



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI'NDA  
EGZERSİZ UYGULAMALARININ KARACİĞER  
YAĞLANMASI VE FİZİKSEL UYGUNLUK ÜZERİNE ETKİSİ**

TÜLAY ÇEVİK

FİZYOTERAPİ VE REHABİLİTASYON PROGRAMI

DANIŞMAN

Prof. Dr. FATMA MUTLUAY

İSTANBUL – 2018

## TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi

Programın Seviyesi : Yüksek Lisans ( ) Doktora (X)

Anabilim Dalı : Fizyoterapi ve Rehabilitasyon

Tez Sahibi : Tülay ÇEVİK

Tez Başlığı : NonAlkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Egzersiz Uygulamalarının Karaciğer Yağlanması ve Fiziksel Uygunluk Üzerine Etkisi

Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi

Sınav Tarihi : 26.10.2018

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

### Danışman

Prof.Dr. Fatma MUTLUAY

### Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

İmza

### Sınav Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Z.Candan ALGUN

İstanbul Medipol Üniversitesi

Prof.Dr.Serap İNAL

Bahçeşehir Üniversitesi

Prof.Dr.İpek YELDAN

İstanbul Üniversitesi/Cerrahpaşa

Dr.Öğr.Üyesi Esra ATILGAN

İstanbul Medipol Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Doktora Tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun .01/.11/ 2018. tarih ve ..2018.../..42... - ..02... sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tülay Çevik

İmza



## TEŞEKKÜR

Çalışmam süresince tez danışmanlığımı üstlenerek bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, hoşgörü, anlayış ve sabırla her konuda beni destekleyen, her türlü bilimsel desteğini benden esirgemeyen, değerli tez danışmanım Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Hocam Prof. Dr. Fatma Mutluay Karantay'a,

Doktora eğitimim süresince bakış açısıyla ufkumu genişleten, desteğini her zaman hissettiğim, mesleki rol modelim Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölüm Başkanı Sayın Hocam Prof. Dr. Candan Algun'a,

Çalışmamın ilerleme süresinde yanımda olan, fikirleri ile katkıda bulunan Medipol Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü Dr. Öğretim Üyesi Sayın Esra Atılğan'a,

Tez çalışmamı Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Bölümü ve Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde gerçekleştirmeme izin veren Sayın Prof. Dr. Hakan Gündüz'e,

Bilimsel desteğini hiçbir zaman benden esirgemeyen ve bana yol gösteren Marmara Üniversitesi Gastroenteroloji Bölümü Öğretim Üyesi ve Gastroenteroloji Enstitüsü Müdürü Sayın Prof. Dr. Yusuf Yılmaz ve ekibine,

Çalışmam süresince bana her zaman destek veren Marmara Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. İlker Yağcı Hocam ve Kardiyopulmoner Rehabilitasyon ünitesinde görev alan Dr. Öğretim Üyesi Sayın Özge Keniş Coşkun'a ve bana abla şevkati ile yaklaşan çok değerli Selma Göçmen ve Özlem Koç'a,

Her zaman iyiyi hedefleyen, her konuda yardımlarını esirgemeyen Okan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Öğretim Üyesi ve Rektör Yardımcısı Sayın Prof. Dr. Mithat Kıyak'a,

Desteğini her zaman yanımda hissettiğim, Okan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakóltesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü Bölüm Başkanı Sayın A. Cüneyt Akgöl, Dr.Öğretim Üyesi Sayın Emine Mert Atıcı ve Dr.Öğretim Üyesi Mehmet Özkeskin'e,

Lisans eğitimim süresince bana bilgi ve deneyimleri ile destek olan tüm Hacettepe üniversitesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü hocalarına,

Doktora eğitim süresince yol arkadaşığı ettiğim, paylaşımlarıyla eğitim sürecimi güzelleştiren sevgili arkadaşlarım Özgöl Öztürk ve Özlem Feyzioğlu'na,

Okan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakóltesi Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü'nde beraber görev aldığım, canım arkadaşlarım Derya Azim Rezaei, Begüm Okudan, Gamze Aydın ve Laçın Naz Taşçılar'a ve Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nde görev alan Burcu Akgöl ve Burcu Ateş Özcan'a,

Hayatım boyunca sonsuz sevgi ve anlayışlarıyla yanımda olan, her zor zamanında elimden tutup kaldıran **CANIM BABAM ve ANNEME,**

Eğitim hayatımın her anında her türlü destekleri ile sonuna kadar yanımda olan ablalarım ve abime,

Can dostum, hayattaki en güzel şansım sensin dediğim, yaşamımı güzelleştiren güzel insan **Esmaya Yaşar'a**

O olmazsa olmazdı  
diyeceğim, hep yanımda  
olan, hayatıma anlam  
katan **EŞİM ZAHİR'E,**

Sonsuz teşekkür ederim...

# İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI.....	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ .....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xi
RESİMLER LİSTESİ .....	xii
1. ÖZET.....	1
2. ABSTRACT.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ .....	3
4. GENEL BİLGİLER .....	7
4.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı .....	7
4.2. Epidemiyoloji .....	9
4.3. Etiyoloji .....	12
4.4. Patogenez.....	14
4.5. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Klinik Bulguları.....	18
4.6. Tanı Yöntemleri .....	18
4.6.1. Biyokimyasal Belirteçler.....	18
4.6.2. Tanısal Görüntüleme Yöntemleri.....	20
4.6.2.1. FibroScan (Vibration Controlled Transient Elastography) .....	21
4.7. Tedavisi .....	22
4.7.1. Medikal Tedavi .....	22
4.7.2. Cerrahi Yaklaşım .....	22
4.7.3. Yaşam Tarzı Değişikliği .....	23
4.7.4. Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi (TBVE) .....	30
5. MATERYAL ve METOT .....	33
5.1. Katılımcılar ve Çalışma Tasarımı.....	33
5.2. Değerlendirme .....	36
5.2.1. Demografik ve Klinik Özellikler .....	36
5.2.2. Başlangıç Fiziksel Aktivite Düzeyinin Belirlenmesi .....	36
5.2.3. Fiziksel Uygunluk Değerlendirmesi .....	37
5.2.4. Kas Kuvveti Değerlendirmesi .....	39
5.2.5. Egzersiz Toleransının Değerlendirilmesi.....	40
5.2.6. Süreli Performans Testleri.....	42
5.2.7. Görüntüleme FibroScan (VCTE).....	42

5.2.8. Biyokimyasal Belirteçler.....	43
5.3. Egzersiz Eğitim Programları .....	44
5.3.1. Grup A (AE + aTBVE) .....	45
5.3.2. Grup B (AE + tTBVE) .....	46
5.4. İstatistiksel Analiz .....	46
6. BULGULAR.....	47
6.1. Katılımcıların Başlangıç Özellikleri.....	47
6.2. Egzersiz Programlarının Etkisi.....	52
7. TARTIŞMA .....	59
8. SONUÇ .....	76
9. KAYNAKÇA.....	77
10. EKLER.....	95
11. ETİK KURUL ONAYI.....	104
12. ÖZGEÇMİŞ .....	107

## **KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ**

- 1H-MRS: Proton Manyetik Rezonans Spektroskopisi
- AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases
- ACSM: American College of Sports Medicine
- ADYKH: Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı
- AE: Aerobik Eğitim
- ALP: Alkalen Fosfataz
- ALT: Alanine Aminotransferaz
- AMPK: Activated Protein Kinase
- ANGPTL4: Anjiopoetin Benzeri 4
- AST: Aspartate Aminotransferaz
- BDNF: Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör
- CAP: Controlled Attenuation Parameter
- cm: Santimetre
- dB: Desibel
- dk: dakika
- DNA: Deoksiribo Nükleik Asit
- DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
- EASD: European Association for the Study of Diabetes
- EASL: European Association for the Study of the Liver
- EASO: European Association For The Study Of Obesity
- ETT: Egzersiz Tolerans Testi
- FDA: U.S. Food and Drug Administration
- FGF21: Fibroblast Büyüme Faktörü 21
- FNDC5: Fibronectin Tip III Domain 5
- FSTL1: Folistatin Benzeri 1
- GGT: Gama Glutamil Transferaz
- HCC: Hepatocellular Carcinoma
- HDL: High-Density Lipoprotein
- HOMA: Homeostatic Model Assessment
- HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
- Hz: Hertz



IL: Interleukin  
IPAQ-SF: International Physical Activitiy Questionnaire-Short Form  
IR: Insulin Direnci  
KAH: Kalp Atım Hızı  
kPa: Kilopaskal  
KVH: Kardiyovasküler Hastalık  
LDL: Low-Density Lipoprotein  
LIF: Lösemi İnhibitör Faktör  
LSM: Liver Stiffness Measurement  
M: Medium  
m: Metre  
MEH: Maksimal Enerji Harcaması  
MET: Metabolic Equivalent  
MetS: Metabolic Syndrome  
Mhz: Mega Hertz  
MİSH: Metabolik İlişkili Steatohepatit  
MİYK: Metabolik İlişkili Yağlı Karaciğer  
mm: milimetre  
MR: Magnetic Resonance  
MRE: MR Elastography  
MRI: Magnetic Resonance İmaging  
NASH: Nonalkolik Steatohepatitis  
NAYK: Nonalkolik Yağlı Karaciğer  
NAYKH: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı  
NFS: Nonalcoholic Fatty Liver Disease Score  
PNPLA3: Patatin-Like Phospholipase Domain-Containing Protein 3  
ROT: Reaktif Oksijen Türevleri  
SKB: Sistolik Kan Basıncı  
DKB: Diyastolik Kan Basıncı  
SVO: Serebrovasküler Olay  
TBVE: Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi  
TE: Transient Elastography

TG: Triglyceride

TM6SF2: Transmembrane 6 Superfamily Member 2

TNF-  $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor- Alfa

UCP-1: Uncoupling Protein-1

UDCA: Urso Deoxy Cholic Acid

US: Ultrason

VCTE: Vibration Controlled Transient Elastography

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

VO<sup>2</sup>: Oksijen Tüketimi

XL: Extra Large



## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 4.1.** Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanımlamaları

**Şekil 4.2.** Dünya Çapında Tahmini NAYKH Prevelansı ve PNPLA3 Dağılımı

**Şekil 4.3.** NAYKH Patogenezinde Adipoz Doku, Pankreas, Bağırsak ve Karaciğer Arasında Gerçekleşen Çapraz-Etkileşim

**Şekil 4.4.** Fiziksel İnaktivitenin Etkileri

**Şekil 5.1.** NAYKH Tanılı Bireylerin Çalışmaya Dahil Edilme Akış Şeması



## TABLolar LİSTESİ

**Tablo 4.1.** NAYKH'da Kullanılan Farmakolojik Destekler

**Tablo 5.1** IPAQ-SF Fiziksel Aktivite MET Değerleri ve Fiziksel Aktivite Düzeyleri

**Tablo 5.2.** VKİ Norm Değerleri ve Bel Çevresine Göre Hastalık Riski Sınıflaması

**Tablo 5.3.** Vücut Yağ Oranının Hesaplanması

**Tablo 5.4.** Fibroscan Ölçüm Sonuçlarına Göre Fibrozis (F) ve Steatozis (S) Derecelendirmesi

**Tablo 5.5.** Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi Programı

**Tablo 6.1.1.** Demografik ve Klinik Özellikler-Gruplararası Farklılıklar

**Tablo 6.1.2.** Fiziksel Aktivite Düzeyi ve Fiziksel Uygunluk Değişkenleri-Gruplararası Farklılıklar

**Tablo 6.1.3.**Kardiyovasküler Uygunluk, Fiziksel Performans ve Hemodinamik Yanıtları-Gruplararası Farklılıklar

**Tablo 6.1.4.** Laboratuvar ve FibroScan Bulguları-Gruplararası Farklılıklar

**Tablo 6.2.1.** Egzersiz Programlarının Fiziksel Aktivite Düzeyi ve Fiziksel Uygunluk Değişkenlerine Etkisi

**Tablo 6.2.2.** Egzersiz Programlarının Kardiyovasküler Uygunluk, Fiziksel Performans ve Hemodinamik Yanıtlara Etkisi

**Tablo 6.2.3.** Egzersiz Programlarının Karaciğer Fibrozis, Steatoz Düzeyi ve Biyokimyasal Değişkenlere Etkisi

**Tablo 6.2.4.** Egzersiz Programlarının Katılımcıların Semptomları Üzerine Etkisi

## RESİMLER LİSTESİ

**Resim 10.1** Tüm Beden Vibrasyon Eğitim Programı



## 1. ÖZET

### NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI'NDA EGZERSİZ UYGULAMALARININ KARACİĞER YAĞLANMASI ve FİZİKSEL UYGUNLUK ÜZERİNE ETKİSİ

Egzersiz eğitimleri NAYKH tedavisinde birinci basamakta yer almasına rağmen, kombine egzersiz programlarında tüm beden vibrasyon eğitiminin yer aldığı araştırma ile karşılaşılmamıştır. Amacımız, sedanter NAYKH tanılı bireylerde, aerobik eğitime eklenen aktif TBVE ya da taklit TBVE uygulamalarının karaciğer yağlanması, fibrozis düzeyi (FibroScan), karaciğer enzimleri, insülin direnci, lipit profili, glisemik kontrol belirteçleri (biyokimyasal analiz), kardiyovasküler uygunluk (egzersiz tolerans testi), fiziksel uygunluk (antropometri, vücut yağ oranı, kas kuvvetive fiziksel performans (sürekli performans testleri) üzerine etkisini incelemektir. NAYKH tanılı 31 hasta (44,39±8,74), AE+aTBVE grubu (n:15), AE+tTBVE grubu (n:16) olacak şekilde blok randomizasyon ile iki gruba ayrıldı. Eğitimler % 60-80 maxKAH iş yükünde, fizyoterapist eşliğinde 165dk/hafta olacak şekilde 24 seans devam ettirildi. Egzersiz eğitimleri sonrasında her iki grupta da katılımcıların fiziksel aktivite düzeyleri, kardiyovasküler ve fiziksel uygunluk parametrelerinde anlamlı iyileşme görüldü ( $p < 0,05$ ). Her iki grubun da karaciğer enzimleri (AST, ALT) ve istirahat sistolik kan basıncı değerlerinde belirgin düşüş kaydedildi ( $p < 0,05$ ). AE+aTBVE alan grupta insülin direnci, serum bilirübin düzeyleri, istirahat diyastolik kan basıncı ve quadriseps kas kuvvetinde gruplararası fark yaratacak düzeyde belirgin iyileşme görüldü ( $p < 0,05$ ). AE+tTBVE grubunda ( $\Delta = -4,13 \pm 38,66$  dB/m  $p: 0,676$ ) intrahepatik yağ içeriğinin (CAP) artmadan korunduğu gözlenirken, aktif vibrasyon eklenen grupta ( $\Delta = -29,27 \pm 37,91$  dB/m  $p < 0,05$ ) belirgin iyileşme görüldü. Aktif vibrasyon eklenen aerobik grupta anlamlı olmak üzere, her iki grupta karaciğer fibrozis değerlerinde düşüş olduğu gözlemlendi. Çalışmamız sedanter NAYKH tanılı bireylerde aerobik eğitime aktif vibrasyon eklenmesi ile hastalık patogenezinde rol alan bazı değişkenler üzerinde daha etkili sonuçlar alınabildiğini gösteren ilk çalışmadır.

**Anahtar Sözcükler:** NAYKH, Aerobik Egzersiz, Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi, Fiziksel Uygunluk, FibroScan.

## **2. ABSTRACT**

### **EFFECTIVENESS OF EXERCISE APPLICATIONS ON HEPATIC STEATOSIS AND PHYSICAL FITNESS IN PATIENTS WITH NAFLD**

Although exercise training was in the first step in the treatment of NAFLD, no research met involving whole body vibration training in combined exercise programs. The aim of the study is to examine the effect of active or shamWBVT applications which added to aerobic training on liver steatosis, fibrosis level (FibroScan), liver enzymes, insulin resistance, lipid profile, glycemic control markers (Biochemical Analysis), cardiovascular fitness (Exercise Tolerance Testing), physical fitness (anthropometry, body fat ratio, muscle strength) and physical performance in patients with sedentary NAFLD. Thirty one patients with a diagnosis of NAFLD ( $44,39 \pm 8,74$ ), AE + aWBVT (n:15) group, and AE+sWBVT (n:16) group were randomly composed. The trainings were continued at 60-80% maxHR workload, 165min/week and 24 sessions with a physiotherapist. Liver enzymes (AST, ALT) and resting systolic blood pressure values were significantly decreased in both groups ( $p < 0,05$ ). AE + aWBVT group showed significant improvement in insulin resistance, serum bilirubin levels, resting diastolic blood pressure, and quadriceps muscle strength between groups ( $p < 0,05$ ). In the AE + sWBVT group ( $\Delta = -4,13 \pm 38,66$  dB/m  $p > 0,05$ ), the intrahepatic fat content (CAP) was maintained, whereas the active vibration group ( $\Delta = -29,27 \pm 37,91$  dB/m  $p < 0,05$ ) showed recovery. The aerobic group which added active vibration showed significant improvements while the other group showed clinical but not statistically decrease in liver fibrosis levels. The study presented is the first research to show that active vibration added to aerobic training, has an positive impact on some values which act on pathogenesis in sedentary patients with NAFLD.

**Key Words:** NAFLD, Aerobic Exercises, Whole Body Vibration Trainig, Physical Fitness, FibroScan

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü tarafından gelecek yıllarda karaciğer transplantasyonu için başlıca endikasyon olarak gösterilen Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı'nın (NAYKH) tedavisi, ilerleyişinin durdurulması ya da kontrol altına alınması toplum ve küresel sağlık çözümleneleri açısından önem arz etmektedir.

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, alkol dışı nedenlere bağılı olarak meydana gelen, karaciğer yağlanmalarını tanımlar ve sıklıkla obezite, diyabet, insülin direnci, hiperlipidemi ve son yapılan çalışmalara göre kronik böbrek yetmezliği ile birliktelik gösterir (1-4). Bu birliktelik endotelyal disfonksiyon ve kardiyovasküler olay açısından yüksek risk taşımaktadır. NAYKH'nın etiolojisinde en önemli faktörün insülin direnci olduğu bildirilmekle beraber, konjenital, çevresel faktörler ve bazı ilaçların da neden olabileceği bildirilmiştir (4, 5).

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, trigliseridin sentezi ile karaciğerden uzaklaştırılması arasındaki dengenin bozulması sonucu hepatositlerde trigliserid birikimi ile başlar. Hastalığın patogenezi uzun yıllardır İkili Vuru (Two hits) Hipotezi olarak adlandırılan bir model içerisinde kabul edilirken (3, 6-8) son zamanlarda belirtilen muhtemel mekanizma Çoklu Vuru (three/four hits) Hipotezi ile açıklanmaktadır. Adipoz doku, pankreas, bağırsak ve karaciğer gibi çoklu organ arasında gerçekleşen "çapraz etkileşimin" (crosstalk) karaciğerde biriken lipid miktarını ve hepatik insülin direncini ve sistemik inflamasyonu indüklediği şeklindedir (6, 9-11).

Hastalık patogenezinde en önemli faktör olan insülin direnci ile baş etmede kullanılan ana etmen fiziksel aktivitedir (12, 13). Fiziksel aktivitenin, NAYKH'nda ve metabolik hastalıklardan immün modülatör etkisi ile koruyucu bir rolü olduğu bildirilmiştir (14-16). Egzersiz ile aktifleşen kas dokusunun, endokrin bir organ gibi davranarak, kasılma sırasında ve sonrasında lokal ya da sistemik etki gösteren miyokin olarak bilinen moleküller sentezlediği, bu sayede hastalıklardan koruyucu etkisinin olduğu gösterilmiştir (17, 18).

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı'nın tedavisinde kesin bir tedavi tanımlanmamış, etkin bir farmakolojik tedavi yöntemi oluşturulamamıştır (19).



Hastalık tedavisinde farmakolojik yaklaşımların odak noktası hastalıkla ilişkili risk faktörleri üzerinedir. Bunlar; obezite insülin direnci, hiperglisemi, dislipidemi, inflamasyon, oksidatif stres faktörleridir (3, 7, 11, 20, 21). Herhangi bir medikal ya da cerrahi müdahalenin NAYKH tedavisinde etkin olmadığı, vücut ağırlığının ve Metabolik Sendromla (MetS) ilişkili kardiyometabolik hastalıkların kontrol altında tutulması amacıyla, egzersiz programları ve diyet ile oluşturulmuş yaşam tarzı değişikliklerinin tedavinin ana komponentini oluşturduğu rapor edilmiştir (2, 19, 22, 23).

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı tanılı bireyler, sedanter yaşayan popülasyonda daha fazla görülmekte ve önerilen uzun süreli egzersiz programlarına uyumları daha güç olmaktadır (14, 24). Bu nedenle verilecek egzersiz programının tüm vücut aktivasyonunu içeren, kısa sürede etki gösteren, bireyleri motive eden ve aktivite devamlılığını sağlayacak şekilde düzenlenmesi önerilmektedir (25). Son yıllarda klinik çalışmalarda kullanılan Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi'nin (TBVE) güvenilir, hızlı ve etkin bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmektedir (26-28). Kısa sürede vücutta birçok aktivasyonu gerçekleştiriyor olması klinisyenler ve hastalar tarafından tercih edilme nedeni olarak açıklamaktadır. TBVE'nin kas içiğinin aktivitesinin arttığı, kas aktivasyonunda seçici olarak daha büyük alfa motor nöronları uyardığı ve tonik vibrasyon refleksini aktifleştirdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (29, 30). Uyarılan reseptör sayısındaki artış ve kas kontraksiyonuna katılan lif sayısının artmasıyla, daha az enerji ile daha fazla güç üretilbildiği bildirilmiştir (29).

Vibrasyon uygulamalarının endokrin sisteme etkisi son yıllarda araştırılan bir konudur ve endokrin sistemde birçok farklı etki oluşturduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (26, 31). TBVE'nin adipogenezis inhibisyonu, serum leptin seviyesinde azalma, artan enerji harcaması etkileriyle vücut yağ yüzdesinin azalmasını sağlayarak kilo kaybını gerçekleştirdiği bildirilmiştir (26). Vibrasyon kasa uygulandığında, büyüme hormonu ve testosteron hormonunun vücuttaki dolaşımında artış meydana geldiği ve kortizol oranında azalma olduğunu gösterilmiştir. Aynı zamanda vücuttaki nöradrenalin düzeyinin arttığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (29, 32, 33). TBVE'nin yaşla birlikte görülen kas kaybı olarak

tanımlanan sarkopeniden koruyucu olduğu, kan basıncı ve sempato-vagal dengeyi sağlamada, arterial sertliği (stiffness) arttırmadan etkin olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kas kuvvetlendirmesinde arterial basıncı arttırarak negatif etki yaratma riski olan klasik direnç egzersizlerinin yerine, TBVE'nin tercih edilebileceğine de değinilmiştir (30, 34-36).

Yaşam tarzı değişikliğinin sağlanması tedavinin ana bileşeni olarak belirtilse de halen özellikle egzersiz eğitim programları için protokol netlik kazanmamıştır (37). NAYKH'nda yapılmış egzersiz eğitimi çalışmalarında aerobik, klasik kuvvetlendirme ve her ikisinin kombinasyonu şeklinde uygulanan egzersiz programlarının olumlu etkisi gösterilmiştir (20, 22, 25, 38, 39). Çalışmamız, kombine eğitimin daha yararlı olacağı öngörüsüyle ve TBVE'nin kuvvetlendirme eğitimindeki avantajları göz önüne alınarak planlanmıştır. Çalışmamız, gerek NAYKH ile ilgili literatürde gerekse egzersiz ile ilgili tüm literatürde kombine egzersiz programlarında klasik kuvvetlendirme yerine TBVE'ni kullanan ilk çalışmadır. Ayrıca, NAYKH görülme sıklığı bakımından ülkemiz, en yüksek risk kategorisinde olmasına rağmen bu konuda egzersiz eğitiminin yaşam tarzı modifikasyonu olarak kullanıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu yönleriyle araştırmamız özgün bir değer taşımaktadır.

Paralel randomize kontrollü klinik araştırma planında tasarlanmış bu çalışmada amaç: sedanter NAYKH tanılı bireylerde kombine eğitim programı şeklinde uygulanan aerobik egzersiz ve tüm beden vibrasyon eğitiminin (aktif ve taklit TBVE), karaciğer yağlanması ve fiziksel uygunluk üzerine etkisini araştırmaktır. Çalışma içeriğinde uygulanan tedavi yaklaşımı ile NAYKH gelişiminden sorumlu nedenler arasında yer alan fiziksel inaktivitenin kısır döngüdeki yerinin kırılacağı ve bireysel aktiflik sağlanarak, hastalık etmenlerinden uzaklaştırıcı hareket etme farkındalığının sağlanması amaçlanmıştır.

**Hipotezler:**

H1<sup>1</sup>: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı olan bireylerde aerobik eğitime eklenen aktif TBVE, karaciğer yağ oranını iyileştirmede aerobik eğitime eklenen taklit TBVE'ne göre daha etkilidir.

H0<sup>1</sup>: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı olan bireylerde aerobik eğitime eklenen aktif TBVE, karaciğer yağ oranını iyileştirmede aerobik eğitime eklenen taklit TBVE'ne göre daha etkili değildir.

H1<sup>2</sup>: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı olan bireylerde aerobik eğitime eklenen aktif TBVE, fiziksel uygunluk ve performans parametrelerini iyileştirmede, taklit TBVE eklenerek uygulanan aerobik eğitime göre daha etkilidir.

H0<sup>2</sup>: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı olan bireylerde aerobik eğitime eklenen aktif TBVE, fiziksel uygunluk ve performans parametrelerini iyileştirmede taklit TBVE eklenerek uygulanan aerobik eğitime göre daha etkili değildir.

## 4. GENEL BİLGİLER

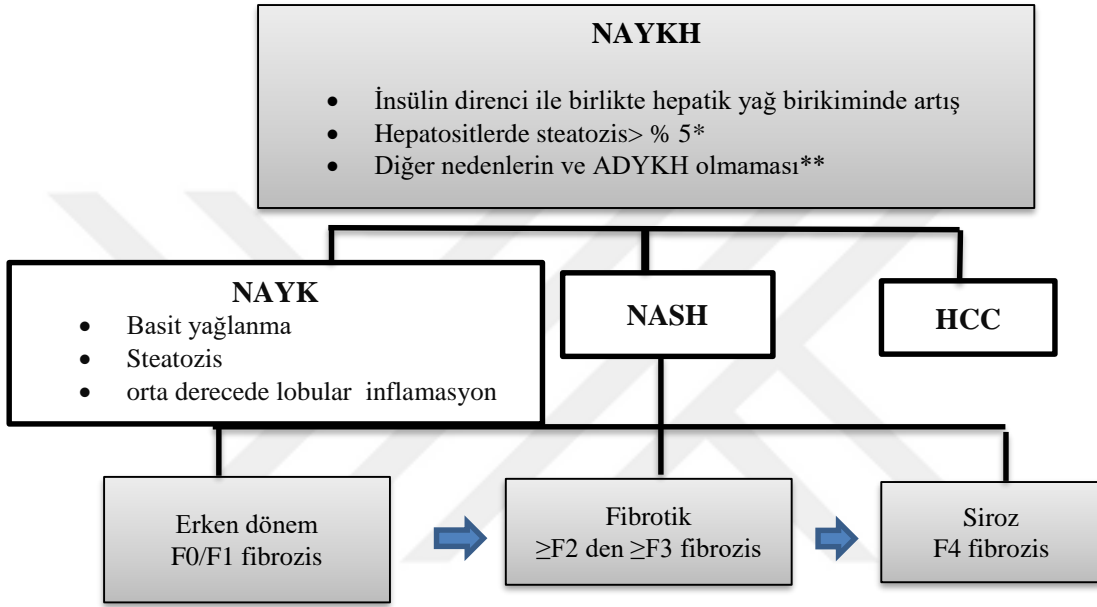
### 4.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Karaciğer yağlanması, yağ miktarının, karaciğer ağırlığından %5-10 fazla olması ya da histopatolojik incelemede hepatositlerin %5-10'dan fazlasının yağ vakuelleri ile dolu olması olarak tanımlanır (4, 5, 11, 40, 41). Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH) karaciğer yetmezliğine ilerleme potansiyeli olan, kronik karaciğer hastalıklarının en sık nedenidir (3). NAYKH, basit yağlanma ile başlayıp, karaciğer fibrozisinden siroza ilerleme gösterebilen geniş spektrumlu bir patolojidir (2, 4). Karaciğer transplantasyon nedenleri arasında hepatit C virüsünden sonra ikinci sırada yer almaktadır (23). Hastalık seyrinde hepatositlerde yağ birikimi başlangıç nedeni olarak belirtilmiştir (2, 4, 41). Ludwig et al özellikle obez ve/veya diyabetli bireylerde bulguların alkolik karaciğer hastalığına benzemesine rağmen, alkol kullanmayan kişilerde görülen hastalık tablosunu NASH yani; Nonalkolik Steatohepatit şeklinde tanımlamışlardır (40). Yapılan çalışmalarda, alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanmalarının büyük kısmının, hepatit bulgularını içermeyen yağlanmalar olduğu anlaşılmıştır (3, 42).

Karaciğer yağlanması; karaciğerde yağlanma görülen bütün durumları kapsayan, genel bir çerçeve kavram olarak belirtilmektedir. NAYKH çerçeve tanımı alt başlıkları Şekil 4.1'de özetlenmiştir. NAYKH tanısı için karaciğerdeki yağlanmanın alkol alımına (kadınlarda >20 gr/gün, erkeklerde >30 gr/gün), ya da ikincil nedenlere bağlı olmaması gerekmektedir (19). NAYKH sınıflandırılmasında, <sup>1</sup>EASL, EASD, EASO, AASLD tarafından yayınlanan en son uygulama kılavuzlarında yapılan tanımlamaların birbirleriyle uyum göstermediği gözlenmiştir (19, 43, 44). NAYKH terimi basit yağlanmadan steatohepatite kadar uzanan geniş bir spektrumu kapsayan durumlar için kullanılan genel bir isimdir (2, 4, 5, 41, 42). NAYKH alt başlığında, Nonalkolik Yağlı Karaciğer (NAYK), ve Nonalkolik Steatohepatit (NASH) gibi farklı prognozlarla seyir gösteren patolojik tablolar yer almaktadır (19, 42, 45). Her iki patolojide alkol dışı nedenlere bağlı olarak meydana gelen karaciğer yağlanmalarını tanımlar. NAYK, karaciğerde yağlanmanın olduğu,

<sup>1</sup>EASL; European Association for the Study of the Liver, EASD; European Association for the Study of Diabetes-Avrupa Diyabet Çalışması Derneği, EASO: European Association For The Study Of Obesity, AASLD; American Association for the Study of Liver Disease.

iltihabi infiltrasyonun bulunmadığı tablolardır ve “Hepatosteatoz” olarak da adlandırılır. Anormal karaciğer enzim testlerinin, karşılaşılan en sık nedeni NAYKH’dır. Tanı için, hastaların özgeçmiş, fizik muayene, laboratuvar sonuçları ve karaciğerde yer alan steatoz derecesinin güvenilir bir görüntüleme yöntemi ile gösterilmesi ve diğer karaciğer hastalıklarından (otoimmün, metabolik, viral) dışlanmış olması gerektiği bildirilmiştir (2, 5, 40, 42).



#### Şekil 4.1. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanımlamaları

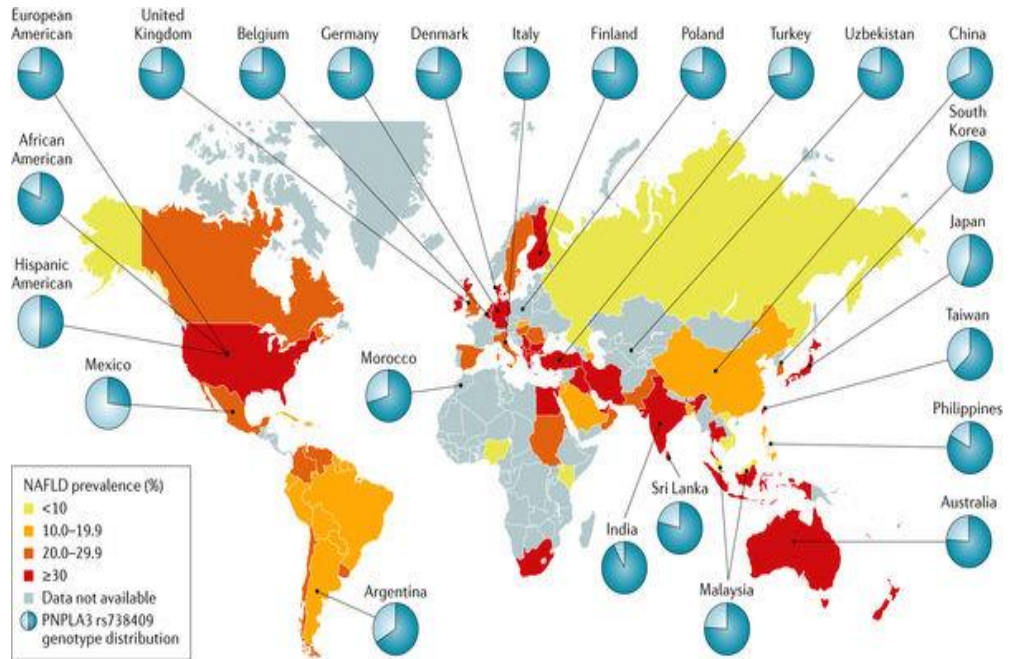
\*Histolojik analizlere, kantitatif yağ/su oranının seçici MRI\*\* ile ya da proton yoğunluklu MRS\*\* ile yağ fraksiyonu değerlendirildiğinde karaciğer yağ içeriğinin >%5.6 olması.\*\* Erkekler için günlük alkol tüketimi  $\geq 30$  g ve kadınlar için günlük alkol tüketimi  $\geq 20$  g olmaması. NAYKH; Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı, NAYK; Nonalkolik Yağlı Karaciğer, NASH; Nonalkolik Steatohepatit, ADYKH; Alkol Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı, HCC; Hepatocellular Carcinoma.\*\*MRI, Magnetic Resonance Imaging; MRS, Magnetic Resonance Spectroscopy (18).

NASH ise karaciğer steatozu ile birlikte nekro-inflamatuvar aktivitenin olduğu, hepatositlerde balonlaşma, iltihabi infiltrasyon, bazı olgularda mallory cisimcikleri, fibrozis, megamitokondri gibi bulguların görüldüğü tablodur (11). Steatohepatit tablosunda, karaciğerde oluşan fibroz, sentrilobüler veya periportaldan septal fibroza ilerleyerek siroza dönüşebilir. Siroz ise karaciğer yetmezliği için risk oluşturmasının yanı sıra hepatoselüler karsinoma gelişme riskini de önemli şekilde artırabilir. NASH seyrinde ise fibrozis, portal hipertansiyon, siroz, hepatik yetersizlik ve hepatoselüler karsinoma (HCC) gibi şiddetli patolojilerin gelişebildiği bildirilmiştir. NASH’in karaciğer hastalığı ile ilgili ölümlerin %5-13’ünden sorumlu olduğu ve NASH’li bireylerin yaklaşık %20’sinde siroz geliştiği bildirilmiştir (3, 19, 41, 45).

Yağlı karaciğer hastalığı son yıllarda tüm dünya çapında ve özellikle batı toplumunda en sık görülen karaciğer hastalığıdır ve tüm dünyadaki insidansı obezite ve MetS ile paralel bir şekilde giderek artmaktadır (45, 46). Çocuk ve yetişkin bireylerin değerlendirilmesinde NAYKH görülme sıklığının artması, hastalık prognozunda karaciğer yetmezliği, siroz ve hepatosellüler karsinoma nedenleri ile mortalite potansiyelinin yüksek olması dolayısıyla NAYKH özellikle son yıllarda giderek önem verilen konuların başında yer almaktadır.

