, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi, değişen solunum zinciri işlevi ve bozulmuş antioksidan hücresel savunmalar nedeniyle büyük ölçüde artabilir (115). Sarkopeninin, çeşitli hücresel sinyalleşme süreçlerinde yer alan ROS tarafından tetiklenebileceği bildirilmiştir. ROS, mitokondriyal disfonksiyona katkıda bulunabilir ve iskelet kası hasarını ve dejenerasyonunu hızlandırabilir, sonuç olarak sarkopeni oluşumuna neden olabilir (116,117). Yüksek oksidatif stres belirteç seviyeleri KY hastalarında gösterilmiştir ve egzersiz toleransının azalması ve daha kötü prognoz göstergeleri ile ilişkilendirilmiştir (118).

2.3.4. Apoptoz

Sarkopeni ile bağlantılı olduğu öne sürülen bir başka mekanizma "myonükleer apoptoz" olarak bilinen apoptoz benzeri bir süreç yoluyla myonükleusun hızlandırılmış eliminasyonudur. İskelet kasında apoptoz, miyositlerin multinükleer doğası açısından benzersiz özellikler sergiler ve bu yol tüm hücre ölümünden ziyade miyofibril atrofisine neden olur. Birkaç apoptotik yolak yaşa bağlı kas atrofisi ile ilişkilendirilmiştir ve aynı yaşa uygun sağlıklı kontrollere göre kalp yetmezliği hastalarının kaslarında myonükleer apoptoz daha yüksek oranlarda bulunmuştur (119,120).

2.3.5. Ubikitin-Proteazom Sistemi (UPS)

KY'de iskelet kası atrofisinin ana belirleyicilerinden biri muhtemelen artmış protein katabolizmasına bağlı miyofibriler protein seviyelerinin dengesizliğidir ve birincil olarak UPS yolağının aşırı aktivasyonu ile ilişkilendirilir (7). UPS protein degradasyonunun birincil mekanizmasıdır ve proteazomlardaki ubikitinle konjuge proteinleri spesifik olarak indirgeyen çok alt birimli bir proteaz içerir. UPS miyostatin sinyaline yanıt olarak indüklenir ve sarkopeni patogeneğinde kritik bir rol oynar (90). UPS kalp yetmezlikli hastaların iskelet kasında da aşırı ekspresyona uğratılır ve

bu artış TNF- α , IL-6 ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinler tarafından indüklenir (121).

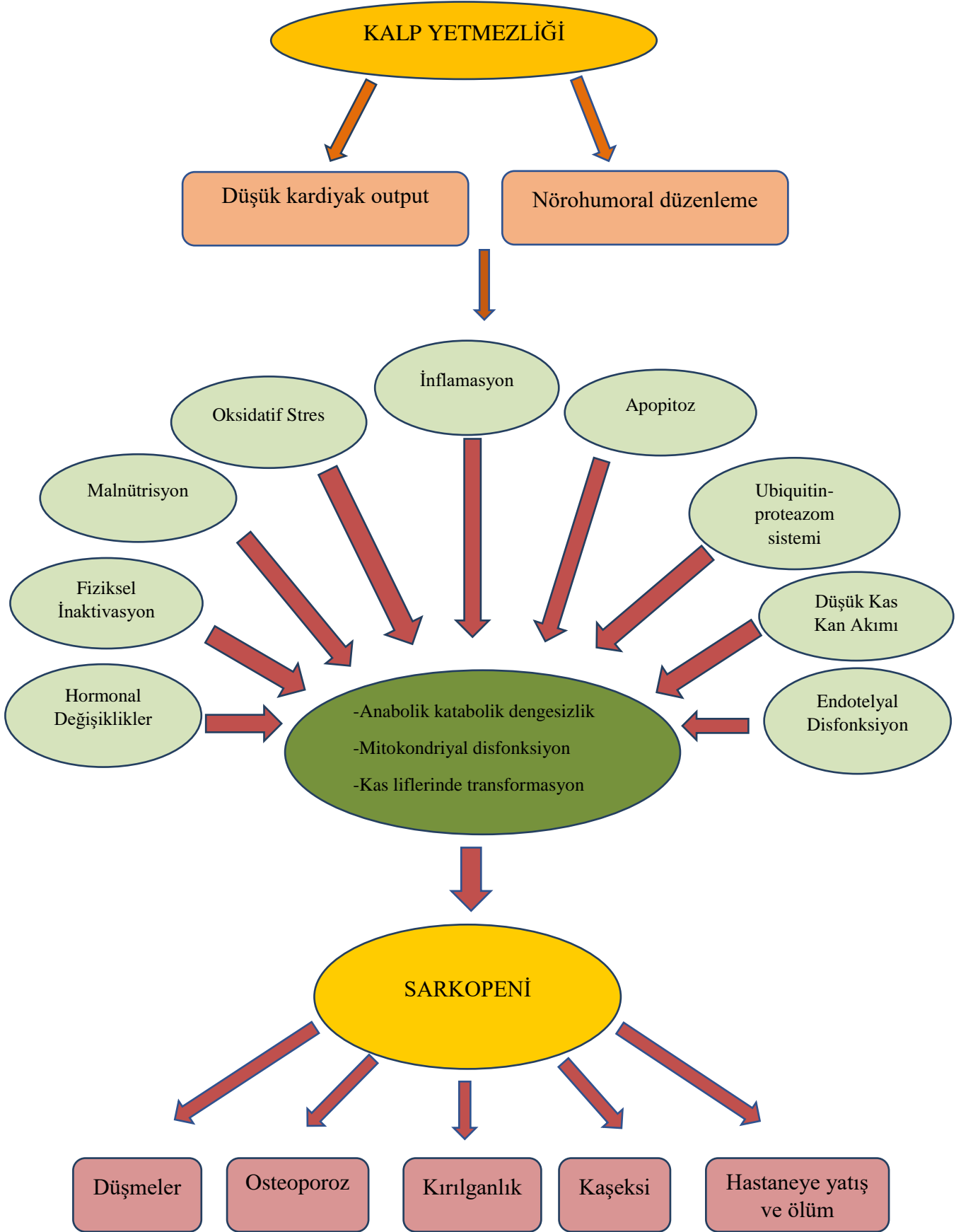
2.3.6. Fiziksel Hareketsizlik

Yaşa bağılı egzersiz kapasitesindeki azalma kas kütlesi ve gücü kaybının önemli bir nedenidir ve sarkopeni için en etkili durumlardan biri olarak kabul edilmektedir (122). KY'de kardiyak disfonksiyon güçlü bir şekilde kardiyorespiratuvar kondisyonu etkiler ve fiziksel hareketsizliğe, kas kaybına ve disfonksiyonuna katkıda bulunan uzun yatak istirahatine yol açar (123). Dahası fiziksel hareketsizlik; UPS yolu, inflamasyon ve miyostatin sinyali dahil olmak üzere KY ile ilişkili kas katabolizmasının altında yatan yolların çoğuyla ilişkilendirilmiştir (124,125).

2.3.7. Düşük Kas Kan Akımı ve Endotelial Disfonksiyon

KY'de kalp debisindeki azalma iskelet kası kan akımında düşüğe, kas kütlesi ve gücünün kötüleşmesine neden olur. Kılcal damar yoğunluğundaki azalma ile kanıtlandığı üzere düşük kas kan akımı, daha düşük kas performansı için potansiyel olarak önemli bir faktördür ve enerji üretmek için oksidatif yolların aksine glikolitik yollara daha fazla bağımlı olan metabolik değişiklik ile ilgilidir (126).

Şekil 2'de gösterildiği gibi sarkopenideki iskelet kası disfonksiyonu, KY ile ilgili birçok faktör tarafından belirlenebilir. KY ile ilgili bu faktörlerin tümü KY hastalarında sarkopeni gelişimine katkıda bulunabilir. Sarkopeni ve kronik KY iç içe geçmiş gibi görünmekte ve birbirinin ilerlemesini ve sonucunu karmaşıktırmaktadır (5).



Şekil 2: Kronik kalp yetmezliğinde sarkopeni patogenezi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta grubunun belirlenmesi ve çalışmaya dahil edilme kriterleri

Çalışmaya Nisan 2020 – Nisan 2021 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Hastanesi Kardiyoloji kliniğine başvuran, 60-80 yaş arası, transtorasik ekokardiyografide modifiye Simpson metodu ile yapılan ölçümlerde LVEF'si %35 ve altındaki, çalışmaya katılma şartlarını karşılayan, çalışma ile ilgili bilgilendirildikten sonra yazılı ve sözlü onamı alınan 38 hasta ve 29 sağlıklı kontrol grubu yaş ve cinsiyet eşleşmeli olarak alınmıştır.

Çalışmaya katılmayı kabul eden, 60-80 yaş aralığında olan, transtorasik ekokardiyografide LVEF \leq %35 olan ve kalp yetmezliği tanısı en az 1 yıldır bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Sağlıklı kontrol grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri

Çalışmaya katılmayı kabul eden, 60-80 yaş aralığında ve LVEF>%50 olan, kalp yetmezliği olmayan sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edildi.

Hasta grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri

Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, kalp yetmezliği tanısı 1 yıldan daha kısa süreli olan, malignite, nutrisyonel bozukluk, ortopedik engeller nedeniyle hareket kısıtlılığı olan, evre 4-5 KBH, miyopati, paralizisi, kalıcı pacemaker gibi vücuda implante metal cihazı olan hastalar çalışmadan dışlandı.

Sağlıklı kontrol grubunun çalışmadan dışlanma kriterleri

Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, vücuda implante metal cihazı olan sağlıklı gönüllüler çalışmadan dışlandı.

3.1. Ekokardiyografik Değerlendirme

Çalışmaya katılmayı kabul eden uygun kriterleri karşılayan katılımcılara kardiyoloji kliniği ekokardiyografi laboratuvarında transtorasik ekokardiyografi yapıldı. LVEF Modifiye Simpson metoduyla ölçüldü.

3.2. Sarkopeni Taraması ve Tanısı

3.2.1. Tarama Testi

Her iki gruba sarkopeni taraması amaçlı 5 soruluk SARC-F anketi uygulandı.

3.2.2. Kas Gücü Değerlendirmesi

Gruplara kas gücü değerlendirme amaçlı BASELINE elektronik el dinamometresi ile el kavrama kuvveti bakıldı. Katılımcılarda kas gücüne bakılırken dominant olan el ile 3 ölçüm yapıldı ve çıkan sonuçlardan en yüksek olanı uygun değer olarak kabul edildi.

