

T.C
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOKİMYA VE GENETİK (TIP) ANABİLİM DALI



**LABORATUVARIMIZA YAPILAN BAŞVURULARDA AÇLIK -
TOKLUK BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ
Berna KUŞ

Danışman
Prof. Dr. Abdullah ARPACI

HATAY - 2019

T.C
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOKİMYA VE GENETİK (TIP) ANABİLİM DALI

**LABORATUVARIMIZA YAPILAN BAŞVURULARDA AÇLIK -
TOKLUK BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yüksek Lisans Tezi
Berna KUŞ

Danışman
Prof.Dr. Abdullah ARPACI

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
19.YL.024 no'lu proje olarak desteklenmiştir.

HATAY – 2019

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
MOLEKÜLER BİYOKİMYA VE GENETİK (TIP) ANA BİLİM DALI

**LABORATUVARIMIZA YAPILAN BAŞVURULARDA AÇLIK -
TOKLUK BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Yüksek Lisans Tezi

Berna KUŞ

Bu tez aşağıda isimleri yazılı tez jürisi tarafından 20.12.2019 günü sözlü olarak yapılan tez savunma sınavında oybirliği ile kabul edilmiştir.

Tez Jürisi: Jüri Başkanı: Prof. Dr. Abdullah ARPACI

Üye: Doç. Dr. Selçuk MATYAR

Üye: Dr. Öğr. Üyesi Serdar DOĞAN

Bu tez, Enstitümüz Moleküler Biyokimya ve Genetik (Tıp) Anabilim Dalında hazırlanmıştır.

Prof. Dr. İbrahim Halil ÇERÇİ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Moleküler Biyokimya ve Genetik Anabilim Dalı'ndaki yüksek lisans eğitimim boyunca ve bitirme tezi olarak sunduğum bu çalışmada, emeği geçen, bilgi ve deneyimleriyle hem sosyal hayatta hem bilimsel alanda nasıl ilerlemem gerektiğini gösteren, benden her türlü desteğini ve hoşgörüsünü esirgemeyen adeta bir babanın kızını hayata hazırladığı gibi bana ayaklarım üzerinde durmayı öğreten, kıymetli zaman ve emeklerini bana ayırıp harcayan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı ve çok değerli tez hocam Prof. Dr. Abdullah ARPACI'ya en derin sevgi ve saygılarımla teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim süresince ders aldığım bölüm hocamız Doç Dr. Oğuzhan ÖZCAN'a ve sosyal veya eğitim hayatımda takıldığım her noktada beni dinleyip yol gösteren Dr. Öğr. Üyesi Serdar DOĞAN'a ve Tıbbi Biyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Meral URHAN KÜÇÜK'e teşekkür ederim. Bilimsel anlamda takıldığım her noktada bana yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Gülay GÜLBOL DURAN'a ve tezime anlam yüklememe katkıda bulunan, istatistiksel bilgi ve deneyimleriyle bana yardımlarıyla destek olan Dr. Öğr. Üyesi Emre DİRİCAN'a teşekkür ederim.

Ayrıca ERASMUS programı kapsamında gittiğim İtalya Modena Üniversitesi Nöroloji öğretim üyesi Prof. Dr. Guiseppe BİAGİNİ ve oradaki çalışma arkadaşlarım Anna Maria COSTA ve Marika PIAT'a bana yeni teknikleri öğrenmem konusunda yaptıkları özverili katkılarından ve orada bulunduğum sürece göstermiş oldukları misafirperverlikten dolayı çok teşekkür ederim.

Tüm olumsuzluklara rağmen her zaman yanımda durup motivasyon kaynağım olan çok kıymetli arkadaşlarım Arzu GÜL ve Fatih KERT'e sonsuz teşekkür ederim.

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan sevgi ve desteklerini esirgemeyen amaçlarıma ulaşmamda büyük pay sahibi olan aileme, beni bu yaşa kadar getiren ve her zaman her koşulda her yerde yanımda olan annem Fatma ve babam Berket KUŞ'a, kardeşlerim Buket, Selcan, Canan ve Aliemir'e sonsuz teşekkür ederim.

19.YL.024 nolu tez çalışmam için maddi kaynak sağlayan Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	III
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	IX
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Beslenme.....	2
2.2 Karbonhidratlar.....	2
2.2.1. Karbonhidrat metabolizması.....	2
2.3. Proteinler.....	4
2.3.1. Protein metabolizması.....	4
2.4. Lipidler.....	7
2.4.1 Lipid metabolizması.....	7
2.5. Tokluk.....	8
2.6. Açlık.....	11
2.7. Egzersiz biyokimyası.....	13
2.8. Klinikte Sık Kullanılan Biyokimya Parametreleri.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
3.1. Çalışma Grupları.....	19
3.2. Analiz Örneklerinin Toplanması ve Serum Eldesi.....	19
3.3. Biyokimyasal Testlerin Metotları ve Çalışma Prensipleri.....	19
3.3.1. Hastahanemizde Kullanılan Parametreler ve Yöntemler.....	19
3.4. Kullanılan Bilgisayar Programları ve İstatistiksel Yöntemler.....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Parametrelerin Açlık ve Tokluk Durumunun Değerlendirilmesi ile Effect Size Değerleri.....	30
4.2. Parametrelerin Her Birinin Açlık ve Tokluk Mean Değerleri ile Çubuk Grafikleri.....	38

4.3. Parametrelerin Birkaçının Box Plot Grafikleri.....	45
4.4. Parametrelerin Birkaçının Histogram Grafikleri.....	47
5. TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ.....	60
7. KAYNAKLAR.....	62
ÖZGEÇMİŞ.....	66



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2. 1 Pankreatik β - hücresinden insülin ve α - hücresinden glukagon salınımlarının düzenlenmesi.....	3
Şekil 2. 2 Transaminasyon ve deaminasyon reaksiyonları	5
Şekil 2. 3 İnsanlardaki amino asit metabolizmasının özeti.....	6
Şekil 2. 4 Lipid sindiriminin özeti	7
Şekil 2. 5 Tokluk sırasında dokular arası ilişkiler	8
Şekil 2. 6 Leptinin yağsız veya insülin eksikliği olan kemirgenlerde gluko-düzenleyici etkilerinin altında yatan mekanizmalar	10
Şekil 2. 7 Açlık sırasında dokular arası ilişkiler	11
Şekil 2. 8 Ghrelinin insülin sekresyonu ve glikoz homeostazı üzerindeki etkisi	13
Şekil 4. 1 Kadınların her bir parametre için açlık-tokluk değeri	36
Şekil 4. 2 Erkeklerin her bir parametre için açlık-tokluk değeri	37
Şekil 4. 3 ALB'nin box plot grafiği	45
Şekil 4. 4 AMILAZ'ın box plot grafiği	45
Şekil 4. 5 TRİG'in box plot grafiği.....	46
Şekil 4. 6 ALP'nin box plot grafiği	45
Şekil 4. 7 ALB'nin histogram grafiği	50
Şekil 4. 8 ALT'nin histogram grafiği	50
Şekil 5. 1 Açlık süresince kadın-erkek lipid profili değişimi	51
Şekil 5.2 Çeşitli Üniversitelerin 18 parametredeki referasn aralıkları.....	60

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1	Aşırı Uçlar Atılmadan ve Atıldıktan Sonra Parametrelerdeki Veri Sayıları ..	29
Çizelge 4.2	Parametrelerin Açlık-Tokluk Durumundaki Değerleri.....	31
Çizelge 4.3	Kadın Bireylerin Açlık-Tokluk Değerleri	32
Çizelge 4.4	Erkek Bireylerin Açlık-Tokluk Değerleri.....	33
Çizelge 4.5	Grupların Effect Size Değerleri	34
Çizelge 4.6	Serum ALB Açlık – Tokluk Mean Değerleri	38
Çizelge 4.7	Effect Size Önemlilik Çizelgesi	38
Çizelge 4.8	Serum Amilaz Açlık – Tokluk Mean Değerleri	38
Çizelge 4.9	Serum AST Açlık – Tokluk Mean Değerleri.....	39
Çizelge 4.10	Serum ALT Açlık – Tokluk Mean Değerleri	39
Çizelge 4.11	Serum iP Açlık – Tokluk Mean Değerleri.....	39
Çizelge 4.12	Serum Ca Açlık – Tokluk Mean Değerleri.....	40
Çizelge 4.13	Serum T-KOL Açlık – Tokluk Mean Değerleri	40
Çizelge 4.14	Serum CRE Açlık – Tokluk Mean Değerleri	40
Çizelge 4.15	Serum DEMİR Açlık – Tokluk Mean Değerleri	41
Çizelge 4.16	Serum GGT Açlık – Tokluk Mean Değerleri.....	41
Çizelge 4.17	Serum GLU Açlık – Tokluk Mean Değerleri.....	41
Çizelge 4.18	Serum BUN Açlık – Tokluk Mean Değerleri.....	42
Çizelge 4.19	Serum LIP Açlık – Tokluk Mean Değerleri	42
Çizelge 4.20	Serum TP Açlık – Tokluk Mean Değerleri	42
Çizelge 4.21	SerumTRIG Açlık – Tokluk Mean Değerleri.....	43
Çizelge 4.22	SerumALP Açlık – Tokluk Mean Değerleri.....	43
Çizelge 4.23	Serum HDL-K Açlık – Tokluk Mean Değerleri.....	43
Çizelge 4.24	Serum CK Açlık – Tokluk Mean Değerleri.....	44
Çizelge 5. 1.	Pasic ve ark. çalışması ile ortak olan parametrelerimiz.....	57
Çizelge 5. 2.	Çeşitli Üniversitelerin 18 parametredeki referans aralıkları.....	58