#### 4.2. Epidemiyoloji

NAYKH' nın genel popülasyonda, tahmin edilen prevalansına yönelik net bir değer olmadığı belirtilse de, 2016 yılında yayınlanan yirmi iki ülkeye ait 1989 ila 2015 yıllarını kapsayan epidemiyolojik araştırma sonuçlarına göre; NAYKH genel popülasyondaki yaygınlığı %25,24 olduğu bildirilmiştir. NAYKH' nın metabolik komorbiditelerle birliktelik gösterdiği, en yüksek prevalans yüzdelerinin Ortadoğu ve Güney Amerika'ya ait iken, en düşük yüzdelerin ise Afrikada olduğu rapor edilmiştir. Fibrozis tablosunun NASH'e ilerlemesinde genel oran %40,76 şeklinde iken, NAYKH'ında HCC insidansının, yılda 1000 kişide 0,44 olduğu belirtilmiştir. (45).



**Şekil4.2. Dünya Çapında Tahmini NAYKH Prevelansı ve PNPLA3 Dağılımı**

\*NAFLD: Nonalcoholic Fatty Liver Disease

EASL, EASD, EASO tarafından son yayınlanan rehberde; NAYKH' nın batı ülkelerinde en yaygın görülen karaciğer hastalığı olduğu; yetişkin bireylerin %17-46'sını etkilediği bildirilmiştir (19, 44). Diğer çalışmalarda ise NAYKH görülme sıklığı normal popülasyonda %15-20 iken, endüstrileşmiş ülkelerde bu oranın %20 ila 40'lara ulaştığı, eşlik eden diğer faktörler varlığında bu oranın arttığı, özellikle obezite ve tip 2 diyabet ile NAYKH birlikteliği prevalansının %50-70 olduğu bildirilmiştir (2, 40, 46-48). NAYKH gelişen bireylerin yaklaşık %10-15 inde NASH geliştiği ve NASH'li bireylerin %20-30'unda fibrozis ve siroz gelişebileceği bildirilmiştir (49).

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ve NASH gibi farklı patolojilerin terminolojisine ya da insidansına dair fikir birliğinin olmaması, karaciğer yağlanması göstermede biyopsinin tarama amaçlı kullanılacak bir yöntem olmayışı, biyopsiye alternatif, güvenilir, hastalık spesifik uygulanabilir tanı testlerinin bulunmaması ve vakaların çoğunun asemptomatik olması gibi bir çok nedenden dolayı, NAYKH ve ilişkili bozuklukların gerçek prevalansının bilinmediği belirtilmiştir (50).

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı'nın sağlıklı bireylerdeki prevalansını inceleyen sistematik derleme çalışmasında, başta ultrason (US) olmak üzere diğer yöntemler kullanılarak yapılan araştırmalara göre Avrupa'da ortalama %25-26, Amerika'da %25, Romanya'da %20 ve Almanya'da %31-33 olduğu gösterilmiştir (51). İngiltere' de diyabetli bireylerle US ile yapılan incelemede hepatosteatoz oranı %46 iken, Türkiye' de bu oranın %48 olduğu bildirilmiştir (51-53). Küresel epidemiyolojik araştırma sonuçlarında NAYKH'nın normal ağırlıktaki sağlıklı bireylerin %7'sinde görüldüğü rapor edilirken, Türkiye'de ise bu oranın %10,6 olduğu bildirilmiştir (45, 54).

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı prevalansının, daha ciddi karaciğer hasarına neden olabilen ve hastalık oluşum riskini artıran MetS prevalansına paralel ilerleme gösterdiği bildirilmiştir (55). İnsülin direnci, diyabet, obezite, hipertansiyon, dislipidemi gibi MetS bileşenlerinin artan küresel yayılımına paralel olarak, NAYKH yaygınlığının da giderek arttığı, MetS'un hepatik göstergesi olarak kabul edilebileceği son dönem yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (44, 45, 50, 55). Bunun yanı sıra, hastalık sınıflamasında yeni bir alt başlık açılarak, Metabolik İlişkili Yağlı

Karaciğer (MİYK) ve Metabolik İlişkili Steatohepatit (MİSH) gibi bir sınıflamanın yapılabilineceği araştırmacılar tarafından önerilmiştir (50). Türkiye’de MetS’lu bireylerde, ultrason (US) kullanılarak yapılan epidemiyolojik araştırmada NAYKH prevalansının %69,64 olduğu bildirilmiştir (52).

Abdominal obezite, NAYKH etiyojisinde yer alan başlıca nedenlerdendir (56). Ülkemizde de diğer dünya ülkelerinde olduğu gibi, obezite görülme sıklığının gün geçtikçe arttığı, “Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması-2010” ön çalışma raporunda gösterilmiştir (57). Bu rapora göre Türkiye’de obezite sıklığı erkeklerde %20,5 kadınlarda ise %41, toplamda % 30,3 olarak bulunmuştur. 1975-2014 yıllarını içeren 200 ülkeyi kapsayan, 19,2 milyon yetişkin katılımcı ile yapılan popülasyon araştırması tabanlı çalışmada, obezite prevalansının 1975’te erkeklerde %3,2 iken bu oranın 2014’te %18’e, kadınlarda ise %6,4 ten %14,9’a yükseldiği bildirilmiştir. Yazarlar tarafından, küresel düzeyde obezite prevalansının bu şekilde devam etmesi halinde, 2025 yılında, bu oranların erkeklerde %18’e, kadınlarda %21’e ulaşacağı tahmin edildiği bildirilmiştir (58).

Pediyatrik popülasyonun obezite prevalansında görülen ciddi artışlar, gelecek on yıl içerisinde karaciğer transplantasyonun en sık karşılaşılan nedeninin NAYKH olacağı görüşünü açıklar niteliktedir (59). EASL, EASD, EASO tarafından son yayınlanan kılavuz sonuçlarına göre; NAYKH’na yönelik prevalans çalışmaları; doğrudan ve dolaylı olarak karşılaşılan yüksek maliyetler, invaziv olmayan testlerin düşük öngörücü değeri, karaciğer biyopsisi ile ilişkili riskler ve etkin tedavilerin olmaması yönünden toplum taramaların sınırlı olduğu yönündedir. Kronik anormal karaciğer enzimleri olan tüm bireylerin NAFLD yönünden, steatozu olan tüm bireylerin, karaciğer enzimlerinden bağımsız olarak MetS’in bileşenleri açısından incelenmesi gerektiği, aynı zamanda obezite veya MetS olan kişilerde, NAYKH taramasının, rutin klinik uygulamaların bir parçası olması gerektiği önerilmiştir (19).

Sağlıklı toplum, sağlıklı yaşlanma küresel çerçevede ele alınan bir konu olup, yaşlanmayla beraber görülme sıklığı artan metabolik hastalıkların, fiziksel inaktivite ile tetiklenen komorbidite durumlarının yaşam tarzı değişikliği ile görülme sıklığının azaltılması, gelişmiş ve gelişen ülkelerin genel hedefidir. NAYKH önceleri orta yaşlarda ve kadınlarda daha sık görülen bir hastalık olarak bildirilmişse de günümüzde her yaşta görülebildiği, çocukların da yetişkinler kadar hastalıktan



etkilendiği rapor edilmiştir (45). Bu durum hastalık seyrinin önüne geçilmesi ya da durdurulmasının önemini bir kez daha gündeme getirmektedir.

### 4.3. Etiyoloji

NAYKH ile genel olarak ilişkisi olduğu düşünülen patolojilerin başında tip2 diyabet, obezite ve hipertrigliseridemi, hipertansiyon gibi durumları içeren Metabolik Sendrom (MetS), gelmektedir. Karaciğerdeki yağ içeriği ile MetS'un tüm komponentlerinin ilişkili olduğu, NAYK tanılı bireylerin MetS yönünden, MetS'li bireylerin, NAYKH açısından değerlendirilmesi gerekliliği EASL, EASD, EASO tarafından son yayınlanan kılavuzda bildirilmiştir (19).

Obezite değerlendirmesinde baz alınan Vücut Kütle İndeksi(VKİ) ve bel/kalça çevresi değerleri ile NAYKH'nın pozitif ilişkide olduğu, insülin direncinin obezitede takibin zorunlu olduğu belirtilmiştir. NAYKH tanılı bireylerde açlık kan şekeri, açlık insülin ve glikolize hemoglobin (HbA1c) ile diyabet taramasının zorunlu olduğu, NAYKH'nın ilerlemesinin hızlı olması riski ile karaciğer enzim düzeylerinden bağımsız olarak, tip 2 diyabetlilerde NAYKH'nın sorgulanması önerilmiştir. NAYKH tanılı birçok zayıf birey, aşırı kilolu NAYKH olan bireylerden daha az ciddi metabolik rahatsızlığa sahip olsalar bile, IR ve değişmiş vücut yağ dağılımını yönünden, hastalık progresyonundaki hızlı ilerleme nedeniyle takip edilmeleri gerekliliği rapor edilmiştir (19).

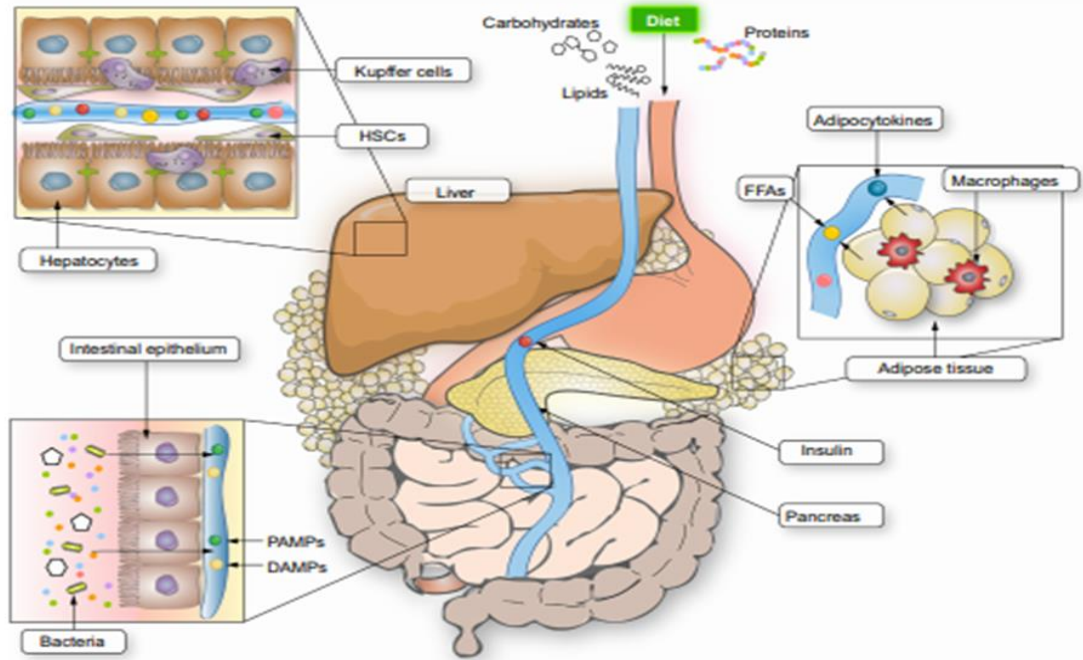
Karaciğer steatozu, karaciğerde bozulmuş lipid metabolizmasının bir sonucudur (11). Bozulmuş adipoz doku fonksiyonu, bağırsak mikrobiyomunun disbiyozisi ve son zamanlarda tanımlanan genetik faktörler, NAYKH'nın gelişimini etkilemektedir. Karaciğer yağlanması ilerleyen süreçte NASH tablosuna dönüşsede altta yatan mekanizmlar tam aydınlatılamamıştır. Karaciğerdeki inflamasyonun, fibrogenezisten sorumlu stellat hücrelerin aktivasyonunu desteklediği, adipositler, hepatik makrofajlar ve lipit yüklü heptositler tarafından, proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin üretilmesiyle sürecin tetiklendiği bildirilmiştir (21, 55). NAYKH'nın etiolojisinde en önemli faktörün insülin direnci ve karaciğerde serbest yağ asitlerinin artan akışı olmasının yanı sıra, konjenital, çevresel faktörlerle, ilaçlar ve bunların dışında yer alan birçok primer ve sekonder nedenlerin rol oynadığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (5, 11, 51, 55).

Kalıtımsal faktörlerin etkin olduğu toplumlarda, NAYKH etiyojisinde çevresel faktörlerin etkin rol üstlendiği, bu çevresel etmenlerin başında; yüksek kalorili doymuş yağ ve karbonhidrattan zengin diyetler, sedanter yaşam tarzının yer aldığı bildirilmiştir. Diyabet, obezite, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi gibi belirgin nedenler dışında, etiyojide obezite için uygulanan cerrahiler (gastroplasti, biliyopankreatik diversiyon, gastrik bypass, jejunoileal bypass) yer almaktadır. Hızlı kilo kaybı, uzun süreli açlık, çocuklarda uzun süreli total parenteral nutrisyon (TPN), ciddi malnütrisyon gibi beslenme durum bozukluklarının, NASH gelişimine zemin oluşturabileceği bildirilmiştir. Hastalık görülme sıklığının eşlik eden patolojilere (tip2 diyabet, MetS) yaşa (>50), cinsiyete (kadın), etnik kökene göre (ispanyol köken> beyaz ırk> afrika-amerika köken) değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (60). İkincil nedenler arasında yer alan farmakolojik ajanlardan özellikle bir yıldan uzun süreli amiodaron kullanımının, prostat kanseri tedavisinde kullanılan stilbestrol, meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifen, birçok nedenle inflamatuvar süreçli kronik durumlarda kullanılan yüksek doz metotreksat gibi kortikosteroidlerin, NASH ve siroza neden olduğu bildirilmiştir (61). Karaciğer ve ince bağırsakta trigliserit birikmesine neden olan lipoprotein sekresyonunda bozukluğun görüldüğü, abetalipoproteinemia, galaktozemi, glikojen depolama hastalıkları, homosistinüri ve tirozinemi gibi metabolik anormalliklerin varlığında NASH gelişebileceği belirtilmiştir (62).

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ve/veya Nonalkolik Steatohepatit'e neden olabilecek diğer sağlık problemlerinden birisi olan Wilson hastalığının genel özelliği, karaciğerde steatoz ve Mallory cisimcikleri görülmesidir (63). Çölyak hastalığında ise glutensiz diyet sonrası hastaların hızlı ve aşırı kilo alınması ile NAYKH gelişebileceği rapor edilmiştir (64). Genetik yatkınlığın rolünü ortaya koyan çalışmada progresyonla ilişkili olarak PNPLA3 ve TM6SF2 genlerinin NAYKH'nda etkili oldukları rapor edilmiştir (65, 66). Karaciğer yağlanmasının etiyojisindeki en önemli faktörün insülin direnci ve karaciğerde serbest yağ asitlerinin artan akışı olmasının yanı sıra, konjenital, çevresel faktörlerle, ilaçlar ve bunların dışında yer alan birçok primer ve sekonder nedenler olabileceği bildirilmiştir.

#### 4.4. Patogenez

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı'nın başlangıcı; trigliseridin sentezi ile karaciğerden uzaklaştırılması arasındaki dengenin bozulması sonucu hepatositlerde trigliserid birikimi şeklinde belirtilmiş olsada, hastalık patogenezinde literatürde tam netlik sağlanamamıştır (6, 11, 42, 49). Sağlıksız yaşam biçimi, batı tarzı diyet yaklaşımı obezite ile ilişkili olduğu gibi NAYKH'nın gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynar. Diyet ve fiziksel aktivite alışkanlıklarının değerlendirilmesinin, kapsamlı bir NAYKH taramasının içeriğinde olması gerektiği son yayınlanan kılavuzda önerilmiştir (19, 44). Genetik faktörlerle zayıf diyetin (yüksek yağlı ve yüksek fruktoz alımı), hepatic lipid birikimini indükleyeceği ve karaciğer fibroz riskini artırarak, NAYKH'in NASH'e ilerlemesinde de rol oynayabileceği bildirilmiştir. NAYKH'ında PNPLA3 ve TM6SF2 gen taşıyıcılarının, yüksek yağ oranına sahip olduğu ve artmış IR riski ile NASH/NAYKH olma risklerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Uygun görülen hastalarda ve klinik çalışmalarda genotiplemenin yapılabilineceği belirtildiğinde klinik rutinde önerilmemektedir (19, 66, 67).



Şekil 4.3. NAYKH Patogenezinde Adipoz Doku, Pankreas, Bağırsak ve Karaciğer Arasında Gerçekleşen Çapraz-Etkileşim (10).

Visseral ektopik yağ birikimi, adipoz doku inflamasyonu, tip 2 diyabet, diyet ve bağırsak disbiyozisi, NAYKH'ında ilerleyici risk faktörleri olarak bildirilse de hastalık patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Uzun yıllardır “İkili Vuru Hipotezi” olarak adlandırılan bir model içerisinde tanımlanmaktadır (7). Son zamanlarda Çoklu Vuru Hipotezi ile de NAYKH'nın kötü prognozunda görülen siroz, hepatosellüler karsinoma ve yetmezlik tabloları açıklanmaya çalışılmaktadır (6). İkili vuru hipotezinde karaciğer hastalığını oluşturan birinci darbe insülin direnci olup, bu hepatositlerde trigliserid birikminden sorumlu olan faktördür. NAYKH patogenezi yazarlar tarafından son zamanlarda belirtilen muhtemel mekanizma; çoklu vuru hipotezi ile açıklanmaktadır. Adipoz doku, pankreas, gut ve karaciğer gibi çoklu organ arasında gerçekleşen çapraz-etkileşim, karaciğerde biriken lipid miktarını ve hepatic insülin direncini ve inflamasyonu indüklediği şeklindedir. (6, 9-11). İnsülin direnci, normal metabolik cevabın oluşması için normalden daha fazla insülin konsantrasyonu gerekmesi veya normal insülin konsantrasyonunun, metabolik cevabı oluşturmada yetersiz kalması şeklinde tanımlanmaktadır (68).

İnsülin direnci ve karaciğer yağlanması için, insülinin kas dokusu, adipoz doku ve karaciğerdeki etkilerinin ve insülin direncinin oluşturduğu diğer değişikliklerin birlikte düşünülmesi gereklidir (7). Vücutta insüline duyarlı yapılar vardır ve bunlar; pankreas, karaciğer, adipoz doku ve kastır. Kas aktivasyonunun artırılması ile insülin direncinin azaltılabileceği diyabetlilerde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (22, 69). İnsülinin asıl fonksiyonu sindirilmiş besinlerin depolanmasını sağlamaktır. İnsülin karaciğerde glikojen yıkımını engeller. Normal şartlarda karaciğerde karbonhidratlar, yağ asitlerine dönüştürüldükten sonra yağ dokusunda trigliseritlere dönüştürülerek depolanırlar. İnsülin glukoz transportuna yardımcı olduğu gibi, aminoasitlerin glukoz dönüşümünü baskılamaktadır. Glukojen sentezini uyarır ve fosforilazı inhibe ederek, glukozun glukojen şeklinde depolanmasını sağlar. Trigliserit sentezini ve çok düşük dansiteli lipoprotein oluşumunu artırır. Kas dokusunda aminoasit transportunu arttırdığı gibi, yağ dokusunda lipoprotein lipaz insülin tarafından aktive edilir. İnsülinin yağ dokusunda trigliserit depolanmasını artırır. İnsülin direnci, hiperinsülinemiye, periferik lipoliz ve serbest yağ asidi seviyelerinde artışa neden olur. Karaciğerde gelen yağ asitlerinin trigliseritlere esterleşmesinde azalma, insülin sinyalizasyonunda

bozulma ve hepatositlerde yağlanmaya neden olur (15). Uzamış enerji tüketimi, uzun süreli açlık ya da glikoz kullanılmadığında; yağ dokusunda bulunan trigliseritler yağ asitlerine yıkılırlar, fosfolipid ve kolesterol esterlerinin yapımında kullanılmak üzere seruma geçerek karaciğere ulaşırlar. Bozulmuş yağ asidi metabolizması, karaciğere gelen yağ asidi miktarındaki artış, obezite, aşırı karbonhidrat alımı, mitokondriyal disfonksiyon, lipoprotein sentezinin ya da salınımının bozulması, yağ asidlerinin beta oksidasyonunun azalması, protein malnütrisyonu gibi nedenler, karaciğerde başlıca yağlanma nedenleri olarak gösterilmektedir (70). Oluşan visseral ektopik yağ dokusu, insülin direncine sadece serbest yağ asitleri üreterek değil, bir endokrin organ şeklinde, insülin sinyalizasyonunu etkileyen adipokin salgılayarak görev almaktadır. İnsülin direnci varlığında, adipojenik faktörlerden insülin antagonistik özelliği olan tumor nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) salgılanır. İnsülin hassasiyetini artıran leptin ve adiponektinin oluşturduğu kompleks ağda bozulmalar görülür. Bu nedenle insülin regülasyonu sağlanamaz.

Obezite tablosunda yağ dokusudan pro-inflamatuar sitokinlerin (TNF $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ ) salınımı olmasının yanısıra, patolojik durumlarda karaciğerin kendisi de pro-inflamatuar sitokin salınımı yaparak, sistemik inflamasyona katkıda bulunmaktadır. Adipoz dokuda yüksek oranda TNF- $\alpha$  üretimi, insülin direncine neden olan ilk vuru sorumludur. İnsülin direncinin başlıca neden olarak gösterildiği ilk vuru sonrasında karaciğerde yağlı hepatositler, hasar yapabilecek diğer etkenlere karşı duyarlı hale gelir. Bu etkenlerden birisinde oksidatif stres olduğu bildirilmiştir (15, 21). Karaciğere etki eden oksidatif stres, makrofajlar tarafından üretilen TNF- $\alpha$  ve IL-6, resistin gibi sitokinler endotel hücrelerini uyararak çeşitli adezyon moleküllerinin salınmasını, hasarlı dokuya göç eden lökositleri uyararak, onların yeni sitokinler ve reaktif oksijen molekülleri salgılamalarına neden olur. NAYKH'nın NASH'e progresyonunda, inflamasyon ve fibrozis gelişiminde oksidatif stres kaynaklı mitokondride biriken reaktif oksijen türlerinin (ROT) ikinci vuruda etkili olduğu bildirilmiştir (3, 6-8, 15, 21).

Karaciğerde hepatositler lipid metabolizmasından sorumlu esas hücrelerdir. Kısa ve orta zincirli yağ asitleri mitokondriler tarafından, kısa ve çok uzun zincirli yağ asitleri mikrosozomlar, çok uzun zincirli yağ asidi oksidasyonları ise peroksizomlar tarafından gerçekleştirilir. Normal şartlarda karaciğerde hepatositlerde

biriken serbest yağ asitleri mitokondri, mikrozoim veya peroksizomlarda okside olurlar. Steatoz varlığında lipid peroksidasyonunda elektron transport zinciri aşırı uyarılır ve oksidatif stresin neden olduğu ROT artışı görülür. Normal şartlarda karaciğerde ROT'ne karşı antioksidanlar ve en önemli antioksidan glutatyondur. ROT ile antioksidanlar arasındaki denge bozulduğunda, lipid peroksidasyonu yoluyla açığa çıkan proinflatuar sitokinler steatohepatiti tetikler. Antioksidan koruyucu mekanizmalar azaldığında, mikrozoimal, mitokondriyal veya diğer hepatosellüler yollarla oluşan ROT, DNA hasarına neden olur.

Primer ve sekonder etkenlerin birleşimi sonucunda başlıca inflamasyon, kollajen matriks üretiminde artış ile fibrozis gelişir. NAYKH'nda inflamasyon ve fibrozis artışının TNF- $\alpha$  düzeyi artışı ile paralellik gösterdiği, mitokondrial disfonksiyon sonucu açığa çıkan transforming growth faktör- $\beta$ 'nin hepatosit nekrozuna, interleukin-8'in (IL-8) ise nötrofil infiltrasyonuna neden olduğu bildirilmiştir. (2, 4, 6, 49). Bunlara ek olarak, diyetdeki değişimler ile barsak florasının ürettiği amonyak ve asetaldehitin toksik etkileri ve sekonder safra asitlerinin hepato-toksik etkilerinin, bağırsak mikrobiyotasının disbiyozusuna neden olduğu bildirilmiştir. Bağırsak kaynaklı endotoksinlerden salınan sitokinlerin, kuppfer hücrelerinin hiperplazisine ve karaciğer inflamasyonuna neden olduğu belirtilmiştir. Disbiyozisin, kısa zincirli yağ asitlerinin üretimini değiştirdiği, portal dolaşıma katılan lipopolisakkarit üretimini arttırdığı, NAYKH'nın ilerleme riskini artıran hepatik proinflatuar uyarıcı gibi davranarak, NAYK etkeni olabileceği bildirilmiştir (9, 11). İnflamasyon ve tip 2 diyabet ile ortaya çıkan viseral ektopik yağ birikimi, insülin direncine ve hepatik stellat hücrelerinin aktivasyonu ile hepatik nekro-enflamasyona, kupffer hücre aktivasyonu ile kollajen matriks üretiminde artışa neden olur (15, 67).

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı'nın patofizyolojisindeki temel olayın insülin direnci olduğu, artmış adipoz dokudan salınan proinflatuar sitokinlerin NAYKH patogenezinde ve ilerlemesinde önemli rollerinin olduğu bilinmektedir. Karaciğer yağlanması ile ilerleyen evrelerde karaciğer fibrozisi, steatohepatit, siroza ve bazı durumlarda hepatosellüler karsinoma ve yetmezliğe ilerleme göstermesindeki progresyon sürecinde yer alan etmenlerin, her aşamada proinflatuar sitokin oluşumunu tetiklediği, bunların başında insülin direnci olmak üzere, oksidatif stres,

mitokondriyal disfonksiyon, disbiyozisin geldiği gösterilmiştir. Steatozun, steatohepatite ilerlemesinde; açıklanmaya çalışılmış tüm fizyolojik mekanizmalara ve alınan sonuçlara rağmen NAYKH patogenezi henüz literatürde netlik kazanmamıştır (11).

#### **4.5. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Klinik Bulguları**

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı asemptomatik ve klinik bulgu vermeyen bir durum olsa da hastaların bir kısmında abdominal sağ üst kadranda ağrı, huzursuzluk, dolgunluk hissi ile vücutta halsizlik iyi hissetmeme, gibi nonspesifik semptomlar bulunabilir (4). Hastalar genellikle laboratuvar incelemelerinde karaciğer enzim yüksekliği ile ya da rastlantısal olarak abdomen görüntülemelerinde hepatomegali saptanması üzerine tanı alırlar (40). Tanı koymada karaciğer yağlanması neden olabilecek sekonder nedenlerin dışlanması yanısıra, iyi bir anamnez ile kullanılan alkol miktarının belirlenmesi gerekmektedir. NAYKH'nın alkole bağlı olmaması için kadınlarda günlük alkol tüketiminin 20 gr'ın, erkeklerde ise 30 gr'ın altında olması gerektiği belirtilmiştir. Aynı zamanda hepato-toksik, yağlanma etkisi olan ilaçların sorgulanması gerekmektedir (61).

#### **4.6. Tanı Yöntemleri**

##### **4.6.1. Biyokimyasal Belirteçler**

Karaciğer fonksiyon testleri ile karaciğer hastalıklarının neden olabileceği anormallik, karaciğerde üretilen metabolitlerin kanda test edilmesi ile gerçekleştirilir (71). Aminotransferazların yüksekliği birçok hastada saptanan ilk laboratuvar bulgusudur. Ancak bazı hastalarda enzim seviyelerinin normal olduğu görülebilmektedir (25). Enzim yüksekliği yaratacak diğer etmenlerin dışlandığı durumlarda bile transaminazların yüksek ya da normal olması ile NAYK/NASH ayrımının yapılmasının mümkün olmadığı, hastalık prognozu ile aminotransferaz düzeylerindeki artışın paralellik göstermediği belirtilmiştir (71, 72).

Alanin Transaminaz (ALT), karaciğerde protein üretimi sırasında kullanılan, yalnızca karaciğerde bulunan bir enzimdir. Karaciğerde patoloji olduğunda hücrelerinin parçalanması ile kana çok fazla karışır ve hasar belirteci olarak ALT yükselir. Teşhis ya da tedavi etkinliğini sorgulamak için ALT testi diğer testlerle birlikte değerlendirilir (71).

Aspartat Aminotransferaz (AST), karaciğer, kalp ve iskelet kaslarında bulunan, karaciğerde protein üretiminde kullanılan bir enzimdir. AST yüksekliği karaciğer, kas veya kalp kası problemi olduğunu gösterir. Karaciğer hasarında ALT den daha düşük olacak şekilde AST da yükselir.

Nonalkolik Steatohepatit tanılı hastalarda ALT/AST yüksekliğinin belirgin olarak, normalin 2-5 katı arasında olabileceği bildirilmiştir. Alkolik ve toksik olmayan karaciğer hastalıklarında fibrozis düzeyi ile ilişkili olarak AST/ALT oranının genellikle <1 olduğu, alkolik ve toksik karaciğer hastalıklarında ise AST/ALT >2 olduğu bildirilmiştir. AST/ALT oranının, VKİ, bel çevresi, diyabet varlığı ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (56, 71, 72).

Erken biyokimyasal bulgular arasında değerlendirilmesi gereken diğer aminotransferazlar Gamma Glutamil Transferaz (GGT) ve Alkalen Fosfataz (ALP) dir. Safra kanallarına yakın karaciğer hücrelerinde bulunan GGT ve ALP safra kanalı tıkanmalarında yükselen enzimlerdir. İzole olarak GGT yüksek ALP normal ise alkol, ilaç, zehirlenme gibi nedenlere bağlı iken, GGT normal sadece ALP yükselmesinin kemik hastalıklarında ya da kemik iliğini tutan hastalık ve tümörlerde görülebileceği bildirilmiştir (71).

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı seyrinde albümin, total protein, total bilirubin, direkt bilirubin, ferritin, laktat dehidrojenaz (LDH), pıhtılaşma testleri karaciğer fonksiyon testlerindeki bozuklukların incelenmesi daha ileri araştırmalar ve tanıyı netleştirmek amacıyla istenen testlerdir (25, 71).

Total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-kolesterol), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-kolesterol), Trigliserit (TG) gibi serum lipit profili, Glukoz, İnsülin, HbA1c kan şekeri gibi serum belirteçlerinin, hastaların yaşam tarzı, cinsiyeti ve diğer metabolik hastalıkları ile beraber değerlendirilerek, NAYKH tanısına gidilmesi gerekmektedir (5, 72, 73).

Metabolik risk faktörleri olan hastalarda Homa-IR'nin NAYKH teşhisi için sınırlı kullanımının olduğu, tanısal belirsizlik durumunda değişen insülin hassasiyetinin, diyabet tanısı olmayan bireylerde, insülin direnci ile ilişkili NAYKH tanısını destekleyebileceği bildirilmiştir. Takip kontrollerinde Homa-IR'de gözlenen anormalliklerin, NASH veya fibrozise ilerlemesi riski olan hastaları belirlemede yardımcı olabileceği, kilo kaybı ile Homa-IR'de gözlenen düzelmelerin metabolik



iyileşmeyi göstermesi açısından klinisyenlerin kullanılabilceğini bildirilmişlerdir (19). Çalışma içeriğinde değerlendirilen biyokimyasal analizlere ait norm verileri Ek-10.8' de yer almaktadır

#### **4.6.2. Tanısal Görüntüleme Yöntemleri**

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı tanısında karaciğer ekojenitesindeki değişimleri tayin ederek, karaciğerdeki yağlı infiltrasyonu gösteren ve en sık kullanılan yöntem ultrasondur (74). Uygulamasının kolay olması, invaziv bir girişim olmaması, radyasyon içermemesi ve maliyet yönünden ucuz olması, yaygın kullanım nedenidir. Karaciğer parakimindeki ekojenite değişimlerine göre steatozun derecelendirilmesi yapılabilmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda karaciğer steatozunu göstermede US duyarlılığının %69-94, özgüllüğünün %66-95 olduğu ve bulguların gözlemci yorumuna bağlı olması nedenleriyle kullanımının tartışmalı olduğu bildirilmiştir (74).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) intrahepatik lipit içeriğini değerlendirmek için kullanılan radyasyon içermeyen görüntüleme yöntemidir. Karaciğerde tanıya yönelik kullanılan MRG tabanlı tekniklerden, Manyetik Rezonans Elastografi (MRE) hepatic fibrozisi kantitatif olarak değerlendirmede, Proton Manyetik Rezonans Spektroskopi (H-MRS) ise kimyasal metabolit verilerini sayısal değerlerle ölçmek için kullanılmaktadır. Spektroskopiden elde edilen ölçümler ile biyopsi sonuçlarının korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Tekniğin, radyasyon içermemesi avantaj iken, pahalı ve zaman alıcı olması dezavantajını oluşturmaktadır (74, 75).

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı tanısı için geçerli, kabul gören, altın standart tanı yöntemi biyopsidir. Karaciğerde oluşmuş hasarın belirlenmesi, basit yağlanma ve NASH ayrımının yapılabilmesi, steatoz oluşturabilecek diğer nedenlerin dışlanması, hastalık prognozunun belirlenmesinde en güvenilir yöntemdir (74). Ancak invaziv olması, çoğu kez hastanede yatış veya uzun süreli gözetim gerektirmesi, pahalı oluşu, sık tekrarlanmasının imkansızlığı ve olası ciddi komplikasyonları nedeniyle daha az başvurulan bir girişim olduğu bildirilmiştir (76).

#### 4.6.2.1. FibroScan (Vibration Controlled Transient Elastography)

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı tanısında rutin olarak kullanılan yöntemler (laboratuvar testleri, US, MRG), steatoz ve fibrozis seviyelerini tespit etmede yetersiz kaldığı görüşü ile karaciğer biyopsisine alternatif daha kolay uygulanabilir, noninvaziv yöntemler araştırılmıştır (74). Görüntülemelerde geliştirilen non-invaziv yöntemlerden birisinin de FibroScan (Echosense, Paris, Fransa) olduğu bildirilmiştir (76). Fibroscan, 2013 yılında Food and Drug Administration (FDA, ABD) tarafından onaylanmış, yapılan çalışmalarla kullanılabilirliği desteklenmiş bir tanı yöntemidir. Aynı zamanda Fibroscan karaciğer değerlendirmesinde, Türk Tabipleri Birliği tarafından hazırlanan onaylı tanı yöntemleri listesindedir. Fibroscan'ın birçok hastalıkta tanı için gereksiz biyopsi yapılmasını engellediği, tedavi etkinliğini izlemede kullanıldığı bildirilmiştir (77). “Transient Elastography (TE), Vibration Controlled Transient Elastography (VCTE)” olarak da adlandırılmaktadır. FibroScan'ın diğer noninvaziv yöntemlerle güvenilirliği ve duyarlılığına yönelik karşılaştırıldığı çalışma çıktılarında, Fibroscan'ın daha iyi sonuçlar gösterdiği, fibrozisi saptamada duyarlılığının %90, özgülüğünün ise %93 olduğu belirtilmiştir (48, 78).

Fibroscan uygulamasında, US transdüser problemlerinden düşük amplitüdü ve düşük frekanslı titreşimler (50Hz), karaciğer dokusuna iletilerek, karaciğer dokusu ultrasonik shear dalgaları ile uyarılır. Ultrasonik dalgalar dokular içerisinde ilerledikçe enerjisini kaybeder ve ultrasonun bu özeliğine attenuasyon (zayıflama) denilir. Shear dalgalarının hızı, direkt olarak doku sertliği (Stiffness/Fibrozis) ile ilişkilidir. Yağ dokusunda US dalgaları yavaşlamaktadır. Fibroscan, “Controlled Attenuation Parameter” (CAP) yağlanma için, “Vibration Controlled Transient Elastography” (VCTE) fibrozis düzeyi belirlemeye yarayan ultrasonografik bir inceleme ve ölçüm yöntemidir. Non-invaziv uygulama sırasında shear dalgalarının hızı hesaplanarak, hem karaciğer dokusunun sertliği (Stiffness-Fibrozis) hakkında kilopaskal (kPa) değerinde, hem de yağlanma düzeyi (CAP) ile ilgili ultrasonik dalgaların zayıflama kat sayısı baz alınarak, desibel (dB/m) değerinden kantitatif bilgiler elde edilir (74, 79). Her iki ölçümü birlikte yapan standart M probunun yanısıra, fazla kilolu ve obezlerde yağ dokusu engeline takılmayarak değerlendirme yapan XL probu ve çocuklar için S probu geliştirilmiştir. Yüksek dereceli fibrozis

durumunda hassasiyetinin daha iyi olduğu bildirilmiştir. Fibroscan kullanılarak ölçülen CAP değerleri ile biyopsi ile belirlenen steatoz derecelerinin korele olduğu gözlenmiştir (79). FibroScan tedavi kararının verilmesinde önemli olan, fibrozisin düzeyi (F0'dan F4'e kadar) hakkında bilgi verir. Fibroscan metodunun hızlı, güvenilir ve tekrarlanabilir olması özelliklerinden dolayı, biyopsiye ihtiyaç duyulan birçok hastalıkta, teşhis ve tedavi etkinliğini izlemede kullanılabilir olduğu bildirilmiştir (80). Komplikasyon risklerinin neredeyse olmadığı, maliyetinin uygunluğu gibi pozitif yönleri ile biyopsi alternatifi olduğu belirtilmiştir (48, 77).