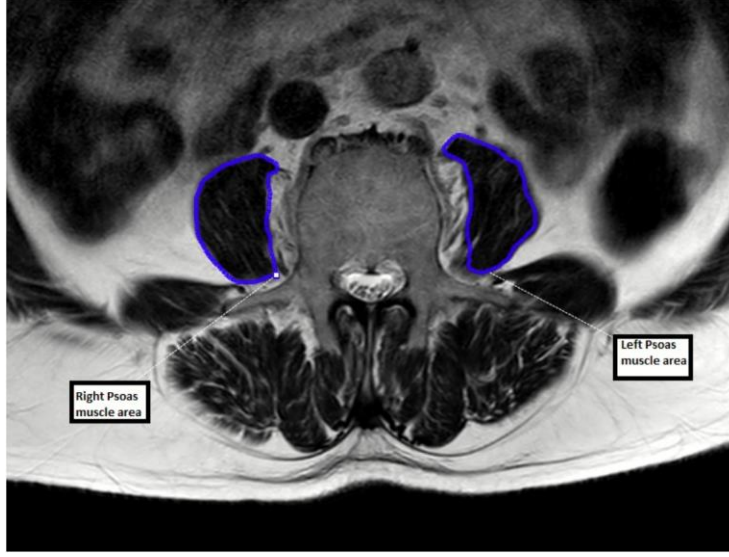
3.2.3. Kas Kütlesi Değerlendirmesi

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

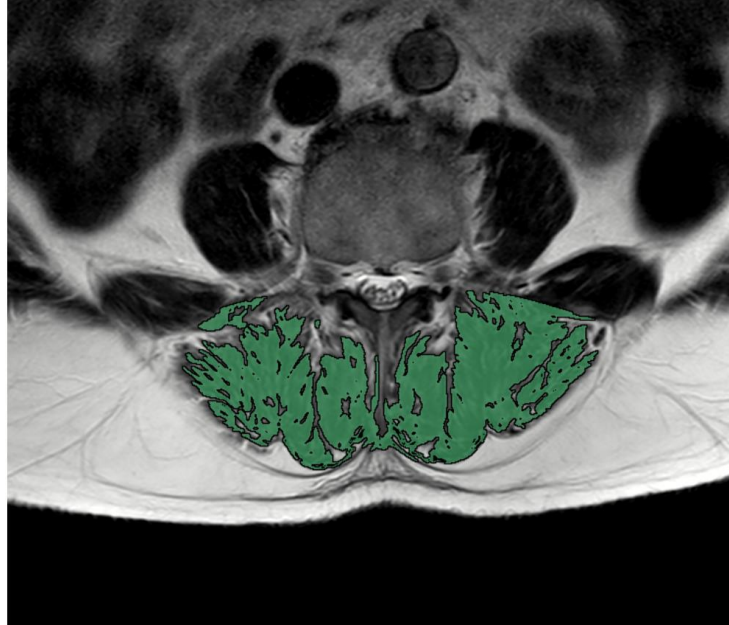
Katılımcıların lomber üçüncü vertebra düzeyindeki kas alanını belirlemek için lomber MRG incelemesi yapıldı. Lomber MR görüntüleri 1.5 Tesla MR cihazında (Achieva 1.5T, Philips Healthcare, Hollanda) 8 kanallı abdomen sarmalı ile elde edildi. Navigasyon sekanslarının ardından L2-L4 vertebra seviyesini içerecek şekilde sagittal ve aksiyel planda T2-ağırlıklı (T2A) görüntüler elde edildi. Daha sonra aynı seviyeler arasında mDixon sekansı ile iç faz ve dış faz görüntüler elde edildi.

Elde olunan görüntüler kişisel bilgisayarda, hastanın klinik bilgilerinden habersiz olarak deneyimli bir radyolog tarafından incelendi ve kas kütlesine yönelik ölçümler yapıldı. L3 vertebra korpusu alt kesimi seviyesindeki aksiyel T2A MR görüntüleri üzerinden Osirix yazılımı kullanılarak bilateral psoas kas alanı manuel çizim ile ölçülerek toplandı ve toplam psoas kas alanı santimetrekare (cm²) türünden not edildi (Şekil 3). Aynı görüntü üzerinden Osirix yazılımına ait otomatik segmentasyon metodu ile değerlendirildi ve paravertebral kas alanı T2A görüntülerde kas için sinyal intensite (SI) eşik değerleri (25 ile 200 SI arası) kullanılarak otomatik olarak hesaplandı (Şekil 4). Daha sonrasında aynı seviyeden geçen aksiyel mDixon sekansı ile elde olunmuş iç faz ve dış faz görüntülerde sağ psoas kası orta kesiminden SI değerleri ölçüldü (Şekil 5 ve 6). Şu formül kullanılarak kas içi

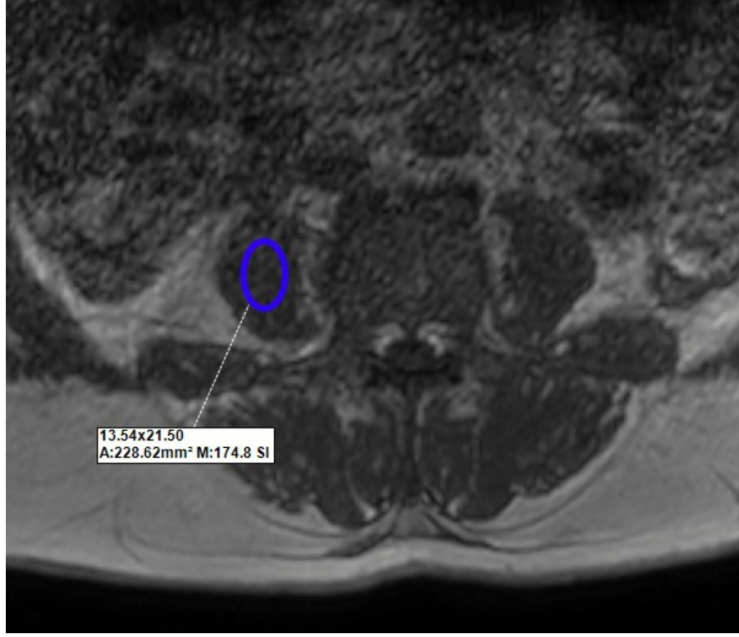
yüzdesel mikroskobik yağlanma hesaplaması yapıldı: [(iç faz SI-dış faz SI) /iç faz SI] x 100



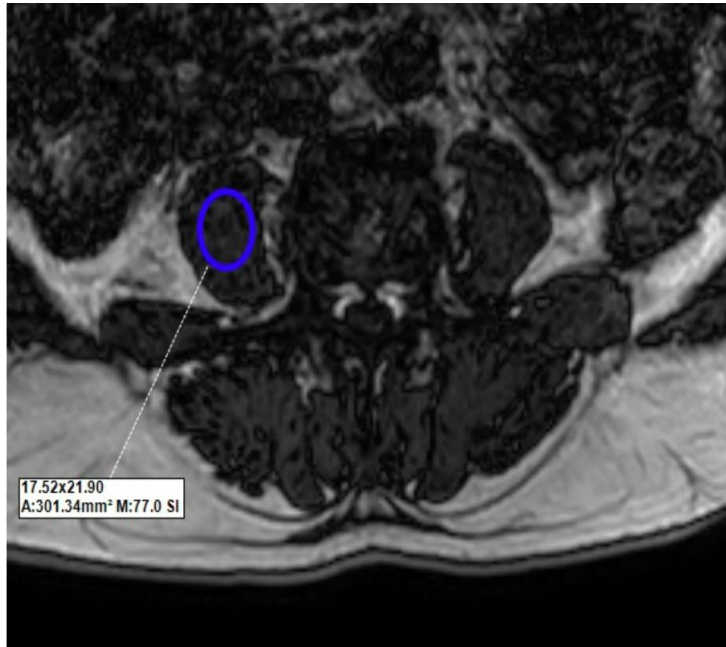
Şekil 3: MRG’de L3 seviyesi psoas kas alanı



Şekil 4: MRG’de L3 seviyesi paravertebral kas alanı



Şekil 5: MRG’de Psoas kası iç faz sinyali



Şekil 6: MRG’de Psoas kası dış faz sinyali

Biyoelektrik-Empedans Analizi (BIA)

Hasta ve kontrol gruplarının Biyoelektrik-Empedans Analizi (BIA) yöntemiyle vücut kompozisyonları belirlendi. Bu ölçüm için Tanita Body Composition Analyzer TBF-300 cihazı kullanıldı. Ölçümler hastaların idrar ihtiyaçları yokken, vücutlarında herhangi bir metal bulunmaz ve aç iken; ayakta dik pozisyonda her iki ayak cihazın iletken noktalarına yerleşmiş pozisyondayken yapıldı. Katılımcıların kas kütleleri BIA ile belirlenen yağsız vücut kütlesi (FFM) kullanılarak iskelet kas kütlesi hesaplandı (127).

$$\text{İskelet kas kütlesi (kg)} = 0,566 \times \text{FFM}$$

İskelet kas indeksini (SMI) hesaplamak için iskelet kas kütlesi boyun karesine bölündü [SMI (kg/m²)]. EWGSOP kriterlerine göre kadınlarda <7,4 kg/m² erkeklerde 9,2 kg/m² değerinin altında kalanlar kas kütlesi düşük olarak değerlendirildi.

3.2.4. Fiziksel Performansın Değerlendirilmesi

400 m yürüme testi

Katılımcılarda fiziksel performans değerlendirmek için 400 metrelik yürüme testi yapıldı. 400 metrelik mesafeyi 6 dk'da tamamlayamayan grup fiziksel performansı düşük olarak değerlendirildi.