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ALB:** Albümin
AMY: Amilaz
AST: Aspartat Transaminaz
ALT: Alanin Transaminaz
ALP: Alkalen Fosfataz
BUN: Üre Nitrojen
Ca: Kalsiyum
CK: Kreatin Kinaz
CRE: Kreatinin
ETZ: Elektron Taşıma Sistemi
GGT: gama – Glutamiltransferaz
GLU: Glikoz
HDL-K: Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol
IRON: Demir
iP: İnorganik Fosfat
LİP: Lipaz
T-KOL: Total Kolesterol
TP: Total Protein
TRİG: Trigliserid

ÖZET

Laboratuvarımıza Yapılan Başvurularda Açlık - Tokluk Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Geleneksel olarak hasta kanları sabah aç karnına laboratuvara teslim edilmektedir. Fakat son dönemlerde hastanelerin 24 saat hizmet vermesinden dolayı günün her saatinde hastalardan kan alınmakta ve açlıktan tam olarak emin olunamamaktadır. Çalışmamızda Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında 01.01.2019 ve 31.09.2019 tarihleri arasında (9 ay) sadece bir kez polikliniğe başvuran hastaların hastane veri bankası bilgilerini kullanarak sağlıklı bireylerin klinikte en çok istenen 18 farklı kan biyokimya testlerinin (ALB, AST, ALT, ALP, AMİLAZ, BUN, CA, T-KOL, CK, CRE, GGT, GLU, HDL-K, iP, DEMİR, TP, TRIG, LIP) sonuçlarını istem saati baz alınarak açlık ve tokluk olmak üzere 2 gruba ayırıp her iki metabolik durum arasında anlamlı fark olup olmadığını literatürdeki araştırmalar ile karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmamız retrospektif olup kullanılan test verileri A posteriori indirekt yöntem ile elde edilmiştir. Çalışma grupları, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarında 01.01.2019 ve 31.09.2019 tarihleri arasında (9 ay) sadece bir kez polikliniğe başvuran hastaların hastane veri bankası bilgileri kullanılarak oluşturulmuştur. Bu test sonuçları göz, kulak burun boğaz, ortopedi, nöroloji, hematoloji, dermatoloji, nöroloji ile fizik tedavi ve rehabilitasyon, genel cerrahi, endokrinoloji, dahiliye, nefroloji, gastroenteroloji polikliniklerinde ayakta tedavi gören hastalara ait sonuçlardır. Yatan hastaların verileri, onkoloji servisi ve polikliniği, acil servisi ve poliklinik, yoğun bakım, enfeksiyon hastalıkları ve 18 yaşından küçük hasta verileri değerlendirmeye alınmamıştır.

Çalışmamızın sonucunda ALB, ALT, AST, BUN, CRE, CK, GGT, TP, GLU ve Ca değerlerinde $p < 0,05$ ile anlamlı fark gözlenmiştir. Fakat testler için effect size değerleri ölçüldüğünde klinik olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. AMİLAZ, iP, T-KOL, DEMİR, LIP, TRİG, HDL-K ve ALP değerlerinde $p > 0,05$ ile anlamlı fark gözlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Açlık, Tokluk, Klinik biyokimya parametreleri

ABSTRACT

Evaluation Of Biochemical Parameters of Fasting – Nonfasting in Applications to Our Laboratory

Traditionally, patients' fasting blood samples are delivered to laboratory in the mornings. However, due to the 24-hour service provided by hospitals, blood is taken from patients at all hours of the day and fasting situation can not be fully assured. In our study, we aimed to determine whether there is a significant difference between the two metabolic states based on fasting time, hunger and satiety in the most requested 18 different blood biochemistry tests (ALB, AST, ALT, ALP, AMYLAS, BUN, CA, T-ARM, CK, CRE, GGT, GLU, HDL-K, iP, IRON, TP, TRIG, LIP) results by using the data of the hospital database topic the patients who only once admitted to the outpatient clinics in Hatay Mustafa Kemal University Health Application and Research Hospital Clinical Biochemistry Laboratory between 01.01.2019 and 31.09.2019 (9 months).

Our study was retrospective and the test data were obtained by using A posteriori indirect method. The study groups were formed by using the database of the patients who applied to the outpatient clinic only once in the clinical biochemistry laboratory of Hatay Mustafa Kemal University Health Application and Research Hospital between 01.01.2019 and 31.09.2019 (9 months). The results of these tests are those of patients who are treated in the outpatient clinics of eye, otorhinolaryngology clinic, orthopedics, neurology, hematology, dermatology, neurology and physical therapy and rehabilitation, general surgery, endocrinology, pediatrics, internal medicine, nephrology, gastroenterology. The data of in patient clinics, oncology outpatient and in patient clinic, emergency room, intensive care unit, infectious diseases and patients under 18 years of age were not evaluated.

As a result of our study, ALB, ALT, AST, BUN, CRE, CK, GGT, TP, GLU and Ca values were found to be significantly different with $p < 0.05$. However, these differences are clinically acceptable. There was no significant difference in AMILASE, iP, T-CHOL, IRON, LIP, TRIG, HDL-K and ALP values with $p > 0.05$

Key words: Fasting, Nonfasting, Clinical biochemistry parameters

1. GİRİŞ

Hastalar sağlık kuruluşlarına başvurduklarında, hekimler ilk gözlemlerinden sonra hastaları değerlendirirken; düşünölen tanıları desteklemek, ayırıcı tanıları yapmak, verilen tedavilerin yanıtlarını görmek ve tedaviye bağlı yan etkileri takip etmek amacıyla laboratuvarından destek alırlar. Bunun için biyokimyasal, hormonal, hematolojik ve benzeri parametreler kullanılır (Lima-Oliveira et al. 2017).

Tetikler istenirken laboratuvarların güvenilirliği, kullanılan testlerin spesifitesi ve sensitivitesi, hangi durumda hangi testlerin istenmesi gerektiği ve testlere bağlı olarak hastaların istenilen metabolik durumda (aç/tok) olmaları gerektiği bilinmelidir (Simundic et al. 2014).

Metabolizmanın açlık ve tokluk durumunun birçok laboratuvar parametresini etkileyebildiği düşünölmektedir. Son yıllara kadar literatürde ve pratikte kan tahlilleri yapılırken genelde açlık tercih edilmekteydi. Fakat son dönemlerde hastanelerin 24 saat hizmet vermesinden dolayı günün her saatinde hastalardan kan alınmakta ve açlıktan tam olarak emin olunamamaktadır. Aslında gün içerisinde zorunlu olarak aç kalmak dışında vücut metabolizması günün büyük bir çoğunluğunda tokluk durumundadır. Halen açlık metabolizması testleri ile kişileri değerlendirmek belki de doğru bir durum olmayabilir (Nordestgaard 2017). Literatürde laboratuvar parametrelerinin açlık ve toklukta nasıl etkilendiği konusunda yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışma rutinde en çok kullanılan bazı biyokimyasal parametrelerin (ALB, AST, ALT, ALP, AMİLAZ, BUN, Ca, CK, CRE, T-KOL, GGT, GLU, HDL-K, TRIG, TP, DEMİR, LİP, BUN) açlık ve tokluk değerleri arasında farklılık olup olmadığını tespit edebilme amacı ile planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Beslenme

Beslenme; sağlığı korumak, geliştirmek ve yaşam kalitesini yükseltmek için ihtiyacımız olan besin öğelerinin yeterli ve dengeli miktarlarda ve uygun zamanlarda alınması için bilinçli yapılması gereken bir eylemdir. Temel besin kaynakları karbonhidrat, protein, lipid, su, vitamin ve mineraller olarak sınıflandırılır (Jung et al. 2017).

2.2 Karbonhidratlar

Karbonhidratlar, doğada yaygın olarak bulunan ve birçok canlının temel besin maddesini oluşturan, birden fazla hidroksil (OH⁻) grubu içeren karbonil bileşikleridir. Karbonhidratlar şekerleri (monosakkaritler) ve bunların polimerlerini yani oligosakkarit ve polisakkaritleri içerirler (Gürdöl 2016).