## 4.7. Tedavisi

### 4.7.1. Medikal Tedavi

Günümüzde, hastalık tedavisinde farmakolojik yaklaşımların odak noktası, hastalıkla ilişkili risk faktörleri üzerinedir. Bunlar; obezite hiperglisemi, dislipidemi, inflamasyon/oksidatif stres faktörleridir (37, 42). NAYKH'nda kullanılan medikal destekler Tablo 4.1'de listelenmiştir.

**Tablo4.1. NAYKH'da Kullanılan Farmakolojik Destekler**

Endikasyon	Farmakolojik Ajan
➤ İnsülin direncini azaltma	➤ Metformin, Pioglitazon, Thiazolidinediones
➤ Antilipidemikler	➤ Statin, Atorvastatin, Fenofibrat, Klofibrat, Gemfibrozil
➤ Antioksidanlar	➤ N-asetil sistein, Betain, Vitamin-E
➤ Hepatoprotektif, antifibrojenik	➤ Ursodeoksikolik Asit-(UDCA), Taurin, Lesitin, Beta karoten, Selenyum
➤ Anti-obezite ilaçları	➤ Orlistat, Sibutramin

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı'nda tedaviye yönelik spesifik bir farmakolojik ajan henüz geliştirilememiştir (42, 81). NAYKH'nın tedavisinde çalışılan farmakolojik ajanların esas etkeni, hastalık patogenezinde başlıca rol alan insülin direncidir (2, 5, 11, 42).

### 4.7.2. Cerrahi Yaklaşım

Herhangi bir medikal ya da cerrahi müdahalenin NAYKH tedavisinde etkin olmadığı, yaşam tarzı değişikliği ya da medikal tedaviye yanıt alınamayan hastalarda cerrahi yaklaşımların uygulanabileceği bildirilmiştir (2, 11, 25). Cerrahi için ideal

hasta grubu olarak morbid obezler (VKI>40) gösterilmiştir (25). Diğer cerrahi yöntem olan gastrik bypas uygulamalarının, aşırı ve hızlı kilo kaybına imkan verdiği ancak, NASH oluşturma riski taşıdığı bildirilmiştir. Bunun yanı sıra morbid obezlerde karaciğer yetmezliği ya da siroz nedeniyle karaciğer transplantasyon cerrahilerinin yapıldığı bildirilmiştir (43).

#### **4.7.3. Yaşam Tarzı Değişikliği**

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı'nın Dünya genelinde en sık görülen karaciğer hastalığı olduğu ve büyük ölçüde obezite ve inaktiviteye bağlı geliştiği bildirilmiştir (14, 44). Avrupa Klinik Uygulama Kılavuzu'nda NAYKH'nın tedavisi için hastalık şiddetine bakılmaksızın NAYKH tanılı tüm hastalarda yaşam tarzı ve davranış değişikliğinin hedeflenmesinin önemi vurgulanmıştır (44). Yaşam tarzı değişikliği kapsamında kilo verme ve vücut yağ yüzdesi kaybını kolaylaştırmak için yapılacak fiziksel aktivite ve diyet değişikliğinin, NAYKH için temel tedavi yöntemi olduğu, yapılan son çalışmalarda da rapor edilmiştir (2, 3, 11, 19, 44, 82).

Amerikan Karaciğer Hastalıkları Derneği tarafından yayınlanan uygulama kılavuzunda ise yazarlar tarafından artan fiziksel aktivite ve etkili diyet programı ile vücut ağırlığının en az %3 ila %5'i oranında kaybı, sigara içilmemesi, düzenli uyku alınması önerilmiştir (43). NAYKH'nın uzun vadede etkili bir şekilde tedavi edilmesinde yaşam tarzı davranışlarının nasıl değiştirileceğine yönelik eğitim standardizasyonunun olmadığı sağlık profesyonelleri tarafından rapor edilmiştir (82). Genel olarak araştırmacılar, aerobik egzersizin ve diyet kısıtlamasının kademeli olarak artırılmasını ve hastaya bireysel müdahalelerin uyarlanmasına odaklanarak, kuvvetlendirme programları ile aerobik eğitim programının birleştirilmesini önermektedir. Tanı anında hastaların yaşam tarzı değişikliği konusunda bilgilendirilmesinde ve desteğin sağlanmasında ciddi olarak eksiklik olduğunu, hastalık tanısında disiplinler arasında ortak bir çalışma biçimi ile iletişimin artırılması gerekliliği bildirilmiştir (83).

Amerikan Gastroenteroloji Kliniği, Amerikan Gastroenteroloji Derneği ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Birliği tarafından 2018 yılında yayınlanan Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Tanı ve Tedavisi Uygulama Kılavuzu'nda, hipokalorik diyet ve orta yoğunlukta fiziksel aktivite ile birlikte elde edilen kilo kaybının sürdürülebilir olduğu, hepatik steatozu bu sayede

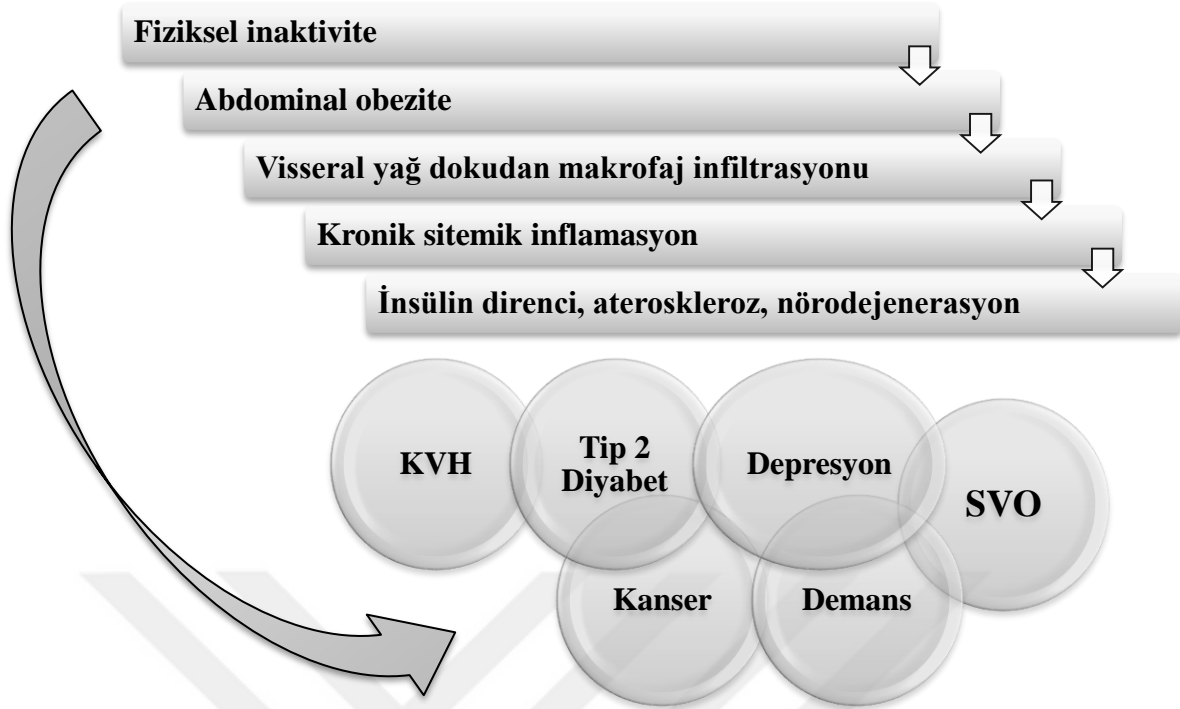
azaltılabilineceğine değinilmiştir. Klavuzda hipokalorik bir diyetin tanımı, günlük kalori alımını 500 ila 1000 kcal azaltma şeklinde yapılmıştır. Fibrozis ve nekro-inflamasyonun neden olduğu NASH tablosunda ise %10 ya da daha fazla düzeyde kilo kaybının gerekli olduğu bildirilmiştir (43). Kolesterolde zengin diyetin, endoplazmik retikulum stresi ile ilişkili insülin direnci gelişimine öncülük ettiği, bu nedenle NAYKH gelişimini tetikleyebileceği bildirmiştir (11). Yüksek kalori alımı, yüksek früktoz içerikli, doymuş yağ içeriği yüksek beslenme olan batı tarzı diyetin, kilo alma, obezite ve NAYKH ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. EASL, EASD, EASO tarafından yayınlanan klinik pratik kılavuza göre %7 oranında kilo kaybının histolojik iyileşmeyi sağladığı, karaciğer yağlanmasını azalttığı, hepatik insülin direncini azalttığı ve NASH regresyonu sağladığı bildirilmiştir. Haftada 0,5-1 kg vücut ağırlığının kaybı önerilmektedir. Obez NAYKH'larında ise diyetle doymuş yağlardan, basit karbonhidratlardan ve şekerli içeceklerden uzak durarak, vücut ağırlığının %10'unu kaybetmeleri önerilmektedir (19).

#### **4.7.3.1. Egzersiz Programları**

Hareketsiz yaşam tarzı ve kalori içeriği yüksek diyetle beslenmenin giderek arttığı Dünya popülasyonunda, aşırı kilolu olma ve eşlik eden diğer metabolik problemler küresel bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır (84). Birçok kronik hastalığın gelişimi fiziksel inaktivite ile bağlantılı olup, bağışıklık sistemi ve düşük dereceli sistemik inflamasyonun; insülin direnci, tip 2 diyabet, ateroskleroz, NAYKH ve spesifik kanser türleri gibi birçok hastalığın gelişiminde merkezi rol oynadığı iyi bilinmektedir. Fiziksel inaktivite ve hastalık ilişkisi kısaca Şekil 3' te özetlenye çalışılmıştır (85). Endüstrileşmiş ve gelişen ülkelerde sedanter yaşama geçişle beraber bu sorun daha fazla gündeme gelmektedir. Dünya genelinde kronik metabolik hastalıkların, obezite ve diyabet ile paralel bir şekilde artan insidansı sağlık harcamalarının giderek artmasına neden olmaktadır. Fiziksel inaktiflik ve yanlış beslenmenin doğurduğu obezite, beraberinde birçok hastalık için risk faktörü oluşturmaktadır (86, 87). Kronik hastalıklarla mücadelede, morbiditenin azaltılması çalışmalarında birinci sırada yer alan fiziksel aktivitenin, kardiyovasküler sağlık araştırmalarında egzersiz programları ile oluşturulan yaşam tarzı değişikliğinin, sağlık üzerinde olumlu sonuçlar doğuracağı belirtilmektedir. (17, 69, 88, 89).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “2018-2030 Fiziksel Aktivite ile Küresel Hareket Planı: Daha Sağlıklı Bir Dünya İçin Daha Aktif Bireyler” başlıklı kılavuz yayımlanmıştır. Fiziksel aktivite kılavuzunda 18-64 yaş arası yetişkin yaş grubunun, haftada en az 150 dk orta-yüksek yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite yapmaları ya da haftada en az 75 dk yüksek yoğunlukta aerobik fiziksel aktiviteye veya orta ve yüksek yoğunlukta fiziksel aktivitenin eşdeğer bir kombinasyonuna katılmaları önerilmiştir. Aerobik aktivitenin en az 10 dk süreklilik gösteren bir program şeklinde yapılması gerektiği belirtilmiştir. Sağlıkla ilişkili ek yararlar için, bireylerin orta-yüksek yoğunluklu aerobik fiziksel aktivitelerini ilerleyici program ile haftada 300 dk’ya, yüksek yoğunluklu aerobik fiziksel aktivite yapmaları durumunda, haftada 150 dk’ya kadar artırmaları önerisinde bulunmuştur. Katılımcılar orta ve yüksek yoğunlukta kombine fiziksel aktivite programına katılıyor ise eşdeğer yüklenme yapılması gerektiği bildirilmiştir. Kuvvetlendirme eğitimlerinin haftada iki veya daha fazla günde olacak şekilde büyük kas gruplarını içeren programlar şeklinde düzenlenmesi gerekliliğine değinilmiştir (90).

Amerikan Spor Hekimliği Koleji (ACSM) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA) “Güncellenmiş Fiziksel Aktivite ve Halk Sağlığı Önerileri”nde 18 ila 65 yaşlarındaki tüm sağlıklı yetişkinlerin, sağlığı geliştirmek ve devam ettirebilmek için, haftada beş gün, günde en az 30 dk boyunca orta yoğunlukta aerobik fiziksel aktivite yapmaları, haftada üç gün, gün içerisinde en az 20 dk yüksek yoğunlukta fiziksel aktiviteye katılmalarının yanısıra, orta ve yüksek yoğunlukta fiziksel aktivite kombinasyonlarını da uygulayabileceklerini rapor etmiştir Hızlı bir tempoda yürüyüşe eşdeğer olan ve kalp atım hızını belirgin bir şekilde hızlandıran, orta yoğunlukta aerobik fiziksel aktivitelerinin, her birinin en az 10 veya daha fazla dk süren setler halinde, minimum 30 dk’ya ulaşması gerektiği bildirilmiştir. Hızlı nefes alıp vermeye ve kalp atım hızında önemli bir artışa neden olan, yüksek yoğunluklu fiziksel aktivitelerin haftada en az iki gün, kas gücü ve dayanıklılığını koruyan ve arttıran aktivitelerden seçilmesi gerektiği belirtilmiştir (91).



#### Şekil 4.4. Fiziksel İnaktivitenin Etkileri

\*KVH; Kardiyovasküler Hastalık, SVO; Serebro Vasküler Olay (85).

Fiziksel aktivite ve sağlık arasındaki doz-yanıt ilişkisi nedeniyle, kişisel uygunluklarını daha da geliştirmek, kronik hastalık ve sakatlık risklerini azaltmak ya da sağlıksız kilo alımını önlemek isteyen bireylerin, başlangıçta önerilen minimum fiziksel aktivite miktarına ulaşmaları ve uygunluk düzeylerine göre kademeli artışlarla ilerlemelerini önermiştir (91). NAYKH ile ilgili yayınlanan güncel kılavuzlarda, yaşam tarzı değişikliği başlığında haftada ortalama 150-200 dk olacak şekilde orta-yüksek yoğunluklu fiziksel aktivitelerin 3-5 gün/hafta şeklinde yapılması önerilmektedir (19, 43).

Düzenli fiziksel aktivitenin kas iskelet sistemi ve endokrin sistem üzerinde direkt etki göstererek periferik kapillarizasyon ile kardiyovasküler sağlığı geliştirdiği, yüksek etkinliği olan indirekt etkisine yönelik incelemelerde ise insülin direncini azalttığı, adipoz dokuda lipolizi arttırdığı, yağ asidi oksidasyonunu indüklediği ve endotelial disfonksiyonu iyileştirdiği bildirilmiştir (17, 20, 22, 38, 69, 88, 89).

İskelet kasının aktivasyonu ile oluşturduğu etkilerin altında yatan mekanizmaları inceleyen çalışma çıktılarında; iskelet kasının kontraksiyon, egzersiz

ya da kuvvet antrenmanına yanıt olarak, sadece lokomotor sistemle ilgili enerji ihtiyacını düzenlemediği, aynı zamanda kardiyovasküler, metabolik ve zihinsel sağlık üzerinde de fizyolojik yanıtlar oluşturduğu bildirilmiştir (88, 92). Bu etkileri ile iskelet kası son yapılan çalışmalarda sadece lokomotor sistemin bir bileşeni olarak değil ‘vücudun en büyük organı’ aynı zamanda ‘endokrin organı’ olarak gündeme gelmiştir (17, 18, 88). Egzersiz ile aktifleşen kas dokusunun, endokrin bir organ gibi davranarak, kasılma sırasında ve sonrasında lokal ya da sistemik etki gösteren miyokin olarak bilinen moleküller sentezlediği, bu sayede hastalıklardan koruyucu etkisininin olduğu gösterilmiştir. Kas lifleri tarafından eksprese edilen miyokinlerin otokrin, parakrin ya da endokrin etkiler oluşturarak, iskelet kası hipertrofinin yanı sıra, tüm vücut homeostazisi üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (8, 18, 69, 92). Miyokinlerin; iskelet kası ile adipoz doku, karaciğer, pankreas, kardiyovasküler sistem, beyin, kemikler ve deri dahil olmak üzere diğer organlar arasında çapraz etkileşimi (crosstalk) kontrol ederek, sistemik inflamasyonun baskılanmasına katkı sağladığı, bu sayede sistemler ve organlar üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir (92).

İskelet kası aktivitesi ile kas dokusundan IL-6, IL-7, IL-8, IL-15, irisin, myostatin, myonektin, beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF), lösemi inhibitör faktör (LIF) başta olmak üzere, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) anjiopoetin benzeri4 (ANGPTL4), fibroblast büyüme faktörü21 (FGF21), folistatin benzeri1 (FSTL1) gibi birçok miyokinin salındığı bildirilmiştir (8, 17, 18, 69, 88, 92, 93). NAYKH patogenezinin birçok aşamasında etkili olan sitokinler ve egzersiz sırasında kas dokusundan salınan sitokinlerin, literatür incelemesine dayanılarak farklı koşullardaki işlemlerine kısaca değinilmiştir.

İskelet kası sekretuar incelemeleri sonucunda, *İnterleukin-6*'nın makrofajlardan salınan pro-inflamatuar bir sitokin olduğu bilgisine, aynı zamanda miyokin prototipi olduğu da eklenmiştir (8). IL-6'nın sistemik inflamasyonu ne yönde etkileyeceği, hangi hücreden salındığına göre farklılık göstermektedir. Makrofajlardan salınan IL-6'nın, sistemik inflamasyonun indükleyicisi olduğu ve periferik insulin direncini artırıcı etki gösterdiği bildirilmiştir (8, 94). Egzersiz ile IL-6'nın sistemik seviyesinin belirgin şekilde arttığı, ancak egzersize bağlı IL-6 yükselmesinin inflamasyonu



baskılayıcı etkisinin olduğu, kas dokusundan salınan IL-6'nın yağ dokuda lipolizi uyardığı, insulin salınımını arttırdığı, kas dokusunda yağ oksidasyonunu tetiklediği ve karaciğerde glukoneogenezi stimüle ettiği gösterilmiştir (8, 18, 94). Egzersiz sırasında kas-kaynaklı IL6' nın karaciğerde, hepatik glukoz üretimini arttırdığı ve doğrudan glukoneojenik genleri etkileyerek hepatik glikoz üretiminin arttığı bildirilmiştir (94).

*İnterleukin-7 (IL-7)* miyogenezde yer alan bir miyokin olarak rapor edilmiştir. İskelet kasında göstermiş olduğu etkinin, kronik eğitim ile oluşan adaptasyon sonucu arttığını bildirilmiştir (95).

*İnterleukin-8'in (IL-8)*, kas içindeki fizyolojik fonksiyonu hala bilinmemektedir. Kas kaynaklı IL-8'in endotel proliferasyonu ve matriks metalloproteinaz üretimi ile muskuler anjiyogeneziste rol oynadığı düşünülmektedir (96).

*İnterleukin-15*, iskelet kası tarafından yapısal olarak eksprese edilen, kuvvetlendirme eğitimi ile düzenlenen anabolik bir faktör olarak tanımlanmıştır. IL-15'in kas-yağ dokusu karşılıklı etkileşiminde rol oynayarak, adipoz doku kütlelerini azaltmada görev üstlendiği düşünülmektedir (88). Bunun dışında miyokin sınıflamasına dahil olan, immün regülasyonda görev alan, endotoksinlerin uyarısı ile bağışıklık hücrelerinden sentezlenen IL-15'in, egzersiz ile kas dokusundan sentezlendiğinde, insülin direnci üzerinde inhibitör etkili bir sitokin olduğunu rapor edilmiştir. Araştırmacılar tarafından yapılan hayvan deneyi çalışmasında, insülin direnci gelişiminde etkili olduğu bildirilen endoplazmik retikulum stresinin, IL-15 varlığında geri çevrildiği gözlemlenmiştir. Normal şartlarda pankreastan salınan insülin, hücre zarında yer alan insülin reseptörleri tarafından alınarak, hücre membranına iletilir ve glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) kanallarının açılması ile kandaki glukoz hücre içine girer ya da enerji olarak kullanılmak üzere enerji ihtiyacı olan organlara iletilir. Egzersiz ile iskelet kasından salınan IL-15'in GLUT4 kanalları ile glukoz transportunu kolaylaştırdığı bu sayede insülin direncini azaltma yönünde etkili olduğunu savunmuşlardır (97).

Egzersiz duyarlı diğerk bir miyokin ise *irisindir* (98). Başta kas ve yağ doku olmak üzere birçok dokudan sentezlen irisın fibronektin tip III domain5 (FNDC5) membran proteininin proteolitik ürünüdür. İrisin diğerk sitokinler gibi parakrin, otokrin ve endokrin etkileri olduğu için miyokin sınıflamasında yer almaktadır (88, 98). İrisin egzersiz ile düzenlenen, ayırıcı protein1 (UCP-1) olarak adlandırılan mitokondri pompalarının ekspresyonunu artırarak, beyaz yağ dokusu hücrelerini, kahverengi yağ dokusu hücrelerine dönüştürmede rol oynayan bir miyokin olarak tanımlanmıştır (99). Kahverengileşme ile adipositlerde mitokondiyal yoğunluğun ve oksijen tüketiminin arttığı bu sayede enerji harcanmasında artış olduğu rapor edilmiştir (88, 98, 99). Egzersiz ile indüklenen irisinin, termogenez ve glukoz homeostazisi sağladığı, kas ve yağ dokusu arasındaki iletişimde görev aldığı bildirilmiştir. Ancak irisinin metabolizma üzerinde faydalı etkiler oluşturduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiş olsada akut ve kronik egzersize irisın cevabı konusunda literatürde netlik sağlanamamıştır (100).

*Miyostatin* kas liflerinin hipertrofisini inhibe ederek, kasın fizyolojik işlevlerini sınırlayan, iskelet kası hücrelerinde bulunan bir peptid molekülüdür (101). Miyostatinin düşmesi ile kasta gelişme gözlenirken, yükselmesi ile kasta atrofi oluştuğu bildirilmiştir (88, 102).

Nörobiyoloji kapsamında sinir hücresi büyüme faktörü olarak bilinen “*Brain Derived Neurotrophic Factor*”un (BDNF) iskelet kas hücrelerinde üretilen bir protein olduğu yapılan son araştırmalarda bildirilmiştir (92). Egzersiz sırasında ve sonrasında metabolik düzenleyici enzim, “Activated Protein Kinase”a (AMPK) bağlı bir şekilde yağ oksidasyonunu arttırdığı, iskelet kasları içinde otokrin, parakrin tarzda hareket ederek sitokin benzeri etki gösterdiği düşünölmektedir. İskelet kasından salınan BDNF’nin kas onarımı, rejenerasyonu ve farklılaşmasında rol oynadığı bildirilmiştir (85, 88).

Yeni keşfedilen diğerk bir miyokin ise *Lösemi İnhibitör Faktör* (LIF) olup, iskelet kası aktivitesi ile kas uydu hücrelerinin uyarılmasını sağlayarak, kas hipertrofisini ve rejenerasyonu etkilediği düşünölmektedir (88).

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ve diğer kronik metabolik hastalıkların temelindeki sistemik inflamasyon ile egzersizin sistemik inflamasyon üzerinde, miyokinler üzerinden oluşturduğu yanıtlar birleştirildiğinde, hastalıkla baş etmede en etkin savaşçının Dünya literatüründede yer aldığı üzere, egzersiz eğitimleri olduğu görülmektedir (103). Kronik metabolik hastalıklar üzerinde egzersiz uygulamalarının, güçlü bir yağ doku lipolizi indükleyicisi olması nedeniyle, iskelet kası ve karaciğerdeki lipid birikimini azalttığı, yağ dokusu bağışıklık hücresi profilinde endokrin etkileri ile anti-enflamatuar etkisinin olduğu bildirilmiştir. Obezite tablosunda yağ dokusunda bulunan bağışıklık hücresi profilinin değiştiğini, birçok immün hücrenin, obezite tablosunda adipoz dokunun inflamasyonuna ve sistemik insülin direncine katkıda bulunduğunu, bunun aksine, zayıf, sağlıklı bireylerde adipoz dokunun insülin duyarlılığının korunmasına katkıda bulunduğunu belirtmişlerdir (15). Düzenli fiziksel aktivitenin, insülin direnci gelişiminde makrofajların ve lenfosit kaynaklı proinflamatuvar sitokinlerin işlevlerini sınırlandırarak ya da değiştirerek ektopik adipoz dokunun gelişmesini inhibe ettiği de araştırmacılar tarafından yapılan incelemelerde gösterilmiştir (94).

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı'nda egzersiz programlarının yararları üzerine yapılan derleme çalışmasında, düzenli yapılan orta ve yüksek yoğunluklu egzersiz programları ya da aerobik ve direnç programları arasında etkinlik yönünden anlamlı bir fark gözlenmediği, bu nedenle NASH ve fibrozisin iyileştirilmesi için en etkin egzersiz programı hedeflerinin, prognozda etken risk faktörleri, insülin direnci ve obeziteye yönelik olması gerektiği bildirilmiştir. Yüksek yoğunluklu egzersiz uygulamalarının, sistemik inflamasyonu tetikleyerek immün sistem üzerinde negatif etkiler oluşturacağı bilgisi ile verilecek egzersiz programlarının şiddeti sıklığı, süresi bireysel programlar şeklinde oluşturulması gerekliliğine değinilmiştir (39).

#### **4.7.4. Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi (TBVE)**

Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi, titreşim kaynağı tarafından oluşturulan mekanik vibrasyonun, (platform üzerinde yüzeyin oluşturduğu ivmelenmenin) vücuda aktarılması prensibi ile çalışmaktadır. Çalışma prensibinde üç özellik barındırmaktadır. Bunlar; bir saniye sürede oluşturduğu tekrar sayısını gösteren *frekans*, vibrasyonun milimetre açısından salınım aralığını belirleyen *genlik* ve

vibrasyon sırasında ortaya çıkan ivmenin verdiği *güç* şeklindedir (28, 104, 105). Tüm beden vibrasyonunda, platform yüzeyinin oluşturduğu ivmelenme derecesi, yer çekimi ivmesinin on yedi katına kadar güç oluşturabilmektedir (28, 106).

Vibrasyonun etki mekanizmasını inceleyen çalışmalarda, TBVE'nin, iskelet kasları uzunluklarında değişikliklere neden olduğu, kas içiğinin aktivitesini arttırdığı, kas aktivasyonunda seçici olarak daha büyük alfa motor nöronları uyardığı ve tonik vibrasyon refleksi aktifleştirdiği gösterilmiştir (29, 107). Tonik vibrasyon refleksi kas içiği aktivasyonunu ve polisinyaptik yolların eksitator uyarılarının artmasını sağlar. Uyarılan reseptör sayısındaki artış ve kas kontraksiyonuna katılan lif sayısının artmasıyla, daha az enerji ile daha fazla güç üretilir (28, 107, 108). Kuvvetlendirme egzersiz eğitimlerinde, eğitim şiddetini artırmak için dışarıdan ağırlık uygulamaları kullanılır. Kuvvetlendirme egzersizlerinin oluşturacağı stresin yerine uygulanacak daha kısa süreli tüm beden vibrasyon uygulamasının, kas kuvvetini arttırmada etkili olduğu belirtilmiştir (109).

Vibrasyon, genellikle kas kuvvetini artırmak için kullanılırken (108), zamanla denge ve hareket fonksiyonlarının geliştirilmesinde (110, 111), kemik yoğunluğunun artırılıp osteoporozun önlenmesinde (112) ve diğer birçok alanda kullanılmaya başlanmıştır. Ortopedi alanında özellikle muskuloskeletal problemlerde TBVE, kas hipertrofisi, kuvveti, esnekliği, denge ve propriyosepsiyonu iyileştirdiği gerekçesiyle kullanılmaktadır (29, 109, 111). Geriatri rehabilitasyonunda ağrı inhibisyonu, denge, kemik yoğunluğu üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle kullanıldığı rapor edilmiştir (111-113). Nörolojide alanında hemipleji, parkinson, multiple skleroz ve spinalkord yaralanmalarında spastisiteyi ve nöropatik ağrıyı azalttığı bildirilmiştir (105, 114). Son yapılan araştırmalarda, TBVE'nin sistemik ve metabolik hastalıklar üzerinde etkinliğini inceleyen çalışmalar olduğu görülmüştür (28, 107, 109).

Vibrasyon eğitimi vibrasyon platformu üzerinde yerçekimi ivmesini artırarak iskelet kasları üzerinde fiziksel bir stimülasyon etkisi sağlayan yeni bir eğitim yöntemidir (105, 114). Fiziksel aktivite ve egzersiz, karaciğer steatozunu önleyen, yöneten en güçlü unsur olmasına rağmen hastaların büyük çoğunluğunun erken yorgunluk şikayeti ile düzenli olarak aktivite programlarına katılmadığı, eğitim sürekliliğini devam ettiremedikleri gösterilmiştir (14, 26). TBVE'nin kuvvetlendirme

eğitimlerinde dirençli egzersizlerin oluşturacağı arterial stresin yerine kullanılabilmesi (30, 36), tonik vibrasyon refleksi ile seçici olarak büyük motor nöronları uyardığı (26, 29) ve daha az enerji ile daha fazla güç oluşturduğu fizyolojik etkisi (26, 109), uygulama süresinin kısa olması gibi pozitif etkileri ile NAYKH tanımlı bireylerin eğitim programlarını sürdürmede algılanan eforu azaltarak, yaşadıkları sorunun önüne geçebileceği belirtilmiştir. Tip 2 diyabetli bireylerde TBVE'nin etkisini araştıran çalışma sayısında artış olmasının yanı sıra, bu konuda literatürde kesinlik olmadığı gerekçesiyle hazırlanan sistematik derleme içeriğinde; tip 2 diyabetli hastaların genellikle kassal destek yönünden aşırı derecede zayıf olduklarını ve egzersiz eğitimlerini sürdürmede başarılı olamadıkları bildirilmiştir. Bu nedenle TBVE eğitim süresinin kısa olmasının, bireylerin eğitim programlarını sürdürmede yaşadıkları sorunun önüne geçebileceğini belirtilmişlerdir. Çalışma çıktılarında, duyuşal, proprioseptif reseptör stimölasyonları ile TBVE'nin tip 2 diyabetlilerde kas kuvveti ve denge üzerinde etkin olabileceği ancak yeterli sayıda kanıt düzeyi yüksek araştırma olmadığı gerekçesiyle konunun tartışmalı olduğunu bildirmişlerdir (24). Bunların dışında düşük şiddetli yüksek frekanslı vibrasyon uygulamasının, kas hücrelerinde atrofi gelişmesinde etkili myostatin ve atrogin-1 düzeylerini düşürdüğü bu sayede kas lifi gelişimini stimüle ettiği bildirmiştir (109).

Literatür incelemelerinde TBVE'nin farklı frekans aralıklarında, farklı sürelerde, dinamik ya da statik olmak üzere çeşitli egzersiz uygulamaları ile yapıldığı görülmüştür. Çalışmalarda TBVE uygulamasında frekans aralığının 12.5 Hz ila 40 Hz aralığında kullanımının olduğu görülmüştür. TBVE amplitüd aralığının 0 ila 14 mm arasında değiştiğı, sıklıkla 2mm'in kullanıldığı gözlenmiştir. Altı hafta ila kırksekiz hafta arasında değişen eğitim süresi farklılıklarının olduğu bildirilmiştir (114). Bazı çalışmalarda TBVE' statik squat pozisyonunda yapılırken, bazılarında ise dinamik egzersizler eşliğinde yapıldığı gözlenmiştir. Eğitim seanslarında egzersiz sürelerinde de (30sn-45sn-60sn-90sn) farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Bu bilgiler ışığında TBVE uygulamasında literatürde netlik sağlanmadığı görülmektedir (26, 32, 86, 114).

## 5. MATERYAL ve METOT

Çalışmaya İstanbul İli Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'ne başvuran, uzman hekim tarafından NAYKH tanısı almış katılımcılar dahil edildi. Katılımcıların karaciğer yağlanması ve laboratuvar bulgularına ait veriler, Gastroenteroloji Poliklinik'inde takip edildi. Fiziksel performansa ait değerlendirmeler, Marmara Üniversitesi, Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi'nde eğitim öncesi ve sonrasında gerçekleştirildi. Çalışmamız için İstanbul Medipol Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.11.2017 tarihi, 10840098-604.01.01-E.42834 sayılı numarası ile etik kurul onayı alındı ve ClinicalTrials.gov üzerinden kaydı yapıldı (\*NCT03461562). Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı (Ek-10.1).

### 5.1. Katılımcılar ve Çalışma Tasarımı

Çalışmamız tek merkezli, paralel randomize kontrollü, değerlendiricilerin körlendiği klinik bir araştırma olarak tasarlandı. Çalışmada, 24 seans (8-10 hafta) devam eden aerobik egzersiz eğitimi ile kombine uygulanan tüm beden vibrasyon eğitiminin (aktif ve taklit uygulama), NAYKH olan bireylerde, karaciğer yağlanması ve fiziksel uygunluk parametreleri üzerine etkisi araştırıldı.

Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

#### Dahil edilme kriterleri

- Yaş aralığı 18-65 arasında olmak.
- FibroScan kontrollü değerlendirmede karaciğer yağlanması tanısı almış olmak ( $CAP \geq 232$  dB/m) (79, 115).
- FibroScan kontrollü değerlendirmede F0, F1, F2, F3 düzeyinde ( $LSM \geq 3.0$  kPa) fibrozis olması (79, 115-117).
- Vücut Kütle İndeksi (VKİ)  $>25$  kg/m<sup>2</sup> olmak.
- Günlük adım sayısı  $< 5500$  adım.
- Günlük alkol tüketimi  $< 20$  gr altında olmak.
- Karaciğer aktivasyonunu etkileyecek herhangi bir ilaç tedavisi almıyor olmak.
- **Dışlanma Kriterleri**
- Karaciğer yağlanmasına neden olabilecek sekonder rahatsızlıkların varlığı.

- Geçersiz FibroScan ölçümleri (LSM- İnterquartile Range (IQR) > 0,3) (118).
- F4 fibrozis düzeyinde fibrozis tanısı alma (LSM  $\geq$  12,5 kPa) (79, 115-117).
- Kontrolsüz diyabet öyküsü (HbA1c > % 9) (73).
- Kontrol edilmemiş hipertansif katılımcılar (İlaç kullanıyor olmasına rağmen 5 dk dinlenme sonrasında yapılan ölçümlerde SKB >140mm/Hg ve DKB >90mm/Hg gözlenmesi) (119).
- Aerobik egzersiz veya TBVE'ne katılmaya engel rahatsızlık varlığı; kardiyovasküler, nörolojik, ortopedik hastalık öyküsü, implant (diz protezi, kalça protezi) varlığı.
- Kronik inflamatuvar süreçli, romatizmal hastalık öyküsü nedeniyle kortikosteroid-nonsteroid anti-enflamatuvar tedavisi alma.
- Çalışma öncesi üç aylık süreç içerisinde diyet supplementi, kilo kaybına yönelik ilaç kullanma.
- Kognitif olarak verilecek emirleri algılamada sorun yaşama.
- Malingnesi
- Hamilelik

Çalışma kriterlerine uygun olan katılımcılar (n=76) Gastroenteroloji Polikliniği'nde değerlendirildi. Çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra katılmayı kabul edenlere ikinci bir ön değerlendirme yapıldı. Kriterlere uygun olmayan katılımcılar (n=43) dışlandı.