3.3. Hastaların Laboratuvar Verileri

Hasta ve kontrol grubuna dahil edilen katılımcılardan, 12 saatlik açlık sonrasında antekübital venden 10 cc venöz kan biyokimya tüpüne alınmış, örnekler yaklaşık 15 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 5 dakika boyunca 3000 devirde santrifüj edilmiş ve elde edilen serum örnekleri MMP-9, Adiponektin, IL-1, IL-6, Myostatin, Sialik asit, TIMP-1, TNF- α , Sistatin C ve CRP düzeyleri için analiz yapılana kadar -80 °C'de saklanmıştır. Human Matrix Metalloproteinase 9 (E0936Hu), Human Adiponectin (E1550Hu), Human Interleukin-1 (E0077Hu), Human Interleukin-6 (E0090Hu), Human Myostatin (E0403Hu), Human Sialic acid (E1620Hu), Human Tissue Inhibitor of Matrix Metalloprotease-1 (E6276Hu) ve

Human Tumor Necrosis Factor Alpha (E0082Hu) testleri enzim bağı immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile Bioassay Technology Laboratory (BT Lab, China) ticari kitleri kullanılarak prospektüste anlatılan adımlar izlenerek çalışılmıştır. Konsantrasyon belirlenmesi için absorbans ölçümü 450 nanometrede (nm) Biotek Elx800 Mikroplaka okuyucu (BioTek Instruments Inc., USA) kullanılmıştır. Gen5 data analiz programı ile serum absorbans değerleri kullanılarak konsantrasyonlar hesaplanmıştır. Bulunan değerler MMP-9, IL-1, IL-6, Myostatin ve TNF- α nanogram/litre (ng/L), TIMP-1 nanogram/mililitre (ng/ml), Adiponektin ve Sialik asit miligram/desilitre (mg/dl) birimleri şeklindedir.

Hastaların mevcut olan dosya kayıtlarından; hemogram, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, elektrolitler, açlık kan şekeri, lipid profili değerleri kaydedildi.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 07.01.2020 tarih ve 01 sayılı karar yazısıyla onaylanan bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Çalışma Tıpta Uzmanlık Tez Projesi Bilimsel Araştırma Projeleri Alt Komisyonunun 03.03.2020 tarih ve 02/05 sayılı kararı uyarınca onaylanmıştır.

3.4. İstatiksel Analiz

Veriler SPSS 25.0 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; parametrik test varsayımları sağlanmadığında ise bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiler Spearman ya da Pearson korelasyon analizleriyle ve kategorik değişkenler arasındaki farklılıklar ise Ki kare analizi ile incelendi.

Elde edilen tüm veriler için $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Kontrol ve hasta grubu arasında yaş açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Kalp yetmezliği grubundaki hastaların %60,5'i erkekti, gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p:0,676). Hastaların %31,58'inde KBH, %52,63'ünde DM saptanmıştır. Hasta grubunda VKİ $24,89 \pm 4,25$ kg/m², kontrol grubunda ise $29,46 \pm 3,16$ kg/m² bulunmuştur (p <0,001). Gruplara ait veriler Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özellikleri

	Hasta (n=38)	Kontrol (n=29)	p değeri
Yaş, yıl*	70.21 ± 5.76	67.76 ± 4.66	0,06
Cinsiyet, erkek	23(60,5%)	19(65,5%)	0,676
Ejeksiyon fraksiyonu, %*	26.18 ± 5.98	61.28 ± 3.00	<0,001
HT	21 (55.26%)	16 (55.17%)	0,994
DM	20 (52.63%)	9 (31.03%)	0,077
KBH	12 (31.58%)	0 (0.00%)	0,001
Sigara	10 (26.32%)	7 (24.14%)	0,839
AF varlığı	8 (21.05%)	0 (0.00%)	0,008
SVH öyküsü	3 (7.89%)	0 (0.00%)	0,252
Kilo, kg	67.17 ± 14.19	78.71 ± 9.32	<0,001
Boy, cm*	162.18 ± 12.61	163.55 ± 7.77	0,995
VKİ, kg/m ²	24.89 ± 4.25	29.46 ± 3.16	<0,001
Laboratuvar değerleri			
Kreatinin, mg/dL*	1.07 ± 0.21	0.84 ± 0.14	<0,001
GFR, ml/dk	65.47 ± 17.27	85.48 ± 10.34	<0,001
ALT, IU/L*	37.50 ± 77.80	16.55 ± 8.84	0,368
AST, IU/L*	23.39 ± 23.48	15.90 ± 6.00	0,193
Glukoz, mg/dL*	134.63 ± 40.87	118.17 ± 38.08	0,042
LDL-C, mg/dL	78.71 ± 27.93	116.55 ± 37.20	<0,001
WBC, K/Ul	8.78 ± 2.27	6.96 ± 1.85	0,001
HGB, g/dL	12.48 ± 1.55	13.91 ± 1.79	0,001
İlaç Kullanımı			
Asa	22 (57.89%)	5 (17.24%)	0,001
P2Y12 inh.	10 (26.32%)	1 (3.45%)	0,018
Coumadin	7 (18.42%)	0 (0.00%)	0,016
YOAK	6 (15.79%)	1 (3.45%)	0,129
Beta bloker	35 (92.11%)	5 (17.24%)	<0,001
KKB	0 (0.00%)	1 (3.45%)	0,433
ACEİ, ARB	30 (78.95%)	14 (48.28%)	0,009

Tablo 11 Devam: Çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özellikleri

Antiaritmik ilaç	1 (2.63%)	0 (0.00%)	1
Spirinolakton	21 (55.26%)	0 (0.00%)	<0,001
Statin	31 (81.58%)	4 (13.79%)	<0,001
Diüretik	25 (65.79%)	1 (3.45%)	<0,001
OAD	20 (52.63%)	8 (27.59%)	0,039
İnsülin	2 (5.26%)	0 (0.00%)	0,502

HT:Hipertansiyon, **DM:**Diyabetes Mellitus, **KBH:**Kronik Böbrek Hastalığı, **AF:**Atrial Fibrilasyon, **SVH:**Serebrovasküler Hastalık, **kg:**kilogram, **cm:**santimetre, **mg:**miligram, **VKİ:**Vücut Kitle İndeksi, **dl:**desilitre, **GFR:**Glomerüler Filtrasyon Hızı; **ALT:**Alanin Transaminaz, **AST:**Aspartat Transaminaz, **LDL-C:**Low Density Lipoprotein Kolesterol, **WBC:**White Blood Cell, **HGB:**Hemoglobin, **ASA:**Asetil Salisilik Asit, **YOAK:**Yeni Oral Antikoagülan, **KKB:**Kalsiyum Kanal Blokeri, **ACEİ:**Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü, **ARB:**Anjiyotensin 2 Reseptör Blokeri **OAD:**Oral Antidiyabetik, **p:**istatistiksel anlamlılık farkı, **n:** olgu sayısı

*verilerin anormal dağılımı nedeniyle mannwhitney u testi ile değerlendirildi.

Hasta grubunun SARC-F anket puanı $4,89 \pm 2,82$ iken kontrol grubunun 0 saptanmıştır ($p < 0,001$). Dinamometre ile el kavrama kuvveti hasta grubunda $19,21 \pm 8,86$ kg, kontrol grubunda ise $29,0 \pm 8,03$ kg olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). 400 m yürüme testini hasta grubunda 5(%13,2), kontrol grubunda 29(%100) kişi tamamlamıştır ($p < 0,001$) Gruplara ait SARC-F anketi, el kavrama kuvveti ve 400 m yürüme testi verileri Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Hasta ve kontrol grubunun SARC-F anketi, el kavrama kuvveti ve 400 m yürüme testi verilerinin değerlendirilmesi

	Hasta (n=38)	Kontrol (n=29)	p değeri
SARC-F anket puanı	4.89 ± 2.82	0.00 ± 0.00	<0,001
El kavrama kuvveti, kg	19.21 ± 8.86	29.00 ± 8.03	<0.001
400 m yürüme testi, tamamlayanlar	5(13,2%)	29(100%)	<0,001

p: istatistiksel anlamlılık farkı, **n:** olgu sayısı

MRG’de paravertebral kas alanı hasta grubunda $30,34 \pm 10,21 \text{ cm}^2$ iken kontrol grubunda $41,93 \pm 8,60 \text{ cm}^2$ bulunmuştur ($p < 0,001$). Yine MRG’de psoas kas alanı hasta grubunda $11,28 \pm 5,18 \text{ cm}^2$, kontrol grubunda ise $14,27 \pm 4,45 \text{ cm}^2$ saptanmıştır ($p:0,017$). Gruplara ait MRG verileri Tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13: Hasta ve kontrol grubunun MRG verilerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=38)	Kontrol (n=29)	p değeri
Paravertabral kas alanı, cm^2	30.34 ± 10.21	41.93 ± 8.60	<0,001
Psoas kas alanı, cm^2	11.28 ± 5.18	14.27 ± 4.45	0,017
Kas yağlanması, %*	62.71 ± 11.76	66.11 ± 7.73	0,288

p: istatistiksel anlamlılık farkı, **n:** olgu sayısı

*verilerin anormal dağılımı nedeniyle mannwhitney u testi ile değerlendirildi.

BIA ile bakılan yağ yüzdesi hasta grubunda $\%23,24 \pm 8,78$ iken kontrol grubunda $\%31,40 \pm 6,87$ olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Yağ kütlesi hasta grubunda $16,09 \pm 7,41 \text{ kg}$, kontrol grubunda ise $24,81 \pm 6,57 \text{ kg}$ olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Gruplar arasında ölçülen SMI değerleri hasta grubunda $10,16 \pm 2,41 \text{ kg/m}^2$, kontrol grubunda $11,43 \pm 1,01 \text{ kg/m}^2$ bulunmuştur ($p:0,008$). Gruplara ait BIA verileri Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14: Hasta ve kontrol grubunun BIA verilerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=38)	Kontrol (n=29)	p değeri
Empedans, ohm	461.59 ± 146.59	440.24 ± 58.38	0,465
Yağ yüzdesi, %	23.24 ± 8.78	31.40 ± 6.87	<0,001
Yag kütlesi, kg	16.09 ± 7.41	24.81 ± 6.57	<0,001
FFM, kg	49.33 ± 14.62	53.89 ± 7.60	0,135
TBW, %	37.51 ± 8.61	39.46 ± 5.56	0,301
SMI, kg/m^2 *	10.16 ± 2.41	11.43 ± 1.01	0,008

FFM: yağsız vücut kütlesi, **TBW:** total body water, **SMI:** iskelet kas indeksi

p: istatistiksel anlamlılık farkı, **n:** olgu sayısı

*verilerin anormal dağılımı nedeniyle mannwhitney u testi ile değerlendirildi.