2.2.1. Karbonhidrat metabolizması

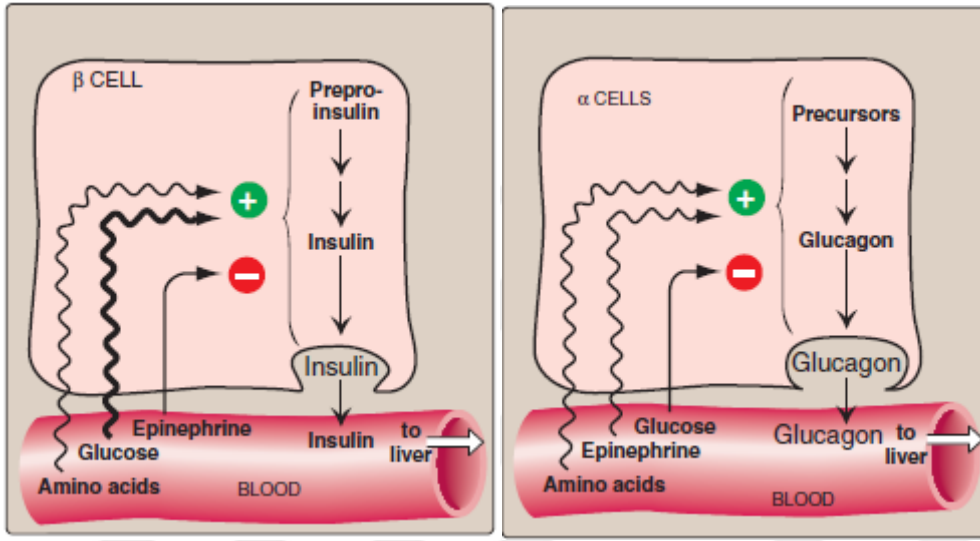
Karbonhidratlar günlük diyetin büyük bir kısmını oluştururlar. Günde yaklaşık 300g karbonhidrat alınır ve bunun büyük bir bölümünü nişasta (160g) ve sakaroz (120g) oluştururken bir miktarı da laktoz (30 g), glikoz ve fruktoz (10g)'dur. Diyetle alınan bu karbonhidratlar kan glikozunun düzenlenmesinde ve vücut için gerekli olan enerjinin üretilmesinde birincil rol oynarlar (Han et al. 2016).

Açlık ve tokluk durumuna göre vücutta bazı olaylar kana glikoz verici olurken diğerleri kandan glikoz alıcı olurlar. Kana glikoz veren olaylar; bağırsaktan karbonhidrat Emilimi, glikojenoliz ve glikoneojenez (karbonhidrat olmayan prekürsörlerden hücre içinde glikoz biyosentezi)'dir (Kaneko et al. 2018).

Kandaki glikozun akibeti ise; glikozun nonoksidasyonu (glikozun önce pirüvata dönüşümü (glikoliz) sonra pirüvatın anaerobik koşullarda laktata dönüşümü, aerobik koşullarda ise sitrik asit döngüsünde yıkılımı), glikozun direkt oksidasyonu (glikozun pentoz fosfat yolunda yıkılımı), glikozun glukuronik asit yolunda yıkılımı, glikojenez (glikozdan glikojen sentezi), liponeojenez (glikozun yağ asitlerine Asetil-CoA aracılı ve

trigliseride dönüşümü), glikozdan diğer monosakkaritlerin ve kompleks karbonhidratların oluşumudur. (Robert K. Murray 2012).

Karbonhidrat metabolizması ve dolayısıyla kan glikoz düzeyinin düzenlenmesi, hormonlar tarafından yönetilir. Bu hormonlardan en önemlisi insüldür ve insüline karşıt etkiye sahip glukagon, epinefrin, büyüme hormonu, kortizol ile diğer hormonlar tiroksin ve somatostatindir (Robert K. Murray 2012).



Şekil 2. 1 Pankreatik β - hücresinden insülin ve α - hücresinden glukagon salınımlarının düzenlenmesi (Ferrier 2011)

İnsülin, pankreas Langerhans adacıklarının β - hücreleri tarafından üretilen bir proteindir. İnsülin, glikozun yağ ve kas hücrelerine alınımını uyararak depolanmak üzere glikojen ya da yağa çevrilmesini sağlayan, karaciğerde glikoz üretimini inhibe edip protein sentezini uyararak ve protein parçalanmasını inhibe eden anabolik bir hormondur. İnsüline zıt etkili düzenleyici hormonlar, kataboliktirler ve başlangıçta glikojenin glikoza parçalanmasını (glikojenoliz) artırarak ve sonra diğer moleküllerden glikoz sentezini (glikoneogenez) uyararak hepatic glikoz üretimini artırır. Düşük kan glikozuna vücudun başlangıçtaki yanıtı, glukagon ve epinefrin tarafından uyarılan glikoz üretiminde bir artıştır. Zamanla büyüme hormonu ve kortizol, glikoz mobilizasyonunu artırır ve glikoz kullanımını düşürür. Glikoz metabolizmasını etkileyen diğer hormonlardan tiroksin, glikojenolizi uyarır ve mide boşalma hızı ile intestinal glikoz emilimini artırır. Somatostatin büyüme hormonunu inhibe eden hormon olarak bilinir. Hipofiz bezinden büyüme

hormonunun salınmasını inhibe eder buna ek olarak pankreastan glukagon ve insülin sekresyonunu inhibe eder (Jouvet and Estall 2017).

2.3. Proteinler

Proteinler, DNA tarafından kodlanan 20 farklı α - amino asitten meydana gelen; karbon, hidrojen, oksijen, kükürt ve azot elementleri içeren dinamik fonksiyonlu makromoleküllerdir. Amino asitler, proteinlerin monomerik birimleri veya yapıtaşlarıdır ve peptid bağlarıyla birbirlerine bağlanırlar. Proteinlerde karboksil ve amino grupları peptid bağının yapısına girdikleri için kimyasal reaksiyonlara katılamazlar. Bu nedenle bir amino asitin, bir proteinin yapısında oynadığı rol yan zincirin özelliklerine göre belirlenir ve sınıflandırma da buna göre yapılır (nonpolar, polar asidik, polar bazik ve polar nötral yan zincirli amino asitler) (Ferrier 2011).

Proteinlerin organizmanın yapı taşı ve fonksiyonel olmak üzere iki önemli ve farklı görevi vardır. Enzimatik kataliz, hormonal düzenleme, taşıma ve depolama, kasılma, deri ve kemiklerin yapıtaşını oluşturma ve immün savunma gibi çok önemli işlevleri vardır (Gürdöl 2016).