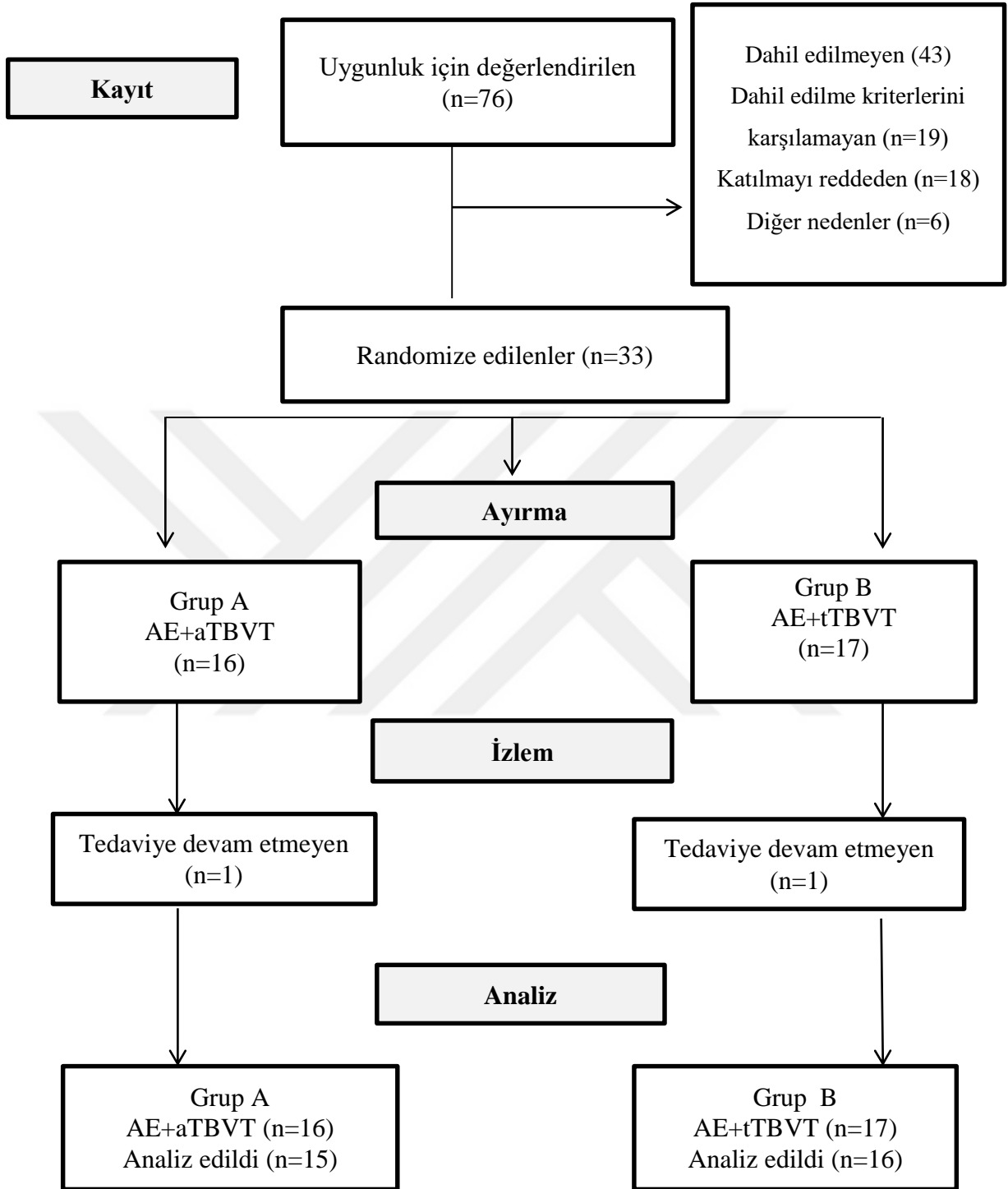
Tüm katılımcılar blok randomizasyon ile iki gruba ayrıldı. Block randomizasyon; MedCalc 11.5.1 paket programında 1 ile 2 arasında rastgele 10 tane sayı üretilerek yapılmaktadır. Bir geldiğinde ilk hasta Grup A'ya ikinci hasta Grup B'ye alındı. İki geldiğinde ilk hasta Grup B'ye, ikinci Grup A'ya alınacak şekilde yapıldı (120). Grup A ve Grup B tanımlaması aşağıda belirtildiği şekilde yapıldı.

Grup A: AE+aTBVE

Grup B: AE+tTBVE

Araştırmanın örneklem büyüklüğü %95 güven aralığında G-Power Sample Size Calculator ile referans çalışma verileri ve karaciğer yağlanma değişkeni baz alınarak Cohen Effect Size kullanılarak hesaplandı (22). Örneklem sayısı her grup için 14 bulundu. Çalışma akışı Şekil 5.1' deki diyagramda özetlendi.

## Akış Diyagramı



Şekil 5.1. NAYKH Tanlı Bireylerin Çalışmaya Dahil Edilme Akış Şeması



## **5.2.Değerlendirme**

### **5.2.1. Demografik ve Klinik Özellikler**

Katılımcıların eğitim durumu, mesleği, eşlik eden hastalıkları, kullandığı ilaçlar, NAYKH tanı yılı, sigara-alkol kullanımı, dahil edilmeye engel dışlanma faktörleri, tarafımızdan oluşturulan değerlendirme formu ile sorgulandı, edinilen veriler kaydedildi. (Ek-10.2). NAYKH, genellikle semptomlarla belirti vermese de hastalarda bazı şikayetlerin olabileceği bildirilmiştir. Olası şikayetlere yönelik katılımcılardan, halsizlik, iyi hissetmeme, karnın sağ üst kısmında huzursuzluk, dolgunluk ya da ağrı şikayetleri, tarafımızdan oluşturulan, Semptom Sorgulama Anketinde 0-10 arası puanlama ölçeği (GAS) kullanarak sorgulandı ve veriler kaydedildi (Ek-10.4)

### **5.2.2. Başlangıç Fiziksel Aktivite Düzeyinin Belirlenmesi**

#### **5.2.2.1. Pedometre**

Pedometre, bireylerin fiziksel aktivite davranışlarını değerlendirmek, onları motive etmek için araştırmacılar tarafından kolayca kullanılabilen basit ve ucuz hareket sensörleridir. Pedometre tarafından belirlenen fiziksel aktivite indeksleri bireylerin eforlarını yönlendirmede etkilidir (121). Pedometre bireylerin gün içerisinde attığı adım sayısını hareketin yarattığı akselasyonu algılayarak kaydetmeye yarayan cihazdır. Egzersiz uygulamalarına başlamadan katılımcılar bir hafta boyunca pedometre (Voit 3d® Pedometer) ile takip edildi (122). Tüm katılımcılara pedometrenin nasıl kullanılacağı öğretildi. Her katılımcıya günlük adım sayılarını kaydetmeleri için bir form verildi (Ek-10.6). Katılımcılar bu forma her günün sonunda adım sayılarını kaydetti (123). Toplam atılan adım sayısı haftanın 7 gününe bölünerek, günlük atılan adım sayısı hesaplandı. Sağlıklı yetişkin bireylerde pedometrenin belirlediği fiziksel aktiviteyi sınıflandırmak ideal adım sayısı ve fiziksel aktivite karşılığı konusundaki çalışma çıktılarında, 30 dakikalık orta düzey fiziksel aktivitenin, 3000-4000 adıma karşılık geldiğini, en az orta şiddetli aktivite için dakikada 100 adım atılması, bu aktivitenin en az 10 dk'lık bir sürede yapılması gerektiği sonucuna varmışlardır. Bireylerin günlük adım sayısı <5000 ise sedanter, 5000-7499 adım ise düşük düzey aktif, 7500-9999 adım ise biraz aktif, adım sayısı 10,000-12,499 arasında ise aktif olduklarını, eğer adım sayıları >12,500 adım ise

yüksek derecede aktif olarak sınıflandırılması gerektiği bildirilmiştir. Yaş gruplarına göre yetişkinlerden farklı olarak gençlerde ve çocuklarda farklı sınıflamalarının kullanılması gerekliliğine değinilmiştir (121). Çalışmaya günde 5500 adımdan az adım atan, sedanter bireyler dahil edildi (124).

### 3.2.1.2. Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Formu (IPAQ-International Physical Activitiy Questionnaire, Short Form)

Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Formu (IPAQ-SF) anketi kullanılarak, bireylerin sedanter davranışları ve fiziksel aktivite düzeyleri belirlendi (Ek-10.6). Anket, şiddetli fiziksel aktivite, orta düzey fiziksel aktivite, yürüme ve oturma olmak üzere dört ayrı bölüm ve toplam dokuz sorudan oluşmaktadır. Son yedi günde en az 10 dk ve daha fazla süre ile yapılan fiziksel aktivite ile ilgili sorular içermektedir (125). Anketin Türkçe geçerlilik güvenilirlik çalışması Sağlam ve ark tarafından gerçekleştirilmiştir (126). Fiziksel aktivite düzeyi IPAQ araştırma grubu sınıflandırma kriterlerine göre Tablo 5.1’de yer alan referans verilerle formüle edilerek, katılımcıların fiziksel aktivite düzeyleri tedavi öncesinde ve tedavi sonrasında hesaplandı (126-128).

**Tablo 5.1 IPAQ-SF -MET Değerleri ve Fiziksel Aktivite Düzeyleri**

<b>Şiddetli Fiziksel Aktivite=8 MET</b>	<b>Fiziksel Olarak Aktif Olmayan</b> <600 MET-dk/hafta
<b>Orta Düzey Fiziksel Aktivite=4 MET</b>	<b>Fiziksel Aktivite Düzeyi Düşük</b> 600-3000 MET-dk/hafta
<b>Yürüme= 3,3 MET</b>	<b>Fiziksel Aktivite Düzeyi Yeterli Sağlık Açısından Yararlı</b> >3000 MET-dk/hafta
<b>1 Met= 3,5 ml/kg/dk</b>	

MET: Metabolic Equavalent, dk: Dakika

### 5.2.3. Fiziksel Uygunluk Değerlendirmesi

#### 5.2.3.1. Antroporometrik Ölçümler

##### 5.2.3.1.1. Vücut Kütle İndeksi

Vücut ağırlığı değerlendirilmesi, katılımcıların üzerinde hafif kıyafetler varken ve ayakkabısız olacak şekilde kalibre edilmiş, 0,5 kg’a duyarlı, elektronik tartı (ADE M320600-01, Almanya) ile yapıldı ve kilogram türünden kaydedildi. Boy uzunluğu

stadiometre (ADE M320600-01, Almanya) ile ölçüldü. Ayaklar yan yana ve baş orta hatta iken yapıldı ve santiremetre (cm) cinsinden kaydedildi (Ek-10.3). Vücut Kütle İndeksi (VKİ) hesaplaması kilogram biriminden vücut ağırlığının, boyun metre cinsinden karesine bölünmesi ile hesaplandı ve kg/m<sup>2</sup> birimi ile kaydedildi (129).

Klinik değerlendirmede, VKİ kategorizasyonu Tablo 5.2' de gösterildiği üzere Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kriterleri baz alınarak tayin edildi (130, 131).

**Tablo 5.2. VKİ Norm Değerleri ve Bel Çevresine Göre Hastalık Riski Sınıflaması**

	VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	Bel Çevresine Göre Hastalık Riski			
		Erkek	Kadın	Risk	
Zayıf	< 18,5				
Normal	18,5≤VKİ<24,9				
Fazla Kilolu	25≤VKİ<29,9	<b>Bel çevresi</b>	>94 cm	>80 cm	Artmış risk
Obez	≥30				
Obez Klas I	≥30 VKİ< 34,9	<b>Bel çevresi</b>	>102 cm	>88 cm	Büyük ölçüde artmış risk
Obez Klas II	≥35 VKİ< 39,9				
Obez Klas III	≥40				
Morbid Obez		<b>Bel/Kalça oranı</b>	≥0,90	≥0,85	Büyük ölçüde artmış risk

\*VKİ: Vücut Kütle indeksi

#### 5.2.3.1.2. Bel Kalça Oranı

Bel ve kalça çevresi mezura ile bel çevresi için umbilicus seviyesinden, kalça çevresi için en geniş saha ölçülerek yapıldı ve santiremetre (cm) cinsinden kaydedildi. Bel-kalça oranı (BKO) hesaplandı (Ek-10.3). DSÖ tarafından yayınlanan verilere göre metabolik komplikasyonlar için bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı sınır değerleri Tablo 5.2' de gösterilmiştir(130).

#### 5.2.3.1.3. Toplam Vücut Yağ Yüzdesi

Yağ oranı kalibrasyonu yapılmış skinfold (Baseline® Medical Skinfold Caliper-Deluxe Dual-Sided Model, Çin) kullanılarak değerlendirildi. Bu yöntem toplam vücut yağının %50' sinin deri altındaki yağ depolarında toplandığı ve bunun toplam yağ miktarı ile ilişkili olduğu gerekçesine dayanır (132). Değerlendirme J-P (Jackson-Pollock) yöntemi kullanılarak, erkek ve kadın katılımcılarda farklı olacak şekilde göğüs, abdomen, uyluk, suprailiyak ve triceps vücut bölümlerinden yapıldı

(Ek-10.3). Abdominal ölçüm; umblikusun iki cm yan tarafında dikey doğrultuda, triseps ölçümü; kolun arkasında olekranon ile akromion arasındaki orta noktadan kollar yanda serbest bırakılmış iken vertikal olarak yapıldı. Erkek katılımcılarda göğüs/pektoral bölge değerlendirmesi ön aksiller çizgi ile meme başının orta noktasından, kadınlarda suprailiyak değerlendirme krista iliakanın hemen üzerinden ve ön aksiler çizginin iz düşümünden oblik olarak yapılırken, hem erkek hem de kadın katılımcılardan uyluk yağ ölçümü; uyluğun ön yüzünde kalça ve diz eklemi arasındaki mesafenin orta noktasından skinfold ile vertikal yönde yapıldı. Ölçüm yönteminde skinfold başparmak ve işaret parmağının 1 cm uzağına yerleştirildi, kalibre göstergesi okunurken parmaklar derialtı dokuyu tutmaya devam etti. Skinfold okunmadan önce 1-2 sn beklendi. Her bölge ölçümü iki kez yapıldı. Ölçümler arasındaki fark 1-2 cm sınırları içinde değilse test sıfırlanıp tekrar edildi (Ek-10.3). Vücut yağ oranının hesaplanması Tablo 5.3’ te belirtilen kriterlere göre yapıldı.

**Tablo 5.3. Vücut Yağ Oranının Hesaplanması**

<b>Erkekler için üç bölgenin toplamı (göğüs + abdomen + uyluk = skinfoldlar toplamı)</b>
<b>Vücut Yoğunluğu = <math>1.10938 - (0.0008267 \times ST) + (0.0000016 \times ST^2) - (0.0002574 \times \text{yaş})</math></b>
<b>% Vücut Yağ Oranı = <math>(495 / \text{Vücut Yoğunluğu}) - 450</math></b>
<b>Kadınlara için üç bölgenin toplamı (triseps + suprailiyak + uyluk = skinfoldlar toplamı)</b>
<b>Vücut Yoğunluğu = <math>1.0994921 - (0.0009929 \times ST) + (0.0000023 \times ST^2) - (0.0001392 \times \text{yaş})</math></b>
<b>% Vücut Yağ Oranı = <math>(495 / \text{Vücut Yoğunluğu}) - 450</math></b>

\*ST: Skinfoldlar toplamı

Skinfold bölgeye diagonal ya da paralel olarak deri fazla sıkıştırılmadan yerleştirildikten sonra, okunmadan önce 1-2 sn beklendi. Her bölge ölçümü iki kez bilateral yapıldı (132-134).

Katılımcıların İdeal Vücut Ağırlığı (İVA) hesaplamaları vücut yağ yüzdesine göre aşağıdaki formüllere göre hesaplandı.

$$\text{Erkek İVA} = 1.176 * \text{Kilo} * (1 - \% \text{VY} / 100)$$

$$\text{Kadın İVA} = 1.250 * \text{Kilo} * (1 - \% \text{VY} / 100)$$

#### 5.2.4. Kas Kuvveti Değerlendirmesi

Uygulama kalibrasyonu yapılmış Lafayette (Manual Muscle Testing System) manuel dinamometre ile sağ ve sol ekstremiteden yapıldı (Ek-4). Literatür

incelemeleri ve klinik deneyim sonucu tarafımızdan oluşturulan dinamometre uygulama parametreleri baz alınarak ölçümler yapıldı (135). Katılımcıların, kuadriseps femoris ve biceps braki kaslarının kuvvet değerlendirmeleri için ölçüm öncesinde katılımcılar belirlenen pozisyona yerleştirildi. Test fizyoterapistin güç uygulaması ve hastanın buna direnç göstermesiyle başlar. Amaç, hastanın direncinin kırılması veya aşılmasıdır. Test sırasında katılımcıların statik veya izometrik maksimum kuvveti uygulamaları için sözel komutlar verildi. Teste başlamadan testin uygulama tekniğine yönelik sözel olarak bilgilendirme yapıldı. Uygulama sırasında cihazın kaymamasına, uygun kuvvet uygulamasının gerçekleştirilmesine, test edilen ekstremitelere veya farklı vücut kısımlarında hareket açığa çıkmamasına, katılımcının farklı vücut kısımları ile zayıflığı kompanse etmemesine dikkat edildi (62). Değerlendirilen ekstremitelere zıt yönde güç cihaz ile birlikte uygulanırken, diğer el ile hasta stabilize edildi (136) (Ek-10.3).

#### **5.2.5. Egzersiz Toleransının Değerlendirilmesi**

##### **5.2.5.1. Egzersiz Tolerans Testi (ETT)**

Katılımcıların egzersiz toleransı seviyeleri kalibrasyonu yapılmış ETT (Ergoline Ergoselect 2 model 600, Opticare software program) ile değerlendirildi. Değerlendirme sisteminde, test verilerinin değerlendirilmesini ve saklanmasını sağlayan bir bilgisayar, bisiklet ergometresi, elektrokardiyografi (EKG) monitörizasyonu için monitörler ve oksijen saturasyonunun takip edilebilmesi için pulse oksimetre ve kan basıncı monitorizasyonu sağlayan sfingmanometre yer almaktadır. Bisiklet ergometresinde yük, pedal direnci ve pedal çevirme hızı ile belirlenmektedir. Test öncesi katılımcıların, cinsiyet, yaş, boy, kilo, VKİ verileri kaydedildi. Test öncesi ve sonrasında istirahat ve efor dispne değerlendirmesi; Facial Rating of Perceived Exertion (Yüz İfadesine Göre Algılanan Zorluk Derecesi) ve Modifiye Borg Skalası kullanılarak değerlendirildi (137, 138). Test ve egzersiz sırasında eforun değerlendirilmesinde giderek artan nefes darlığı şiddetine göre düzenlenmiş 0' dan 10' a kadar uzanan skala ile nefes darlığının ve yorgunluk şiddeti hakkında bilgi edinilmektedir (Ek-10.4). Test protokolü, başlangıç iş yükü 10 watt (W) ve iş yükü her dakikada 10 W progresif artan şekilde devamlı rampa protokolü şeklinde, 60 rpm sabit pedal hızında, 12 dk devam ettirilecek şekilde programlandı.

Pedal hızı 40 rpm' nin altına düştüğünde test sonlandırıldı (139). Test için mutlak ve rölatif kontrendikasyonu olan katılımcılar teste alınmadı. Test ile eksternal iş yüküne karşı oluşan oksijen tüketimi ( $VO^2$ ) artış eğrisi, kas iskelet sisteminin yeterliliğini göstermektedir. Artan eksternal iş yükü ile birlikte  $VO^2$  artar ancak iş yükü artmaya devam etmesine rağmen  $VO^2$  eşiğe ulaştıktan sonra artmaz ve plato çizer.  $VO^2$  grafinin bir plato çizmeye başlaması tüketilen maksimal oksijen ( $VO^2$  max) göstergesi olarak kabul edilir (140).

Egzersiz tolerans testi, egzersiz eğitim programları öncesinde yapılarak katılımcıların maksimal oksijen tüketimi ( $maxVO^2$ , ml/kg/dk), vücut ağırlığı ile ilişkili olarak ihtiyaç karşılığı dakikada tüketilen oksijen göstergesi (1 MET=3,5 ml/kg/dk) olarak tanımlanan metabolik eşdeğer (MET) yanıtı, maksimal enerji harcaması (MEH, kcal/dk), maksimal gücün/kiloya oranı (W/kg) hesaplanmaktadır. Egzersiz testi sonrasında ve toparlanma sırasında hastanın egzersiz hakkındaki algılamaları, dispne ve yorgunluk belirtileri değerlendirilerek, hastanın teste devam edemeyeceği nokta belirlendi. Test sonlandırma kriterleri (anjinayı düşündüren göğüs ağrısı, konfüzyon, baş dönmesi, tolere edilemeyen dispne, bacak krampları veya aşırı kas yorgunluğu, saturasyonun %85'in altında kalması) ve diğer istenmeyen klinik etkiler baz alınarak, maksimal kalp hızına ( $maxKAH$ ) ulaşılması ile sonlandırıldı. Testin tamamlanma süresi kaydedildi. Eğitim iş yükü hesaplaması  $maxKAH$ , hastaların yaşı, cinsiyeti ve karvonen formülü kullanılarak software programı tarafından hesaplanmaktadır (141).

---

**Karvonen formülü:** ( $maxKAH - istirahat KAH$ )  $\times$  % iş yükü + istirahat KAH

**MaxKAH:** 220 - Yaş

---

Egzersiz eğitim iş yükü devamlı orta-yüksek yoğunluklu eğitim programı şeklinde (%60-80 KAH) düzenlendi. Egzersiz eğitimi süresince kalp hızı, kan basıncı ve egzersiz iş yükü monitorize edildi. Egzersiz tolerans testine ait nom değerleri Ek-10.5' te sunulmuştur.

## **5.2.6. Süreli Performans Testleri**

### **5.2.6.1. Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (Time Up and Go)**

Katılımcının oturduğu sandalyeden kalkarak üç metre yürümesi, dönmesi ve tekrar yerine oturması aşamalarını içeren ve bu aşamaların tamamlandığı sürenin değerlendirildiği bir testtir. Fiziksel performansın değerlendirilmesinde kullanılabileceği belirtilmiştir (142). Testin daha kısa sürede tamamlanması fonksiyonel düzeyin daha iyi olduğu anlamına gelmektedir (Ek-10.3).

### **5.2.6.2. Beş Defa Oturup Kalkma Testi (Five Times Sit to Stand)**

Sandalyeye 5 kez oturup kalkma testinde, sandalyeye oturup kalkma aktivitesi arka arkaya 5 kez tekrarlanır ve süre kaydedilir (Ek-10.3). Test sırasında hastadan kolları omuzlarında çaprazlanmış şekilde ve sırtı sandalyeye yaslanmış şekilde oturduğu 43 cm yükseklikteki standart sandalyeden hızlı bir şekilde ayağa kalkıp oturması istenir. “Başla” emri ile birlikte kronometreden zaman başlatılır ve son tekrarda kişinin pelvis bölgesi sandalye ile temas ettiği anda süre durdurulur. Ortalama değerler: 60 yaş altı için 10 saniyenin altında, 60-69 yaş için 11,4 saniye ve 70-79 yaş için 12,6 saniye olarak belirtilmiştir (142).

### **5.2.6.3. Dört Adım Testi (Four Square Step Test)**

Siyah renkli serit bantlarla, dört adet kare oluşturacak şekilde düz zeminde test ortamı oluşturuldu. Testin nasıl yapılacağı hastaya anlatıldı ve hastadan bir deneme seansı olmak üzere üç defa testi tekrar etmesi istendi. Test başladığında kronometrede süre başlatıldı ve test tamamlandığında süre kaydedildi (Ek-10.3). Performans derecelendirmesi, en kısa sürede tamamladığı test skoru kaydedilerek yapıldı. Dört Adım Testi dinamik denge değerlendirmesinde kullanılan geçerlilik ve güvenilirliği belirtilmiş, basit yöntemlerden birisidir (143).

## **5.2.7. Görüntüleme FibroScan (VCTE)**

Katılımcıların karaciğer yağlanma (CAP-steatoz) ve fibrozis (LSM-stiffness) düzeyi değerlendirmesi FibroScan (Echosens, Paris, Fransa) kullanılarak yapıldı (80). FibroScan ölçümleri körlenmiş araştırmacı olan Gastroenterolog tarafından, çalışma öncesinde tüm katılımcılara yapıldı. Katılımcılara değerlendirmeye gelmeden önce, en az iki saat açlıkla olmaları gerektiği bilgisi verildi. Ölçüm

öncesinde, muayene masasında hasta sırtüstü yatırıldı ve sağ eli başının altına konarak, kolu abdüksiyona alındı. Sağ tarafından karaciğere ultrasonik shear dalgaları M (medium, 25-65 mm, 3,5 Mhz) ve XL (extra large, 35-75 mm, 2,5 Mhz) probu kullanılarak, belirli bir hız ve yoğunlukta iletildi. Dalgaların dokudaki ilerleme-yayıma hızı ve süresi proplar aracılığıyla yazılım programı tarafından grafiklendi. Her katılımcıdan belirli bir alanda en az 10 geçerli ölçüm elde edilinceye kadar işlem devam ettirildi (80). LSM değerlendirmesinde, Interquartile-Range/Median (IQR/M) oranının %30'dan az olması, başarı yüzdesinin %60'ın üzerinde olması durumunda değerlendirme güvenilir kabul edildi. On başarılı ölçüm ortalaması LSM şeklinde ifade edildi. Aynı şekilde 10 başarılı ölçüm sonrasında CAP ortalama değeri güvenilir kabul edilerek, kaydedildi (118). NAYKH'ında steatoz ve karaciğer fibrozis düzeyi derecelendirmesinde analiz için önceden belirlenmiş sınırlar (cut-off points) kullanıldı. FibroScan sonuçlarına göre CAP değer aralığı 100-400 dB/m arasında değişirken, LSM değer aralığı 2,5-75 kPa arasındadır. Tüm değerlendirmeler deneyimli uzman tarafından gerçekleştirildi. Katılımcıların fibrosis skorlaması (LSM-kPa) literatürde en sık karşılaşılan skorlamalar baz alınarak Tablo 5.4'te gösterildiği şekilde yapıldı (75).

**Tablo 5.4. Fibroscan Ölçüm Sonuçlarına Göre Fibrozis (F) ve Steatozis (S) Derecelendirmesi**

<b>FİBROSCAN</b>		
		<b>FibroScan Sınır Değerleri</b>
<b>F0</b>	Normal	2-4.5 kPa
<b>F0-F1</b>	Mormal-Hafif	4.5-5.9 kPa
<b>F1</b>	Hafif	5.9-7.1 kPa
<b>F2</b>	Orta	7.1-9.6 kPa
<b>F3</b>	Şiddetli	9.6-14kPa
<b>F4</b>	Siroz	>14 kPa
<b>Steatoz Derecelendirmesi</b>		
<b>S0</b>	Yağlanma Yok	180-227 dB/m
<b>S1</b>	Hafif Yağlanma	238-260 dB/m
<b>S2</b>	Orta Düzey Yağlanma	260-290 dB/m
<b>S3</b>	İleri Düzey Yağlanma	> 290 dB/m

### 5.2.8. Biyokimyasal Belirteçler

Karaciğer yağlanmasında primer laboratuvar bulgusu transaminazların yüksekliğidir. Karaciğer enzimlerinde yükseklik olması diğer görüntüleme bulguları ile beraber değerlendirilerek, karaciğer yağlanması ön tanısını koydurur (4, 23, 25,



40). Katılımcıların Gastroenteroloji Poliklinik muayenesi sırasında en az 12 saat (1 gece) açlık sonrasında rutin olarak yapılan biyokimyasal tetkiklerinin kaydı yapıldı. Karaciğer enzim testleri; alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), alkalin fosfataz (ALP), total kolesterol (TC), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-kolesterol), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-kolesterol) triglisert (TG) içeren lipit profili değerleri kaydedildi. Total bilirubin, direk bilirubin, glikolize hemoglobin (HbA1c), insülin, glukoz gibi ilgili verilerinin kaydı gerçekleştirildi (44). İnsülin direnci ‘Homa İndeksi’ kullanılarak değerlendirildi.

---

Homa-IR: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance

---

Homa-IR=Açlık Glikoz (mmol/L) x Açlık İnsülin(mU/L) /22,5

---

Homa skoru  $\geq 2,5$  olan katılımcılar insülin direnci pozitif (Homa-IR+) olarak değerlendirildi (144). Testler uluslararası akredite edilmiş laboratuarda, (Marmara Üniversitesi, Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıp Fakültesi) standart yöntemler kullanılarak gerçekleştirildi (Ek-10.8).

Başlangıçta ve 24 seans (8-10 hafta) sonunda, en son seanstan 1 gün sonra olacak şekilde katılımcıların fiziksel performans değerlendirmeleri, bir hafta içerisinde FibroScan değerlendirmeleri ve biyokimyasal ölçüm analizleri yapıldı. Tüm verilerin başlangıç ve sonuç kaydı gerçekleştirildi.

### 5.3. Egzersiz Eğitim Programları

Tüm egzersiz uygulamaları uzman fizyoterapist gözetimi altında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Bölümü, Kardiyopulmoner Rehabilitasyon Ünitesi’nde gerçekleştirildi.

Toplam egzersiz eğitim süresi 165 dk/hafta, haftada 3 gün ve günde 55 dk olacak şekilde, her iki grup 24 seans (8-10 hafta) egzersiz programına dahil edildi. Her iki gruba da, araştırma süresince programımız dışında herhangi bir diyet ya da egzersiz programına dahil olmamaları gerektiği bilgisi verildi. Egzersiz eğitimlerinin yanında tüm katılımcılar normal günlük aktivite ve diyetlerine devam etmeleri konusunda bilgilendirildi. Haftalık takiplerle katılımcıların diyet değişikliğine başvurup vurmadıkları sorgulandı.

### 5.3.1. Grup A (AE + aTBVE)

*Aerobik Egzersiz:* Katılımcılar bisiklet ergometresi ile 5 dk yüklenmesiz ergometre eğitimi ile ısınma, 30 dk bisiklet ergometresi ile aktif aerobik eğitim ve soğuma periyodu 5 dk yüklenmesiz bisiklet ergometre eğitimi olacak şekilde tedaviye alındı. Egzersiz testi sonuçlarına, kalp hızı kontrollü düzenlenmiş program %60-80 maxKAH şiddetinde, devamlı orta-yüksek yoğunluklu eğitim şeklinde uygulandı. Haftalık eğitim iş yükü %5 oranında arttırıldı. Egzersiz şiddetinin standardizasyonunda kalp hızı monitörleri kullanıldı.

*Aktif Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi (aTBVE):* Katılımcılara tedavi seansı öncesinde vibrasyon platformu üzerinde yapılacak egzersizler, sabit zeminde gösterildi ve eğitim tamamlandığında katılımcılar platforma alındı. Egzersizler 15 dk vibrasyon platformu üzerinde dinamik olarak yapıldı. Tablo 5.5’ te açıklanan egzersizler uzman fizyoterapist gözetiminde yapıldı. Egzersizlerin arasında dinlenme 10 sn verildi. TBVE uygulamasında, 24 seans süresince sabit olmak üzere, vibrasyon amplitüd değeri 2 mm, eğitim frekansı 30 Hz’de sabit olacak şekilde uygulandı (Ek-10.7). Egzersiz grubu kalibrasyonu yapılmış vibrasyon platformu üzerinde (Power Plate® Pro5; PowerPlate, Amsterdam, The Netherlands) standart program çerçevesinde egzersizlerini uyguladı (Ek-10.7). Eğitimler süresince, pulse oksimetre, oksijen desteği sürekli hazır bulunduruldu.

**Tablo 5.5. Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi Programı**

EGZERSİZLER	TEKRAR	SÜRE	SIKLIK	TOPLAM SEANS
LATERAL STEP	Sağ-Sol	60 sn		
SQUAT	10	60 sn		
CALVES	20	60 sn		
LUNGE	10sağ/10sol	60 sn		
SQUAT	10	60 sn	3 Gün /Hafta	24 Seans
FRONT-RAİSE	10*2	120 sn		
LATERAL SİDE RİSE	10*2	120 sn		
SQUAT	10	60 sn		
STEP		60 sn		
SQUAT	10	60 sn		

Dinamik 10 egzersiz fizyoterapist eşliğinde yapıldı. Egzersiz arası dinlenme süresi 10 saniye verildi. Toplam süre 15 dakika ve amplitüd değeri 2mm//Frekans: 30 Hz olacak şekilde eğitim gerçekleştirildi.

### 5.3.2. Grup B (AE + tTBVE)

Aerobik egzersiz eğitimi, grup A da olduğu gibi aynı program izlenerek uygulandı.

*Taklit Tüm Beden Vibrasyonu Eğitimi (tTBVE)*: Aerobik egzersizler sonrasında vibrasyon platformu üzerinde cihazın düğmesi açık (on) ancak vibrasyon uygulaması olmadan, Grup A da yapılan dinamik egzersizleri içeren program uygulandı (145).

### 5.4. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi Statistical Package for Social Sciences (SPSS) programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normallik kontrolü Shapiro Wilk testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenler için logaritmik dönüşüm uygulandı. Dönüşüm ile normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için bağımsız iki grup medyanı karşılaştırmasında Mann Whitney U test, bağımlı iki grup medyanı karşılaştırmasında Wilcoxon testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikleri ortalama, standart sapma, medyan, %25-75 çeyreklikler ile ifade edildi. Bağımsız iki grup ortalaması karşılaştırmasında Student's t test, bağımlı iki grup ortalaması karşılaştırmasında Paired t test kullanıldı. Zamana göre değişimler ve zamana göre gruplar arasındaki farkların tespiti için Genel Lineer Modeller'den Repeated Measurements testi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikleri ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin analizinde 2X2 tablolarda bağımsız kategoriler için Ki-Kare test uygulandı. Tanımlayıcı istatistikleri frekans ve yüzdeler ile ifade edildi. İstatistik anlamlılık seviyesi bütün analizlerde 0,05 olarak alındı.

## 6. BULGULAR

### 6.1. Katılımcıların Başlangıç Özellikleri

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı tanılı 33 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya devam etmeyen ve sonuç ölçümleri alınamayan iki katılımcı çalışma dışına alındı. Çalışma analizleri 31 katılımcı ile gerçekleştirildi. Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri Tablo 6.1.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 6.1.1. Demografik ve Klinik Özellikler-Gruplarası Farklılıklar**

	AE+aTBVE	AE+tTBVE(N=16)	TOPLAM (N=31)	GAF
DEĞİŞKENLER	X ±SS (Min-Max)	X ±SS (Min-Max)	X ±SS (Min-Max)	<i>p</i> <sup>a</sup>
Tanı Süresi (ay)	6 (2-24)	4 (1,25-12)	6 (2-12)	0,599
Yaş (yıl)	45,07±9,11 (27-62)	43,75±8,62 (25-58)	44,39±8,74 (25-62)	0,682
<b>CİNSİYET</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
Kadın	9 (%60,0)	10 (%62,5)	19 (%61,3)	0,886
Erkek	6 (%40,0)	6 (%37,5)	12 (%38,7)	
<b>EĞİTİMSEVİYESİ</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
İlkokul	7 (%46,7)	5 (%31,3)	12 (%38,7)	0,197
Ortaokul	2 (%13,3)	5 (%31,3)	7 (%22,6)	
Lise	2 (%13,3)	5 (%31,3)	7 (%22,6)	
Üniversite	4 (%26,7)	1 (%6,3)	5 (%16,1)	
<b>İLAÇ KULLANIMI</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
Kullanmayan	5 (%33,3)	8 (%50,0)	13 (%41,9)	0,347
Kullanan	10 (%66,7)	8 (%50,0)	18 (%58,1)	
<b>ALKOL KULLANIMI</b> *<20 gr/gün	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
Kullanan	5 (%33,3)	2 (%12,5)	7 (%22,6)	0,266
Kullanmayan	10 (%66,7)	13 (%81,3)	23 (%74,2)	
Bırakmış	0 (%0,0)	1 (%6,3)	1 (%3,2)	
<b>SİGARA KULLANIMI</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
Kullanan	4 (%26,7)	6 (%37,5)	10 (%32,3)	0,379
Kullanmayan	6 (%40,0)	8 (%50,0)	14 (%45,2)	
Bırakmış	5 (%33,3)	2 (%12,5)	7 (%22,6)	
<b>TİP 2 DİYABET</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
Var	7 (%46,67)	11 (%68,75)	18 (%58,06)	1,00
Yok	8 (%53,33)	5 (%31,25)	13 (%41,94)	
<b>HİPERTANSİYON</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
Var	4 (%26,66)	3 (%18,75)	7 (%22,58)	0,984
Yok	11 (%73,34)	13 (%81,25)	24 (%77,42)	

AE: Aerobik Eğitim, aTBVE: Aktif Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi, tTBVE: Taklit Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi, N: Sayı, %: Yüzde, X: Ortalama, SS: Standart Sapma, *p*<sup>a</sup>: Independent T test. İstatistiksel anlamlılık *p*< 0,05.GAF: Gruplar Arası Fark.