CRP değeri hasta grubunda $20,10 \pm 50,48$ mg/L, kontrol grubunda $3,33 \pm 4,37$ mg/L saptanmıştır ($p < 0,001$). Hasta grubunda Sistatin-C sonucu $1,63 \pm 0,47$ mg/L, kontrol grubunda $1,22 \pm 0,23$ mg/L bulunmuştur ($p < 0,001$). IL-6 sonucu hasta grubunda $86,25 \pm 10,63$ ng/L, kontrol grubunda $78,54 \pm 18,28$ ng/L saptanmıştır ($p < 0,001$). IL-1 değerleri hasta grubunda $726,8 \pm 765,49$ ng/L iken kontrol grubunda $517,22 \pm 546,85$ ng/L bulunmuştur ($p:0,002$). TNF- α değeri hasta grubunda $84,94 \pm 28,66$ ng/L, kontrol grubunda $77,87 \pm 28,68$ ng/L olarak saptanmıştır ($p:0,04$).

(Serum kreatinin / serum sistatin C) \times 100 formülü kullanılarak hesaplanan sarkopeni indeksi kontrol grubunda $69,92 \pm 12,42$, kalp yetmezliği grubunda $68,34 \pm 12,28$ bulunmuştur ($p:0,608$). Gruplara ait inflamatuvar parametrelerin ve sarkopeni indeksinin değerlendirilmesi Tablo 15’de özetlenmiştir.

Tablo 15: Hasta ve kontrol grubunun inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta (n=38)	Kontrol (n=29)	p değeri
CRP, mg/L*	20.10 ± 50.48	3.33 ± 4.37	<0,001
Sistatin C, mg/L*	1.63 ± 0.47	1.22 ± 0.23	<0,001
IL-1, ng/L*	726.58 ± 765.49	517.22 ± 546.85	0,002
IL-6, ng/L*	86.25 ± 10.63	78.54 ± 18.28	<0,001
TNF- α , ng/L*	84.94 ± 28.66	77.87 ± 28.68	0,04
MMP-9, ng/L*	913.19 ± 302.14	870.25 ± 241.46	0,324
TIMP, ng/ml*	166.47 ± 60.77	164.22 ± 52.85	0,726
Sialik Asit, mg/dl*	49.00 ± 16.36	46.33 ± 12.98	0,07
Adiponektin, mg/dl*	5.60 ± 1.64	5.45 ± 1.21	0,533
Myostatin, ng/L*	167.57 ± 75.69	187.01 ± 93.11	0,648
Sarkopeni indeksi	$68,34 \pm 12,28$	$69,92 \pm 12,42$	0,608

crp: c-reaktif protein, **il-1:** interlökin 1, **il-6:** interlökin 6, **tnf- α :** tümör nekroz faktör alfa, **mmp-9:** matrix metalloproteinase 9, **timp:** tissue inhibitor of metalloproteinase **mg/dl:** miligram/desilitre, **ng/ml:** nanogram/mililitre, **ng/l:** nanogram/litre, **mg/l:** miligram/litre
p: istatistiksel anlamlılık farkı, **n:** olgu sayısı

*verilerin anormal dağılımı nedeniyle mannwhitney u testi ile değerlendirildi.

MRG'de ölçülen paravertebral kas alanı ile Sistatin C kullanılarak hesaplanan sarkopeni indeksi arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (p:0,042, r:0,255).

Hasta ve kontrol grubundaki katılımcılarda EWGSOP 2018 sarkopeni operasyonel tanımına göre sınıflandırma yapıldı. Buna göre dinamometre ile değerlendirilen el kavrama kuvvetinde düşüklük olan grup presarkopenik gruba dahil edildi. Hasta grubunda 25(73,53%), kontrol grubunda ise 3(10,34%) katılımcı presarkopenik saptanmıştır (p <0,001). BIA ile ölçülen kas kütleindeki azalmaya ek olarak dinamometre ile bakılan el kavrama kuvvetinde düşüklük saptanması durumunda katılımcılar sarkopeni grubuna dahil edildi. Sarkopeni durumu ise hasta grubunda 9(26,47%) iken kontrol grubunda 0 bulunmuştur (p:0,003). El kavrama kuvveti, kas kütlesi ve fiziksel performans parametrelerinin hepsinde azalma olan katılımcılar ise ileri sarkopeni grubuna dahil edildi. Hasta grubundaki sarkopenik olgulardan 7 tanesi ileri sarkopenik olarak saptanmıştır. Grupların sarkopeni evrelerine göre sınıflandırılması Tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Grupların sarkopeni evrelerine göre sınıflandırılması

	Hasta (n=38)	Kontrol (n=29)	p değeri
Presarkopeni	25(73.53%)	3 (10.34%)	<0,001
Sarkopeni	9 (26.47%)	0 (0.00%)	0,003
İleri sarkopeni	7 (20.59%)	0 (0.00%)	0,013

5. TARTIŞMA

Kalp yetmezliği tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Sağlık hizmetleriyle ilgili yüksek maliyetlere neden olarak hem hasta hem de toplum açısından büyük yük oluşturur. Gelişen tanı ve tedavi yöntemleri, ortalama insan ömrünün uzamasıyla birlikte kalp yetmezliği prevalansı giderek artmaya devam etmektedir. Kalp yetmezliği hastalarında egzersiz intoleransının ve ventilasyon yetersizliğinin ana nedenlerinden biri kas kaybıdır (128). Aynı zamanda bu hastalarda zamanla kalp yetmezliğine sekonder fiziksel aktivasyondaki azalma, kronik inflamasyon durumu, yetersiz beslenme, kas kan akımındaki azalmaya bağlı kas kaybında artış görölmektedir. Kas fonksiyonu ve miktarındaki azalma diğer klinik durumların şiddetlenmesini teşvik eder ve yaşam kalitesinin bozulmasına neden olur. Kas kaybı ve fonksiyonundaki azalmaların değerlendirildiği sarkopeni son yıllarda tıp camiasında giderek ilgi çekmeye başlamıştır. Kalp yetmezliği hastalarında sarkopeni varlığı; hastaların yaşam kalitesinde ve hastalığın prognozunda önem arz etmektedir. Biz çalışmamızda DEF-KY'li hastalarda sarkopeni varlığını ve sarkopeni parametrelerini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızın sonuçlarında düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği olan hastalarda aynı yaş ve cinsiyetteki normal popölasyon ile karşılaştırıldığında el kavrama kuvvetinde, MRG ile ölçölen kas alanlarında ve VKİ'de azalma olduğunu saptadık. Aynı zamanda bu hastalarda CRP, Sistatin C, IL-1, IL-6, TNF- α gibi inflamatuvar parametrelerde kontrol grubuna göre daha yüksek sayısal değerlere sahip olduğunu bulduk.

Kalp yetmezliği hastalarında hormonal değişiklikler, beslenme yetersizlikleri, fiziksel inaktivite, endotel disfonksiyonu, apoptoz ve inflamasyona sekonder zamanla sarkopeni sıklığı artar. Bizim çalışmamızda da kalp yetmezliği olan grupta presarkopeni, sarkopeni ve ileri sarkopeni durumu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Fölster ve ark.'ın 2010-2012 tarihleri arasında kronik kalp yetmezliği olan hastalarda iskelet kası kütleesindeki azalmanın yaygınlığını ve klinik etkisini değerlendirmek amaçlı 200 kronik kalp yetmezliği hastasını dahil ettiği çalışmada DEF-KY hastalarında sarkopeni prevalansı, aynı yaştaki sağlıklı yetişkinlere göre yaklaşık %20 daha yüksek bulunmuştur. Hem DEF-KY hem de korunmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği (KEF-KY) hastalarının dahil

edildiği bu çalışmada kas kaybı olan grupta DEF-KY hastalarının sayısı KEF-KY hasta sayısına göre istatistiksel olarak daha fazla saptanmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak katılımcıların el kavrama kuvveti, 6 dk yürüme testi ve DEXA ile ölçülen sarkopeni parametreleri hasta ve sağlıklı kontrol grubu ile değil; kas kaybı olan ve olmayan kalp yetmezliği (DEF-KY ve KEF-KY) hastaları arasında değerlendirilmiştir (128).

Haehling ve ark. Şubat 2010 ve Mart 2014 tarihleri arasında yaptıkları çalışmada kronik kalp yetmezliği olan hastalarda kas kaybı varlığının prognostik bilgi taşıyıp taşımadığını araştırmayı amaçlamışlardır. Çalışmada kas kütlelerini DEXA ile değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda kas kaybının KKY olan hastalarda ölümün bağımsız bir prediktörü olduğunu ve bu etkinin DEFKY olan hastalarda KEFKY olan hastalara göre daha belirgin olduğu saptamışlardır. Çalışma sonucunda VKİ, DEFKY olan grupta KEFKY olan grupta göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (129). Konishi ve ark.'nın 2016-2018 yılları arasında yapılan FRAGILE-HF çalışmasının *post hoc* analizi olarak yaptıkları çalışmada KEF-KY ve DEF-KY hastalarında sarkopeninin prognoza etkisini araştırmayı amaçlamışlardır. Çalışma sonucunda KEF-KY ve DEF-KY grupları arasında sarkopeni prevalansı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. BIA ile yapılan SMI ölçümlerinde sonucu düşük çıkan hasta sayısı DEF-KY grubunda anlamlı olarak daha fazla çıkmıştır. Yürüme hızı ve el kavrama kuvveti açısından yapılan incelemelerde ise daha düşük sonuçlara sahip hasta yüzdesi KEF-KY grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Sarkopenisi olan grupların yaş ortalaması olmayan gruba göre anlamlı olarak fazla bulunmuştur. VKİ sarkopenik grupta daha düşük ve sarkopenik grupta erkek cinsiyet daha fazla bulunmuştur. Çalışma sonucunda hem DEF-KY hem de KEF-KY gruplarında sarkopenik olan hastalarda ölüm oranı, sarkopenik olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Bu çalışmanın analizlerinde DEF-KY grubu kendi içinde sarkopenik ve sarkopeni olmayan diye ayrıldığında iki grup arasında yaş farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (130). Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi VKİ DEF-KY grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.