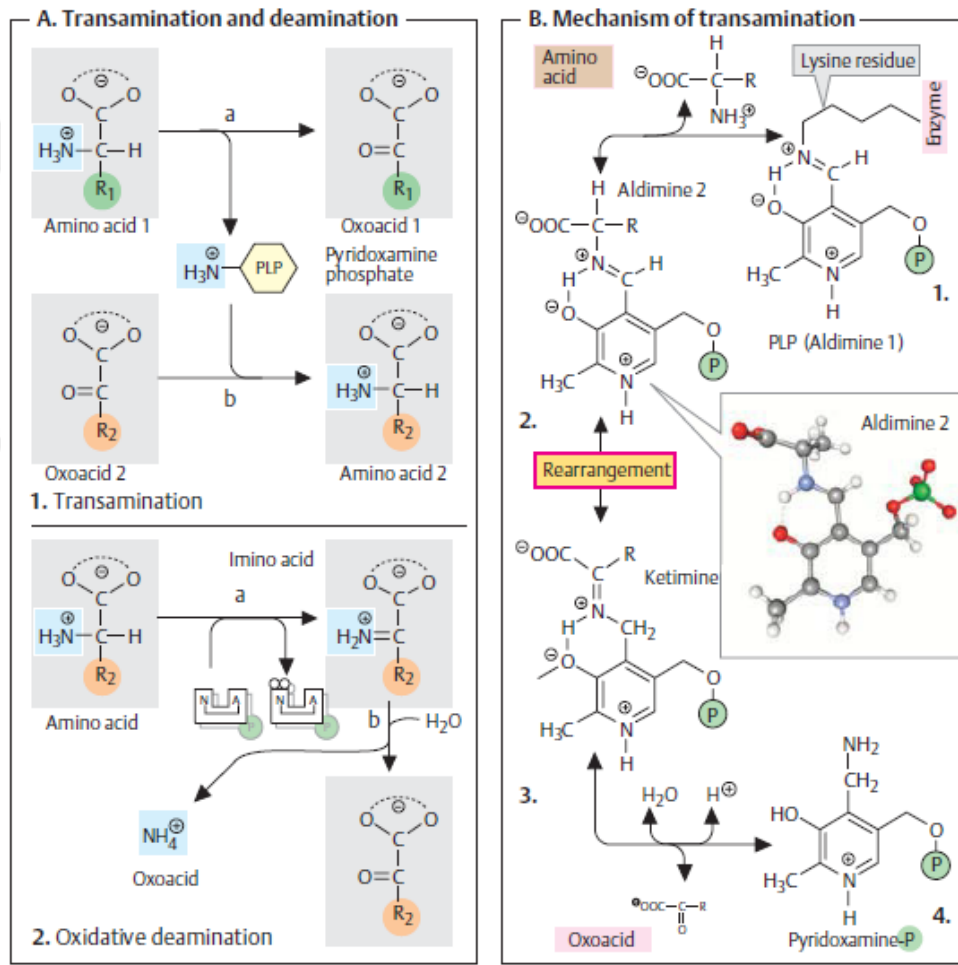
2.3.1 Protein metabolizması

Proteinler, ince bağırsaktan emilemeyecek kadar büyük moleküller oldukları için öncelikle amino asitlerine parçalanırlar. Besinlerle alınan proteinler; mide, pankreas ve ince bağırsaktan salgılanan pepsin, tripsin, elastaz ve amino peptidazlar gibi enzimlerle amino asitlerine parçalandıktan sonra ince bağırsak lümeninden hemen hepsi intestinal villus hücreleri tarafından emilirler ve çoğu portal kana geçerek karaciğere taşınırlar (Ferrier 2011).

Besinlerden kaynaklanan amino asitlere ek olarak önemli miktarda amino asit de doku metabolizması sırasında endojen olarak sentezlenirler. Özellikle açlık durumlarında, kaslarda depo edilmiş olan proteinlerin yıkılımla önemli miktarda amino asit ortaya çıkar. Gastrointestinal kanaldaki reaksiyonlara paralel olarak hücreler içindeki endojen

proteinlerin yıkılımı, proteazlar ve peptidazlarla bağlantılı olarak meydana gelir (J. Koolman 2005).

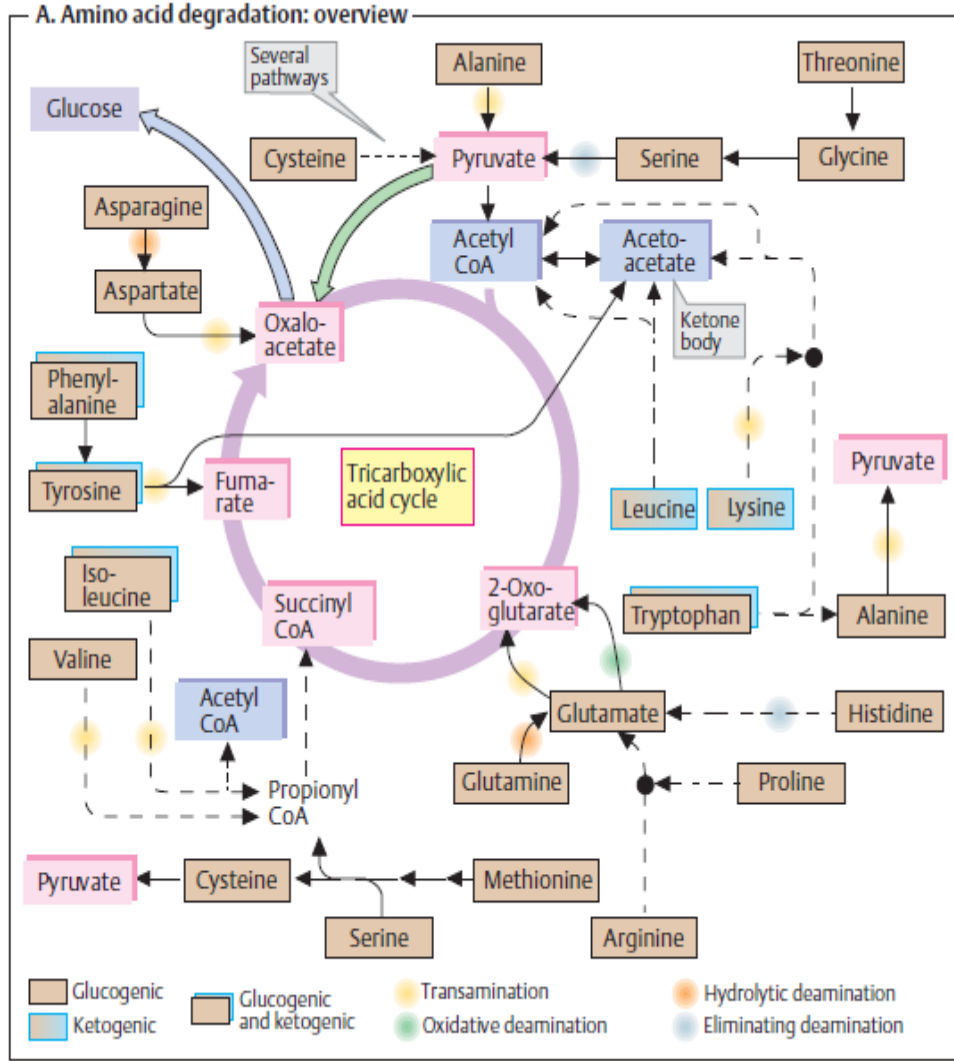
Hücre içerisinde amino asit katabolizması iki basamakta gerçekleşir. İlk basamak α -amino grubunun ayrılmasıdır. Bu işlem transaminasyon veya oksidatif deaminasyon ile gerçekleşir. Oksidatif deaminasyonda amino grubu serbest amonyak olarak açığa çıkar. Başta amino asitler olmak üzere glutamin, aminler, pürin ve pirimidinlerde kandaki serbest amonyak miktarını artırır. Kanda miktarı artan bu amonyaklar glutamin veya glikoz-alanin döngüsü ile uzaklaştırılır (J. Koolman 2005).



Şekil 2. 2 Transaminasyon ve deaminasyon reaksiyonları (J. Koolman 2005)

Amino asit katabolizmasının ikinci basamağı ise karbon iskeletinin metabolize edilmesidir. Karbon iskeletleri metabolizması başlıca yedi ürün üzerinden işler; okzaloasetat, α -ketoglutarat, piruvat, fumarat, süksinik KoA ve asetil KoA/asetoasetil

KoA. Bu ürünler ara metabolizma yollarına girerek ya glikoz veya lipid sentezine ya da sitrik asit döngüsüne katılırlar (J. Koolman 2005).



Şekil 2. 3 İnsanlardaki amino asit metabolizmasının özeti (J. Koolman 2005)

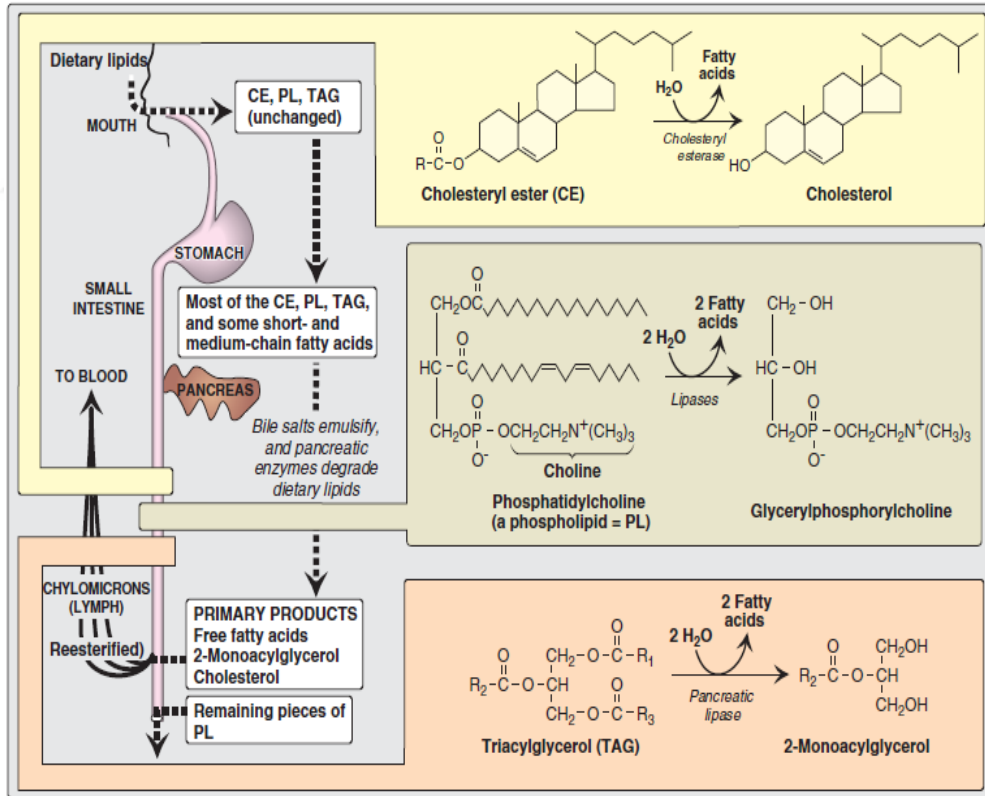
Sağlıklı bir erişkinde her gün başlıca kas proteininin yıkılımı ile meydana gelen protein dönüşümü, total proteininin %1-2'si kadardır. Serbest hale geçen amino asitlerin %75-80'i yeni protein sentezi için tekrar kullanılır. Geriye kalan amino asitlerin azotu, üre döngüsünde üreye dönüşürken karbon iskeletleri ise yukarıda bahsedilen amfibolik ara ürünlere çevrilir (Ferrier 2011).