AE+aTBVE grubunda çalışan 7 kişi (%46,66), çalışmayan 8 kişi (%53,34) varken AE+tTBVE grubunda çalışan 6 kişi (%37,5), çalışmayan 10 kişi (62,5) vardır. Çalışmayan 18 bireyin 17' si ev hanımı (%54,84), 1 kişi (%3,22) ise emekli memur iken, çalışan 13 katılımcıdan 7 kişi (%22,58) memur, 1 kişi (%3,22) güvenlik görevlisi, 1 kişi (%3,22) operatör, 1 kişi (%3,22) işçi, 1 kişi (%3,22) polis memuru, 1 kişi (%3,22) müteahhit ve 1 kişi (%3,22) özel sektörde yönetici idi. Katılımcıların demografik özellikleri bakımından gruplara göre farklılık göstermediği görülmüştür ( $p>0,05$ ).

Katılımcılardan ilaç kullanan 18 (%58,1) kişinin 12'si antidabetik (%31,58), 8'i antihipertansif (%21,56), 5'i vitamin preparatı (13,16), 3'ü antidepresan (7,89), 2'si analjezik (%5,26), 2'si diüretik (%5,26), 2'si antiülseratif (%5,26), 2'si tiroid preparatı (%5,25), 1'i antilipidemik (%2,63) ve 1'i antihistaminik (%2,63) ilaç tedavisi almaktadır.

Egzersiz gruplarının fiziksel aktivite düzeyi ve fiziksel uygunluk özelliklerine ait ilk ölçüm sonuçları Tablo 6.1.2' de gösterilmiştir.

Egzersiz gruplarının pedometre sonuçlarına göre katılımcılar sedanter birey sınıflamasında yer almaktadır. Gruplar arasında adım sayısı bakımından farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ). Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Formu skoru ilk ölçüm sonuçlarına göre her iki grubun günlük ortalama enerji harcamalarında farklılık yoktur ( $p>0,05$ ).

Tablo 6.1.2' de gösterildiği üzere katılımcıların gruplara göre vücut kompozisyonu başlığında antropometri, vücut yağ oranı ve kas kuvveti değişkenlerinde farklılık olmadığı görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6.1.2. Fiziksel Aktivite Düzeyi ve Fiziksel Uygunluk Değişkenleri-Gruplararası Farklılıklar**

<b>FİZİKSEL AKTİVİTE DÜZEYİ</b>							
	<b>AE+aTBVE (N=15)</b>			<b>AE+tTBVE (N=16)</b>			
	<b>X ±SS</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>X ±SS</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>p<sup>a</sup></b>
Pedometre* (Adım Sayısı)	3174,20±1473,45	1458,0	5786,0	3268,81±1391,65	1021,0	5284,0	0,855
IPAQ-SF (MET/dk/hafta)	569,53±1011,97	0,00	4140,0	736,50±948,07	0,00	2618,0	0,839
<b>ANTROPOMETRİ</b>							
	<b>X ±SS</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>X ±SS</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>p<sup>a</sup></b>
Boy (cm)	165,27±10,93	144,00	184,00	161,75±10,81	149,00	182,00	0,375
Kilo (kg)	89,03±14,38	69,00	119,00	86,19±13,72	61,20	117,80	0,579
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	32,74±4,78	24,50	43,50	33,17±4,91	24,20	40,60	0,809
Bel Çev.(cm)	109,60±11,06	90,00	133,00	106,84±8,17	93,00	121,00	0,434
Kalça Çev.(cm)	111,27±9,67	97,00	137,00	111,66±10,31	94,00	127,00	0,914
Bel Kalça Oranı	0,99±0,08	0,74	1,06	0,96±0,05	0,88	1,03	0,246
<b>VÜCUT YAĞ ORANI</b>							
	<b>X ±SS</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>X ±SS</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>p<sup>a</sup></b>
VYY (%)*****	41,35±3,32	34,98	45,40	42,33±5,11	32,16	56,50	0,590
VYK (kg)	36,84±6,85	26,58	48,68	35,74±6,44	25,65	48,46	0,660
İVA	63,41±9,25	48,82	83,25	60,25±7,67	44,43	71,13	0,549
<b>KAS KUVVETİ</b>							
	<b>X ±SS</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>X ±SS</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>p<sup>a</sup></b>
Sağ BKK (kg)	22,24±4,50	16,90	32,36	25,69±6,28	17,00	34,20	0,091
Sol BKK (kg)	22,92±4,87	16,05	34,05	26,11±6,63	17,10	35,00	0,140
Sağ QKK (kg)	21,54±4,36	13,70	30,50	19,35±3,44	11,52	26,00	0,131
Sol QKK (kg)	21,61±4,86	12,35	31,20	18,76±3,46	12,05	25,40	0,069
AE: Aerobik Eğitim, aTBVE: Aktif Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi, tTBVE: Taklit Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi, X: Ortalama, SS: Standart Sapma, Min: Minimum Değer, Max: Maksimum Değer, IPAQ-SF: Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Formu, VKI: Vücut Kütle İndeksi, Bel Çev: Bel Çevresi, Kalça Çev: Kalça Çevresi, VYY: Vücut Yağ Yüzdesi, VYK: Vücut Yağ Kilosu, İVA: İdeal Vücut Ağırlığı, YVA: Yalın Vücut Ağırlığı, SBKK: Sağ Biceps Kas Kuvveti, Sol BKK: Sol Biceps Kas Kuvveti, Sağ QKK: Sağ Quadriceps Kas Kuvveti, Sol QKK: Sol Quadriceps Kas Kuvveti, p <sup>a</sup> : Independent T test.İstatistiksel anlamlılık p<0,05.GAF: Gruplar Arası Fark. *Pedometre (Adım Sayısı)< 5000 Sedarter **IPAQ-SF: Fiziksel Olarak Aktif Olmayan <600 MET-dk/hafta, Fiziksel Aktivite Düzeyi Düşük: 600-3000 MET-dk/hafta, Fiziksel Aktivite Düzeyi Yeterli Sağlık Açısından Yararlı >3000 MET-dk/hafta ***BKO>0,90 Büyük ölçüde Artmış Risk ****İdeal Vücut Yağ Yüzdesi: Eркеk: %10-15, Kadın: %19-20.							

Her iki grupta vücut kütle indeksi sınıflamasına göre obez sınıf-I'de 12 kişi (%38,71), obez sınıf-II' de 9 kişi (%29,03), fazla kilolu 6 kişi (%19,35), normal ve obez sınıf III' te ise 2'şer kişi (%6,5) olduğu gözlemlendi. AE+aTBVE grubunda obez sınıf-I de 7 kişi (%46,7), obez sınıf-II'de 3 kişi (%20,0), fazla kilolu 3 kişi (%20,0), normal ve obez sınıf III'te ise 1'er kişi (%6,7) olduğu gözlemlendi. AE+tTBVE grubunda obez sınıf-I de 5 kişi (%31,3), obez sınıf-II'de 6 kişi (%37,5), fazla kilolu 3

kişi (%18,8), normal ve obez sınıf III'te ise 1'er kişi (%6,3) olduğu gözlenmiştir. Egzersiz gruplarına göre vücut kütle indeksi dağılımlarının homojen olduğu gözlenmiştir ( $p>0,05$ ). Her iki gruptaki katılımcıların bel kalça oranı ortalamaları yönünden büyük ölçüde artmış risk grubu değer aralığında yer aldıkları gözlenmiştir.

Egzersiz gruplarının kardiyovasküler uygunluk, fiziksel performans ve hemodinamik yanıtlarına ait ilk ölçüm sonuçlarının değişken dağılımları Tablo 6.1.3'de gösterilmiştir.

**Tablo 6.1.3. Kardiyovasküler Uygunluk, Fiziksel Performans ve Hemodinamik Yanıtlar-Gruplararası Farklılıklar**

EGZERSİZ TOLERANS TESTİ							
	AE+aTBVE (N=15)			AE+tTBVE (N=16)			GAF
	X ±SS	Min	Max	X ±SS	Min	Max	$p^a$
ETT süre (dk)	9,93±1,76	8,09	14,15	10,32±3,33	4,03	17,12	0,694
maxVO2 (ml/kg/dk)	19,74±3,21	14,90	26,40	22,86±7,17	14,00	37,00	0,133
MET	5,63±0,90	4,30	7,50	6,53±2,04	4,00	10,60	0,130
MEH (kcal/dk)	8,57±1,46	6,10	10,80	9,69±3,49	4,60	16,60	0,261
MaxGüç (W)	113,87±21,65	80,00	150,00	133,13±54,74	56,00	244,00	0,214
MaxGüç/Kilo (W/kg)	1,31±0,27	0,90	1,90	1,57±0,57	0,80	2,70	0,126
SÜRELİ PERFORMANS TESTLERİ							
	X ±SS	Min	Max	X ±SS	Min	Max	$p^a$
5 DOTK (sn)	9,77±1,03	8,44	12,27	9,16±1,66	5,49	12,83	0,236
DAT (sn)	8,65±1,77	6,24	12,31	7,39±0,81	5,76	8,52	<b>0,016*</b>
ZKYT (sn)	8,69±1,32	7,19	11,30	8,80±1,06	7,23	11,10	0,804
HEMODİNAMİK YANITLAR							
	X ±SS	Min	Max	X ±SS	Min	Max	$p^a$
İsth. KAH	84,00±10,70	62,00	97,00	84,81±10,28	66,00	100,00	0,831
İsth. SKB (mmHg)	120,33±13,16	92,00	145,00	114,00±13,04	87,00	130,00	0,189
İsth. DKB (mmHg)	78,67±10,31	57,00	102,00	73,88±7,79	62,00	86,00	0,153
AE: Aerobik Eğitim, aTBVE: Aktif Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi, tTBVE: Taklit Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi, X: Ortalama, SS: Standart Sapma, IPAQ-SF : Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Formu, ETT: Egzersiz Tolerans Testi, MEH: Maksimal Enerji Harcaması, MET: Metabolic Equivalent, 5 DOKT: 5 Defa Otur Kalk Testi, DAT: Dört Adım Testi, ZKYT: Zamanlı Kalk Yürü Testi, KAH: Kalp Atım Hızı, SKB: Sistolik Kan Basıncı, DKB: Diyastolik Kan Basıncı, $p^a$ : Independent T test. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ . GAF: Gruplar Arası Fark.							

Katılımcıların kardiyovasküler uygunluk değişkenleri ve hemodinamik yanıtlarında farklılığın olmadığı, gruplara göre dağılımlarının normal olduğu görülmektedir ( $p>0,05$ ). Egzersiz grupları süreli performans testleri alt başlığında yer alan dört adım testi ilk ölçüm sonuçları farklılık göstermektedir ( $p<0,05$ ).

Katılımcıların karaciğer fibrozis ve yağlanma düzeylerine ait fibroscan değerlendirmeleri ile biyokimyasal analiz sonuçlarına ait laboratuvar bulgularının ilk sonuç ölçümleri Tablo 6.1.4' te gösterilmiştir.

**Tablo 6.1.4. Laboratuvar ve FibroScan Bulguları-Gruplararası Farklılıklar**

<b>FİBROSCAN</b>							
	<b>AE+aTBVE (N=15)</b>			<b>AE+tTBVE (N=16)</b>			<b>GAF</b>
	<b>X ±SS</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>X ±SS</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>p<sup>a</sup></b>
LSM (2,5-75 kPa)	7,25±2,43	4,10	11,30	6,02±2,16	3,30	12,10	0,145
CAP (100-400 dB/m)	321,13±39,06	273,00	384,00	320,56±33,48	262,00	400,00	0,965
<b>BİYOKİMYASAL ANALİZ*</b>							
	<b>X ±SS</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>X ±SS</b>	<b>Min</b>	<b>Max</b>	<b>p<sup>a</sup></b>
Homa-IR	6,42±5,34	1,40	19,80	3,73±1,54	1,60	6,60	0,092
HbA1c (%)	6,01±0,97	5,10	8,60	6,05±1,09	4,80	8,90	0,928
Glukoz (mg/dl)	114,73±51,20	80,00	291,00	105,63±30,21	77,00	184,00	0,574
İnsülin (mU/mL)	20,81±10,70	7,19	47,06	14,52±5,89	8,15	26,00	0,050
AST (U/L)	27,80±9,03	18,00	48,00	37,56±20,24	8,00	87,00	0,097
ALT (U/L)	44,93±16,27	22,00	79,00	59,19±44,89	17,00	197,00	0,256
AST/ALT	0,66±0,20	0,40	1,00	0,71±0,21	0,30	1,10	0,477
GGT (U/L)	40,33±19,26	15,00	72,00	43,69±21,90	20,00	104,00	0,655
ALP (U/L)	94,75±53,42	8,18	248,00	85,75±25,28	62,00	155,00	0,549
Kolest. (mg/dL)	214,67±44,56	152,00	296,00	207,44±45,19	130,00	287,00	0,657
Triglis. (mg/dL)	140,87±65,05	54,00	322,00	146,88±56,57	56,00	250,00	0,785
HDL (mg/dL)	49,73±8,48	37,00	64,00	48,31±9,57	30,00	64,00	0,666
LDL (mg/dL)	143,87±47,27	82,00	242,00	129,76±36,65	59,00	193,00	0,359
Ferritin (ng/dL)	54,80±38,42	9,10	156,30	62,53±40,92	10,40	136,90	0,592
Albümin (g/dL)	4,41±0,33	3,70	5,00	4,36±0,32	3,80	4,90	0,629
T-PRO (g/dL)	7,49±0,46	7,00	8,50	7,43±0,50	6,80	8,80	0,750
BİL-T (mg/dL)	0,63±0,18	0,42	1,02	0,66±0,24	0,31	1,10	0,763
BİL-D (mg/dL)	0,115±0,046	0,05	0,23	0,119±0,050	0,06	0,24	0,815

AE: Aerobik Eğitim, aTBVE: Aktif Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi, tTBVE: Taklit Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi, X: Ortalama, SS: Standart Sapma, LSM: Liver Stiffness Measurement, CAP: Controlled Attenuation Parameter, Homa-IR: Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance, HbA1c: Glikolize Hemoglobin, AST: Aspartate Aminotferaz, ALP: Alkalen Fosfataz, ALT: Alanine Aminotferaz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, Kolest: Kolesterol, Trglis: Trigliserit, HDL: High-Density Lipoprotein, LDL: Low-Density Lipoprotein, T-PRO: Total Protein, BİL-T: Total Bilirubin BİL-D: Direk Bilirubin p<sup>a</sup>: Independent T test. İstatistiksel anlamlılık p<0,05. GAF: Gruplar Arası Fark.  
\*Biyokimyasal analiz norm değerleri Ek-10.8' de gösterilmiştir.

Her iki grubunun laboratuvar ve görüntüleme bulgularında farklılık olmadığı görülmüştür (p> 0,05).



## 6.2. Egzersiz Programlarının Etkisi

Her iki gruba da toplam 24 seans olarak uygulanan egzersiz programlarının etkisi aşağıda özetlenmiştir. Eğitimlerin fiziksel aktivite düzeyi ve fiziksel uygunluk değişkenlerine etkisi Tablo 6.2.1' de gösterilmiştir.

Tedavi sonrasında AE+aTBVE grubunda bel kalça oranı, AE+tTBVE grubunda sağ ve sol quadriceps kas kuvveti ve her iki grupta ideal vücut ağırlığı değişkenleri dışında, egzersiz gruplarında antropometri, vücut yağ oranı ve kas kuvveti değişkenleri ve fiziksel aktivite düzeyi ortalamaları yönünden grup içi analiz sonuçlarına göre farklılık görülmüştür ( $p<0,05$ ). Her iki grupta fiziksel aktivite düzeyi ve vücut kompozisyonu ölçümlerinin tümünde, gruplar arasında farklılık görülmemiştir ( $p> 0,05$ ).

Egzersiz eğitimlerinin katılımcıların kardiyovasküler uygunluğu, fiziksel performansı ve hemodinamik yanıtlarına etkisi Tablo 6.2.2' de gösterilmiştir. Tedavi sonrasında egzersiz tolerans testi süresi, maksimal oksijen tüketimi, metabolik eşdeğer, maksimal enerji harcaması, maksimal güç, maksimal gücün kiloya oranı değişken ortalamaları bakımından grup içi analize göre fark vardır ( $p<0,001$ ). Egzersiz eğitimleri sonrasında egzersiz tolerans testi ve süreli performans testleri değişkenleri yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

Tedavi sonrasında AE+aTBVE grubunda grup içi analizi sonuçlarına göre istirahat diyastolik kan basıncı değişkeninde farklılık varken ( $p<0,05$ ), AE+tTBVE grubunda istirahat diyastolik kan basıncı değerlerinde fark yoktur ( $p>0,05$ ). Egzersiz eğitimleri sonrasında gruplar arasında istirahat diyastolik kan basıncı ortalamaları bakımından anlamlı bir fark vardır ( $p<0,05$ ). Egzersiz eğitimleri sonrasında her iki grupta da hemodinamik yanıtlardan istirahat kalp atım hızı değerlerinde hem grup içi hemde gruplar arası analizde fark gözlenmemiştir ( $p<0,05$ ). Her iki grupta grup içi analiz sonuçlarına göre, istirahat sistolik kan basıncı ortalamaları bakımından fark varken ( $p<0,05$ ) gruplar arasında fark yoktur ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6.2.1. Egzersiz Programlarının Fiziksel Aktivite Düzeyi ve Fiziksel Uygunluk Değişkenlerine Etkisi**  
AE+aTBVE (N=15) AE+fTBVE (N=16)

DEĞİŞKENLER	TÖ		TS		Δ		TÖ		TS		Δ		GAF	
	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	p <sup>b</sup>
<b>FİZİKSEL AKTİVİTE DÜZEYİ</b>														
IPAQ-SF	569,53±1011,97	2470,33±1037,21	1900,74±1444,07	<0,001*	736,50±948,07	3373,63±2252,06	2637,05±1916,96	<0,001*	0,603					
<b>ANTROPOMETRİ</b>														
Kilo (kg)	89,03±14,38	84,97±13,51	-4,05±3,40	<0,001*	86,19±13,72	82,91±13,55	-3,28±3,53	0,002*	0,540					
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	32,74±4,78	31,07±4,77	-1,67±1,39	<0,001*	33,17±4,91	31,78±4,84	-1,39±1,39	0,001*	0,569					
BÇ (cm)	109,60±11,06	102,41±9,16	-7,19±4,12	<0,001*	106,84±8,17	99,50±7,22	-7,34±3,40	<0,001*	0,908					
KÇ (cm)	111,27±9,67	104,63±9,06	-6,63±4,60	<0,001*	111,66±10,31	105,94±9,50	-5,72±3,32	<0,001*	0,529					
BKO	0,99±0,08	0,98±0,05	-0,01±0,04	0,563	0,96±0,05	0,94±0,05	-0,02±0,03	0,024*	0,392					
<b>VÜCUT YAĞ ORANI</b>														
VYY (%)	41,35±3,32	35,58±5,09	-5,76±3,69	<0,001*	42,33±5,11	34,40±7,94	-7,93±6,41	<0,001*	0,212					
VYK (kg)	36,84±6,85	30,38±7,48	-6,46±4,04	<0,001*	35,74±6,44	28,52±8,31	-7,22±4,55	<0,001*	0,409					
İVA (kg)	63,41±9,25	66,40±9,08	2,99±3,52	0,065	60,25±7,67	64,28±10,26	4,03±8,12	0,066	0,397					
<b>KAS KUVVETİ</b>														
Sağ BKK (kg)	22,24±4,50	23,94±4,38	1,70±2,46	0,018*	22,92±4,87	24,03±4,84	1,18±1,32	0,003*	0,464					
Sol BKK (kg)	22,92±4,87	24,03±4,84	1,11±1,42	0,009*	26,11±6,63	27,39±6,04	1,28±1,27	0,001*	0,724					
Sağ QKK (kg)	21,54±4,36	22,55±4,79	1,01±1,61	0,029*	19,35±3,44	20,57±2,84	1,22±2,82	0,105	0,808					
Sol QKK (kg)	21,61±4,86	22,87±5,01	1,26±1,69	0,012*	19,35±3,44	20,57±2,84	1,47±2,80	0,053	0,801					

AE: Aerobik Eğitim, aTBVE: Aktif Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi, fTBVE: Taklit Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi, X: Ortalama, SS: Standart Sapma, Δ: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Ortalamalar Arasındaki Fark, IPAQ-SF : Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi-Kısa Formu, X: Ortalama, SS: Standart Sapma, VYY: Vücut Yağ Yüzdesi, VYK: Vücut Yağ Kilosu, YVA: Yalın Vücut Ağırlığı, İVA: İdeal Vücut Ağırlığı, VKI: Vücut Kütle İndeksi, BÇ: Bel Çevresi, KÇ: Kalça Çevresi, BKO: Bel Kalça Oranı. Sağ BKK: Sağ Biceps Kas Kuvveti, Sol BKK: Sol Biceps Kas Kuvveti, Sağ QKK: Sağ Quadriceps Kas Kuvveti, Sol QKK: Sol Quadriceps Kas Kuvveti, p<sup>b</sup>: Paired T test, p<sup>b</sup>: General Linear Model ANOVA. İstatistiksel anlamlılık p<0,05. GAF: Gruplar Arası Fark.

**Tablo 6.2.2. Egzersiz Programlarının Kardiyovasküler Uygunluk, Fiziksel Performans ve Hemodinamik Yanıtlara Etkisi**  
**AEROBİK EĞİTİM+TBVT (N=15)** **AEROBİK EĞİTİM+sTBVT (N=16)**

DEĞİŞKENLER	TÖ		TS		Δ		TÖ		TS		Δ		GAF
	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	
<b>EGZERSİZ TOLERANS TESTİ</b>													
ETT Süre (dk)	9,93±1,76	12,03±1,87	2,10±1,60	<0,001*	10,32±3,33	2,02±1,72	<0,001*	0,899					
maxVO2 (ml/kg/dk)	19,74±3,21	26,31±3,38	6,57±3,76	<0,001*	22,86±7,17	7,03±5,77	<0,001*	0,800					
MET	5,63±0,90	7,51±0,96	1,88±1,05	<0,001*	8,53±2,04	2,01±1,64	<0,001*	0,802					
MEH (kcal/dk)	8,57±1,46	11,63±2,31	3,06±1,76	<0,001*	9,69±3,49	2,83±2,26	<0,001*	0,756					
MaxGüç (W)	113,87±21,65	163,20±34,37	49,33±28,57	<0,001*	133,13±54,74	45,69±36,36	<0,001*	0,760					
MaxP/W/Kg	1,31±0,27	1,85±0,26	0,54±0,30	<0,001*	1,57±0,57	0,56±0,46	<0,001*	0,875					
<b>SÜRELİ PERFORMANS TESTLERİ</b>													
ZKYT (sn)	8,69±1,32	7,26±0,70	-1,43±0,99	<0,001*	8,80±1,06	-1,39±1,06	<0,001*	0,921					
5 DOKT (sn)	9,77±1,03	8,15±1,35	-1,62±1,00	<0,001*	9,16±1,66	-1,37±1,52	0,003*	0,604					
DAT (sn)	8,65±1,77	6,41±1,14	-2,24±1,01	<0,001*	7,39±0,81	-1,78±0,58	<0,001*	0,143					

**HEMODİNAMİK YANITLAR**

İst. KAH	X ±SS		X ±SS		X ±SS		X ±SS		p <sup>b</sup>
	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS	X ±SS		
İst. KAH	84,00±10,70	78,13±13,75	-5,87±3,05	0,121	84,81±10,28	80,31±10,05	-4,5±0,23	0,073	0,747
İst. SKB (mmHg)	120,33±13,16	109,13±12,44	-11,2±10,48	0,001*	114,00±13,04	107,19±9,36	-6,81±11,14	0,027*	0,269
İst. DKB (mmHg)	78,67±10,31	71,80±7,48	-6,87±8,69	0,008*	73,88±7,79	74,00±5,47	-0,13±7,74	0,951	0,026*

AE: Aerobik Eğitim, TBVE: Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi, sTBVE: Sham Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi, X: Ortalama, SS: Standart Sapma, Δ: Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Ortalamalar Arasındaki Fark, TÖ: Tedavi Öncesi, TS: Tedavi Sonrası, ETT: Egzersiz Tolerans Testi, MEH: Maksimal Enerji Harcaması, MET: Metabolic Equivalent, MaxGüç: Açığa çıkarılan maksimal güç, MaxP/W/Kg: Maksimal Gücün Kiloya Oranı, 5 DOKT: 5 Defa Otur Kalk Testi, DAT: Dört Adım Testi, ZKYT: Zamanlı Kalk Yürü Testi, İst KAH: İstirahat Kalp Atım Hızı, İstSKB: İstirahat Sistolik Kan Basıncı, İstDKB: İstirahat Diyastolik Kan Basıncı. p<sup>b</sup>: Independent T test. p<sup>b</sup>: Paired T Test, p<sup>b</sup>: General Linear Model ANOVA. İstatistiksel anlamlılık p<0,05. GAF: Gruplar Arası Fark.

Egzersiz programlarının karaciğer fibrozis, yağlanma düzeyi ile biyokimyasal analiz değişkenlerine etkisi Tablo 6.2.3' te gösterilmiştir. AE+aTBVE grubunda grup içi analizi sonuçlarına göre FibroScan CAP ve LSM ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p>0,05$ ). AE+tTBVE grubunda grup içi analizi sonuçlarına göre FibroScan CAP ve LSM ortalamaları bakımından anlamlı bir fark yoktur ( $p>0,05$ ). Egzersiz eğitimi sonrasında gruplar arasında FibroScan CAP değerinin azalma eğiliminde olduğu ( $p:0,078$ ) ve FibroScan LSM ( $p<0,05$ ) ortalamaları değişimi bakımından anlamlı bir fark olmadığı Tablo 6.2.3' te gösterilmiştir.

Biyokimyasal analiz sonuçlarına göre AE+aTBVE grubunda grup içi analizi sonuçlarına göre insülin direnci değerinin azaldığı ( $p<0,05$ ), AE+tTBVE grubunda insülin direncinde eğitim sonrası farklılık olmadığı gözlenmiştir ( $p>0,05$ ). Egzersiz eğitimi sonrasında insülin direnci değişimi gruplar arasında farklılık göstermektedir ( $p<0,05$ ).

Her iki egzersiz grubunda HbA1c, insülin ve glukoz değişkenleri grup içi ve gruplar arası analiz sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ( $p>0,05$ ).

Her iki grupta tedavi sonrasında grup içi analize göre AST ortalamaları bakımından fark vardır ( $p<0,05$ ). Egzersiz eğitimi sonrasında gruplar arasında AST değişimi AE+tTBVE grubu lehine olacak şekilde gruplar arasında farklılık göstermektedir ( $p<0,05$ ).

Her iki egzersiz grubunda grup içi analizi sonuçlarına göre ALT ortalamaları bakımından anlamlı bir fark varken ( $p<0,05$ ) gruplar arası analizde farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ). Tedavi sonrasında gruplar arasında farklılık olmamak üzere ( $p>0,05$ ), AE+tTBVE grubunda grup içi analizi sonuçlarına göre AST/ALT oranında fark varken ( $p<0,05$ ), AE+aTBVE grubunda AST/ALT oranında fark görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6.2.3. Egzersiz Programlarının Karaciğer Fibrozis, Steatoz Düzeyi ve Biyokimyasal Değişkenlere Etkisi**  
**DEĞİŞKENLER**

	AE+aTBVT (N=15)		AE+tTBVT(N=16)		p <sup>b</sup>	Δ	X ±SS	p <sup>b</sup>	GAF
	TÖ X ±SS	TS X ±SS	Δ X ±SS	TS X ±SS					
<b>FİBROSCAN</b>									
LSM (2,5-70 kPa)	7,25±2,43	5,71±1,36	-1,55±2,10	6,02±2,16	<b>0,013*</b>	0,013*	5,44±0,88	0,275	0,201
CAP (100-400 dB/m)	321,13±39,06	291,87±48,07	-29,27±37,91	320,56±33,48	<b>0,010*</b>	0,010*	316,44±44,02	0,676	0,078*
<b>BIYOKİMYASAL ANALİZ*</b>									
Homa-IR	6,42±5,34	4,05±2,85	-2,36±5,15	3,73±1,54	<b>0,051*</b>	0,051*	4,22±2,83	0,638	<b>0,049**</b>
HbA1c (%)	6,01±0,97	5,73±0,40	-0,01±0,04	6,05±1,09	0,184	0,184	5,90±0,75	0,142	0,523
Glukoz (mg/dl)	114,73±51,20	102,13±21,30	-12,60±42,83	105,63±30,21	0,202	0,202	109,06±20,62	0,310	0,097*
İnsülin (mU/mL)	20,81±10,70	15,60±8,53	-5,20±10,52	14,52±5,89	0,076*	0,076*	15,90±11,61	0,584	0,083*
AST U/L	27,80±9,03	23,80±7,29	-4,00±5,58	37,56±20,24	<b>0,015**</b>	<b>0,015**</b>	22,75±6,59	<b>0,004*</b>	<b>0,029**</b>
ALT U/L	44,93±16,27	31,80±7,67	-13,13±16,00	59,19±44,89	<b>0,007**</b>	<b>0,007**</b>	34,50±15,22	<b>0,009*</b>	0,230
AST/ALT	0,66±0,20	0,59±0,22	-0,07±0,12	0,71±0,21	0,052*	0,052*	0,51±0,27	<b>0,002*</b>	0,056*
GGT U/L	40,33±19,26	33,60±19,86	-6,73±14,75	43,69±21,90	0,099	0,099	33,81±14,31	0,069*	0,627
ALP U/L	94,75±53,42	87,34±43,30	-7,41±16,61	85,75±25,28	0,106	0,106	81,50±22,21	0,416	0,641
Kolesterol (mg/dL)	214,67±44,56	209,93±50,32	-4,73±24,13	207,44±45,19	0,460	0,460	218,19±42,39	0,141	0,109
Trigliserit (mg/dL)	140,87±65,05	121,40±42,61	-19,47±57,86	146,88±56,57	0,214	0,214	142,06±60,66	0,661	0,428
HDL (mg/dL)	49,73±8,48	48,47±6,22	-1,27±7,30	48,31±9,57	0,513	0,513	50,06±8,53	0,230	0,205
LDL (mg/dL)	143,87±47,27	136,53±40,13	-7,33±38,66	129,76±36,65	0,475	0,475	136,75±40,45	0,278	0,227
Ferritin (ng/dL)	54,80±38,42	50,49±33,23	-4,31±29,69	62,53±40,92	0,583	0,583	53,08±41,92	0,091	0,579
Albumin (g/dL)	4,41±0,33	4,40±0,25	-0,01±0,32	4,36±0,32	0,876	0,876	4,43±0,29	0,288	0,435
T-PRO (g/dL)	7,49±0,46	7,35±0,31	-0,14±0,47	7,43±0,50	0,267	0,267	7,48±0,45	0,640	0,232
BİL-T (mg/dL)	0,63±0,18	0,81±0,33	0,17±0,18	0,66±0,24	<b>0,003*</b>	<b>0,003*</b>	0,69±0,30	0,506	0,078*
BİL-D (mg/dL)	0,115±0,046	0,148±0,070	0,033±0,038	0,119±0,050	<b>0,004*</b>	<b>0,004*</b>	0,123±0,047	0,692	0,058*

AE: Aerobik Eğitim, aTBVE: Aktif Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi, tTBVE: Taklit Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi, X: Ortalama, SS: Standart Sapma, LSM: Liver Stiffness Measurement, CAP: Controlled Attenuation Parameter, Homa-IR: Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance, HbA1c: Glükolize Hemoglobin, AST: Aspartate Aminotransferaz, ALP: Alkalen Fosfataz, ALT: Alanine Aminotransferaz, GGT: Gama Glutamil Transferaz, HDL: High-Density Lipoprotein, LDL: Low-Density Lipoprotein, T-PRO: Total Protein, BİL-T: Total BilirubinBİL-D: Direk Bilirubin Paired T Test, p<sup>b</sup>: General Linear Model ANOVA İstatistiksel anlamlılık p<0,05, GAF: Gruplar Arası Fark.

\*Biyokimyasal Analizlere Ait Norm Değerler Ek-10.8' de gösterilmiştir.

**Tablo 6.2.4. Egzersiz Programlarının Katılımcıların Semptomları Üzerine Etkisi**

SEMİTOM DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ	AE+aTBVT (N=15)					AE+tTBVT (N=16)				
	X ±SS	Medyan	Q1	Q3	X ±SS	Medyan	Q1	Q3	p <sup>GAF</sup>	
<b>TOPLAM SKORU</b>										
Tedavi Öncesi	10,13±9,61	10,00	0,00	15,00	11,13±12,39	7,00	0,50	16,75	0,953	
Tedavi Sonrası	3,33±6,67	0,00	0,00	5,00	7,44±10,00	2,50	0,00	14,25	0,232	
<b>p<sup>P</sup></b>		<b>p= 0,012*</b>				<b>p= 0,006*</b>				
<b>HALSİZLİK</b>										
Tedavi Öncesi	4,07±2,89	5,00	0,00	6,00	4,00±3,58	4,00	0,00	8,00	0,984	
Tedavi Sonrası	0,00±0,00	0,00	0,00	0,00	1,81±2,48	0,00	0,00	3,00	0,037	
<b>p<sup>P</sup></b>		<b>p= 0,003*</b>				<b>p= 0,013*</b>				
<b>İYİ HİSSETMEME</b>										
Tedavi Öncesi	2,93±3,22	3,00	0,00	5,00	3,06±3,57	1,50	0,00	6,50	0,892	
Tedavi Sonrası	0,53±1,46	0,00	0,00	0,00	1,31±2,52	0,00	0,00	2,25	0,545	
<b>p<sup>P</sup></b>		<b>p= 0,020*</b>				<b>p= 0,011*</b>				
<b>HUZURSUZLUK</b>										
Tedavi Öncesi	0,73±2,02	0,00	0,00	0,00	1,50±2,85	0,00	0,00	2,25	0,572	
Tedavi Sonrası	0,93±2,34	0,00	0,00	0,00	1,19±2,14	0,00	0,00	3,00	0,830	
<b>p<sup>P</sup></b>		p= 0,461				p= 0,498				
<b>DOLGUNLUK</b>										
Tedavi Öncesi	1,47±3,25	0,00	0,00	0,00	1,88±2,90	0,00	0,00	5,75	0,682	
Tedavi Sonrası	1,13±2,39	0,00	0,00	1,00	1,81±2,86	0,00	0,00	5,00	0,712	
<b>p<sup>P</sup></b>		p= 0,753				p= 0,916				
<b>AĞRI</b>										
Tedavi Öncesi	0,93±2,28	0,00	0,00	0,00	0,69±1,89	0,00	0,00	0,00	0,711	
Tedavi Sonrası	0,73±2,09	0,00	0,00	0,00	1,00±1,71	0,00	0,00	2,50	0,572	
<b>p<sup>P</sup></b>		p= 0,891				p= 0,357				

AE: Aerobik Eğitim, aTBVE: Aktif Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi, tTBVE: Sham Tüm Beden Vibrasyon Eğitimi, X: Ortalama, SS: Standart Sapma, Q: Quartile, p<sup>P</sup>: Paired T Test, İstatistiksel anlamlılık p < 0,05. GAF: Gruplar Arası Fark.

Biyokimyasal analiz sonuçlarına göre egzersiz gruplarında GGT, ALP, lipit profili değişkenleri, total protein, albümin ve ferritin değerlerinde hem grup içi hem de gruplar arası analiz sonuçlarına göre farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

AE+aTBVE grubunda grup içi analizi sonuçlarına göre total bilirubin ve direk bilirubin ortalamaları bakımından fark vardır ( $p<0,05$ ). AE+tTBVE grubunda grup içi analizi sonuçlarına göre total bilirubin ve direk bilirubin ortalamaları bakımından fark yoktur ( $p>0,05$ ). Egzersiz eğitimi sonrasında gruplar arasında fark yoktur ( $p>0,05$ ).