SARC-F anketinin sarkopenik hastaları saptamada iyi bir tarama testi olduğu bilinmektedir. Tanaka ve ark.'nın 2015-2016 yıllarında SARC-F anketinin

kardiyovasküler hastalığı (KVH) olan 65 yaş ve üzeri hastaların fiziksel fonksiyon bozukluğu açısından taranmasında yararlı olup olmadığını belirlemek için yaptıkları çalışmada çalışmaya dahil edilen hastalarda SARC-F anket puanı 4 ve üzerinde olan grup sarkopenik kabul edilmiş ve bu grupta; el kavrama kuvveti, bacak kuvveti, solunum kas kuvveti değerlendirmek amaçlı bakılan maksimum ekspiratuar basınç (PE_{maks}) ve maksimal inspiratuar basınç (PI_{maks}) önemli ölçüde daha düşük, ayakta denge daha zayıf, normal yürüme hızı daha yavaş, SPPB skoru daha düşük, ve 6 dakika yürüme mesafesi kısa saptanmıştır. Çalışma sonucunda sarkopeni grubundaki hastaların (SARC-F skoru ≥ 4), nonsarkopeni grubundakilere göre (SARC-F skoru < 4) daha zayıf fiziksel fonksiyona sahip olduğu bulunmuştur (15). Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak sarkopeninin önemli parametresi olan kas kütlesi değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda da SARC-F anket puanını hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bahat ve ark.'nın 2016-2017 yılları arasında SARC-F'nin Türkçe versiyonunun sarkopeni, kas kütlesi ve fonksiyonel ölçümlerin güncel tanımları ile tarama açısından güvenilirliğini ve geçerliliğini değerlendirmek amaçlı yaptıkları çalışmada SARC-F anketinin kas fonksiyon bozukluğu ve sarkopeniyi dışlamak için mükemmel bir tarama testi olduğunu göstermişlerdir (75). Zhao ve ark.'nın 2019 yılında kronik kalp yetmezliği olan hastalarda sarkopeni taramasında SARC-F, MRSA-7 ve MRSA-5 anketlerinin tanısal değerini karşılaştırmak amaçlı çalışma yapmışlardır. Çalışmada kas gücü için dinamometre ile ölçülen el kavrama kuvveti, kas kütlesi ölçmek için BIA, fiziksel performans ölçmek için ise yürüme hızı kullanılarak sarkopeni değerlendirmesi yapılmıştır. Sarkopeni prevalansı Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS) tanı kriterlerine göre %55,8, SARC-F'ye göre %31,0, MRSA-7'ye göre %73,0 ve MRSA-5'e göre %71,3 bulunmuştur. MSRA-7 ve MSRA-5 daha iyi duyarlılığa sahipken, SARC-F daha iyi özgüllüğe sahiptir. Bu çalışmada sarkopeni prevalansı bizim çalışmamıza göre oldukça fazla bulunmuştur (131). Bunun altında çalışmaya kronik hemodiyaliz hastalarının dahil edilmiş olması ve çalışma popülasyonunun hastanede yatan KKY hastaları olması etkili olmuş olabilir.

Sarkopeni varlığında kas fonksiyonunun önemli bir göstergesi olan kas kuvvetinin azaldığı bilinmektedir. Canteri ve ark.'nın 2015-2017 tarihleri arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalmış kalp yetmezliği olan hastalarda pre-

sarkopeni ve sarkopeni prevalansını ve bunların klinik değişkenler, fiziksel aktivite, yaşam kalitesi ve diyet ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmada kalp yetmezliği olan grupta kadınlarda dinamometre ile ölçülen el kavrama kuvveti anlamlı olarak düşük bulunmuşken, erkekler arasında ise kavrama kuvveti arasında anlamlı fark bulunmamıştır(132). Bizim çalışmamızda ise kalp yetmezliği olan grupta hem kadınlarda hem de erkeklerde el dinamometresi ile ölçülen kavrama kuvveti kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Emami ve ark.'nın 2010-2012 yılları arasında kronik kalp yetmezliği olan erkeklerde sarkopeni ve kaşeksinin karşılaştırılması amaçlı yaptıkları çalışmada sarkopenik kalp yetmezliği olan grupta el kavrama kuvveti sarkopenik olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (96). Bu çalışmada hasta popülasyonunda hem DEF-KY hem de KEF-KY olan hastalar dahil edilmiştir. Fülster ve ark.'nın 2010-2012 yılları arasında kronik kalp yetmezliği olan hastalarda iskelet kası kütleindeki azalmanın yaygınlığını ve klinik etkisini değerlendirmek amaçlı yaptığı çalışmada dinamometre ile ölçülen el kavrama kuvveti kas kaybı olan kalp yetmezliği grubunda, kas kaybı olmayan gruba göre daha düşük çıkmıştır. Bu çalışmada da kalp yetmezliği grubu hem KEF-KY hem de DEF-KY olan hastalardan oluşmaktadır (128).

Emami ve ark.'nın 2010-2012 yılları arasında yaptıkları çalışmada LVEF değeri sarkopenik kalp yetmezliği olan grupta sarkopeni olmayan kalp yetmezliği grubuna göre daha düşük bulunmuştur (96). Fülster ve ark.'nın 2010-2012 tarihleri arasında yaptığı çalışmada kalp yetmezliği olan hastalar kas kaybı olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılmış ve LVEF değeri kas kaybı olan grupta istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur (128). Konishi ve ark.'nın 2016-2018 yılları arasındaki FRAGILE-HF çalışmasının *post hoc* analizi olarak yaptıkları; DEF-KY ve KEF-KY hastalarında sarkopeninin prognoza etkisini araştırmayı amaçladığı çalışmada DEF-KY hasta grubu kendi içinde sarkopenik ve sarkopenik olmayan olarak ayrıldığında LVEF değeri sarkopenik grupta anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (130). Kono ve ark.'nın 2014 yılında sarkopeni olan ve olmayan kalp yetersizliği olan yaşlı hastalarda egzersiz kapasitesini belirleyen faktörleri belirlemek amaçlı yaptıkları çalışmada hastaları sarkopenik ve sarkopenik olmayan hastalar olarak iki gruba ayırmışlardır. Hastaların VKİ<18,5 kg/m², yürüme hızı <0,8 m/sn ve kavrama kuvveti erkeklerde<26 kg, kadınlarda<18 kg koşullarından 2 tanesini sağlaması

durumunda sarkopenik olarak kabul etmişlerdir. Sarkopenik kalp yetmezliği olan grupta LVEF değerini anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. Yine bu çalışmada sarkopenik hasta grubunun yaş ortalaması, sarkopenik olmayan gruptan anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur (133). Bu çalışmada sarkopeni tanısı koymak için gerekli olan kas kütlesi parametresi geçerliliği olmayan VKİ'ne göre belirlenmiştir. Tanaka ve ark.'nın 2015-2016 yıllarında SARC-F anketinin kardiyovasküler hastalığı olan 65 yaş ve üzeri hastaların fiziksel fonksiyon bozukluğu açısından taranmasında yararlı olup olmadığını belirlemek için yaptıkları çalışmada çalışmaya dahil edilen hastalarda SARC-F anket puanı 4 ve üzerinde olan grup sarkopenik kabul edilmiş; sarkopenik ve sarkopenik olmayan grupların LVEF değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ve sarkopenik saptanan grupta yaş anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır (15).

Sarkopeni gelişiminde inflamatuvar parametrelerin rol oynadığı bilinmektedir. Kalp yetmezliğinde de zamanla inflamatuvar parametrelerde artış olmaktadır. Çalışmamızın sonuçlarında CRP, Sistatin C, IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın dahil olduğu inflamatuvar parametreler kalp yetmezliği grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Emami ve ark.'nın 2010-2012 yılları arasında yaptığı çalışmada CRP, IL-1, TNF- α değerleri sarkopeni olan kalp yetmezliği ve sarkopeni olmayan kalp yetmezliği grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Ancak gruplar arasında IL-6 değerleri sarkopenik kalp yetmezliği olan grupta anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (96). Fülster ve ark.'nın 2010-2012 tarihleri arasında kronik kalp yetmezliği olan hastalarda iskelet kası kütlesindeki azalmanın yaygınlığını ve klinik etkisini değerlendirmek amaçlı 200 kronik KY hastasını dahil ettiği çalışmada IL-6 düzeyi kas kaybı kalp yetmezliği grubunda kas kaybı olmayan kalp yetmezliği grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmış, IL-1 ve TNF- α düzeylerinde ise iki grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (128).

Matriks metalloproteinazlar (MMP), kalp yetmezliğinde artar ve ventriküler yeniden şekillenmeyi etkiler. Denus ve ark.'nın 2011'de yayınlanan; DEF-KY ve KEF-KY grupları arasındaki inflamasyon, hücre dışı matriks döngüsü ve nörohormonal aktivasyonun biyobelirteçlerinin konsantrasyonlarını ve korelasyonunu karşılaştırmak amaçlı yaptıkları çalışmada iki grup arasında CRP,

MMP-2, MMP-9 veya TIMP-1 konsantrasyonlarında bir fark bulamamışlardır (134). Wilson ve ark.'nın KKY hastalarında ve yaş eşleştirilmiş kalp yetmezliği olmayan hastalarda MMP'lerin ve TIMP'lerin plazma profillerini ölçmek ve çözünür TNF- α reseptörleri ile MMP plazma profilleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amaçlı yaptığı çalışmada DEF-KY olan grup ile kalp yetmezliği olmayan grup arasında MMP-9 ve TIMP-1 seviyeleri kalp yetmezliği olan grupta istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır. TIMP-2 seviyeleri ise anlamlı bir şekilde kalp yetmezliği olan grupta daha düşük saptanmıştır (135). Morishita ve ark.'nın 1992-2002 yılları arasında MMP-9 ile doku inhibitörleri (TIMP-1) arasındaki uyumsuzluğun klinik belirtilere yol açtığını ve kronik kalp yetmezlikli hastalarda prognostik riskle ilişkili olduğunu varsayarak yaptıkları çalışmada kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler olaylar (kardiyak ölüm, fatal aritmi, kalp yetmezliği nedeni hastaneye yatış) açısından karşılaştırdıklarında; kardiyovasküler olaylar olan grupta daha yüksek MMP-9, TIMP-1, IL-6 ve TNF- α seviyeleri olduğunu bulmuşlardır. Aynı zamanda bu iki grubu karşılaştırdıklarında kardiyovasküler olaylara sahip olan grupta LVEF değeri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (14). Harada ve ark.'nın 2013-2015 yılları arasında kardiyovasküler hastalıkları (koroner arter hastalığı, HT, idiopatik kardiyomiopati, aritmi, kalp kapak hastalığı, kardiyovasküler cerrahi) olan hastalarda sarkopeni değerlendirmesinin yeni, basit bir tanı yöntemini keşfetmek amaçlı yaptıkları çalışmada hastaları sarkopenik ve sarkopenik olmayan olarak iki gruba ayırmışlardır. Sarkopenik saptanan hasta grubunda serum adiponektin, IL-6, CRP ve sialik asit konsantrasyonları, sarkopenik hastalarda sarkopenik olmayan KVH hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (2). Ivey-Miranda ve ark.'nın kalp yetmezliği hastalarında (DEF-KY ve KEF-KY) yaptığı, kas kütlesini kreatinin atılımı ile hesapladıkları çalışmada kas kütlesi düşük saptanan grupta serum Sistatin C düzeyleri kas kütlesi normal aralıkta olan gruba göre daha yüksek saptanmıştır (kas kütlesi(kg)=18,9 x kreatinin atılımı (g/d) + 4,1, sarkopeni tanısı için cut-off değerleri erkeklerde <20 kg, kadınlarda <15 kg) (136). Bizim çalışmamızda da Sistatin C düzeyleri kalp yetmezliği grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır, ancak Sistatin C ile hesaplanan sarkopeni indeksi sonucunda hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Chen ve ark.'nın yaptıkları meta analiz sonucunda kalp yetmezliği olan hastalarda