2.4. Lipidler

Lipidler; sulu çözelti içinde çözünmeyen fakat organik çözücüler içinde çözünebilir, hidrolizle yağ asitlerine ve kompleks alkoller veya yağ asidi esterlerine dönüşebilen kimyasal bileşikler olarak tanımlanırlar. Organizmada enzim kofaktörleri, elektron taşıyıcıları, ışık absorblayıcı pigmentler, hidrofobik tutucular, hormonlar, depo enerji kaynağı olarak görev yapar ve hücre membran yapısında bulunurlar ve hücre içi haberciler olarak da görev yaparlar (Gürdöl 2016).

2.4.1 Lipid metabolizması

Günlük enerji gereksiniminin %40-45'i besinsel yağlardan sağlanır. Besinle alınan yağların %90'ını trigliseritler, geriye kalanını ise kolesterol esterleri, kolesterol, fosfolipit ve serbest yağ asitleri oluşturur (Gürdöl 2016).



Şekil 2. 4 Lipid sindiriminin özeti (Ferrier 2011)

Şekil 2. 4 'te gösterildiği gibi lipidlerin sindirimi ağız ve midede başlar fakat minimaldir ve burada etkili olan gastrik ve lingual lipazlar kısa ve orta uzunluktaki yağ asitlerine etki eder. Geriye kalan kısmen sindirilmiş ve emülsifiye olmuş lipitler,

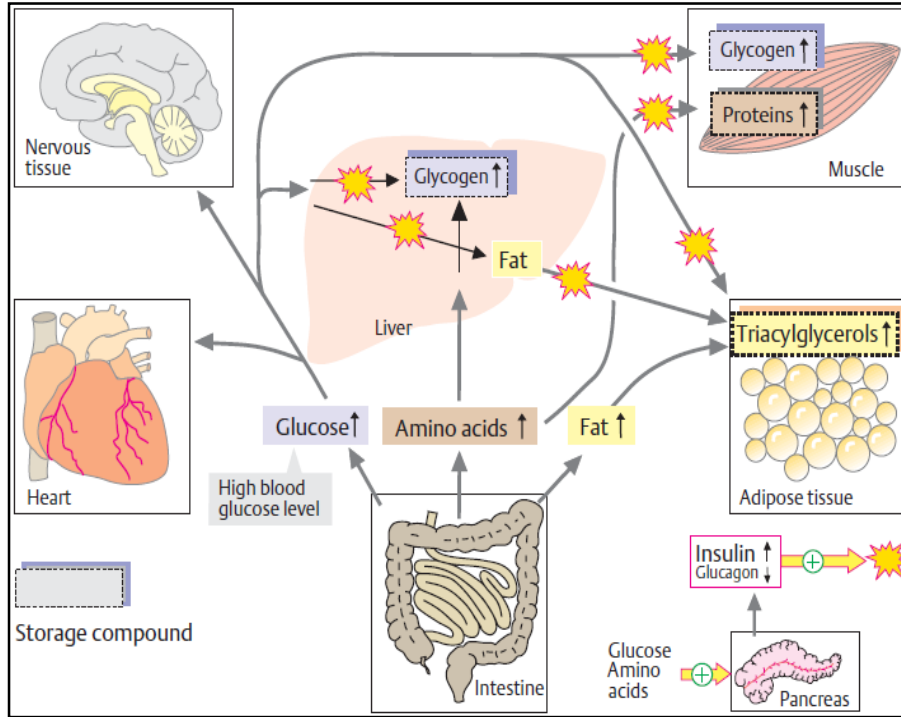
duodenum lumenine gelir. Lipitlerin duodenuma gelmesiyle safra kesesi uyarılır ve içeriği safra kanalı yoluyla duodenuma boşalır ki bu durum ayrıca hormonlar tarafından da kontrol edilir. Hormonal kontrol kolesistokinin ve sekretin tarafından sağlanır (Ferrier 2011, J. Koolman 2005).

Kolesistokinin, safra kesesinin kasılmasını ve safranın duodenuma akmasını, pankreasın ekzokrin hücrelerinden sindirim enzimlerinin salgılanmasını, mide hareketliliğinin azalmasını ve mide içeriğinin ince bağırsağa doğru yavaş geçişini sağlayan bir sekretagottur (Gürdöl 2016).

Sekretin mideden bağırsağa doğru akan içeriğin (kimus) düşük pH'sına yanıt olarak serbestleşir ve pankreasın bikarbonattan zengin salgısını uyarır. Bu sıvı, bağırsak lumen içeriğini alkalik yapar. Böylece pH, sindirim sisteminin enzimatik aktivitesi için uygun düzeye gelir (Gürdöl 2016).

2.5. Tokluk

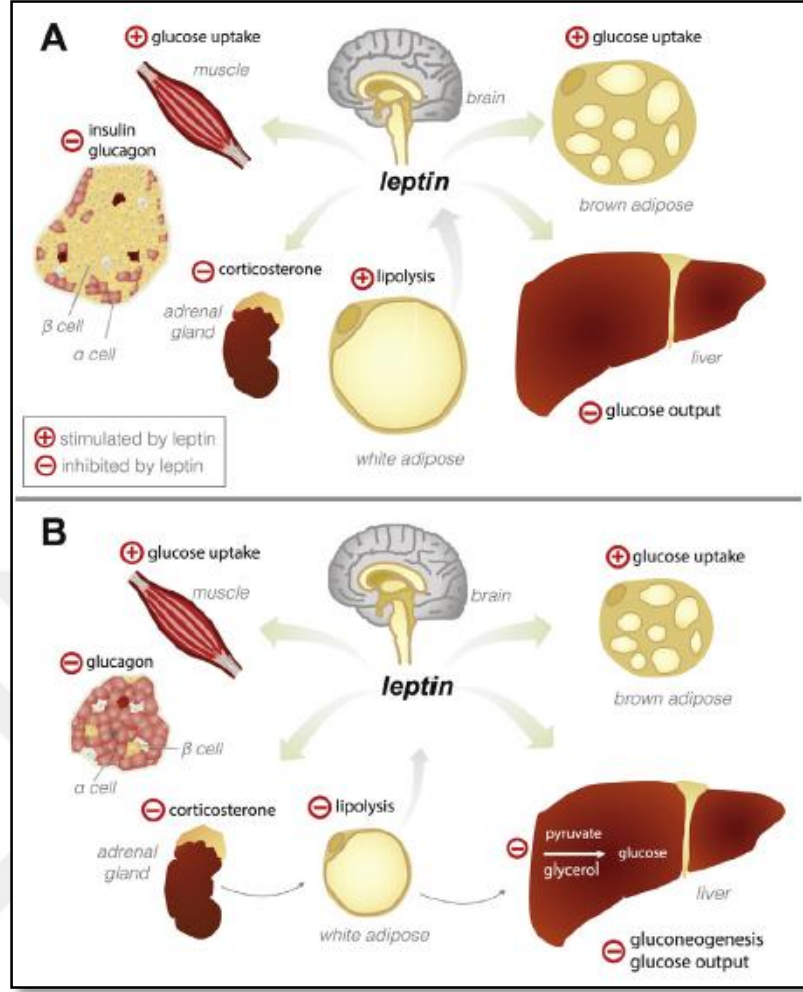
Tokluk olarak adlandırılan metabolik durum yemek sonrası 2-4 saatlik süreçtir. Yemek sindirimi sonucunda plazma glikoz, amino asitler ve triaçilgliserol seviyeleri yükselir (J. Koolman 2005).