Egzersiz programlarının katılımcıların semptom değişkenleri üzerine etkisi Tablo 6.2.4'te gösterilmiştir. Her iki grupta grup içi analize göre tedavi sonrasında semptom ölçeği toplam skoru medyanları bakımından fark vardır ( $p<0,05$ ). Tedavi sonrasında semptom ölçeği alt başlıklarından halsizlik ve iyi hissetmeme değişkeninde her iki grupta da grup içi analize göre semptom medyanları bakımından fark vardır ( $p<0,05$ ). Semptom ölçeği total skoru ve alt başlıklarında tedavi sonrasında gruplar arasında farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

## 7. TARTIŞMA

Çalışmamızda sedanter NAYKH tanılı bireylerde, aerobik eğitime eklenen aktif TBVE ya da taklit TBVE uygulamalarının karaciğer yağlanması ve fiziksel uygunluk üzerine etkisi incelendi. Elde edilen sonuçlar, her iki grupta da katılımcıların fiziksel aktivite düzeyleri, kardiyovasküler ve fiziksel uygunluk parametrelerinin anlamlı düzeyde iyileştiğini gösterdi. Karaciğer enzimleri (AST, ALT) ve istirahat sistolik kan basıncı değerlerinde belirgin düşüş olduğu görüldü. Aktif vibrasyon tedavisi alan aerobik grupta (AE+aTBVE) insülin direnci, serum bilirübin düzeyleri, istirahat diyastolik kan basıncı ve quadriseps kas kuvvetinde gruplararası fark yaratacak düzeyde anlamlı iyileşme gözlemlendi. Aynı zamanda bu grupta intrahepatik yağ içeriği (CAP) ve karaciğer fibrozis düzeyinde de (LSM) anlamlı şekilde azalma oldu, ancak gruplar arası fark bulunmadı.

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı'nın genel popülasyonda görülme sıklığının yaş aralığına göre farklılık gösterdiği, orta yaş erkeklerde insidansının daha yüksek olduğu, kadınlarda ise 50 yaş ve menopoz sonrasında daha sık karşılaşıldığı rapor edilmiştir (2, 146). Çalışma verilerimize göre kadın hasta popülasyonunun daha yoğunlukta olduğu (%61,29, n=19) ve orta yaş grubunun (44,39±8,74 yıl) çalışma örneklemini oluşturduğu görülmektedir (K:44,32±10,10, E:44,50±6,40). Çalışma verilerinin literatür ile benzer olduğu (20, 38, 147) yaş değişkeninin cinsiyet faktöründen etkilenmediği görülmüştür. Aynı zamanda araştırmalarda NAYKH'nın her yaşta görülebildiği, çocukların da yetişkinler kadar hastalıktan etkilendiği rapor edilmiştir (45). Bu durum NAYKH'nın tedavisine yönelik yapılan çalışmaların önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Fiziksel inaktivite, abdominal obezite, insülin direnci ve hastalık patogenezi göz önüne alındığında, NAYKH'nda tip 2 diyabet öyküsünün sorgulanması ve tip 2 diyabet hastalarında NAYKH takibinin yapılması, karaciğer araştırma grupları tarafından önerilmiştir (19, 67). Lonardo et al yaptıkları çalışmada yaş, cinsiyet ve vücut ağırlığı eşleşmesi ile sağlıklı bireylere göre, tip 2 diyabetli hastalarda intrahepatik yağlanmanın %80 daha fazla olduğunu göstermişlerdir (47). Targher et al tarafından yapılan, 1990-2012 yıllarını kapsayan derleme sonucuna göre tip 2 diyabet ile NAYKH birlikteliği prevalansı %59,67'dir (148). Çalışmamızda katılımcıların 18'inde (%58,06) tip 2 diyabet öyküsü varken, 13 kişide (%41,96)



diyabet olmadığı gözlenmiştir. Türkiye’de yapılan epidemiyolojik araştırmaya göre diyabetli bireylerde hepatosteatoz oranının %48 olduğu Özkan tarafından bildirilmiştir (53). Bu bilgiler doğrultusunda çalışma popülasyonumuzda diyabet ve NAYKH birlikteliğinin, Türkiye prevelansından daha yüksek, genel popülasyondan daha düşük oranlarda olduğunu söyleyebiliriz.

Sedanter yaşam tarzı NAYKH risk faktörleri arasında yer almasının yanı sıra, birçok kronik hastalığın gelişimi ile bağlantılıdır (14, 83, 84). Pinto et al tarafından inaktif bireylerde NAYKH görülme oranının, aktif bireylere göre 10,68 kat arttığı rapor edilmiştir (16). NAYKH’ında sedanter birey tanımlamasının, daha çok pedometre kullanılarak yapıldığı görülmüştür (14, 149). Çalışmamızda pedometre ile haftalık adım sayıları takip edilen katılımcıların günde ortalama 3223,03±1408,47 adım attıkları, IPAQ-SF’e göre fiziksel aktivite düzeyi göstergesi olan MET ortalamalarının 655,70 (MET/dk/hafta) olduğu, dolayısıyla çalışma örnekleminin sedanter inaktif bireylerden oluştuğu gözlenmiştir (14).

Egzersiz eğitimleri sonrasında katılımcıların fiziksel aktivite düzeyi 2936,54 (MET/dk/hafta) gibi aktif bir değere ulaşmıştır. IPAQ Araştırma Grubu Rehber’i sınır değerlerine göre (128) sonuçları yorumladığımızda, eğitim sonrasında her iki grubun, fiziksel aktivite seviyesi yönünden anlamlı iyileşme gösterdiği ( $p<0,05$ ) ve bir basamak ilerleme kaydettiğini söyleyebiliriz. Bu sonuçlar, NAYKH tanılı bireylerde kısa sürede bireysel aktifliğin sağlanmasında, yapılandırılmış düzenli egzersiz eğitimlerinin önemini göstermektedir.

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ile ilişkisi olduğu düşünülen patolojilerden birisi obezitedir. NAYKH insidansının obezite ile paralel seyir gösterdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (85). Egzersiz eğitimlerinin NAYKH tanılı bireylerde etkisine yönelik Orci et al tarafından derlenen meta-analizde, hastaların VKİ değerleri ile intrahepatik yağ içeriği arasında anlamlı korelasyon olduğuna değinilmiştir (149). Aynı zamanda Vilar Gomez et al tarafından kilo kaybı ile orantılı bir şekilde, hepatik yağlanmanında azaldığı rapor edilmiştir (150). Çalışmamıza dahil olan NAYKH tanılı bireylerin mevcut kilolarının, ideal ağırlıkları ile kıyaslandığında %7 oranında daha yüksek olduğu, başlangıç VKİ ortalamaları ile obez-I sınıfında ( $32,96 \text{ kg/m}^2$ ,  $n=31$ ) yer aldıkları görüldü. Karaciğer araştırma grupları tarafından yayınlanan rehberde, NAYKH yönetiminde vücut ağırlığının %7

oranında kaybedilmesinin, intrahepatik yağlanmayı azalttığı bildirilmiştir (19, 82). Çalışma popülasyonumuzun artan vücut ağırlığı yüzdesi ile güncel klavuzda önerilen kaybedilmesi gereken ağırlık yüzdelerinin benzerliği ilgi çekicidir.

Çalışmamızda her iki grupta da katılımcıların bel çevresi (108,17 cm, n=31) ve kalça çevresi (111,46 cm, n=31) ölçüleri açısından büyük ölçüde artmış risk grubunda olduğu gözlemlendi. Santral obezite göstergesi olarak değerlendirilen bel kalça oranı (0,97, n=31) başlangıç değerinin her iki grupta da artmış düzeyde olduğu, katılımcıların hastalık yönünden büyük ölçüde risk taşıdığı görülmektedir. Yirmidört seans süren egzersiz eğitimleri sonrasında her iki grupta da, katılımcıların bel çevresi (100,90 cm, n=31), kalça çevresi (105,30 cm, n=31) ve bel kalça oranı (0,96, n=31) değerlerinde anlamlı düşüş olduğu, VKİ sınıflamasında (n=31, 31,43 kg/m<sup>2</sup>) değişiklik olmadığı gözlemlendi. Rezende et al tarafından düzenlenen NAYKH tanımlı postmenopozal kadınlarda 24 seans süren aerobik eğitim sonucunda bel çevresi değişkeni yönünden gözlenen belirgin iyileşmenin, VKİ'den bağımsız olarak gerçekleştiği rapor edilmiştir (151). Katsagoni et al yaptıkları derleme çalışmasında, NAYKH'ında egzersiz eğitimlerinin hepatik yağ içeriğini vücut ağırlığından bağımsız bir şekilde azalttığını bildirmiş ve antropometri başlığında egzersizin tek başına bel çevresinde gelişim sağladığına değinmişlerdir (23, 39). Çalışmamızın sonuçlarına göre, egzersiz uygulamaları sonrasında tüm katılımcıların vücut ağırlıklarında %4,16 oranında kayıp gerçekleşmiştir. Norm değerleri ile karşılaştırdığımızda VKİ değişkeni yönünden çalışma verilerimiz literatürle benzerlik göstermektedir. Katılımcıların vücut ağırlığında azalma olmasına rağmen, VKİ'de değişiklik gözlenmemesi, sınıflamanın yeterli hassasiyete sahip olmamasından kaynaklanmaktadır. Antropometri ölçümleri ideal değerlerine ulaşmasada, kısa süren eğitim programlarımız sonrasında bu parametrelerde belirgin iyileşme görülmüştür.

Düzenli fiziksel aktivite ve egzersiz programlarının, beyaz renkli adipoz doku hücre boyutunda küçülmeye, lipid içeriğinde azalmaya ve mitokondriyal proteinlerde artış gibi birçok adaptasyona neden olduğu bildirilmiştir (89). Çalışmamızda her iki grupta da, 24 seans uygulanan devamlı orta-yüksek yoğunluklu eğitim programları sonrasında, vücut yağ yüzdesinde belirgin azalma olurken (p<0,05), gruplar arasında farklılık görülmemiştir. Orci et al tarafından, yağ yüzdesi daha yüksek olan

bireylerin, egzersiz eğitimlerinden yararlanma olasılıklarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (149). Kilo kaybı programlarında TBVE'nin tek başına adipogenezis inhibisyonu, serum leptin seviyesinde azalma, artan enerji harcaması etkileriyle vücut yağ yüzdesini azaltarak etkili olduğu gösterilmiştir (26). Vibrasyonun bu etkisi ile hastalık regresyonunda belirgin rol aldığı bildirilen kilo kaybı gerekliliği (82) birleştirildiğinde, aerobik eğitime vibrasyon eklenmesinin vücut kompozisyonu değişkenlerinde daha iyi sonuçlar oluşturacağı düşünülmüştür. Literatürde aerobik eğitim olmadan kısa süreli sadece vibrasyon uygulaması ile vücut kompozisyonunda etkili iyileşmeler olduğu rapor edilmesine rağmen, bulgularımıza göre AE+aTBVE grubunda, AE+tTBVE grubuna göre vücut kompozisyonu değişkenlerinde fark bulunamamıştır. Milanese et al tarafından örneklem grubumuzla benzer özelliklere sahip postmenopozal obez kadınlarda 10 hafta süren TBVE uygulaması sonrasında, vücut yağ yüzdesi, vücut kütle indeksi değerlerinde, kontrol grubuna göre daha iyi sonuçlar alındığı belirtilmiştir (152). Benzer şekilde Oh et al tarafından steatohepatit düzeyinde NAYKH tanılı obez katılımcıya, 12 hafta boyunca tek başına TBVE uygulanmıştır. Eğitim sonunda katılımcıların, intramyosellüler lipid düzeyinde, vücut ağırlığında, abdominal yağ oranında azalma olduğu gösterilmiştir (35). Bu sonuçlar vibrasyon eğitiminin aerobik eğitime eklenme prosedürlerinde değişikliğe gidilmesinin, sonuçları farklılaştırabileceği düşüncesini akla getirmektedir. Çalışmamızda yer aldığı gibi, aerobik eğitim uygulandıktan sonra vibrasyon uygulaması yapılması yerine, aerobik eğitim öncesinde uygulanması ya da farklı frekans ve amplitüd değerlerinin denenmesi ile farklı sonuçlar oluşturabilir mi sorusunu akla getirmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre egzersiz uygulamaları sonrasında katılımcıların vücut yağ yüzdelerinde %18,73 oranında azalma gerçekleşmiştir. Vücut yağ yüzdesinde gözlenen belirgin iyileşmeyi Orzi et al çalışma çıktıları (149) ile yorumladığımızda, katılımcıların başlangıç vücut yağ yüzdesi oranlarının çok yüksek olmasından kaynaklandığını söyleyebiliriz.

Sistemik hastalıklarda düşük dereceli inflamasyon, fiziksel inaktivite ve ilerleyen süreçte immobilizasyon gibi negatif etken bileşenlerinin, kas aktivasyonunu etkilemesi ile kas kütlelerinde kantitatif bir azalma olduğu bildirilmiştir (123, 153) Fiziksel işlevler üzerinde bilinen negatif etkisi ile kas zayıflığı, NAYKH popülasyonunda insülin direnci, obezite, oksidatif stres bileşenlerinin fizyolojik

rolleri ile sık karşılaşılan bir tablodur. Hem sağlıklı bireylerde (154) hem de metabolik hastalıklarda düzenli aerobik egzersiz eğitimleri ile iskelet kasında kapiller proliferasyon için güçlü bir uyarı oluşturulduğu, bu sayede kas aktivitesinin arttırıldığı, böylece sistemik inflamasyonun negatif etkilerinin azaltıldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (17, 155, 156).

Aerobik, kuvvetlendirme eğitimleri ve bunların kombinasyonu şeklinde yapılan egzersiz programlarının, NAYKH'nın yönetiminde kullanıldığını gösteren çalışmalarda, dinamometre kullanılarak ekstremitte kas kuvveti değerlendirilmesinin yapıldığı literatür araştırması ile karşılaşılmamıştır. Birincil ve ikincil sonuç ölçümlerinde daha çok karaciğer yağ içeriği, karaciğer enzimleri gibi serum plazma profili incelemesine gidilmiştir. NAYKH'nda aerobik eğitimin iskelet kas kütlelerini koruduğu ve geliştirdiği bilinen faydası ile çalışmamızda aktif ve taklit vibrasyon eklenen aerobik egzersiz eğitim programları sonrasında, her iki grupta da üst ekstremitte kas kuvvetinde belirgin iyileşme gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Çalışmamızda farklı eğitim programları uygulanmasına rağmen, gruplar arasında farklılık gözlenmemesi, statik kas kasılmasını içeren izometrik egzersizlerle, vibrasyonun kas kuvveti gelişimi açısından benzer etki oluşturduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda alt ekstremitte kas kuvveti olarak değerlendirdiğimiz quadriceps kas kuvvetinde sadece AE+aTBVE grubunda iyileşme olduğu gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Chen et al vibrasyon eğitiminin kas kütlesi üzerine etkisini araştıran 130 klinik çalışmayı incelemişlerdir. Yaşlı bireyler, genç yetişkinler, postmenopozal kadınlar ve çocuklar olmak üzere farklı yaş gruplarına göre vibrasyonun kas kütlesi üzerine etkisini analiz etmişlerdir. Çalışma sonuçlarında, vibrasyon eğitiminin sadece genç yetişkinlerde (orta yaş) kas kütlesi artışını sağladığı, diğer yaş gruplarında etkili olmadığını bildirmişlerdir (157). Çalışma örneklemimizin yaş aralığı Chen et al ile benzerlik göstermektedir ve kas kuvvetinde meydana gelen iyileşmeyi bu açıdan desteklemektedir. Çalışmamızda egzersiz eğitimleri sonrasında kas kuvvetinde %4-6 oranında iyileşme olmuştur. Vibrasyon eğitim programının, dinamik egzersizler eşliğinde uygulanması, aktif squat egzersizinin programda en fazla yer alan egzersiz türü olması nedeniyle, alt ekstremitte kas kuvvetinde gözlenen belirgin iyileşme açıklanabilir. Buna ek olarak her iki grupta da dinamik egzersizleri yapmış olmasına rağmen sadece AE+aTBVE grubunda iyileşme gözlenmesi vibrasyonun kas

kuvvetini arttırmada etkili olduğunu göstermektedir. Ancak NAYKH tanılı bireylerde, üst ekstremitelerde kas kuvvetini arttırmak için daha uzun süreli eğitimlerin uygulanması gerekliliğini de akla getirmektedir. Kas performansını değerlendirdiğimiz beş defa otur kalk testi sonuçlarında ise her iki grupta da belirgin iyileşme gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Bu sonuçlar eşliğinde egzersiz gruplarımızda alt ekstremitelerde kas kuvvetinde gözlenen iyileşme farklılığı, kas performansını gösteren fonksiyonel değerlendirmeye yansımamıştır diyebiliriz. Elde edilen çıktılar doğrultusunda, özellikle alt ekstremitelerde kas kuvvetini arttırmayı hedefleyen programlarda ya da aerobik eğitimin daha etkili sonuçlar oluşturmasını sağlamak için, vibrasyonun aerobik eğitime eklenebilir bir girişim olduğunu söyleyebiliriz.

Denge ve koordinasyon, fiziksel uygunluğun beceri ile ilişkili alt bileşenleridir. NAYKH olan bireylerde, hem kas aktivasyonunda görülen azalma hem de sistemik inflamasyonun değişik derecelerdeki negatif etkisi ile denge ve fiziksel performansta düşüş olabileceği bildirilmiştir (158). Egzersiz ve fiziksel aktivite programlarının, fiziksel performansı ve dengeyi olumlu etkilediği gösterilmiştir (159). Çalışmamızda egzersiz eğitimlerinin etkisini, dinamik denge için Dört Adım Testi ile fiziksel performans değerlendirmesi için ise Zamanlı Kalk Yürü Testi ile değerlendirdik. Alt ekstremitelerde kas kuvvetinde gözlenen değişimden farklı olarak her iki grupta da denge ve fiziksel performans gelişimi benzerlik göstermiştir ( $p<0,05$ ). Vibrasyonun denge, mobilite ve düşme sıklığı üzerine etkisinin incelendiği sistematik derleme sonuçlarında, TBVE'nin denge ve düşme üzerinde etkili olduğu ancak mobilite üzerinde etkili olmadığı bildirilmiştir (160). Benzer şekilde Sitja Rabert et al tarafından kısa süreli eğitimler de dahi, TBVE'nin postural denge ve kas performansını iyileştirmede kuvvetlendirme ve denge egzersizleri kadar etkili olduğu gösterilmiştir (161). Çalışma çıktılarımız doğrultusunda denge ve fiziksel performansın geliştirilmesinde, uyguladığımız her iki egzersiz eğitiminin kısa dönemde etkili olduğunu söyleyebiliriz. Literatürde vibrasyon eğitiminin denge üzerinde etkili olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiş olmasına rağmen, aerobik eğitim ile kombine uyguladığımız TBVE'nin, NAYKH tanılı bireylerde denge ve fiziksel performans yönünden ek yarar sağlamadığı gözlenmiştir. Bu sonuçların nedeni, katılımcıların başlangıç değerlerinin normal aralıkta olmasına bağlanabilir.

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı'ı kardiyovasküler risk faktörleri içerisinde yer almakta ve hastalık ilişkili kardiyovasküler morbidite oranının %13 ile %30 arasında değiştiği Domanski et al tarafından bildirilmiştir (162). NAYKH'ında bireysel hareketliliğin arttırılmasına yönelik programların, kilo kaybı olsun ya da olmasın kardiyovasküler yararları göz önünde bulundurularak, hastalıkla baş etme stratejilerinde yer alması gerektiği Swift et al tarafından bildirilmiştir (163). NAYKH ile ilgili kardiyopulmoner egzersiz eğitim programlarında, çoğunlukla aerobik eğitimlerin yer aldığı, kuvvetlendirme eğitim programları ile ilgili çalışma sayısının az olduğu görülmüştür (23, 39, 149). Aerobik eğitim ile gelişen fizyolojik adaptasyonun değerlendirildiği altın standart, aerobik kapasite göstergesi olan maksimal oksijen tüketimidir (139). Pugh et al tarafından NAYKH'ında 16 hafta süren aerobik egzersiz eğitimi sonrasında, maksimal oksijen tüketiminde artış olduğu ve karaciğer yağ içeriğinde iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir. Ancak eğitimden 12 ay sonra yapılan değerlendirmede her iki iyileşmenin de başlangıç değerlerine döndüğü belirtilmiştir. Yazarlar aerobik eğitim sonucu NAYKH'ında gözlenen gelişmelerin maksimal oksijen tüketimi ile bağlantılı olduğu, bu nedenle maksimal oksijen tüketiminin hem egzersize cevap hem de hastalık ciddiyetinin bir biyobelirteci olarak kullanılabileceğini bildirilmiştir (164). Çalışmamızda, egzersiz eğitimleri sonrasında her iki grupta da, egzersiz tolerans testi sonuçlarında indirekt ölçüm ile hesaplanan maksimal oksijen tüketiminde ( $\text{maxVO}_2$ ) iyileşme görüldü ( $p<0,05$ ), ancak gruplar arasında farklılık olmadı. Aynı zamanda katılımcıların egzersiz tolerans testini daha uzun süre devam ettirebildikleri, açığa çıkardıkları maksimal güç ve bu değerlerin vücut ağırlıklarına oranı, enerji harcamalarını yansıtan MET parametrelerinde eğitim sonrasında belirgin iyileşme gözlenmiştir ( $p<0,01$ ). Çalışmamızla benzer şekilde, Rezende et al tarafından NAYKH populasyonunda kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirmede aerobik egzersizlerin etkili olduğu bildirilmiştir (151). Ancak çalışmamızda egzersiz tolerans testi norm değerlerine göre, eğitimler sonrasında katılımcılar sınıflamada iki basamak ilerleme kaydetmiş olmalarına rağmen, maksimal oksijen tüketimi ve MET değerleri açısından hala düşük düzey aerobik kapasiteye sahip oldukları görülmektedir. Egzersiz eğitim sürelerinin uzaması ile kardiyovasküler uygunluk açısından daha iyi sonuçların alınması muhtemeldir.

NAYKH'nda kardiyovasküler risk faktörlerini oluşturan etmenler, endotelial disfonksiyon ve arteriyal sertlik nedenleri ile gelişen arteriyal disfonksiyondur (67). Aerobik ve kuvvetlendirme egzersiz eğitimlerinin bozulmuş kardiyovasküler fonksiyonu restore etmek için kullanıldığı ve etkili sonuçlar alındığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (165). Çalışmamızda arterial disfonksiyon göstergesi olarak değerlendirdiğimiz hemodinamik yanıtlardan dinlenme kalp atım hızı değerlerinde her iki grupta düşüş gözlenirse de bu farklılık istatistiksel anlamlılık düzeyinde değildir. Her iki grupta istirahat sistolik kan basıncı değerlerinde eğitimler sonrasında anlamlı düşüş gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). Ancak dinlenme diyastolik kan basıncı, gruplar arasında farklılık olacak şekilde, AE+aTBVE grubu çok daha iyi iyileşme göstermiştir ( $p<0,05$ ). NAYKH tanılı bireylerde kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmaya yönelik yüksek ve orta şiddetli aerobik egzersiz eğitimlerinin, kısa ve uzun dönemde etkili olduğu bildirilmiştir (166, 167). Çalışma sonuçlarımızla benzer olarak, Fiquera et al tarafından hipertansif hastalarda 12 hafta süren vibrasyon eğitimi sonrasında kan basıncında düşüş kaydedilmiştir (30). Hemodinamik yanıtlarda TBVE'nin sempato-vagal dengeyi sağlayarak kan basıncını düşürdüğü, arterial sertliği azaltarak vasküler fonksiyonları iyileştirdiği bildirilmiştir (30, 36). AE+aTBVE grubunda dinlenme diyastolik kan basıncı sonuçlarında gözlenen belirgin iyileşme farklılığını değerlendirdiğimizde, TBVE'nin hemodinamik yanıtlar yönünden olumlu sonuçlar oluşturduğunu, kombine egzersiz eğitim programlarında vasküler yapılar üzerindeki pozitif yönleri ile konvansiyonel kuvvetlendirme eğitimlerine güvenli bir alternatif olabileceğini söyleyebiliriz.

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı'nda sistemik düşük dereceli inflamasyon, hastalık başlangıcı ve progresyonunu tetikleyen başlıca faktörlerdendir. Fiziksel aktivite ve egzersiz eğitim programlarının başlıca hedefi sistemik inflamasyonu baskılamak, adipokin ve sitokin etkileşimini, miyokinler ile düzenlemektir (18, 85, 89, 168). NAYKH'nda uygulanan aerobik egzersizler ile dirençli egzersizler karşılaştırıldığında intrahepatik yağ içeriği açısından egzersiz türlerinin birbirine üstünlüğü görülmemiştir (81). Ancak Katsogoni et al tarafından intrahepatik iyileşme üzerinde orta şiddetli, uzun süreli devam eden egzersizin, kısa süreli, yüksek yoğunluklu egzersize göre daha etkili olduğu rapor edilirken (23) Orci et al tarafından intrahepatik yağ içeriğini azaltmada, eğitim şiddetine göre bu etkinin

değişmediği rapor edilmiştir (149). Güncel meta-analizlerde yer alan randomize ve nonrandomize kontrollü çalışmalarda, NAYKH tanılı bireylerde tek başına aerobik ya da kuvvetlendirme eğitimleri ya da bunların kombine uygulandığı programların hepatik yağ içeriğini azalttığı gösterilmiştir (23, 43, 149, 169). Glass et al ise kombine eğitimler yerine ya aerobik ya da kuvvetlendirme eğitimlerinin tercih edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir (103). Bu güncel bilgiler, NAYKH'ında egzersiz uygulamaları konusunda netlik olmadığını göstermektedir. Çalışmada uyguladığımız egzersiz eğitiminin yoğunluğu ve süresi literatürle benzerlik göstermekte (23) devamlı orta-yüksek (%60-80) yoğunluklu eğitim düzeyindedir. Literatürde, NAYKH'nda 8 hafta (170), 10 hafta (171) ve 12 hafta (172) devam eden, tek başına uygulanan aerobik eğitim sonrasında, insülin hassasiyetinde ve yağ oksidasyonunda artış, intrahepatik yağ içeriğinde ise azalma olduğu gösterilmiştir. Aerobik egzersizin karaciğer yağ içeriği üzerinde etki mekanizmasının incelendiği çalışmada, egzersizin reaktif oksijen türlerini modüle ederek hepatik oksidatif stresi azalttığı, TNF ve IL-1b gibi proinflamatuvar sitokinleri inhibe ederek, hepatik inflamasyonu iyileştirdiği, aynı zamanda katalaz gibi antioksidan enzimlerin güçlendirilmesi yoluyla mitokondriyum bağımlı apoptozu zayıflatarak hepato koruyucu otofajiyi indüklediği rapor edilmiştir (89).

Eğitim programına dahil ettiğimiz TBVE'nin ise, immün yanıt geliştirmede görevli toll benzeri reseptör 2 ve 4 sinyal yolları yoluyla, sistemik anti-inflamatuvar etki oluşturduğu bildirilmiştir (113). Aerobik ve kuvvetlendirme eğitim programları ile oluşturulmuş kombine egzersiz uygulaması ile TBVE'nin benzer şekilde İnsülin Reseptör Substrat (IRS-1) salınımını aktive ederek sistemik inflamasyon üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir (156). Hem aerobik egzersizlerin hem de TBVE'nin sistemik inflamasyon üzerindeki etkisi birleştirildiğinde, her ikisinin kombine uygulandığı programların intrahepatik yağlanma regresyonunda daha etkili olacağı düşünülmüştür. Literatürde aerobik eğitime vibrasyon eklenmesi ile yapılan, çalışmamıza benzer kombine eğitim program içeriğine rastlanmamıştır.

Çalışmamızda katılımcıların başlangıç intrahepatik yağ içeriği değerleri AE+aTBVE grubunda (CAP:321,13±39,06dB/m) ve AE+tTBVE grubunda (CAP:320,56±33,48dB/m) olmak üzere normdeğerinin üzerindedir (p<0,05). Egzersiz eğitimleri sonrasında ise AE+aTBVE grubunda intrahepatik yağda



(CAP $\Delta$ =-29,27 $\pm$ 37,91dB/m, p<0,01) belirgin bir azalma olurken, AE+tTBVE grubunda ise intrahepatik yağ içeriğinin (CAP $\Delta$ =-4,13 $\pm$ 38,66dB/m, p>0,05) değişmediği görüldü. Ancak gözlenen bu değişimler gruplararası fark yaratacak düzeyde değildi. Hem AE+aTBVE grubunda (LSM $\Delta$ =-1,55 $\pm$ 2,10kPa p<0,05), hem de AE+tTBVE grubunda (LSM $\Delta$ =-0,58 $\pm$ 2,03kPa p>0,05) karaciğer hasarı göstergelerinden fibrozis düzeyinde düşüş gözlenmiştir ancak istatistiksel anlamlılık sadece AE+aTBVE grubundadır (p<0,05). Çalışma bulgularımıza göre aktif TBVE eklenen aerobik eğitim grubunda, karaciğer yağlanması ve fibrozis düzeyindeki iyileşme çok daha belirgindir.

Çalışmamızda karaciğer yağ içeriğindeki iyileşme yüzdesi her iki grupta toplamda %5,07 iken, AE+aTBVE grubunda %9,1 oranında ve AE+tTBVE grubunda ise %1,2 şeklindedir. AE+tTBVE grubuna göre, AE+aTBVE grubunda gözlenen karaciğer yağ içeriği ve fibrozis düzeyindeki belirgin iyileşmeyi, katılımcıların başlangıç özelliklerinin benzerliği ve her iki grupta da diyet değişikliğine gidilmemiş olması gibi faktörler nedeniyle, aktif vibrasyonun bir sonucu olarak değerlendirmekteyiz. Literatürde NAYKH'nda tek başına TBVE kullanılarak yapılmış ilk ve tek çalışmanın Oh et al tarafından yapılan pilot çalışma olduğu görülmüştür. Çalışmada, NAYKH tanılı katılımcılar, 12 hafta boyunca haftada 2 seans şeklinde, 20 dk süresince TBVE'ne alınmıştır. Fibroscan değerlendirme sonuçlarına göre vibrasyon eğitimi öncesinde katılımcıların karaciğer yağ içeriği (310dB/m) yüksek iken, tedavi sonrasında yağ içeriğinde anlamlı (283 dB/m, P<0,05) iyileşme olduğu, fibrozis düzeyinin ise başlangıç değerine (6,2 kPa) göre tedavi sonrasında (5,0 kPa, P>0,05) değişmediği gösterilmiştir. Karaciğer yağ içeriğinde %8,7 oranında azalma olduğu belirtilmiştir (35). Araştırma sonuçları intrahepatik yağ içeriği ve fibrozisteki iyileşmeler yönünden çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Vibrasyonun intrahepatik yağ içeriğinde daha iyi sonuçlar oluşturmasının altında yatan fizyolojik etki mekanizmasının incelendiği araştırmada akut ve altı haftalık TBVE uygulanması sonrasında, irisin aracılı olarak yağ oksidasyonu ile antienflamuar etki elde edildiği Huh et al tarafından bildirilmiştir (173). Benzer şekilde TBVE'nin proinflatuar sitokinler (TNF-a, IL-6, CRP) üzerindeki etkisinin incelendiği araştırmada, egzersizlerin belirgin iyileştirici etkisi olduğu, ancak

vibrasyon grubundaki etkilerin daha iyi olduğu bildirilmiştir (168). Elde edilen sonuçlar doğrultusunda NAYKH'ında vibrasyonun intrahepatik yağlanma üzerinde etkili olduğunu söyleyebiliriz. Ancak çalışmamızda materyal yetersizliği nedeniyle sitokin düzeyinde egzersiz eğitimlerinin etkisi incelenememiştir. Bu nedenle eğitimlerin direkt anti-enflamatuar etki oluşturduğuna dair net bir yorum yapılamamaktadır. İleri araştırmalarda tek başına TBVE uygulmasının, karaciğer değişkenleri üzerinde etkisini inceleyen, fizyolojik mekanizmaları sitokin düzeyinde sorgulayan çalışmaların gerekli olduğu ortaya çıkmaktadır.

Aerobik egzersiz eğitimlerinin, kilo kaybı ile intrahepatik yağ içeriğini azalttığı gösterilmiş olmasına rağmen, çalışmamızda AE+tTBVE grubunda vücut ağırlığında %3,8 oranında gerçekleşen kilo kaybının, CAP değerinde iyileşme sağlaması için yeterli olmadığı görülmüştür. Çalışmada uyguladığımız aerobik eğitim programı, güncel egzersiz önerileri ile benzer olmasına rağmen, çalışmamızın sonuçları iyileşme yüzdesi bakımından, literatürde yer alan araştırmalarla paralellik göstermemektedir. Elde edilen sonuçlarla AE+tTBVE programının, intrahepatik yağ içeriğinin değişmeden korunmasında efektif olduğunu söyleyebiliriz. Ancak bu sonuçları çalışmamızın eğitim ve takip süreci ile yorumladığımızda, AE+aTBVE grubunda, aerobik egzersizlerin intrahepatik yağlanmadaki kümülatif etkisini, vibrasyon eğitimi hızlandırmış olabilir. Bu nedenle AE+tTBVE grubunda daha uzun dönem eğitim ve takiplerin yapılması ile farklı sonuçlar gözlenebileceği gibi, bu konudaki ileri araştırmaların gerekliliği de öngörülmüştür.

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı'nda birinci darbeyi oluşturan insülin direnci, hepatositlerde trigliserid birikminden sorumlu esas faktördür (6). Sedanter bireylerde, farklı egzersiz eğitimleri ile periferik dokular tarafından tüketilen glikoz miktarında artış sağlandığı, bu sayede insülin direncinin azaltılabildiği daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir (13, 113, 174). NAYKH'ında hem aerobik (147) hem de kuvvetlendirme eğitimlerinin (20) 8 hafta sürdüğü çalışmalarda, insülin direnci üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde çalışma içeriğinde kombine eğitime dahil ettiğimiz TBVE'nin, glikoz metabolizmasını iyileştireceği, periferik kanda sirküle olan kan şekerini azaltacağı, yağlanma fizyolojisinde başlangıç etmeni olarak belirtilen insülin direnci üzerinde etkin olacağı görüşü ile tedavide yer alması gerektiği bildirilmiştir (114). TBVE'nin insülin direnci üzerinde temel

mekanizmasını moleküler düzeyde inceleyen araştırmalarda ise 12 haftalık eğitim ile oksidatif stresi baskıladığı (173), 8 haftalık eğitim ile GLUT4 ekspresyonunu arttıran sinyalizasyon yolağını aktive ederek (174) etkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışma bulgularımıza göre AE+aTBVE grubunda insülin direncinde belirgin iyileşme olurken ( $p<0,05$ ), AE+tTBVE grubunda insülin direnci üzerinde herhangi bir etki olmamıştır ( $p>0,05$ ). İnsülin direnci karaciğer yağlanmasında, ilk vurudan sorumlu etmendir. Bu nedenle insülin direncinde gözlenen çok az düzeydeki iyileşmelerin bile intrahepatik yağlanma regresyonunda etkili olduğu rapor edilmiştir (7). İntrahepatik yağ içeriği bakımından aktif vibrasyon eklenen çalışma grubumuzda iyileşmenin daha iyi olmasının başlıca nedenlerinden biriside, insülin direncinde gözlenen azalmadır. Aerobik eğitimin etkisini gösteren literatürün aksine çalışmamızda AE+tTBVE grubunda insülin direnci değerlerinde hafif düzeyde olsa bir yükselme gözlenmesi, intrahepatik yağ içeriğinde azalma olmamasını açıklamak için önemli bir sonuç çıktısıdır. Bu sonuçlar ile NAYKH, Metabolik Sendrom ve Tip 2 diyabet başta olmak üzere, metabolik hastalıklarda etken risk faktörü olan insülin direnci ile baş etmede, TBVE'nin egzersiz eğitim programlarına eklenmesiyle daha kısa sürede, etkili sonuçlar alınacağını düşünmekteyiz. Sonuç olarak TBVE'nin gerek insülin direnci, gerekse hemodinamik yanıtlarda oluşturduğu pozitif etkilerle, arterial stres üzerinde negatif etki yaratan konvansiyonel kuvvetlendirme egzersizleri yerine kombine eğitimlerde tercih edilebilir olduğunu bir kez daha söyleyebiliriz.