dolaşımdaki yüksek Sistatin C seviyesinin KY hastalarında muhtemelen tüm nedenlere bağlı mortalite ve hastaneye yeniden yatış riskinde artışla bağımsız olarak ilişkili olduğunu bulmuşlardır (137). Sistatin C düzeyinin belirlenmesi, KY hastalarında olumsuz sonuçların sınıflandırılmasını iyileştirebilir ve terapötik karar vermede klinisyene yardımcı olabilir. Kim ve ark. yaptıkları bir çalışmada akut kalp yetmezliğinin prognozunu belirlemede; ürik asit ve N-terminal pro-B-tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) ile karşılaştırıldığında Sistatin C seviyesinin daha yararlı bir prognostik gösterge olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda kalp yetmezliği nedeni tekrar hastaneye yatış ve ölüm gerçekleşen grupta serum Sistatin C seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (138).

İskelet kası kütle ölçümü, sarkopeni teşhisi için en önemli unsurdur. MRG abdominal iskelet kası alanını (SMA) mükemmel bir şekilde değerlendirme gücüne sahip noninvaziv bir yöntemdir. Wang ve ark.'nın 2018-2019 yıllarında retrospektif olarak yaptığı çalışmada L3 düzeyindeki yağ görüntüsüne dayalı olarak BT ve MRG'yi karşılaştırarak iskelet kas alanı ölçümünün geçerliliğini ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçlamışlardır. Çalışma sonucunda MRI IDEAL-IQ sekansının yağ görüntüsü, SMA'nın ölçümü için BT ölçümleri ile tutarlı sonuçlar göstermiştir. MRG, gelecekte iskelet kası indeksine dayalı olarak sarkopeninin güvenli ve verimli teşhisi için benimsenebilecek güvenilir bir teknoloji olduğunu kanıtlamıştır (139). Kumar ve ark.'nın MRG ile ölçülen aksiyal torasik kas kesit alanlarının KY olan ve olmayan denekler arasında tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngördüğü hipotezini test ettikleri çalışmada DEFKY, KEFKY ve kalp yetmezliği olmayan gruplarda torasik kas kesit alanının ölümün prediktörü olduğunu bulmuşlardır. Tüm kas grupları arasından MRG ile ölçülen pektoralis majör kas kesit alanının ölümün en güçlü prediktörü olduğunu saptamışlardır (140).

Çalışmamızda MRG ile paravertebral ve psoas kas alanlarının değerlendirilmesinde DEF-KY olan ve kalp yetmezliği olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır. DEF-KY hastalarında bu değerlerinin kalp yetmezliği olmayan hastalara göre anlamlı şekilde düşük olduğu görülmüştür.

6. SONUÇ

KKY kardiyovasküler alanda aşılması zor karmaşık bir klinik sendromdur. KKY olan hastalara yaşam kalitesinde ciddi bir düşüşe ve mortalitede artışa neden olan sarkopeni eşlik edebilir. Sarkopeni teşhisi koyabilmek için; kas kütlesi, kas gücü ve kas fonksiyonunun değerlendirilmesi gerekir. Sarkopeni gelişmesinde ırk, yaş ve cinsiyetin de etkisinin olması nedeniyle tanı koyabilmek için halen tüm dünyada kabul görmüş standart tanı kriterleri ve etkili tedavi stratejisi yoktur. Sarkopeninin teşhisi ve evrelemesi için daha spesifik biyobelirteçlerin tanımlanması gerekir. Biz çalışmamızda DEF-KY hastalarında sarkopeni tanısı koyabilmek için MRG, BIA, dinamometre, inflamatuvar belirteçler, 400 m yürüme testi ve SARC-F anketi ile sarkopeni parametrelerini değerlendirdik. Sonuçlara bakıldığında MRG ve BIA ile belirlenen kas kütlesinin; dinamometre ile belirlenen kas kuvvetinin ve 400 m yürüme testi ile belirlenen fiziksel performansın düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında istatistiksel olarak anlamlı olarak daha düşük olduğunu gözlemledik. İnflamatuvar parametrelerden CRP, IL-1, IL-6, Sistatin C ve TNF- α 'nın düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği hastalarında anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğunu saptadık.

Çalışmamızdaki kısıtlılıklara bakılacak olursa, çalışmamız tek merkezli olması nedeniyle hasta popülasyonu çok fazla değildir. Çalışmamızda kas kütlesini değerlendirmek için noninvaziv, radyasyon içermeyen altın standart tanı yöntemi MRG ile değerlendirme yapılmıştır. Ancak MRG'nin yüksek maliyetli olması nedeni çalışmamıza alınan hasta sayısı kısıtlı kalmıştır. Aynı zamanda MRG ile sarkopeni tanısı koyabilmek için belirlenmiş cut-off değerler yoktur. Sarkopeni tanısı koyabilmek için MRG ile daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Özetle, kalp yetmezliği olan hastalarda sarkopeni taraması faydalı olabilir. Erken değerlendirme yöntemleri ve etkin tedavi stratejileri oluşturarak, KKY'de sarkopeninin ilerlemesini geciktirebilir ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirebiliriz.

7- KAYNAKLAR

1. 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;37(27):2129-2200m.
2. Harada H, Kai H, Shibata R, Niiyama H, Nishiyama Y, Murohara T, et al. New diagnostic index for sarcopenia in patients with cardiovascular diseases. *PLoS One*. 2017;12(5):1–11.
3. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. *J Nutr Heal Aging*. 2018;22(10):1148–61.
4. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31.
5. Yin J, Lu X, Qian Z, Xu W, Zhou X. New insights into the pathogenesis and treatment of sarcopenia in chronic heart failure. *Theranostics*. 2019;9(14):4019–29.
6. Beaudart C, McCloskey E, Bruyère O, Cesari M, Rolland Y, Rizzoli R, et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr* [Internet]. 2016;16(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12877-016-0349-4>
7. Saitoh M, Ishida J, Doehner W, von Haehling S, Anker MS, Coats AJS, et al. Sarcopenia, cachexia, and muscle performance in heart failure: Review update 2016. *Int J Cardiol* [Internet]. 2017;238:5–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.03.155>
8. Bian AL, Hu HY, Rong YD, Wang J, Wang JX, Zhou XZ. A study on relationship between elderly sarcopenia and inflammatory factors IL-6 and TNF- α . *Eur J Med Res*. 2017;22(1):4–11.

9. Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, Visser M. Inflammatory Markers and Loss of Muscle Mass (Sarcopenia) and Strength. *Am J Med*. 2006;119(6).
10. Casati M, Costa AS, Capitanio D, Ponzoni L, Ferri E, Agostini S, et al. The Biological Foundations of Sarcopenia: Established and Promising Markers. *Front Med*. 2019;6(August):1–7.
11. Lien YHH. Looking for Sarcopenia Biomarkers. *Am J Med* [Internet]. 2017;130(5):502–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.01.018>
12. Sente T, Van Berendoncks AM, Hoymans VY, Vrints CJ. Adiponectin resistance in skeletal muscle: pathophysiological implications in chronic heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;(October 2015):261–74.
13. Kung T, Szabó T, Springer J, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Cachexia in heart disease: Highlights from the ESC 2010. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2011;2(1):63–9.
14. Morishita T, Uzui H, Mitsuke Y, Amaya N, Kaseno K, Ishida K, et al. Association between matrix metalloproteinase-9 and worsening heart failure events in patients with chronic heart failure. *ESC Hear Fail*. 2017;4(3):321–30.
15. Tanaka S, Kamiya K, Hamazaki N, Matsuzawa R, Nozaki K, Maekawa E, et al. Utility of SARC-F for Assessing Physical Function in Elderly Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2017;18(2):176–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2016.10.019>
16. Tosato M, Marzetti E, Cesari M, Saveria G, Miller RR, Bernabei R, et al. Measurement of muscle mass in sarcopenia: from imaging to biochemical markers. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(1):19–27.
17. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1993;22(4 SUPPL. 1):A6–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(93\)90455-A](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(93)90455-A)

18. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108(8):977–82.
19. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *J Am Med Assoc*. 2004;292(3):344–50.
20. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;47(5):320–32.
21. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2002;106(24):3068–72.
22. Loefer LR, Rosamond WD, Chang PP, Folsom AR, Chambless LE. Heart Failure Incidence and Survival (from the Atherosclerosis Risk in Communities Study). *Am J Cardiol*. 2008;101(7):1016–22.
23. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL, et al. Long-Term Trends in the Incidence of and Survival with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2002;347(18):1397–402.
24. Değertekin M, Erol Ç, Ergene O, Tokgözoğlu L, Aksoy M, Erol MK, et al. Türkiye'deki kalp yetersizliği prevalansı ve öngördürücüleri: HAPPY çalışması. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2012;40(4):298–308.
25. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251–9.
26. Rich JD, Burns J, Freed BH, Maurer MS, Burkhoff D, Shah SJ. Meta-analysis global group in chronic (MAGGIC) heart failure risk score: Validation of a simple tool for the prediction of morbidity and mortality in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(20):1–12.
27. Francis GSGS, Tang WHW. Pathophysiology of congestive heart failure. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4(SUPPL. 2).