Şekil 2. 5 Tokluk sırasında dokular arası ilişkiler (J. Koolman 2005)

Pankreas tokluğa yanıt olarak salgıladığı hormonlardan insülin sekresyonunu arttırarak glukagon sekresyonunu azaltır. İnsülin/glukagon seviyelerindeki bu değişme dokularda (özellikle karaciğer kas ve yağ dokularında) anabolik evreyi tetikler. Karaciğer sağlanan substratlardan glikojen ve lipid oluşturur. Oluşan glikojen karaciğerde depolanırken lipidler çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerle (VLDL) kana taşınır. Kas ayrıca glikojen deposunu doldurur ve sağlanan amino asitlerden proteinler sentezler. Adipoz doku, serbest yağ asitlerini lipoproteinlerden uzaklaştırır, triaçilgliserollerini sentezler ve bunları çözünmez damlacıklar halinde depolar. Metabolizmanın tokluk sürecinde sinir sistemi ve kalp enerji kaynağı olarak temelde glikozu kullanır. Fakat kalp kaslarının yağ asitleri ve keton cisimlerini de enerji kaynağı olarak kullanmasının aksine sinir dokusu glikoza bağımlıdır ve sadece uzun süreli açlıkta glikozdan sonra yalnızca keton cisimlerini kullanabilir (J. Koolman 2005, Ferrier 2011).

Vücuttaki lipid depoları arttıkça adipositlerdeki leptin salgısı da buna bağlı olarak artmaktadır. Leptin salındıktan sonra periferel ve santral etkilere sahiptir. Kandaki leptin bir sinyal molekülü olarak görev almaktadır. Serbest ve proteine bağlı formları arasındaki dengeye göre gıda alımını baskılayarak, metabolizma hızını artırmaktadır. Bunun yanında büyüme ve gelişmeyi, üremeyi, vücut ısısındaki dengeyi düzenler ve nöroendokrin sinyal oluşumunu ve insülin direncini de önemli ölçüde etkilemektedir. Leptinin karbonhidrat mekanizmasındaki etkileri dokudan dokuya farklılık göstermektedir. Örneğin kahverengi yağ dokuda glikoz alımını ve harcanmasını artırırken beyaz yağ dokuda glikoz taşıyıcılarını baskılayarak glikoz alımını azaltmaktadır. Karaciğer dokularında insülin direncini azaltarak glikojen sentezini uyarmaktadır. Kasta ise glikojen sentezini düşürerek yağ asidi oksidasyonunu artırmaktadır (do Carmo et al. 2019, Öztürk ve Arpacı 2018).

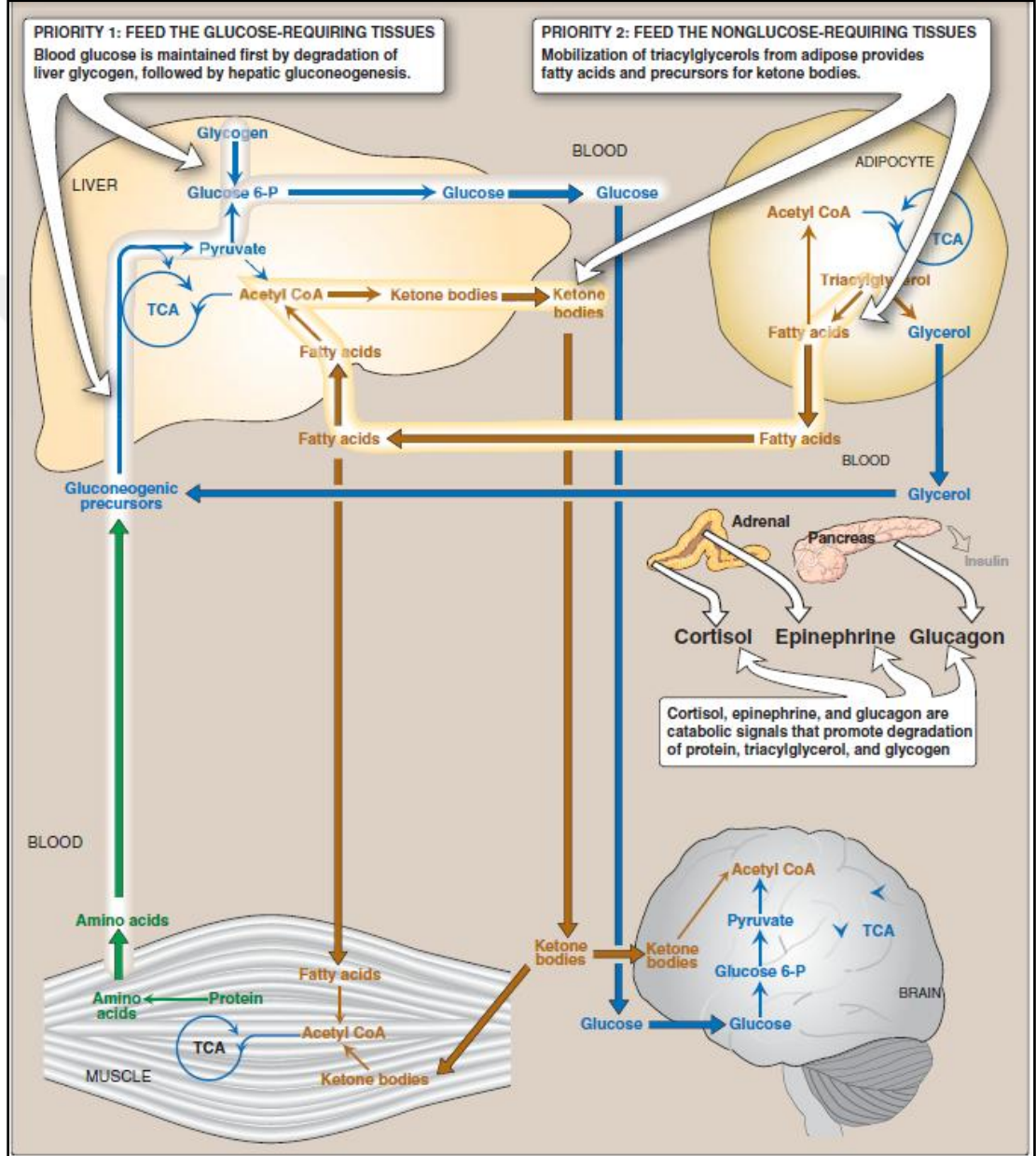


Şekil 2. 6 Leptinin yağsız veya insülin eksikliği olan kemirgenlerde gluko-düzenleyici etkilerinin altında yatan mekanizmalar (D'souza et al. 2017)

Leptinin etki mekanizması D'souza ve ark. tarafından yapılan bir çalışmaya göre şekil 2.6 da özetlenmiştir. Leptin, kas ve kahverengi yağ dokusunda glikoz alımını uyarır ve sırasıyla pankreasın α ve β hücrelerden salgılanan insülin ve glukagon salınımını baskılar. Ayrıca leptin, beyaz yağ dokusunda lipolizi artırır ve karaciğerden glikoz çıktısında genel bir azalmaya neden olur. İnsülin eksikliği durumunda leptin, kas ve karaciğerdeki kahverengi yağ dokusunda glikoz alımını artırarak kan glikozunu düzenler. Ayrıca leptin, kortikosteron seviyelerini düşürür ve beyaz yağ dokusunda lipolizin baskılanmasına neden olur. Bu da yağ asidi ve gliserol salımını azaltır. Leptin tedavisi ayrıca bir hücreden düşük glukagon salgılanmasının yanı sıra glukoneojenik substratların tükenmesiyle sonuçlanır. Bu da artan piruvat ve gliserolden glikoza dönüşür ve glukoneogenez ve hepatik glikoz çıkışının zayıflamasına neden olur (D'souza et al. 2017).

2.6. Açlık

Tokluktan açlığa geçilirken vücut açlığa cevap olarak pankreasın α hücrelerinden glukagon hormonunu salgılar. Glukagonun temel amacı kan glikoz düzeyini açlık döneminde normoglisemik düzeylerde tutmaya çalışmaktır (Telci Çaklılı et al. 2017).