Açlık insülin, glukoz ve glikolize hemoglobin (HbA1c), NAYKH taramasında kullanılan başlıca glisemik profil bileşenleridir. Çalışma çıktılarına göre, her iki grupta da açlık insülin ve HbA1c düzeylerinde anlamlı iyileşme gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ). Çalışmamızla benzer sonuçlar NAYKH tanılı bireylerde kuvvetlendirme eğitimlerinin uygulandığı araştırmada Halssworth et al tarafından (20), aerobik eğitim etkinliğinin incelendiği çalışmada van der Heijden et al tarafından (172) bildirilmiştir. Bacchi et al aerobik ve kuvvetlendirme eğitimlerinin etkinliğini inceledikleri çalışmasında, gruplar arası farklılık olmaksızın HbA1c değerlerinde iyileşme olmadığını göstermişlerdir (22). Bu çalışmaların aksine Katsagoni et al tarafından düzenlenen NAYKH'nda egzersizin etkileri ile ilgili meta-analiz sonuçlarında, egzersizin tek başına HbA1c'yi iyileştirdiği sonucuna

varılmıştır (23). Aerobik eğitim ve vibrasyon eğitiminin, tip 2 diyabetli olgularda glisemik kontrol üzerine etkilerinin incelendiği 8 haftalık eğitim programları sonrasında, eğitim gruplarının her ikisinde de, açlık kan glukoz konsantrasyonunda iyileşme sağlandığı, açlık insülin ve HbA1c konsantrasyonu üzerinde anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiştir (175). Benzer şekilde NAYKH tanılı bireylerde 12 hafta süren tek başına vibrasyon uygulamasının yapıldığı araştırma sonuçlarında HbA1c düzeyinin normal değerine ulaşamadığı bildirilmiştir (35). Glisemik kontrol belirteçleri üzerinde farklı egzersiz uygulamaları ile farklı sonuçlar elde edildiği gözlenmektedir. Çalışmamızda aerobik eğitime eklenen aktif ve taklit vibrasyonun benzer etki göstermesi nedeniyle, glisemik kontrol belirteçleri üzerinde vibrasyonun ek fayda sağlamadığını söyleyebiliriz.

Karaciğer enzim değerlerinin biyokimyasal analizde yüksek gözlenmesi, hastaları ileri tetkike yönlendiren başlıca nedendir. Enzim değerlerinin, yağlanma ve hastalık progresyonu ile her zaman paralellik göstermesede bireysel takipte sorgulanması gerektiği bildirilmiştir (19, 43). Standart bakımla karşılaştırıldığında egzersizle, serum alanine aminotransferaz (ALT) ve aspartate aminotransferaz (AST) düzeylerinde iyileşme olduğu, kilo kaybından bağımsız bir şekilde, karaciğer yağlanmasında anlamlı azalmanın olduğu belirtilmiştir (23). Aerobik ve kuvvetlendirme eğitimlerinin, karaciğer enzimleri üzerinde benzer etki oluşturdukları Orci et al tarafından düzenlenen derlemede bildirilmiştir (149). Çalışmamızda egzersiz eğitimleri sonrasında her iki grupta da karaciğer enzim göstergelerinde belirgin iyileşme olmuştur ( $p < 0,05$ ). Katılımcıların başlangıçta ve tedavi sonrasında plazma AST (10-37) değerleri ve AST/ALT ( $< 1$ ) oranları ortalamaları ideal değer aralığındadır. Eğitimler öncesinde plazma ALT (10-40) değerinin her iki grupta da norm değerinin üzerinde olduğu görülsede, eğitimler sonrasında her iki grupta da ideal aralığa inecek şekilde iyileşme gözlenmiştir. Çalışma bulgularımıza göre AE+aTBVE grubuna göre AE+tTBVE grubunda, AST enzim değerlerinde daha iyi iyileşme gözlenmiştir. Eğitimler sonrasında diğer aminotransferaz düzeylerinde (GGT, ALP) değişim gözlenmemiştir. Slentz et al tarafından 16 hafta devam eden aerobik, kuvvetlendirme ve bunların kombinasyonu ile oluşturulmuş egzersiz programları sonrasında karaciğer enzimleri açısından, AST'de değişim görülmediği ancak ALT değerinde aerobik ve kombine eğitim programının etkili olduğu

bildirilmiştir. Ancak tek başına kuvvetlendirme eğitimlerinin etkisinin olmadığı rapor edilmiştir (176). Bacchi et al ise sedanter NAYKH tanılı bireylerde 4 ay devam eden aerobik ve kuvvetlendirme eğitimlerinin etkilerini inceledikleri çalışmada, her iki egzersiz grubunda, serum transaminaz düzeylerinde (AST, ALT, GGT) anlamlı bir değişim olmadığını bildirmişlerdir. Yazarlar tarafından katılımcıların başlangıç transaminaz değerlerinin norm sınırında ya da sınırda yüksek olmasının buna neden olabileceği yorumu yapılmıştır (22). NAYKH'nda sınırlı sayıda çalışmaya konu olan vibrasyon eğitimi ile ilgili yapılan çalışmada ise 12 haftalık tek başına vibrasyon eğitimi sonrasında AST'de değişim olmazsınız, ALT ve GGT değerlerinde iyileşme olduğu gözlenmiştir. Güncel araştırmalarda karaciğer enzimlerinden ALT'nin karaciğerdeki değişimleri göstermede, diğer aminotransferazlara göre, daha sık kullanılması gereken bir biyobelirteç olduğuna bildirilmiştir (177). Literatürde bizim çalışmamızda olduğu gibi egzersiz eğitimleri ile en iyi değişim karaciğer enzimlerinden ALT'de görülmüştür. Eğitimler sonrasında ALT değerlerinde gruplar arası farklılık görülmemesi nedeniyle, NAYKH tanılı bireylerde serum karaciğer enzimleri açısından, vibrasyon eğitimi ile aerobik egzersize eklenecek pozitif etki oluşturulamamıştır. AE+tTBVE grubunda gözlemlediğimiz plazma AST değerindeki değişimi ise, hastalık şiddeti ile enzim düzeylerinin paralel seyir göstermemesi ve literatürün bu konuda net olmayışı dışında başka bir nedenle açıklayamamaktayız.

Aerobik egzersizin koroner arter hastalıklarını önleme ve kardiyovasküler sağlığı geliştirmesindeki faydaları ile lipid düşürücü ajanlar yerine NAYKH tedavisinde kullanılması gerektiği güncel çalışma çıktılarında Wang et al tarafından bildirilmiştir (178). Kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili mortalite açısından risk faktörü olan dislipidemi ile baş etmede, aerobik egzersizlerin kardiyak rehabilitasyon programında yer alması gerektiği Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2015 yılında yayınladığı rehberde rapor edilmiştir (179). Literatürde aynı zamanda TBVE'nin de lipid profili ilişkili kardiyovasküler risk faktörlerini iyileştirmede etkili olduğu bildirilmiştir (180). Ancak literatürün aksine iş yükü düzeyinde yapılandırdığımız egzersiz eğitimlerinin lipid profili üzerinde etkili olmadığı görüldü ( $p < 0,05$ ). Benzer sonuçlar 16 hafta süren aerobik egzersiz eğitimi sonrasında Sullivan et al tarafından bildirilmiştir (181). Bunun aksine çalışmalarda egzersiz ile serum trigiliserit düzeyinde düşüş, serbest yağ asidi dağılımında azalma olduğu, yağların mitokondrial

oksidasyonunda artış, anabolik yağ yıkımında azalma, karaciğer yağ depolarının redüksiyonu gibi birçok metabolik adaptasyonunun uyarıldığı bildirilmiştir (23, 89). Ancak NAYKH'ında lipid profili değişkeni üzerinde daha etkili olan grişimlerin, diyet ya da statin grubu ilaçların, egzersiz ile kombine uygulandığı araştırmalar olduğu görülmüştür (23, 37, 103). Uyguladığımız programlara diyet desteğinin eklenmesi ile NAYKH tanılı bireylerde lipid profili değişkenlerinde daha iyi sonuçlar alınabileceği gibi, daha uzun süreçli eğitimler ile plazma değerlerinde daha iyi iyileşmeler kaydedilebilir.

Oksidatif stres NAYKH'nın gelişimi ve progresyonunda yer alan başlıca faktörlerdendir (21). Bilirubin ise oksidatif stres ile ilişkili olarak hastalık patogenezinde rol oynayan, karaciğerde yer alan, endojen bir antioksidandır. NAYKH'ında serum bilirubin değerlerinde düşme gözleendiği, hastalık şiddetini göstermede inflamasyon ve fibrozis belirteci olarak kullanılabilceği bildirilmiştir (182). Çalışmamızda AE+aTBVE grubunda serum bilirubin düzeylerinde ideal sınır değerleri arasında olmak üzere, anlamlı düzeyde artış gözleendi bu karşı, AE+tTBVE grubunda eğitimler sonrasında bilirubin değerlerinde iyileşme olmamıştır ( $p<0,05$ ). Bilirubin değerlerinde gözlenen iyileşmeyi, TBVE'nin aerobik egzersizin metabolik hastalıklarda oluşturduğu immün modülatör etkisini (15) antioksidanlar üzerinden arttırdığı bu sayede intrahepatik yağ içeriğinin azalmasını stimüle ederek sağladığını söyleyebiliriz. Buna ek olarak AE+aTBVE grubunda fibrozis düzeyinde gözlenen belirgin iyileşme bu mekanizma ile açıklanabilir.

Çalışmamızda sistemik ve hepatik inflamatuvar aktivite göstergesi ve akut faz proteini olan ferritin düzeyi, karaciğer fonksiyonu göstergesi olarak plazmada değerlendirilen albümin ve total protein seviyeleri eğitim öncesinde farklılık göstermediği gibi eğitim sonrasında da değişmemiştir.

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı'nın multifaktöriyel patogenezi göz önünde bulundurularak, yapılan değerlendirmelerde nonspesifik semptomlara yer verilmesi gerektiği bildirilmiştir (183). NAYKH semptomlarla belirti vermese de, hastalarda belirgin bazı şikayetlerin olabileceğine değinilmiştir (4, 5, 11). Ancak literatürde NAYKH'ında semptom sorgulamasına yönelik spesifik çalışmaların olmadığı, semptom sorgulamasına yer veren anket çalışmalarının çok daha yeni araştırmalar olduğu gözlenmiştir. Younossi et al tarafından geliştirilen "Hastalık

Spesifik Sağlıkla İlişkili Yaşam Kalitesi Anketi-NAYKH Versiyonu” içerisinde, abdominal ve sistemik semptomlar, emosyonel durum, yorgunluk, aktivite başlıklarında, 36 soru ile bireylerin subjektif değerlendirmesine yer verildiği görülmüştür (183). Çalışmamızda Görsel Analog Skalası (GAS) ölçeğini kullanarak değerlendirdiğimiz semptomlardan, hastaların en belirgin şikayetlerinin halsizlik olduğu, sırasıyla bunu iyi hissetmeme, dolgunluk, ağrı ve huzursuzluk şikayetlerinin takip ettiği gözlenmiştir. Egzersiz programları öncesinde her iki grupta da neredeyse yok denecek kadar olan ağrı, dolgunluk ve huzursuzluk semptomlarında eğitimler sonrasında değişiklik olmazken, halsizlik ve kendini iyi hissetmeme şikayetlerinde anlamlı iyileşmelerin olduğu görülmüştür ( $p<0,05$ ). Aerobik egzersiz ile yorgunluk ilişkili inflamatuvar belirteçlerde anlamlı iyileşmelerin sağlandığı ve yorgunluk semptomlarının azaltıldığı Abd El-Kader et al tarafından rapor edilmiştir (184). Çalışma sonuçlarımız, egzersiz eğitimlerinin hastalık ilişkili semptomları iyileştirmede etkili bir ajan olarak kullanılabilceğini göstermektedir. Bu nedenle çalışma verilerimiz, NAYKH’nda subjektif değerlendirme alt başlığında hastaların semptomlarının sorgulanması gerekliliğine önem arz eder niteliktedir. Aynı zamanda egzersiz eğitimlerimiz sürecinde hastalarda yorgunluk, halsizlik, gündüz uyku hali gibi belirtilerin fazla olduğu gözlemlendi. Bu semptomların NAYKH tanılı bireylerin fiziksel aktivite programlarına katılmalarını zorlaştırdığını düşünmekteyiz.

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ile ilgili literatürde egzersiz uygulamaları konusunda henüz bir netlik yoktur ve intrahepatik yağlanmayı iyileştirmede etkili ideal egzersiz programına yönelik arayışlar devam etmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre TBVE kombine egzersiz programları için alternatif bir egzersiz eğitimi olarak görülmektedir.

İleri araştırmalarda, çalışma tasarımında değişikliğe gidilerek TBVE’nin aynı ya da farklı frekans ve amplitüde, tek başına NAYKH’ı yönetimindeki etkinliği sorgulanabilir. Eğitim protokolü sıralamasında da değişikliğe gidilerek, vibrasyon eğitimi aerobik eğitimden önce uygulanabilir. Eğitim sürecinin uzatılması ile plazma lipid profili ve glisemik serum belirteçlerinde egzersiz etkinliğinin incelendiği ileri araştırmaların yapılması gerektiği düşünülmektedir.

NAYKH tanımlı bireylerin steatoz ve fibrozis düzeyi yönünden daha spesifik olduğu araştırma popülasyonları ile egzersizin oluşturacağı değişimler yönünden daha etkili sonuçların alınacağını düşünmekteyiz. Karaciğerde yağlanmanın gelişimi ve ilerlemesinde rol aldığı belirtilen proinflamatuar sitokinlere karşı, egzersiz eğitimlerinin oluşturduğu antiinflamatuar etkiyi, inflammatuar belirteçlerle gösterememiz çalışmamızın limitasyonlarından biridir. Çalışma örneklemimizin başlangıç özelliklerinin benzerlikleri araştırmamızın diğer güçlü yönlerinden birisidir. Egzersiz eğitimlerinin karaciğer yağ içeriğinde yarattığı değişikliği Fibroscan kullanarak sayısal verilerle göstermemiz, aynı zamanda plazma belirteçlerinin biyokimyasal analizlerle takibini yapmamız çalışmamızın güçlü yönleridir.



## 8. SONUÇ

Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler doğrultusunda, sonuçlarımız aşağıda özetlenmiştir.

-Aerobik eğitime aktif TBVE ekleyerek oluşturduğumuz yeni egzersiz eğitim programının, hastalık patogenezinde rol alarak intrahepatik yağlanmaya neden olan insülin direnci ve oksidatif stres ilişkili bilirubin üzerinde etkili olduğu görüldü.

-Egzersiz gruplarında karaciğer yağ içeriğinde gözlenen iyileşme farklılığı, vücut yağ yüzdesindeki değişim ve kilo kaybından bağımsız bir şekilde gerçekleşti.

-Aktif vibrasyon tedavisi alan aerobik eğitim grubunda karaciğer hasarının azaldığı gözlemlendi.

-Hemodinamik yanıtlar açısından aktif vibrasyon tedavisi alan aerobik eğitim grubu, daha iyi iyileşme gösterdi.

-Aerobik eğitime aktif ya da taklit vibrasyon eklenmesi ile 24 seans uyguladığımız egzersiz eğitimleri, NAYKH'ı tanımlı bireylerde antropometri, vücut yağ oranı, kas kuvveti, fiziksel aktivite düzeyi, kardiyovasküler uygunluk, fiziksel performans, hemodinamik yanıtlar ve karaciğer enzimleri gibi birçok değişken yönünden olumlu sonuçlar sağladı.

-Lipid profili ve glisemik serum belirteçleri üzerinde eğitim programlarımızın etkin olmadığı görüldü.

-Egzersiz uygulamaları sonrasında NYKH tanımlı bireylerin halsizlik ve iyi hissetmeme gibi subjektif semptomlarında iyileşme sağlandı.

-Değerlendirme çıktılarımız doğrultusunda, egzersiz eğitimleri ile tüm hastalarda fiziksel aktivite düzeyi arttı.

- Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı'nda TBVE'nin insülin direnci ve hemodinamik yanıtlarda oluşturduğu pozitif etkiler göz önüne alınarak, kombine eğitim programlarında yer alması gerektiği sonucuna varıldı.

## 9. KAYNAKÇA

1. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS medicine*. 2014;11(7):e1001680.
2. Benedict M, Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World journal of hepatology*. 2017;9(16):715.
3. Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH, Kowdley K, Charlton M, Tetri B, et al. Controversies in the diagnosis and management of NAFLD and NASH. *Gastroenterology & hepatology*. 2014;10(4):219.
4. Sonsuz A, Baysal B. Karaciğer Yağlanması ve Nonalkolik Steatohepatit. *Güncel Gastroenteroloji*. 2011;15(2):98-106.
5. Çolak Y, Tuncer İ. Nonalkolik karaciğer yağlanması ve steatohepatit. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*. 2010;73(3).
6. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism*. 2016;65(8):1038-48.
7. Liu Q, Bengmark S, Qu S. The role of hepatic fat accumulation in pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Lipids in health and disease*. 2010;9(1):42.
8. Pedersen BK, Fischer CP. Beneficial health effects of exercise—the role of IL-6 as a myokine. *Trends in pharmacological sciences*. 2007;28(4):152-6.
9. Byrne CD, Targher G. NAFLD: a multisystem disease. *Journal of hepatology*. 2015;62(1):S47-S64.
10. Nobili V, Svegliati-Baroni G, Alisi A, Miele L, Valenti L, Vajro P. A 360-degree overview of paediatric NAFLD: recent insights. *Journal of hepatology*. 2013;58(6):1218-29.
11. Başaranoğlu M, Örmeci N. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnosis, pathogenesis, and management. *Turk J Gastroenterol*. 2014;25:127-32.
12. Dyson J, Anstee Q, McPherson S. Republished: Non-alcoholic fatty liver disease: a practical approach to treatment. *Postgraduate medical journal*. 2015;91(1072):92-101.

13. Prior SJ, Blumenthal JB, Katzel LI, Goldberg AP, Ryan AS. Increased skeletal muscle capillarization after aerobic exercise training and weight loss improves insulin sensitivity in adults with IGT. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1469-75.
14. Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, Escheik C, Biredinc A, Stepanova M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2012;36(8):772-81.
15. Lancaster GI, Febbraio MA. The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends in immunology*. 2014;35(6):262-9.
16. Pinto CGdS, Marega M, Carvalho JAMd, Carmona FG, Lopes CEF, Ceschini FL, et al. Physical activity as a protective factor for development of non-alcoholic fatty liver in men. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015;13(1):34-40.
17. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine organ: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiological reviews*. 2008;88(4):1379-406.
18. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(8):457.
19. Liver EAftSot, Diabetes EAftSo. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity facts*. 2016;9(2):65-90.
20. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*. 2011;gut. 2011.242073.
21. Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinics in liver disease*. 2017.
22. Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, et al. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). *Hepatology*. 2013;58(4):1287-95.
23. Katsagoni CN, Georgoulis M, Papatheodoridis GV, Panagiotakos DB, Kontogianni MD. Effects of lifestyle interventions on clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Metabolism*. 2017;68:119-32.

24. Zhang J, Zhang H, Kan L, Zhang C, Wang P. The effect of whole body vibration therapy on the physical function of people with type II diabetes mellitus: a systematic review. *Journal of physical therapy science*. 2016;28(9):2675-80.
25. Lisboa QC, Costa S, Ferolla M, Couto CA. Current management of non-alcoholic fatty liver disease. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2016;62(9):872-8.
26. Cristi C, Collado PS, Márquez S, Garatachea N, Cuevas MJ. Whole-body vibration training increases physical fitness measures without alteration of inflammatory markers in older adults. *European journal of sport science*. 2014;14(6):611-9.
27. Gerhardt F, Dumitrescu D, Gärtner C, Beccard R, Viethen T, Kramer T, et al. Oscillatory whole-body vibration improves exercise capacity and physical performance in pulmonary arterial hypertension: a randomised clinical study. *Heart*. 2017;103(8):592-8.
28. Park S-Y, Son W-M, Kwon O-S. Effects of whole body vibration training on body composition, skeletal muscle strength, and cardiovascular health. *Journal of exercise rehabilitation*. 2015;11(6):289.
29. Cardinale M, Lim J. Electromyography activity of vastus lateralis muscle during whole-body vibrations of different frequencies. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2003;17(3):621-4.
30. Figueroa A, Jaime SJ, Alvarez-Alvarado S. Whole-body vibration as a potential countermeasure for dynapenia and arterial stiffness. *Integrative Medicine Research*. 2016;5(3):204-11.
31. Sá-Caputo DdC, Ronikeili-Costa P, Carvalho-Lima RP, Bernardo LC, Bravo-Monteiro MO, Costa R, et al. Whole body vibration exercises and the improvement of the flexibility in patient with metabolic syndrome. *Rehabilitation research and practice*. 2014;2014.
32. Di Loreto C, Ranchelli A, Lucidi P, Murdolo G, Parlanti N, De Cicco A, et al. Effects of whole-body vibration exercise on the endocrine system of healthy men. *Journal of endocrinological investigation*. 2004:323-7.

33. Elmantaser M, McMillan M, Smith K, Khanna S, Chantler D, Panarelli M, et al. A comparison of the effect of two types of vibration exercise on the endocrine and musculoskeletal system. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2012;12(3):144-54.
34. Breton É, Beloin F, Fortin C, Martin A, Ouellet M-È, Payette H, et al. Gender-specific associations between functional autonomy and physical capacities in independent older adults: results from the NuAge study. *Archives of gerontology and geriatrics.* 2014;58(1):56-62.
35. Oh S, Shida T, Sawai A, Maruyama T, Eguchi K, Isobe T, et al. Acceleration training for managing nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Therapeutics and clinical risk management.* 2014;10:925.
36. Figueroa A, Kalfon R, Madzima TA, Wong A. Whole-body vibration exercise training reduces arterial stiffness in postmenopausal women with prehypertension and hypertension. *Menopause.* 2014;21(2):131-6.
37. Ratziu V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *Journal of hepatology.* 2015;62(1):S65-S75.
38. Hallsworth K, Thoma C, Hollingsworth KG, Cassidy S, Anstee QM, Day CP, et al. Modified high-intensity interval training reduces liver fat and improves cardiac function in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Clinical Science.* 2015;129(12):1097-105.
39. Keating SE, George J, Johnson NA. The benefits of exercise for patients with non-alcoholic fatty liver disease. Taylor & Francis; 2015.
40. Duman DG, Tözün N. Nonalkolik Yağlı Karaciğer: Karaciğerin Sık Görülen Hastalığı. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi.* 2007;8(1):9-13.
41. Wilkins T, Tadmok A, Hepburn I, Schade RR. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnosis and management. *Liver.* 2013;100(2):13-7.
42. Akif A. Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığında Güncel Medikal Tedavi. *Kocatepe Tıp Dergisi.* 2015;16(1).
43. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55(6):2005-23.

44. Sberna A, Bouillet B, Rouland A, Brindisi M, Nguyen A, Mouillot T, et al. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO) clinical practice recommendations for the management of non-alcoholic fatty liver disease: evaluation of their application in people with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2018;35(3):368-75.
45. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
46. Loomba R, Sanyal AJ. The global NAFLD epidemic. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2013;10(11):686-90.
47. Lonardo A, Bellentani S, Argo CK, Ballestri S, Byrne CD, Caldwell SH, et al. Epidemiological modifiers of non-alcoholic fatty liver disease: focus on high-risk groups. *Digestive and Liver Disease*. 2015;47(12):997-1006.
48. Dharmalingam M, Yamasandhi PG. Nonalcoholic fatty liver disease and Type 2 diabetes mellitus. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2018;22(3):421.
49. Gören B, Fen T. Non-alcoholic fatty liver disease. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*. 2005;25(6):841.
50. Araújo AR, Rosso N, Bedogni G, Tiribelli C, Bellentani S. Global epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: What we need in the future. *Liver International*. 2018;38:47-51.
51. Andronescu CI, Purcarea MR, Babes PA. Nonalcoholic fatty liver disease: epidemiology, pathogenesis and therapeutic implications. *Journal of medicine and life*. 2018;11(1):20.
52. Demir ME, Aydoğan T, Pamukcu M, Ulaş T, Eren MA. Ultrasound evaluation of metabolic syndrome patients with hepatosteatosis. *Journal of clinical and Experimental Investigations*. 2013;4(2):153-8.
53. Özkan S. Incidence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Yeditepe Medical Journal*. 2016.
54. Okur G, Karacaer Z. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in healthy young persons. *Northern clinics of Istanbul*. 2016;3(2):111.

55. Vernon G, Baranova A, Younossi Z. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;34(3):274-85.
56. Cordero P, Li J, Oben JA. Obesity and NAFLD. *Obesity: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. 2017:1-16.
57. Beslenme HÜSBF, Bölümü D. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması 2010. Ankara, Sağlık Bakanlığı Yayınları. 2010:445-95.
58. Di Cesare M, Bentham J, Stevens GA, Bjertness E, Bjertness MB, Ekelund U, et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. 2016.
59. Giorgio V, Prono F, Graziano F, Nobili V. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC pediatrics*. 2013;13(1):40.
60. Hashimoto E, Tokushige K. Prevalence, gender, ethnic variations, and prognosis of NASH. *Journal of gastroenterology*. 2011;46(1):63-9.
61. Massart J, Begriche K, Moreau C, Fromenty B. Role of nonalcoholic fatty liver disease as risk factor for drug-induced hepatotoxicity. *Journal of clinical and translational research*. 2017;3(Suppl 1):212.
62. Corey KE, Cohen DE. Lipid and lipoprotein metabolism in liver disease. 2015.
63. Stättermayer AF, Traussnigg S, Dienes H-P, Aigner E, Stauber R, Lackner K, et al. Hepatic steatosis in Wilson disease—Role of copper and PNPLA3 mutations. *Journal of hepatology*. 2015;63(1):156-63.
64. Reilly NR, Lebwohl B, Hultcrantz R, Green PH, Ludvigsson JF. Increased risk of non-alcoholic fatty liver disease after diagnosis of celiac disease. *Journal of hepatology*. 2015;62(6):1405-11.
65. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics*. 2008;40(12):1461.

66. Koo BK, Joo SK, Kim D, Bae JM, Park JH, Kim JH, et al. Additive effects of PNPLA3 and TM6SF2 on the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2018;33(6):1277-85.
67. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2013;10(6):330.
68. Güldal Altunoğlu E. İnsülin Direnci. *Istanbul Medical Journal*. 2012;13(3).
69. Eckardt K, Görgens SW, Raschke S, Eckel J. Myokines in insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2014;57(6):1087-99.
70. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology*. 2010;52(2):774-88.
71. Hyder MA, Hasan M, Mohieldein AH. Comparative levels of ALT, AST, ALP and GGT in liver associated diseases. *European Journal of Experimental Biology*. 2013;3(2):280-4.
72. Alkhoury N, McCullough AJ. Noninvasive diagnosis of NASH and liver fibrosis within the spectrum of NAFLD. *Gastroenterology & hepatology*. 2012;8(10):661.
73. Khan H, Sobki S, Khan S. Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA 1c predicts dyslipidaemia. *Clinical and experimental medicine*. 2007;7(1):24-9.
74. Bohte AE, van Werven JR, Bipat S, Stoker J. The diagnostic accuracy of US, CT, MRI and 1H-MRS for the evaluation of hepatic steatosis compared with liver biopsy: a meta-analysis. *European radiology*. 2011;21(1):87-97.
75. Karcaaltincaba M, Akhan O. Imaging of hepatic steatosis and fatty sparing: a review. *Clinical Imaging*. 2007;31(4):297.
76. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology*. 2016;63(6):1817-27.
77. Ottenbacher KJ, Branch LG, Ray L, Gonzales VA, Peek MK, Hinman MR. The reliability of upper-and lower-extremity strength testing in a community survey



- of older adults. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2002;83(10):1423-7.
78. Dincses E, Yilmaz Y. Diagnostic usefulness of FibroMeter VCTE for hepatic fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. European journal of gastroenterology & hepatology. 2015;27(10):1149-53.
79. Sasso M, Beaugrand M, De Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. Ultrasound in medicine and Biology. 2010;36(11):1825-35.
80. Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, Hallinan E, Brandman D, Kowdley K, et al. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2018;67(1):134-44.
81. Zhu J-Z, Hollis-Hansen K, Wan X-Y, Fei S-J, Pang X-L, Meng F-D, et al. Clinical guidelines of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. World journal of gastroenterology. 2016;22(36):8226.
82. Hannah WN, Harrison SA. Effect of weight loss, diet, exercise, and bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease. Clinics in liver disease. 2016;20(2):339-50.
83. Avery L, Exley C, McPherson S, Trenell MI, Anstee QM, Hallsworth K. Lifestyle Behavior Change in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Qualitative Study of Clinical Practice. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2017;15(12):1968-71.
84. Healy GN, Wijndaele K, Dunstan DW, Shaw JE, Salmon J, Zimmet PZ, et al. Objectively measured sedentary time, physical activity, and metabolic risk. Diabetes care. 2008;31(2):369-71.
85. Pedersen BK. Exercise-induced myokines and their role in chronic diseases. Brain, behavior, and immunity. 2011;25(5):811-6.
86. Durrer-schutz D, Pecelet V, Gojanovic B, Schutz Y. Whole-body vibration in obese women improves body composition and aerobic fitness and decreases cardio-metabolic risk factors. Obesity Reviews. 2015;16:95-6.

87. Malik VS, Willett WC, Hu FB. Global obesity: trends, risk factors and policy implications. *Nature Reviews Endocrinology*. 2013;9(1):13-27.
88. Pedersen BK. Muscle as a secretory organ. *Comprehensive Physiology*. 2013.
89. Stanford KI, Middelbeek RJ, Goodyear LJ. Exercise effects on white adipose tissue: being and metabolic adaptations. *Diabetes*. 2015;64(7):2361-8.
90. Organization WH. Global action plan on physical activity 2018–2030: more active people for a healthier world. 2018.
91. Haskell WL, Lee I-M, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*. 2007;116(9):1081.
92. Giudice J, Taylor JM. Muscle as a paracrine and endocrine organ. *Current opinion in pharmacology*. 2017;34:49-55.
93. Raschke S, Eckel J. Adipo-myokines: two sides of the same coin—mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators of inflammation*. 2013;2013.
94. Pedersen L, Hojman P. Muscle-to-organ cross talk mediated by myokines. *Adipocyte*. 2012;1(3):164-7.
95. Haugen F, Norheim F, Lian H, Wensaas AJ, Dueland S, Berg O, et al. IL-7 is expressed and secreted by human skeletal muscle cells. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2010;298(4):C807-C16.
96. Li A, Dubey S, Varney ML, Dave BJ, Singh RK. IL-8 directly enhanced endothelial cell survival, proliferation, and matrix metalloproteinases production and regulated angiogenesis. *The Journal of Immunology*. 2003;170(6):3369-76.
97. Yang H-T, Luo L-J, Chen W-J, Zhao L, Tang C-S, Qi Y-F, et al. IL-15 expression increased in response to treadmill running and inhibited endoplasmic reticulum stress in skeletal muscle in rats. *Endocrine*. 2015;48(1):152-63.
98. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012;481(7382):463.
99. Villarroya F. Irisin, turning up the heat. *Cell metabolism*. 2012;15(3):277-8.

100. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 $\alpha$ , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *The FEBS journal*. 2014;281(3):739-49.
101. Allen DL, Hittel DS, McPherron AC. Expression and function of myostatin in obesity, diabetes, and exercise adaptation. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(10):1828.
102. Fernandez-Gonzalo R, Lundberg TR, Tesch PA. Acute molecular responses in untrained and trained muscle subjected to aerobic and resistance exercise training versus resistance training alone. *Acta Physiologica*. 2013;209(4):283-94.
103. Glass O, Radia A, Kraus W, Abdelmalek M. Exercise Training as Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*. 2017;2(4):35.
104. Duan SS, Mattison L, Binkley T, editors. *Multibody Dynamics Model for Analysis of Human Body Response to Vibrations*. ASME 2012 International Mechanical Engineering Congress and Exposition; 2012: American Society of Mechanical Engineers.
105. Stania M, Juras G, Słomka K, Chmielewska D, Król P. The application of whole-body vibration in physiotherapy—A narrative review. *Acta Physiologica Hungarica*. 2016;103(2):133-45.
106. Gerodimos V, Zafeiridis A, Karatrantou K, Vasilopoulou T, Chanou K, Pispirikou E. The acute effects of different whole-body vibration amplitudes and frequencies on flexibility and vertical jumping performance. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2010;13(4):438-43.
107. Cardinale M, Leiper J, Erskine J, Milroy M, Bell S. The acute effects of different whole body vibration amplitudes on the endocrine system of young healthy men: a preliminary study. *Clinical physiology and functional imaging*. 2006;26(6):380-4.
108. Aaboe J, Henriksen M, Christensen R, Bliddal H, Lund H. Effect of whole body vibration exercise on muscle strength and proprioception in females with knee osteoarthritis. *The Knee*. 2009;16(4):256-61.
109. Ceccarelli G, Benedetti L, Galli D, Prè D, Silvani G, Crosetto N, et al. Low-amplitude high frequency vibration down-regulates myostatin and atrogin-1

expression, two components of the atrophy pathway in muscle cells. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2014;8(5):396-406.

110. Torvinen S, Kannus P, SievÄnen H, JaÈrvinen TA, Pasanen M, Kontulainen S, et al. Effect of a vibration exposure on muscular performance and body balance. Randomized cross-over study. *Clinical physiology and functional imaging*. 2002;22(2):145-52.

111. Verschueren SM, Roelants M, Delecluse C, Swinnen S, Vanderschueren D, Boonen S. Effect of 6-Month whole body vibration training on hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women: A randomized controlled pilot study. *Journal of bone and mineral research*. 2004;19(3):352-9.

112. B Catharine Craven MSc M. Whole-body vibration as potential intervention for people with low bone mineral density and osteoporosis: a review. *Journal of rehabilitation research and development*. 2009;46(4):529.

113. Rodriguez-Miguel P, Fernandez-Gonzalo R, Collado PS, Almar M, Martinez-Florez S, de Paz JA, et al. Whole-body vibration improves the anti-inflammatory status in elderly subjects through toll-like receptor 2 and 4 signaling pathways. *Mechanisms of ageing and development*. 2015;150:12-9.

114. Chanou K, Gerodimos V, Karatrantou K, Jamurtas A. Whole-body vibration and rehabilitation of chronic diseases: a review of the literature. *Journal of sports science & medicine*. 2012;11(2):187.

115. Shi KQ, Tang JZ, Zhu XL, Ying L, Li DW, Gao J, et al. Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: A meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29(6):1149-58.

116. Roulot D, Costes J-L, Buyck J-F, Warzocha U, Gambier N, Czernichow S, et al. Transient elastography as a screening tool for liver fibrosis and cirrhosis in a community-based population aged over 45 years. *Gut*. 2011;60(7):977-84.

117. Yoneda M, Fujita K, Inamori M, Nakajima A, Tamano M, Hiraishi H. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut*. 2007;56(9):1330-1.

118. Mikolasevic I, Orlic L, Franjic N, Hauser G, Stimac D, Milic S. Transient elastography (FibroScan®) with controlled attenuation parameter in the assessment

of liver steatosis and fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease-Where do we stand? *World journal of gastroenterology*. 2016;22(32):7236.

119. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *Jama*. 2003;289(19):2560-71.

120. Kanık EA, Taşdelen B, Erdoğan S. Klinik denemelerde randomizasyon. 2011.

121. Tudor-Locke C, Hatano Y, Pangrazi RP, Kang M. Revisiting "how many steps are enough?". *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2008;40(7):S537-S43.

122. Cayir Y, Aslan SM, Akturk Z. The effect of pedometer use on physical activity and body weight in obese women. *European journal of sport science*. 2015;15(4):351-6.

123. Tudor-Locke C, Bell RC, Myers AM, Harris SB, Ecclestone NA, Lauzon N, et al. Controlled outcome evaluation of the First Step Program: a daily physical activity intervention for individuals with type II diabetes. *International journal of obesity*. 2004;28(1):113-9.

124. Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, Saunders TJ, Carson V, Latimer-Cheung AE, et al. Sedentary behavior research network (SBRN)—terminology consensus project process and outcome. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2017;14(1):75.

125. van Poppel MN, Chinapaw MJ, Mokkink LB, Van Mechelen W, Terwee CB. Physical activity questionnaires for adults. *Sports medicine*. 2010;40(7):565-600.

126. Saglam M, Arikan H, Savci S, Inal-Ince D, Bosnak-Guclu M, Karabulut E, et al. International physical activity questionnaire: reliability and validity of the Turkish version. *Perceptual and motor skills*. 2010;111(1):278-84.

127. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam T, Stewart SM. Validity of the international physical activity questionnaire short form (IPAQ-SF): A systematic review. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2011;8(1):115.

128. Committee IR. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-short and long forms. <http://www.ipaq.ki.se/scoring.pdf>. 2005.

129. Abarca-Gómez L, Abdeen ZA, Hamid ZA, Abu-Rmeileh NM, Acosta-Cazares B, Acuin C, et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128· 9 million children, adolescents, and adults. *The Lancet*. 2017;390(10113):2627-42.
130. Organization WH. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008. 2011.
131. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofré J, Escalada J, Santos S, Millán D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *International journal of obesity*. 2012;36(2):286.
132. Baranauskas MN, Johnson KE, Juvancic-Heltzel JA, Kappler RM, Richardson L, Jamieson S, et al. Seven-site versus three-site method of body composition using BodyMetrix ultrasound compared to dual-energy X-ray absorptiometry. *Clinical physiology and functional imaging*. 2017;37(3):317-21.
133. Jackson AS, Pollock ML. Generalized equations for predicting body density of men. *British journal of nutrition*. 1978;40(3):497-504.
134. Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for predicting body density of women. *Medicine and science in sports and exercise*. 1980;12(3):175-81.
135. Grimaldi AS, Parker BA, Capizzi JA, Clarkson PM, Pescatello LS, White CM, et al. 25 (OH) vitamin D is associated with greater muscle strength in healthy men and women. *Medicine and science in sports and exercise*. 2013;45(1):157.
136. Barry E, Galvin R, Keogh C, Horgan F, Fahey T. Is the Timed Up and Go test a useful predictor of risk of falls in community dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC geriatrics*. 2014;14(1):14.
137. Okudan N. Göğüs Hastalıkları Kliniklerinde Uygulanan Egzersiz Testleri. 2012.
138. McWilliams JM, Hamilton R, Seaman K. The effects of facial expressions on cycling performance: An embodied cognition approach. *Journal of Exercise, Movement, and Sport (SCAPPS refereed abstracts repository)*. 2016;48(1).
139. Ceylan E. Kardiyopulmoner egzersiz testleri. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2014;5(3).

140. Bilo G, Sala O, Perego C, Faini A, Gao L, Głuszevska A, et al. Impact of cuff positioning on blood pressure measurement accuracy: may a specially designed cuff make a difference? *Hypertension Research*. 2017;40(6):573.
141. Cerşit S, Cerşit HP. Impact of cardiac rehabilitation on ventricular repolarization indexes in patients with rheumatid arthritis. *Journal of Electrocardiology*. 2018.
142. Medina-Mirapeix F, Bernabeu-Mora R, Llamazares-Herrán E, Sánchez-Martínez MP, García-Vidal JA, Escolar-Reina P. Interobserver reliability of peripheral muscle strength tests and short physical performance battery in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2016;97(11):2002-5.
143. Dite W, Temple VA. A clinical test of stepping and change of direction to identify multiple falling older adults. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2002;83(11):1566-71.
144. Muniyappa R, Lee S, Chen H, Quon MJ. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2008;294(1):E15-E26.
145. Rogan S, Hilfiker R, Herren K, Radlinger L, de Bruin ED. Effects of whole-body vibration on postural control in elderly: a systematic review and meta-analysis. *BMC geriatrics*. 2011;11(1):72.
146. Sayiner M, Koenig A, Henry L, Younossi ZM. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis in the United States and the rest of the world. *Clinics in liver disease*. 2016;20(2):205-14.
147. Shamsoddini A, Sobhani V, Chehreh MEG, Alavian SM, Zaree A. Effect of aerobic and resistance exercise training on liver enzymes and hepatic fat in Iranian men with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatitis monthly*. 2015;15(10).
148. Targher G, Byrne CD. Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(2):483-95.

149. Orci LA, Gariani K, Oldani G, Delaune V, Morel P, Toso C. Exercise-based interventions for nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis and meta-regression. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2016;14(10):1398-411.
150. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-78. e5.
151. Rezende RE, Duarte S, Stefano JT, Roschel H, Gualano B, de Sá P, et al. Randomized clinical trial: benefits of aerobic physical activity for 24 weeks in postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. *Menopause*. 2016;23(8):876-83.
152. Milanese C, Piscitelli F, Zenti MG, Moghetti P, Sandri M, Zancanaro C. Ten-week whole-body vibration training improves body composition and muscle strength in obese women. *International journal of medical sciences*. 2013;10(3):307.
153. American Diabetes A. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S38-S50.
154. Andersen P, Henriksson J. Capillary supply of the quadriceps femoris muscle of man: adaptive response to exercise. *The Journal of physiology*. 1977;270(3):677-90.
155. Jensen J, Rustad PI, Kolnes AJ, Lai Y-C. The role of skeletal muscle glycogen breakdown for regulation of insulin sensitivity by exercise. *Frontiers in physiology*. 2011;2:112.
156. Jorge MLMP, de Oliveira VN, Resende NM, Paraiso LF, Calixto A, Diniz ALD, et al. The effects of aerobic, resistance, and combined exercise on metabolic control, inflammatory markers, adipocytokines, and muscle insulin signaling in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2011;60(9):1244-52.
157. Chen H, Ma J, Lu B, Ma X-l. The effect of whole-body vibration training on lean mass: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine*. 2017;96(45).
158. Seo SW, Gottesman RF, Clark JM, Hernaez R, Chang Y, Kim C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with cognitive function in adults. *Neurology*. 2016;86(12):1136-42.



159. Lord SR, Castell S. Physical activity program for older persons: effect on balance, strength, neuromuscular control, and reaction time. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1994;75(6):648-52.
160. Lam FM, Lau RW, Chung RC, Pang MY. The effect of whole body vibration on balance, mobility and falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2012;72(3):206-13.
161. Sitjà-Rabert M, Martínez-Zapata MJ, Fort-Vanmeerhaeghe A, Rey-Abella F, Romero-Rodríguez D, Bonfill X. Whole body vibration for older persons: an open randomized, multicentre, parallel, clinical trial. *BMC geriatrics*. 2011;11(1):89.
162. Domanski JP, Park SJ, Harrison SA. Cardiovascular disease and nonalcoholic fatty liver disease: does histologic severity matter? *Journal of clinical gastroenterology*. 2012;46(5):427-30.
163. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Church TS. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Progress in cardiovascular diseases*. 2014;56(4):441-7.
164. Pugh CJ, Sprung V, Jones H, Richardson P, Shojaee-Moradie F, Umpleby AM, et al. Exercise-induced improvements in liver fat and endothelial function are not sustained 12 months following cessation of exercise supervision in nonalcoholic fatty liver disease. *International Journal of Obesity*. 2016;40(12):1927.
165. Figueroa A, Park SY, Seo DY, Sanchez-Gonzalez MA, Baek YH. Combined resistance and endurance exercise training improves arterial stiffness, blood pressure, and muscle strength in postmenopausal women. *Menopause*. 2011;18(9):980-4.
166. Zhang H-J, He J, Pan L-L, Ma Z-M, Han C-K, Chen C-S, et al. Effects of moderate and vigorous exercise on nonalcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *JAMA internal medicine*. 2016;176(8):1074-82.
167. Treeprasertsuk S, Leverage S, Adams LA, Lindor KD, St Sauver J, Angulo P. The Framingham risk score and heart disease in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver International*. 2012;32(6):945-50.
168. Mohammed E, Mawad A. Impact of Whole Body Vibration Versus Aerobic Exercise Training in Modulation of Inflammatory Markers in Elderly. *World J Med Sci*. 2015;12(2):148-55.

169. Gerber LH, Weinstein A, Pawloski L. Role of exercise in optimizing the functional status of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in liver disease*. 2014;18(1):113-27.
170. Davoodi M. The effect of eight weeks selected aerobic exercise on liver parenchyma and liver enzymes (AST, ALT) of fat liver patients. *Journal of Shahrekord Uuniversity of Medical Sciences*. 2012;14.
171. Chen S-M, Liu C-Y, Li S-R, Huang H-T, Tsai C-Y, Jou H-J. Effects of therapeutic lifestyle program on ultrasound-diagnosed nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2008;71(11):551-8.
172. van der Heijden GJ, Wang ZJ, Chu ZD, Sauer PJ, Haymond MW, Rodriguez LM, et al. A 12-week aerobic exercise program reduces hepatic fat accumulation and insulin resistance in obese, Hispanic adolescents. *Obesity*. 2010;18(2):384-90.
173. Huh JY, Mougios V, Skraparlis A, Kabasakalis A, Mantzoros CS. Irisin in response to acute and chronic whole-body vibration exercise in humans. *Metabolism*. 2014;63(7):918-21.
174. Guo R, Liong EC, So KF, Fung M-L, Tipoe GL. Beneficial mechanisms of aerobic exercise on hepatic lipid metabolism in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2015;14(2):139-44.
175. Behboudi L, Azarbayjani M-A, Aghaalinejad H, Salavati M. Effects of aerobic exercise and whole body vibration on glycaemia control in type 2 diabetic males. *Asian Journal of Sports Medicine*. 2011;2(2):83.
176. Slentz CA, Bateman LA, Willis LH, Shields AT, Tanner CJ, Piner LW, et al. Effects of aerobic vs. resistance training on visceral and liver fat stores, liver enzymes, and insulin resistance by HOMA in overweight adults from STRRIDE AT/RT. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2011;301(5):E1033.
177. Khosravi S, Alavian SM, Zare A, Daryani NE, Fereshtehnejad S-M, Daryani NE, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and correlation of serum alanin aminotransferase level with histopathologic findings. *Hepatitis monthly*. 2011;11(6):452.
178. Wang Y, Xu D. Effects of aerobic exercise on lipids and lipoproteins. *Lipids in health and disease*. 2017;16(1):132.

179. Priori SG, Blomström-Lundqvist C. 2015 European Society of Cardiology Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death summarized by co-chairs. *European heart journal*. 2015;36(41):2757-9.
180. del Pozo-Cruz B, Alfonso-Rosa RM, del Pozo-Cruz J, Sanudo B, Rogers ME. Effects of a 12-wk whole-body vibration based intervention to improve type 2 diabetes. *Maturitas*. 2014;77(1):52-8.
181. Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B, Patterson BW, Klein S. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2012;55(6):1738-45.
182. Salomone F, Li Volti G, Rosso C, Grosso G, Bugianesi E. Unconjugated bilirubin, a potent endogenous antioxidant, is decreased in patients with non-alcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28(7):1202-8.
183. Younossi ZM, Stepanova M, Henry L, Racila A, Lam B, Pham HT, et al. A disease-specific quality of life instrument for non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis: CLDQ-NAFLD. *Liver International*. 2017;37(8):1209-18.
184. Abd El-Kader SM, Al-Jiffri OH, Al-Shreef FM. Aerobic exercises alleviate symptoms of fatigue related to inflammatory cytokines in obese patients with type 2 diabetes. *African Health Sciences*. 2015;15(4):1142-8.

## 10. EKLER

### EK-10.1. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bu araştırma “**Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı’ Nda Egzersiz Uygulamalarının Karaciğer Yağlanması ve Fiziksel Uygunluk Üzerine Etkisi**” başlıklı olup fizyoterapist Tülay Çevik tarafından yapılacaktır. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Cevaplarınız bizim için değer taşımaktadır.

Araştırma kapsamında çalışmaya katılmaya karar veren sizlere, değerlendirme formları kullanılarak, cinsiyet, boy, kilo, vücut kütle indeksi, bel çevre ölçümü, göğüs çevre vücut yağ oranınız ve Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı’ndan ayırt edici ek hastalıklarınızla, hastalığınıza ait varsa şikayetlerinizin sorgulaması fizyoterapistiniz tarafından yapılacaktır. Hekiminiz tarafından başlangıç karaciğer yağlanma oranınızın belirlenecektir. Terapistiniz tarafından fiziksel performans düzeyiniz değerlendirilecektir.

Tedavi seanslarınız egzersiz programı şeklinde düzenlenmiş olup, başlangıç yeterlilik düzeyiniz belirlenerek yapılacaktır. Egzersiz programlarınız her seansta 55 dakika sürecek ve haftada üç seans şeklinde olacaktır. Eğitiminiz 24 seans (8-10 hafta) devam edecektir. Çalışma süresince sizlerden başka bir egzersiz programına ve çalışmayı etkileyecek herhangi bir diyet programına kesinlikle katılmamanız istenmektedir. Çalışma süresince şartları sağlayamayacağınız ya da eğitime sekizi hafta süresince devam edemeyeceğinizi düşünüyorsanız çalışmaya dahil olmadan bize bildirmeniz gerekmektedir. Tedaviniz bittikten sonra başlangıçta yapılan değerlendirmeler fizyoterapistiniz ve hekiminiz tarafından yenilenecektir.

Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Bu formlardan elde edilecek bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır. Araştırmada yapılan değerlendirmelerin sonuçları yalnızca araştırma kapsamındaki çalışmalarda kullanılacaktır. **Kişisel bilgileriniz herhangi bir amaçla, kurum yöneticileri veya üçüncü kişilerle kesinlikle paylaşılmayacaktır. Bu çalışma için gönüllü katılımcıdan, özel ya da devlete ait sağlık ödeneklerinden hiçbir şekilde ücret talep edilmeyecektir. Çalışmaya katılan gönüllülere herhangi bir ücret ödenmeyecektir.**

**Katılıminız için teşekkür ederiz.**

**Danışman Öğretim Üyesi:** Prof. Dr. Fatma Mutluay

**Sorumlu Araştırmacılar:** Uzm. Fzt. Tülay Çevik

### KATILIMCI BEYANI

“**NONALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI’ NDA EGZERSİZ UYGULAMALARININ KARACİĞER YAĞLANMASI VE FİZİKSEL UYGUNLUK ÜZERİNE ETKİSİ**” isimli çalışmada katılımcıya/gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama, adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu araştırmaya kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı /Soyadı /İmzası :


Açıklama Yapan Kişinin Adı /Soyadı /İmzası :

**EK-10.2. KATILIMCI-HASTA DEĞERLENDİRME FORMU**

NAYKH-HASTA DEĞERLENDİRME FORMU		Değerlendirme Tarihi: .../.../...			
Hasta Adı/Soyadı:	Cinsiyet:	Pedometre Değeri:			
Yaş:	Eğitim Durumu:	Tıbbi Öyküsü:			
Meslek:	Medeni Durum:	Geçirilen Cerrahiler:			
Çalışma Durumu:	Aile Öyküsü:				
Kullanılan İlaçlar:					
NAYKH Evre :	Alkol kullanımı:	Sigara:			
Tanı Zamanı:	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>	Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>			
Biyopsi:					
Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>	Evet ise günlük tüketim miktarı:	Evet ise günlük tüketim miktarı:			
Egzersiz Alışkanlığı:	Diyet Öyküsü:				
Şuanda Yapıyor mu? Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>	Şuanda Yapıyor mu? Evet <input type="checkbox"/> Hayır <input type="checkbox"/>				
Ek Hastalıklar:	Probleminiz varmı?	Tedavi alıyor musunuz?		Aktivitelerinizi kısıtlıyor mu?	
	Hayır-0 Evet -2	Hayır-0 Evet -2		Hayır-0 Evet -2	
Diyabet					
Ciddi insülin direnci					
Hipertansiyon					
Metabolik sendrom					
Kalp hastalığı					
Kanser					
Göğüs hastalığı					
Anemi veya başka kan hastalığı					
Romatizmal Hastalık					
Böbrek Hastalığı					
<b>Aşağıdaki rahatsızlıklar varsa kutuyu işaretleyin:</b>					
WILSON HASTALIĞI	HEPATİT C	ABETALİPOPROTEİNEMİA		ALKOL-İLAÇ NEDENLİ STEATOZİS	
VİRAL YA DA OTOİMMÜN HEPATİT VARLIĞI	LİPODİSTROFİ	PARENTERAL BESLENME		AİLEVİ LİPİD HASTALIKLARI	

**EK-10.3.VÜCUT KOMPOZİSYONU VE FİZİKSEL PERFORMANS DEĞERLENDİRME FORMU**

		BAŞLANGIÇ DEĞERLENDİRME		TEDAVİ SONRASI DEĞERLENDİRME	
<b>BOY (m):</b>					
<b>AĞIRLIK (kg):</b>					
<b>VKI:</b>					
<b>BEL ÇEVRESİ (cm)</b>					
<b>KALÇA ÇEVRESİ (cm)</b>					
<b>VÜCUT YAĞ ORANI ÖLÇÜMLERİ-SKİNFOLD</b>					
<b>Kadın</b>			<b>Erkek</b>		
	<b>Tedavi Öncesi</b>	<b>Tedavi Sonrası</b>		<b>Tedavi Öncesi</b>	<b>Tedavi Sonrası</b>
<b>Triceps(mm)</b>			<b>Göğüs</b>		
<b>Suprailiyak(mm)</b>			<b>Abdomen</b>		
<b>Uyluk (mm)</b>			<b>Uyluk</b>		
<b>Vücut Yağ Yüzdesi</b>	<b>Toplam:</b>	<b>Toplam:</b>		<b>Toplam:</b>	<b>Toplam:</b>
<b>İdeal Vücut Ağırlığı</b>	<b>KAdın</b>	<b>Erkek</b>	<b>KAdın</b>	<b>Erkek</b>	<b>Toplam:</b>

<b>FİZİKSEL PERFORMANS TESTLERİ</b>	<b>1.ÖLÇÜM</b>	<b>2. ÖLÇÜM</b>	<b>3. ÖLÇÜM</b>
<b>Zamanlı Kalk ve Yürü Testi (sn)</b>			
<b>Dört Adım Testi(sn)</b>			
<b>5 Defa Otur Kalk Testi(sn)</b>			
<b>KAS KUVVETİ DEĞERLENDİRMESİ</b>			
<b>Quadriceps Kas Kuvveti</b>	<b>Biceps Kas Kuvveti</b>		
<b>SAĞ SOL</b>	<b>SAĞ</b>	<b>SOL</b>	
<b>1.</b>			
<b>2.</b>			
<b>3.</b>			

## EK-10.4 NAYKH SEMPTOM DEĞERLENDİRME ANKETİ

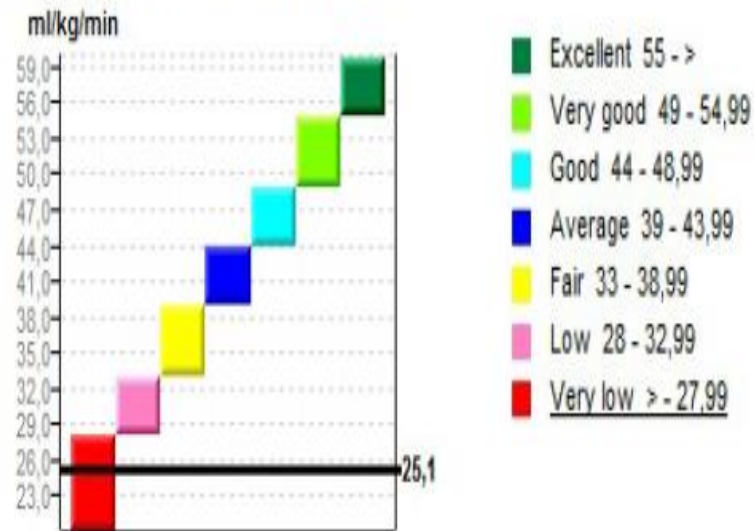
Semptom Sorgulama Ölçeği						
Aşağıdaki şikayetleriniz varsa eğer var kutucuğunu işaretleyin. Şikayetiniz var ise şikayetleriniz derecesi için 0-10 arası puanlama çizelgesine göre şikayetinizin derecesi “0= hiç yok”, “10= dayanılmaz düzeyde” şeklinde tanımlanmaktadır. Buna göre siz aşağıda sıralanan şikayetlerinize 0-10 arasında kaç puan verirsiniz? Puanlamanızı ilgili şikayetinizin yer aldığı kutucuğun karşısına yazınız.						
	Tedavi Öncesi			Tedavi Sonrası		
	Var	Yok	Puan	Var	Yok	Puan
Halsizlik						
İyi hissetmeme						
Karnın sağ üst kısmında huzursuzluk						
Karnın sağ üst kısmında dolgunluk						
Karnın sağ üst kısmında ağrı						

Modifiye Borg Skalası		6 dk öncesi	6 dk bitiminde	Toparlanma	saO2 6 dk öncesi	saO2 6 dk sonrası	Toparlanma
0	Hiç zor değil						
0.5	Çok çok hafif						
1	Çok hafif						
2	Hafif						
3-4	Orta derecede						
5 -6	Ağır						
7-8-9	Çok ağır						
10	Çok çok ağır						
Modifiye Borg Skalası		KPET öncesi	KPET bitiminde	Toparlanma	Test sonlandırma: notlar		
0	Hiç zor değil						
0.5	Çok çok hafif						
1	Çok hafif						
2	Hafif						
3-4	Orta derecede						
5 -6	Ağır						
7-8-9	Çok ağır						
10	Çok çok ağır						

## EK-10.5 EGZERSİZ TOLERANS TESTİ NORM DEĞERLERİ

### Status

VO<sub>2</sub>max (ml/kg/min) norm (Shvartz&Reinbold)



This maximal oxygen consumption norm is made by reference values gathered by Shvartz E. and Reinbold R. in 1990. The reference values are from over 60 studies made in USA, Kanada and 7 different countries in Europe.

### METs and ml/kg/min limits

The status shows an indication of how good your aerobic fitness is compared to the population. There are the following basic health limits expressed in ml/kg/min and METs units:

13 METs (45 ml/kg/min) = Good prevention against cardiorespiratory diseases regardless of risk factors like obesity, smoking, hypertension, e.g.

10 METs (35 ml/kg/min) = Adequate aerobic capacity in respect of health

7-8 METs (25-28 ml/kg/min) = Lowered aerobic capacity limits the ability to cope with physically demanding work

6-7 METs (21-25 ml/kg/min) = Increased risk of cardio- respiratory symptoms

< 6 METs (< 21 ml/kg/min) = Consult your physician for further examinations



**EK-10.6. FİZİKSEL AKTİVİTE DÜZEYİ DEĞERLENDİRME FORMU  
GÜNLÜK ORTALAMA ADIM SAYISI (PEDOMETRE)**

	Pazartesi	Salı	Çarşamba	Perşembe	Cuma	Cumartesi	Pazar
Adım Sayısı							

**IPAQ-SF**

**Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (Kısa)**  
**International Physical Activity Questionnaire (Short)**

Hastanın Adı Soyadı: \_\_\_\_\_ Tarih: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

İnsanların günlük yaşayış içinde yaptıkları fiziksel aktiviteler hakkında bilgi edinmek istiyoruz. Aşağıda son 7 gün içinde fiziksel olarak harcanan zaman hakkında sorular bulunmaktadır. Lütfen, kendinizi çok hareketli bir kişi olarak görmesiniz bile her soruyu cevaplayın. Ev ve bahçe işlerinizi, işyerinde yaptığınız aktiviteleri, bir yerden bir yere gitmek için yaptıklarınızı, boş zamanlarınızda yaptığınız egzersiz veya spor gibi aktiviteleri düşünün.

Son 7 gün içinde 10 dakika veya üstünde süren, nefesinizi hızlandıran, kuvvet gerektiren tüm yoğun faaliyetleri göz önünde bulundurun.

**1** Son bir hafta içinde kaç gün ağır kaldırma, kazma, aerobik, basketbol, futbol veya hızlı bisiklet çevirme gibi şiddetli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız?

Şiddetli fiziksel aktivite yapmadım. (3. Soruya Geçiniz ) Haftada \_\_\_\_\_ gün

**2** Bu günlerin birinde şiddetli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Bilmiyorum/Emin değilim Günde \_\_\_\_\_ dakika Günde \_\_\_\_\_ saat

Geçen bir hafta içinde yaptığınız orta dereceli fiziksel aktiviteleri düşünün. Bunlar 10 dakika veya daha uzun süren, orta derece fiziksel güç gerektiren ve normalden biraz sık nefes almaya neden olan aktivitelerdir.

**3** Son bir hafta içinde kaç gün hafif yük taşıma, normal hızda bisiklet çevirme, halk oyunları, dans, bowling veya tenis gibi orta dereceli bedensel güç gerektiren faaliyetlerden yaptınız? (Yürüme hariç.)

Orta dereceli fiziksel aktivite yapmadım. (5. Soruya Geçiniz ) Haftada \_\_\_\_\_ gün

**4** Bu günlerin birinde orta dereceli fiziksel aktivite yaparak genellikle ne kadar zaman harcadınız?

Bilmiyorum/Emin değilim Günde \_\_\_\_\_ dakika Günde \_\_\_\_\_ saat

Geçen bir hafta içinde yürüyerek geçirdiğiniz zamanı düşünün. Bu; işyerinde, evde, bir yerden bir yere ulaşım amacıyla veya sadece dinlenme, spor, egzersiz veya hobi amacıyla yaptığınız yürüyüş olabilir.

**5** Geçen 7 gün içerisinde, bir seferde en az 10 dakika yürüdüğünüz gün sayısı kaçtır?

Yürümedim. (7. Soruya Geçiniz ) Haftada \_\_\_\_\_ gün

**6** Bu günlerden birinde yürüyerek genellikle ne kadar zaman geçirdiniz?

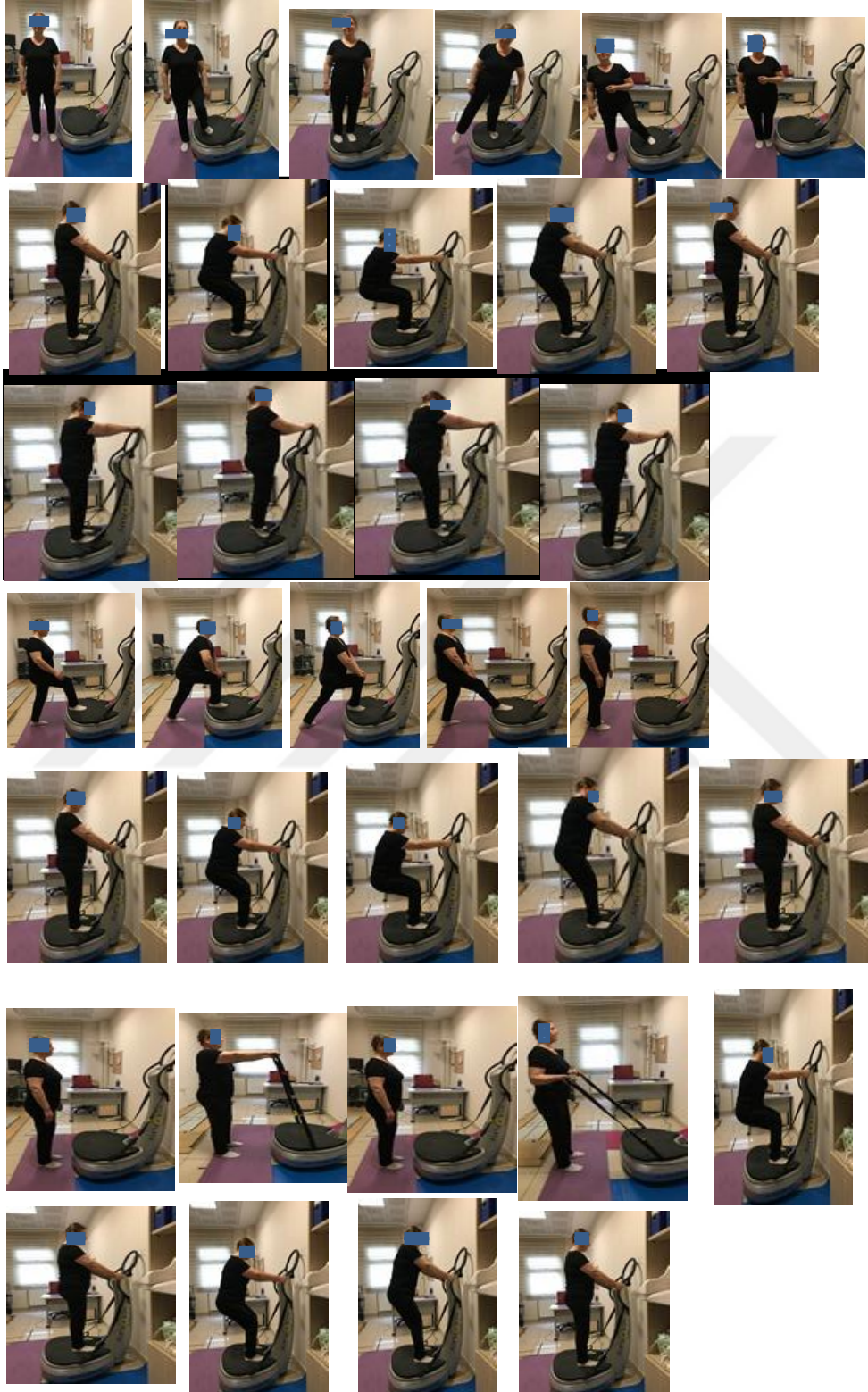
Bilmiyorum/Emin değilim Günde \_\_\_\_\_ dakika Günde \_\_\_\_\_ saat

Son soru, son bir hafta içinde oturarak geçirdiğiniz zamanlarla ilgilidir. İşte, evde, çalışırken ya da dinlenirken geçirdiğiniz zamanlar dahildir. Bu masanızda, arkadaşınızı ziyaret ederken, okurken, otururken veya yatarak televizyon seyrettiğinizde oturarak geçirdiğiniz zamanları kapsamaktadır.

**7** Son bir hafta içinde günde oturarak ne kadar zaman harcadınız?

Bilmiyorum/Emin değilim Günde \_\_\_\_\_ dakika Günde \_\_\_\_\_ saat

## EK-10.7. TÜM BEDEN VİBRASYON EĞİTİMİ PROGRAMI



Resim 10.1 Tüm Beden Vibrasyon Eğitim Programı

## EK-10.7. TÜM BEDEN VİBRASYON EĞİTİMİ PROGRAMI

EGZERSİZLER	TEKRAR	ZAMAN	HAFTA	SIKLIK
LATERAL STEP	Sağ-Sol	60 sn	8-10	HAFTADA 3 SEANS
SQUAT	10	60 sn	8-10	HAFTADA 3 SEANS
CALVES	20	60 sn	8-10	HAFTADA 3 SEANS
LUNGE	10sağ/10sol	60 sn	8-10	HAFTADA 3 SEANS
SQUAT	10	60 sn	8-10	HAFTADA 3 SEANS
FRONT-RAISE	10*2	120 sn	8-10	HAFTADA 3 SEANS
BICEPS CURL	10*2	120 sn	8-10	HAFTADA 3 SEANS
SQUAT	10	60 sn	8-10	HAFTADA 3 SEANS
STEP		60 sn	8-10	HAFTADA 3 SEANS
SQUAT	10	60 sn	8-10	HAFTADA 3 SEANS

Dinamik 10 egzersiz görseli. Egzersiz arası dinlenme süresi 10 saniye verildi. Toplam süre 15 dakika ve amplitüd değeri 2mm//Frekans: 30 Hz olacak şekilde eğitim gerçekleştirildi.

**EK-10.8. BİYOKİMYASAL İNCELEMELERE AİT NORM DEĞERLERİ**

<b>Açlık Glukoz</b>	K/E	65 – 110 mg/dL
<b>İnsülin</b>	K/E	1.9-23 mU/mL
<b>AST</b>	K/E	10 – 37 U/L
<b>ALT</b>	K/E	10-40 U/L
<b>GGT</b>	K/E	7 –49 U/L
<b>ALP</b>	K/E	30 – 120 U/L
<b>Albümin</b>	K/E	3.4 – 5.4 g/dl
<b>Total Protein</b>	K/E	6.4 - 8.3 g/dL
<b>Trigliserit</b>	K/E	30- 200 mg/dL
<b>Total Kolesterol</b>	K/E	80-200 mg/dL
<b>HDL Kolesterol</b>	K/E	35-75 mg/dL
<b>LDL Kolesterol</b>	K/E	0-140 mg/dL
<b>Total bilirubin</b>	K/E	0-2 mg/dL
<b>Direkt Bilirubin</b>	K/E	0-0.3 mg/dL
<b>Ferritin</b>	K/ E	12-263 ng/ml
<b>HbA1c</b>	K/ E	< % 5.6

**KAN LİPİT PROFİLİ NORM DEĞERLERİ**

<b>Düzy</b>	<b>Total kolesterol</b>	<b>LDL kolesterol</b>	<b>HDL kolesterol*</b>	<b>Trigliserid</b>
<b>Normal</b>	<200 mg/dl	<130 mg/dl	Erkeklerde >40 mg/dl Kadınlarda >50 mg/dl	<150 mg/dl
<b>Sımrda yüksek</b>	200-240 mg/dl	130-159 mg/dl		150-199 mg/dl
<b>Yüksek</b>	>240 mg/dl	160 mg/dl	>60 mg/dl	>200-499 mg/dl
<b>Çok yüksek</b>				>500 mg/dl

## 11. ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.42834  
Konu : Etik Kurulu Kararı

13/11/2017

Sayın Uzm. Fzt. Tülay ÇEVİK

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı'nda Egzersiz Uygulamalarının Karaciğer Yağlanması ve Fiziksel Uygunluk Üzerine Etkisi" isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

Ek:  
-Karar Formu (2 sayfa)


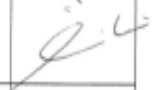

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSİZ OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARASTIRMANIN AÇIK ADI	Nonsalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı'nda Egzersiz Uygulamalarının Karaciğer Yağlanması ve Fiziksel Uygunluk Üzerine Etkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADUSOYADI	Tilay ÇEVİK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Öğrenci			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARASTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARAH <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	08.11.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	08.11.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
Karar Bilgileri	<b>Karar No: 451</b>	<b>Tarih: 10/11/2017</b>		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\* :Toplantıda Bulunma



## 12. ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı	Tülay	Soyadı	Çevik
Doğum Yeri	Adilcevaz	Doğum Tarihi	15.02.1987
Uyruğu	TC	Tc Kimlik No	33499102214
E-mail	tlyfztcvk@gmail.com	Tel	5057367863

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Haliç Üniversitesi	2015
Lisans	Hacettepe Üniversitesi	2010
Lise	Bitlis Anadolu Lisesi	2004

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
1.Öğretim Görevlisi	İstanbul Okan Üniversitesi	2017-(..)
2.Öğretim Görevlisi	Biruni Üniversitesi	2016-2017
3.Araştırma Görevlisi	Bitlis Eren Üniversitesi	2015-2016
4.Fizyoterapist	Özel Nisa Hastanesi	2013-2015
5.Fizyoterapist	Sev Amerikan Hastanesi	2011-2013

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	Orta	Orta

\* Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

### Yabancı Dil Sınavı Notu

KPDS	YDS	YÖKDİL	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
-	57,50	78,75						

Başarılımış birden fazla sınav varsa, tüm sonuçlar yazılmalıdır

KPDS: Kamu Personeli Yabancı Dil Sınavı; YDS: Yabancı Dil Bilgisi Seviye Tespit Sınavı; IELTS: International English Language Testing System; TOEFL IBT: Test of English as a Foreign Language-Internet-Based Test TOEFL PBT: Test of English as a Foreign Language-Paper-Based Test; TOEFL CBT: Test of English as a Foreign Language-Computer-Based Test; FCE: First Certificate in English; CAE: Certificate in Advanced English; CPE: Certificate of Proficiency in English

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
Ales Puanı	78,79	74,89	60,18
Diğer Puanı			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma Becerisi
Microsoft Office	İyi

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Uluslararası ve Ulusal Yayınları/Bildirileri/Sertifika/Ödülleri/Diğer