28. Schwinger RHG, Böhm M, Koch A, Schmidt U, Morano I, Eissner HJ, et al. The failing human heart is unable to use the Frank-Starling mechanism. *Circ Res.* 1994;74(5):959–69.
29. Hogan SE, Cowger JA. Systolic Heart Failure. *Inpatient Cardiovasc Med.* 2013;154–65.
30. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines: Develop. *Circulation.* 2009;119(14).
31. Manuscript A, Nanobiomaterials B. NIH Public Access Author Manuscript JAMA. Author manuscript; available in PMC 2013 June 20. Published in final edited form as: *JAMA.* 2011 October 19; 306(15): 1669–1678. doi:10.1001/jama.2011.1474. National and regional trends in heart failure hospitaliza. 2013;6(8):1669–78.
32. Davie AP, Francis CM, Caruana L, Sutherland GR, McMurray JJV. Assessing diagnosis in heart failure: Which features are any use? *QJM - Mon J Assoc Physicians.* 1997;90(5):335–9.
33. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie MR, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess (Rockv).* 2009;13(32).
34. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, Valk MJ, Van Velzen E, Wielders JP, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: Value of symptoms, signs, and additional tests. *Eur J Heart Fail.* 2011;13(5):518–27.
35. Rutten FH, Moons KGM, Cramer MJM, Grobbee DE, Zuithoff NPA, Lammers JWJ, et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: Cross sectional diagnostic study. *Br Med J.* 2005;331(7529):1379–85.

36. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: Diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(2):130–9.
37. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF, et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(9):824–39.
38. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, Ross EA. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol.* 1992;20(2):301–6.
39. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart. *Eur Heart J.* 2012;33(14):1787–847.
40. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJV, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: Systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ [Internet].* 2015;350(March):1–16. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.h910>
41. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2539–50.
42. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in Heart Failure. Applications, Utility, and New Horizons. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(5):381–96.
43. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, Selvanayagam JB, Neubauer S. The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Heart Failure. *J Am*

Coll Cardiol [Internet]. 2009;54(15):1407–24. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.094>

44. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67–119.
45. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. *J Cardiovasc Transl Res*. 2011;4(4):416–24.
46. Rosenberg IH. Symposium: Sarcopenia: Diagnosis and Mechanisms Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance 1. *J Nutr*. 1997;127:990–1.
47. Health FORTHE, Composition B. Reexamining the Sarcopenia Hypothesis. *Methods*. :456–61.
48. Abellan Van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Heal Aging*. 2009;13(8):708–12.
49. Guralnik JM; Simonsick EM; Ferrucci L; Glynn, RJ; berkman LF, Blazer DG; Scherr P and WR. Lower Extremity Function_SPPB. *J Gerontol Med Sci*. 1994;49(2):85–94.
50. 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;39(4):412–23.
51. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, Visser M, Nevitt M, Kritchevsky SB, et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):769–74.
52. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz A V., et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The Health, Aging and Body Composition Study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(10):1059–64.

53. Cao L, Morley JE. Sarcopenia Is Recognized as an Independent Condition by an International Classification of Disease, Tenth Revision, Clinical Modification (ICD-10-CM) Code. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2016;17(8):675–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2016.06.001>
54. Schaap LA, Van Schoor NM, Lips P, Visser M. Associations of sarcopenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: The longitudinal aging study Amsterdam. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(9):1199–204.
55. Ibrahim K, May C, Patel HP, Baxter M, Sayer AA, Roberts H. A feasibility study of implementing grip strength measurement into routine hospital practice (GRIMP): Study protocol. *Pilot Feasibility Stud* [Internet]. 2016;2(1):1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40814-016-0067-x>
56. Leong DP, Teo KK, Rangarajan S, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Orlandini A, et al. Prognostic value of grip strength: Findings from the Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) study. *Lancet* [Internet]. 2015;386(9990):266–73. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62000-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62000-6)
57. Schaap LA, Koster A, Visser M. Adiposity, muscle mass, and muscle strength in relation to functional decline in older persons. *Epidemiol Rev*. 2013;35(1):51–65.
58. Wang C, Bai L. Sarcopenia in the elderly: Basic and clinical issues. *Geriatr Gerontol Int*. 2012;12(3):388–96.
59. Janssen I. The epidemiology of sarcopenia. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2011;27(3):355–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2011.03.004>
60. Landi F, Liperoti R, Fusco D, Mastropaolo S, Quattrocioni D, Proia A, et al. Prevalence and risk factors of sarcopenia among nursing home older residents. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2012;67 A(1):48–55.

61. Bianchi L, Abete P, Bellelli G, Bo M, Cherubini A, Corica F, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Sarcopenia, Identified According to the EWGSOP Definition and Diagnostic Algorithm, in Hospitalized Older People: The GLISTEN Study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(11):1575–81.
62. Sánchez-Rodríguez D, Marco E, Ronquillo-Moreno N, Miralles R, Vázquez-Ibar O, Escalada F, et al. Prevalence of malnutrition and sarcopenia in a post-acute care geriatric unit: Applying the new ESPEN definition and EWGSOP criteria. *Clin Nutr*. 2017;36(5):1339–44.
63. Ethgen O, Beudart C, Buckinx F, Bruyère O, Reginster JY. The Future Prevalence of Sarcopenia in Europe: A Claim for Public Health Action. *Calcif Tissue Int*. 2017;100(3):229–34.
64. Patel HP, Syddall HE, Jameson K, Robinson S, Denison H, Roberts HC, et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: Findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). *Age Ageing*. 2013;42(3):378–84.
65. Brown JC, Harhay MO, Harhay MN. Sarcopenia and mortality among a population-based sample of community-dwelling older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;(October 2015):290–8.
66. Halil M, Ulger Z, Varli M, Döventaş A, Oztürk GB, Kuyumcu ME, et al. Sarcopenia assessment project in the nursing homes in Turkey. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(6):690–4.
67. Morley JE. Sarcopenia in the elderly. *Fam Pract*. 2012;29(SUPPL. 1):44–8.
68. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*. 2017;36(1):49–64.
69. Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *Journals*

Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci. 2002;57(12):772–7.

70. Cao L, Chen S, Zou C, Ding X, Gao L, Liao Z, et al. A pilot study of the SARC-F scale on screening sarcopenia and physical disability in the Chinese older people. *J Nutr Heal Aging*. 2014;18(3):277–83.
71. Woo J, Leung J, Morley JE. Validating the SARC-F: A suitable community screening tool for sarcopenia? *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2014;15(9):630–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2014.04.021>
72. Woo J, Leung J, Morley JE. Defining sarcopenia in terms of incident adverse outcomes. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2015;16(3):247–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2014.11.013>
73. Malmstrom TK, Miller DK, Simonsick EM, Ferrucci L, Morley JE. SARC-F: A symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016;7(1):28–36.
74. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: A simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2013;14(8):531–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.018>
75. Bahat G, Yilmaz O, Kiliç C, Oren MM, Karan MA. Performance of SARC-F in Regard to Sarcopenia Definitions, Muscle Mass and Functional Measures. *J Nutr Heal Aging*. 2018;22(8):898–903.
76. Ishii S, Tanaka T, Shibasaki K, Ouchi Y, Kikutani T, Higashiguchi T, et al. Development of a simple screening test for sarcopenia in older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14(SUPPL.1):93–101.
77. Damilakis J, Adams JE, Guglielmi G, Link TM. Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis. *Eur Radiol*. 2010;20(11):2707–14.
78. Prado CMM, Heymsfield SB. Lean tissue imaging: A new era for nutritional assessment and intervention. *J Parenter Enter Nutr*. 2014;38(8):940–53.

79. Gould H, Brennan SL, Kotowicz MA, Nicholson GC, Pasco JA. Total and appendicular lean mass reference ranges for Australian men and women: The Geelong osteoporosis study. *Calcif Tissue Int.* 2014;94(4):363–72.
80. Conference NA. NIH Consensus statement. Bioelectrical impedance analysis in body composition measurement. National Institutes of Health Technology Assessment Conference Statement. December 12-14, 1994. *Nutrition.* 1996;12(11–12):749–62.
81. Rolland Y, Lauwers-Cances V, Cournot M, Nourhashémi F, Reynish W, Rivière D, et al. Sarcopenia, calf circumference, and physical function of elderly women: A cross-sectional study. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(8):1120–4.
82. Rutherford OM, Jones DA. Measurement of fibre pennation using ultrasound in the human quadriceps in vivo. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1992;65(5):433–7.
83. Strasser EM, Draskovits T, Praschak M, Quittan M, Graf A. Association between ultrasound measurements of muscle thickness, pennation angle, echogenicity and skeletal muscle strength in the elderly. *Age (Omaha).* 2013;35(6):2377–88.
84. Ferland M, Després J, Tremblay A, Pinault S, Nadeau A, Moorjani S, et al. Assessment of adipose tissue distribution by computed axial tomography in obese women: association with body density and anthropometric measurements. *Br J Nutr.* 1989;61(2):139–48.
85. White LJ, Ferguson MA, McCoy SC, Kim H. Intramyocellular Lipid Changes in Men and Women during Aerobic Exercise: A ¹H-Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5638–43.
86. Marzetti E, Lees HA, Manini TM, Buford TW, Aranda JM, Calvani R, et al. Skeletal muscle apoptotic signaling predicts thigh muscle volume and gait speed in community-dwelling older persons: An exploratory study. *PLoS One.* 2012;7(2).

87. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: An operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol*. 2003;95(5):1851–60.
88. Maggio M, Ceda GP, Ticinesi A, De Vita F, Gelmini G, Costantino C, et al. Instrumental and non-instrumental evaluation of 4-meter walking speed in older individuals. *PLoS One*. 2016;11(4):1–10.
89. Rydwick E, Bergland A, Forsén L, Frändin K. Investigation into the reliability and validity of the measurement of elderly people’s clinical walking speed: A systematic review. *Physiother Theory Pract*. 2012;28(3):238–56.
90. Suzuki T, Palus S, Springer J. Skeletal muscle wasting in chronic heart failure. *ESC Hear Fail*. 2018;5(6):1099–107.
91. Tsuji M, Amiya E, Hatano M, Nitta D, Maki H, Bujo C, et al. Abdominal skeletal muscle mass as a predictor of mortality in Japanese patients undergoing left ventricular assist device implantation. *ESC Hear Fail*. 2019;6(3):526–35.
92. von Haehling S. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure: a brief overview of the current literature. *ESC Hear Fail*. 2018;5(6):1074–82.
93. Bean N, Bennett KM, Lehmann AB. Habitus and hip fracture revisited: Skeletal size, strength and cognition rather than thinness? *Age Ageing*. 1995;24(6):481–4.
94. Martone AM, Bianchi L, Abete P, Bellelli G, Bo M, Cherubini A, et al. The incidence of sarcopenia among hospitalized older patients: results from the Glisten study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(6):907–14.
95. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, Anker SD, Cleland JG, Dickstein K, et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018;271:132–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.04.001>
96. Emami A, Saitoh M, Valentova M, Sandek A, Evertz R, Ebner N, et al. Comparison of sarcopenia and cachexia in men with chronic heart failure:

- results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1580–7.
97. Bekfani T, Pellicori P, Morris DA, Ebner N, Valentova M, Steinbeck L, et al. Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;222:41–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.07.135>
 98. Sanders NA, Supiano MA, Lewis EF, Liu J, Claggett B, Pfeffer MA, et al. The frailty syndrome and outcomes in the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1570–7.
 99. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, Devalaraja M, Anker SD, Cleland JG, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(8):965–73.
 100. Lee JF, Barrett-O’Keefe Z, Nelson AD, Garten RS, Ryan JJ, Nativi-Nicolau JN, et al. Impaired skeletal muscle vasodilation during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016;211:14–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.139>
 101. Bossone E, Arcopinto M, Iacoviello M, Triggiani V, Cacciatore F, Maiello C, et al. Multiple hormonal and metabolic deficiency syndrome in chronic heart failure: rationale, design, and demographic characteristics of the T.O.S.C.A. Registry. *Intern Emerg Med.* 2018;13(5):661–71.
 102. Onder G, Liperoti R, Russo A, Soldato M, Capoluongo E, Volpato S, et al. Body mass index, free insulin-like growth factor I, and physical function among older adults: Results from the ilSIRENTE study. *Am J Physiol - Endocrinol Metab.* 2006;291(4):829–34.
 103. D’Assante R, Napoli R, Salzano A, Pozza C, Marra AM, Arcopinto M, et al. Human heart shifts from IGF-1 production to utilization with chronic heart failure. *Endocrine* [Internet]. 2019;65(3):714–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-019-01993-y>

104. Marra AM, Bobbio E, D'Assante R, Salzano A, Arcopinto M, Bossone E, et al. Growth Hormone as Biomarker in Heart Failure. *Heart Fail Clin* [Internet]. 2018;14(1):65–74. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2017.08.008>
105. Kontoleon PE, Anastasiou-Nana MI, Papapetrou PD, Alexopoulos G, Ktenas V, Rapti AC, et al. Hormonal profile in patients with congestive heart failure. *Int J Cardiol*. 2003;87(2–3):179–83.
106. Jankowska EA, Biel B, Majda J, Szklarska A, Lopuszanska M, Medras M, et al. Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: Prevalence and detrimental impact on survival. *Circulation*. 2006;114(17):1829–37.
107. Storer TW, Magliano L, Woodhouse L, Lee ML, Dzekov C, Dzekov J, et al. Testosterone dose-dependently increases maximal voluntary strength and leg power, but does not affect fatigability or specific tension. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1478–85.
108. Müller TD, Nogueiras R, Andermann ML, Andrews ZB, Anker SD, Argente J, et al. Ghrelin. *Mol Metab*. 2015;4(6):437–60.
109. Gruson D, Ahn SA, Ketelslegers JM, Rousseau MF. Increased plasma myostatin in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2011;13(7):734–6.
110. Breitbart A, Auger-Messier M, Molkentin JD, Heineke J. Myostatin from the heart: Local and systemic actions in cardiac failure and muscle wasting. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2011;300(6).
111. Collamati A, Marzetti E, Calvani R, Tosato M, D'Angelo E, Sisto AN, et al. Sarcopenia in heart failure: Mechanisms and therapeutic strategies. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(7):615–24.
112. Cacciatore F, Della-Morte D, Basile C, Curcio F, Liguori I, Roselli M, et al. Butyryl-cholinesterase is related to muscle mass and strength. A new biomarker to identify elderly subjects at risk of sarcopenia. *Biomark Med*. 2015;9(7):669–78.
113. Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, Harris TB, Kritchevsky SB, Newman AB, et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: Associations

- with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2009;64(11):1183–9.
114. Kilmer PD. Review Article: Review Article. *Journalism.* 2010;11(3):369–73.
 115. Viña J, Borras C, Abdelaziz KM, Garcia-Valles R, Gomez-Cabrera MC. The free radical theory of aging revisited: The cell signaling disruption theory of aging. *Antioxidants Redox Signal.* 2013;19(8):779–87.
 116. Bouzid MA, Filaire E, McCall A, Fabre C. Radical Oxygen Species, Exercise and Aging: An Update. *Sport Med.* 2015;45(9):1245–61.
 117. Curcio F, Testa G, Liguori I, Papillo M, Flocco V, Panicara V, et al. Sarcopenia and heart failure. *Nutrients.* 2020;12(1).
 118. Nishiyama Y, Ikeda H, Haramaki N, Yoshida N, Imaizumi T. Oxidative stress is related to exercise intolerance in patients with heart failure. *Am Heart J.* 1998;135(1):115–20.
 119. Marzetti E, Privitera G, Simili V, Wohlgemuth SE, Aulisa L, Pahor M, et al. Multiple pathways to the same end: Mechanisms of myonuclear apoptosis in sarcopenia of aging. *ScientificWorldJournal.* 2010;10:340–9.
 120. Filippatos GS, Kanatselos C, Manolatos DD, Vougas B, Sideris A, Kardara D, et al. Studies on apoptosis and fibrosis in skeletal musculature: A comparison of heart failure patients with and without cardiac cachexia. *Int J Cardiol.* 2003;90(1):107–13.
 121. Gielen S, Sandri M, Kozarez I, Kratzsch J, Teupser D, Thiery J, et al. Exercise training attenuates MuRF-1 expression in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure independent of age: The randomized leipzig exercise intervention in chronic heart failure and aging catabolism study. *Circulation.* 2012;125(22):2716–27.
 122. Curcio F, Liguori I, Cellulare M, Sasso G, Della-Morte D, Gargiulo G, et al. Physical Activity Scale for the Elderly (PASE) Score Is Related to Sarcopenia in Noninstitutionalized Older Adults. *J Geriatr Phys Ther.* 2019;42(3):130–5.

123. Coker RH, Hays NP, Williams RH, Xu L, Wolfe RR, Evans WJ. Bed rest worsens impairments in fat and glucose metabolism in older, overweight adults. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 A(3):363–70.
124. Sjöblom S, Suuronen J, Rikkinen T, Honkanen R, Kröger H, Sirola J. Relationship between postmenopausal osteoporosis and the components of clinical sarcopenia. *Maturitas* [Internet]. 2013;75(2):175–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.03.016>
125. Drummond MJ, Timmerman KL, Markofski MM, Walker DK, Dickinson JM, Jamaluddin M, et al. Short-term bed rest increases TLR4 and IL-6 expression in skeletal muscle of older adults. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 2013;305(3):216–23.
126. Wilson JR, Fink L, Maris J, Ferraro N, Power-Vanwart J, Eleff S, et al. Evaluation of energy metabolism in skeletal muscle of patients with heart failure with gated phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. *Circulation*. 1985;71(1):57–62.
127. Bahat G, Tufan A, Tufan F, Kilic C, Akpinar TS, Kose M, et al. Cut-off points to identify sarcopenia according to European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition. *Clin Nutr* [Internet]. 2016;35(6):1557–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2016.02.002>
128. Fülster S, Tacke M, Sandek A, Ebner N, Tschöpe C, Doehner W, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: Results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J*. 2013;34(7):512–9.
129. von Haehling S, Garfias Macedo T, Valentova M, Anker MS, Ebner N, Bekfani T, et al. Muscle wasting as an independent predictor of survival in patients with chronic heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(5):1242–9.
130. Konishi M, Kagiya N, Kamiya K, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, et al. Impact of sarcopenia on prognosis in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;81(0).

131. Zhao W, Lu M, Wang X, Guo Y. The role of sarcopenia questionnaires in hospitalized patients with chronic heart failure. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2021;33(2):339–44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01561-9>
132. Canteri AL, Gusmon LB, Zanini AC, Nagano FE, Rabito EI, Petterle RR, et al. Sarcopenia in heart failure with reduced ejection fraction. *Am J Cardiovasc Dis* [Internet]. 2019;9(6):116–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31970027> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6971421>
133. Kono Y, Izawa H, Aoyagi Y, Ishikawa A, Sugiura T, Mori E, et al. The difference in determinant factor of six-minute walking distance between sarcopenic and non-sarcopenic elderly patients with heart failure. *J Cardiol* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.07.002>
134. De Denus S, Lavoie J, Ducharme A, O’Meara E, Racine N, Sirois MG, et al. Differences in Biomarkers in Patients With Heart Failure With a Reduced vs a Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Can J Cardiol* [Internet]. 2012;28(1):62–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2011.09.007>
135. Wilson EM, Gunasinghe HR, Coker ML, Sprunger P, Lee-Jackson D, Bozkurt B, et al. Plasma matrix metalloproteinase and inhibitor profiles in patients with heart failure. *J Card Fail*. 2002;8(6):390–8.
136. Ivey-Miranda JB, Inker LA, Griffin M, Rao V, Maulion C, Turner JM, et al. Cystatin C and Muscle Mass in Patients With Heart Failure. *J Card Fail* [Internet]. 2021;27(1):48–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.07.013>
137. Chen S, Tang Y, Zhou X. Cystatin C for predicting all-cause mortality and rehospitalization in patients with heart failure: A meta-analysis. *Biosci Rep*. 2019;39(2).
138. Kim TH, Kim H, Kim IC. The potential of cystatin-C to evaluate the prognosis of acute heart failure: A comparative study. *Acute Card Care*. 2015;17(4):72–6.

139. Wang FZ, Sun H, Zhou J, Sun LL, Pan SN. Reliability and Validity of Abdominal Skeletal Muscle Area Measurement Using Magnetic Resonance Imaging. *Acad Radiol.* 2020;(15):1–7.
140. Kumar A, Ansari BA, Kim J, Suri A, Gaddam S, Yenigalla S, et al. Axial muscle size as a strong predictor of death in subjects with and without heart failure. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(4):1–9.