Şekil 2. 7 Açlık sırasında dokular arası ilişkiler (Ferrier 2011)

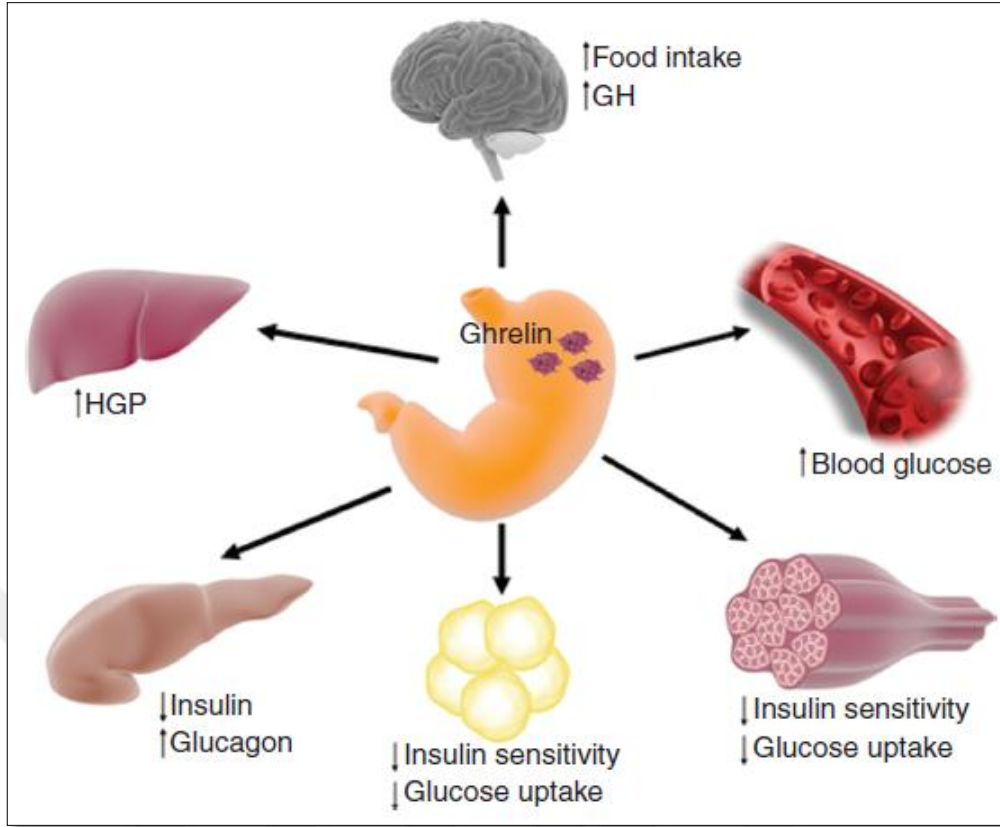
İnsülin/glukagon oranındaki bu değişikliğe karşın vücut tokluk durumunda doldurduğu enerji rezervlerini kullanmaya başlar. Karaciğer ilk olarak glikojen depolarını boşaltır. Böylelikle serbest kalan karaciğer glikozunu beyin, adrenal medulla ve eritrositler

başta olmak üzere diğer dokular kullanır. Karaciğer glikojen rezervleri 12–24 saat sonra tükendiğinde, glukoneogenez başlar. Bunun için öncüller kas yapısı (amino asitler) ve adi poz dokusundan (yağ asidi katabolizmasından gelen gliserol) türetilir. Salınan yağ asitlerinden, karaciğer keton gövdeleri oluşturmaya başlar. Bunlar kana salınır ve açlık aşamasında önemli enerji tedarikçileri olarak görev yapar. Yağ dokusunda glukagon, yağ asitlerini ve gliserolü serbest bırakarak lipolizi tetikler. Yağ asitleri, pek çok doku türü tarafından (beyin ve eritrositler hariç) enerji tedarikçileri olarak kullanılır. Yağ asitlerinin önemli bir alıcısı, ketogenez için bunları kullanan karaciğerdir (J. Koolman 2005, Robert K. Murray 2012).

Endokrin sistem, insülin ve glukagon gibi dolaşımda etkili olan hormonlardaki değişikliklerle aktif olarak enerji durumuna tepki verir. Gagnon J. ve ark. yaptıkları çalışmada, insülin seviyelerinin hem açlık hem de toklukta periferik bir peptid olan ghrelin ile ters orantılı olduğunu bu nedenle insülinin, ghrelin salgılanmasını modüle eden güçlü bir faktör olduğunu göstermişlerdir. İnsanlarda akut insülin infüzyonu, ghrelin seviyelerinde hızlı ve geri dönüşlü bir düşüşe neden olur (Gagnon and Anini 2012).

Öztürk ve ark. yapmış oldukları yayında ghrelin seviyesinin yemekten önce midenin boş olduğu durumlarda yükseldiği ve yemek sonrası gıdanın da cinsine bağlı olarak hızla düştüğünü ve bu nedenle ghrelinin gıda alımının başlatıcısı olarak birincil rol aldığını belirtmişlerdir (Öztürk ve Arpacı 2018).

Peptid bir hormon olan ghrelin üzerine yapılan araştırmalar sonucunda Bader N.Alamri ve ark. tarafından ghrelin sentezinin her ne kadar en yüksek midede olsa da, pankreas adacıklarından da salınıp insülin ve glukagon salınımını doğrudan modüle edebileceği gösterilmiştir (Pinkney 2014).



Şekil 2. 8 Ghrelinin insülin sekresyonu ve glikoz homeostazı üzerindeki etkisi (Pinkney 2014)

Ghrelin midede bulunan X/A adlı endokrin hücreleri tarafından salgılanır ve beyne etki ederek gıda alımının ve büyüme hormonunun (GH) salgılanmasını sağlar. Dahası, ghrelin pankreas α ve β hücrelerine doğrudan etki ederek glukagon sekresyonunu stimüle eder ve glikoz kaynaklı insülin artışını inhibe eder. Ghrelin ayrıca hepatik glikoz üretimini (HGP) artırır ve iskelet kası ve yağ dokusunda glikoz alımını ve insülin duyarlılığını azaltır, bu da kan şekeri artışına neden olur (Pinkney 2014).

2.7. Egzersiz biyokimyası

Egzersiz antrenmanının enerji metabolizmasını devam ettirmek için spesifik proteinlerin birikmesine yol açtığı bilinmesine rağmen bu tür bir adaptasyonun substrat miktarından mı kaynaklandığı belirsizdir. Aynı zamanda son yıllarda özellikle kas glikojen depolarının boşalıp-dolmasının egzersiz sırasında oluşan adaptasyon ve fizyolojik cevapları daha ileriye götürebileceği ileri sürülmektedir (Bulut 2017).

İnsanlarda glikojen depolarının azalmasına bağlı olarak egzersiz sırasında piruvat oksidasyonunun azalması, kaslarda protein yıkımının artması ile sistemik dolaşıma daha

fazla amino asitin girmesi ve yağ yakımının ise artış göstermesi gibi bazı metabolik değişikliklerin meydana geldiği bilinmektedir (Martins Cunha et al. 2016).

Egzersiz ile glikojen depolarındaki azalmanın yağ yakımında bir artışı meydana getiriyor olması, glikojen depolarındaki bu eksilmenin vücut tarafından algılanarak hücrenin yakıt kullanımını açısından karbonhidratlardan yağlara kaydığı fikrini doğrulamaktadır. Ayrıca egzersiz ile azalan glikojen depolarının kas hücreindeki sinyal yollarını etkileyerek akut egzersize veya antrenmana hücresel adaptasyonu sağlıyor olabileceği düşüncesi oluşmuştur. Düşük karbonhidrat depoları ile egzersiz tezini savunan araştırmacıların belirli şartlarda substrat kısıtlamasının (karbonhidrat gibi) egzersize metabolik cevapları ve antrenmana adaptasyonu geliştirebileceğini öngördükleri bildirilmektedir (Grapov et al. 2019, Evans et al. 2019).

2.8. Klinikte Sık Kullanılan Biyokimya Parametreleri

a) Albümin ve Total Protein

Albümin ve Total protein analizinin istendiği klinik durumlar; Akut ve kronik enflamasyon, hepatik yetmezlik, renal veya gastrointestinal kayıplar, protein malnutrisyonu vs. nedenlerden kaynaklanan hipoalbümineminin saptanmasında analiz edilir. Albümin düzeyleri kalsiyum, ilaç (fenitoin) ve hormon (testosteron ve kortizol) düzeylerinin hesaplanmasında değerlidir. Ayrıca monoklonal gamapati taramasında, total protein ve albümin arasındaki farkın alınmasıyla hesaplanan globulin düzeyindeki artış değerlidir. Albümin, total protein ve hematokrit düzeylerindeki artış, akut dehidratasyonu düşündürürken, bu düzeylerdeki düşüklük hemodilüsyonu akla getirir (Xu et al. 2011).

b) Alanin ve Aspartat Aminotransferaz

Serum glutamat–okzaloasetat transaminaz (SGOT) olarak da bilinen, aspartat aminotransferaz (AST) ve serum glutamat–piruvat transaminaz (SGPT) olarak da bilinen alanin aminotransferaz (ALT), karaciğer hasarının tanı ve takibinde kullanılan önemli enzimlerdendir. Aminotransferazlar aminoasit metabolizmasında önemli rol oynarlar. ALT ve AST düzeyi pek çok ilaçtan etkilenir ve potansiyel hepatotoksik ilaçların tedavi amacıyla kullanıldığı durumlarda değerlendirme için aminotransferaz takibi yapılır (Wada and Kamiike 1990).

c) gama-Glutamil Transferaz ve Alkalen Fosfataz

gama- glutamil transferaz (GGT) ve Alkalen fosfataz (ALP) enzimleri biliyer kanaliküller ve biliyer epitelin bazolateral yüzeyinde hücre membranlarında bulunması ve kolestaz sırasında yükselmesi nedeniyle, genellikle intra ve ekstrahepatik kolestazda tespit edilir. GGT ve ALP düzeyleri sigara ve açlık gibi bazı durumlardan etkilenirler. Sigara kullanımı GGT düzeyini %10-50, ALP düzeyini ise %10 artırır (Blom et al. 1998).

Açlık GGT düzeyini azaltabilir, bununla birlikte yemek sonrası başlangıçta GGT düzeyinde hafif bir azalma ve takibinde hafif bir yükselme tespit edilir (Kunutsor et al. 2015, Grøstad and Huseby 1990).

d) Amilaz ve Lipaz

Amilaz ve Lipaz pankreas hastalıklarının tespitinde kullanılır. Lipazın amilaza göre pankreas hastalıkları için daha sensitif ve spesifik olduğu ile ilgili önemli tartışmalar vardır. Amilaz ve lipaz akut pankreatitte semptomların başlamasından 4-8 saat sonra yükselir ve 24-48. saatte pik yapar. Amilaz yarı ömrünün kısa olması nedeniyle 3-5 günde normal seviyesine dönerken, lipaz 1-2 hafta kadar yüksek kalır. Birçok çalışmada pankreatit için lipazın sensitivesi %85-100 arasında bildirilirken, amilaz için bu değer %85-95 arasındadır (Mandel and Breslin 2012).

e) Kreatin Kinaz

Kreatin kinaz (CK), ATP ile kreatin arasında, fosfat transferi ile ADP ve kreatin fosfat oluşumunu ve bunun tam tersi reaksiyonunu katalizler. Kreatin fosfat daha yaygın olarak çizgili kaslarda, beyinde, retinada, iç kulakta, spermatozoada ve daha az olarak düz kaslarda yüksek enerjili fosfat bileşiği şeklinde depolanır ve bu dokular ATP' yi hızlı bir şekilde tüketebilir. Beklendiği gibi özellikle kalp ve iskelet kasında yaygın olarak bulunan CK, iskelet kası hasarında veya rbdomyolizde sensitif bir belirteç olarak kullanılır (Kolling et al. 2019).

f) Kreatinin

Kreatinin özellikle çizgili kaslarda ve beyinde, ani ihtiyaca cevap verebilen rezerv enerjinin ana kaynağı olan kreatin fosfatın katabolizma ürünüdür. Kreatin fosfat, kreatin fosfokinaz enziminin katalizlediği bir reaksiyon ile bir fosfat grubunu adenozin difosfata (ADP) vererek, adenozin tri fosfat (ATP) oluşturur. Günlük sabit bir oranda (yaklaşık %2/gün), hem kreatin fosfat hemde kreatin enzimatik olmayan yollarla kreatinine dönüştürülür. Kreatinin, böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesinde özellikle de glomerüler filtrasyon hızının yerine yaygın olarak kullanılır (Wyss and Kaddurah-Daouk 2000).

g) Üre (BUN)

Temel olarak böbreklerden süzülerek idrar yoluyla (%90) atılır. Günümüzde modern analiz yöntemleri nitrojeni değil de üre düzeyini ölçmesine rağmen, başlangıçta üre nitrojeni olarak analiz yapıldığından, halen ABD'de BUN olarak rapor edilir. BUN çoğunlukla protein katabolizmasının son ürünü olan amonyağın atılması için son basamak olan üre döngüsüyle üretilir. Üre döngüsüne ait enzimler en çok karaciğerde bulunur, bunun dışında böbrekler ve diğer dokularda da az miktarda bulunur. BUN yapımının arttığı durumlar (yüksek proteinli diyetle beslenme, ateş, enfeksiyon, yanık vs.) veya kreatinin üretiminde azalma (düşük kas kütlesi) BUN/kreatinin oranını arttırabilir. Bu

multifaktöriyel etkilere bağı olarak, akut hastalığı olan kişilerde, renal yetmezliğin nedeninin ayırımında BUN/kreatinin oranının düşük tanısal etkisi olsa da yüksek bir BUN/kreatinin oranı bu hastalarda daha ağır bir tablonun gelişeceğini gösterir (Beier et al. 2011).

h) Glikoz :

Beyin de dahil olmak üzere birçok doku için en önemli enerji kaynağı olan glikozun kan düzeyleri çok iyi kontrol edilir ve normalden sapmalar ağır sonuçlara neden olur.

Kan glikozunun düzenlenmesini açlık ve toklukta salgılanan insülin ve glukagon hormonları dışında epinefrin, kortizol ve büyüme hormonunda direkt olarak etkilerken tiroksin glikojenolizi uyararak ve somastotin büyüme hormonunu inhibe ederek dolaylı yoldan etkiler (Carl, Edward and Bruns 2012).

i) Lipid Profili:

Literatürde lipid profili; total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve trigliserid (TRİG) ölçümlerini içerir (Stone et al. 2014). Lipidlerin enerji depolanması, metabolik yakıt, biyolojik zarların yapısal ve fonksiyonel bileşenleri olarak ve yalıtım oluşturarak sinir iletiminde veya ısı kaybını önleme gibi birçok görevi vardır. Klinikte genellikle lipoprotein metabolizması ve koroner kalp hastalığına (KKH) sebep olan aterosklerozla ilgili kullanılmaktadır (J. Koolman 2005).

j) Kalsiyum:

Kalsiyum kas kasılmalarında, kapiller ve membran geçirgenliğinde, kan pıhtılaşmasında, kalp ve kas-sinir sisteminin uyarılmasında görev alır. Sinir impluslarının normal iletimini sağlar. Kalsiyum tuzları halinde kemik ve dişlerin temel anorganik bileşenleridir. Kandaki kalsiyum miktarında minimum düzeydeki bir değişiklik ciddi bozukluklara yol açabilir. Bu nedenle kandaki miktar %9'un altına düşmemeli ve %11 üzerine çıkmamalıdır. Kalsiyum eksikliğinde tetani gözlenirken, artışında bulantı, kusma, aritmi ve kaslarda gevşeklik gibi durumlara yol açar (Gürdöl 2016).

k) Demir:

Demir, organizmada oksijen taşınmasından, oksido-redüksiyon reaksiyonlarına kadar hayati öneme sahip birçok fonksiyon için gerekli bir eser elementtir. Vücutta toplam 4-5 gram kadar demir bulunur. Vücut demirinin en büyük kısmı hemoglobin ve miyoglobinin yapısında hem grubuna bağlı olarak; kalanı demir taşınması ve depolanması ile görevli proteinler ve diğer demir içeren bileşiklerde bulunur (Ferritin, hemosiderin, transferrin, doku demiri, labil demir havuzu ve diğer) (Gürdöl 2016).

l) Fosfat:

Fosfat, hücre içi ve dışı kompartmanlar arasında neredeyse eşit olarak dağılır. Hücre içinde fosfat, fosfolipidler ve proteinler gibi makro moleküllerde yapısal organik bir bileşen olarak bulunur. Hücre dışı fosfatın %85'i anorganik fosfat formunda, kemik ve dişlerde ise hidroksi apatit formunda bulunur. Geri kalan %15 kadarı plazma ve diğer hücre dışı sıvılarda dağılmıştır. Organizmada enerji transferi ve depolanmasını sağlar, monosakkaritlere ve proteinlere bağlanarak çeşitli metabolik yolların sürdürülmesi ve düzenlenmesine katılır. Primer ve sekonder fosfatlar ise plazmanın önemli bir tampon sistemini oluşturur (Gürdöl 2016).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışma retrospektif olup kullanılan veriler Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi otomasyonundan (ENLIL) elde edildi. Çalışma grupları, 01.01.2019 - 31.10.2019 tarihleri arasında (9 ay) polikliniğe başvuran hastaların hastane veri bankası bilgileri kullanılarak oluşturuldu. Test sonuçları göz, kulak burun boğaz, ortopedi, dermatoloji, nöroloji ile fizik tedavi ve rehabilitasyon, genel cerrahi, endokrinoloji, enfeksiyon hastalıkları, hematoloji, dahiliye, gastroenteroloji, polikliniklerinde ayakta tedavi gören hastalara aittir. Yatan hasta verileri, onkoloji servisi ve polikliniği, pediatri, acil poliklinik, nefroloji polikliniği ve yoğun bakım verileri değerlendirmeye alınmadı. Çalışmaya kliniklerce en çok kullanılan 18 farklı biyokimya testi dahil edildi.

3.2. Analiz Örneklerinin Toplanması ve Serum Eldesi

Analiz edilmek üzere alınan kan analit örnekleri hastanemize ayaktan başvuran hastalardan elde edildi. Hastaların kanları sabah saat 07.00 ile 10.00 açlık, 10.01 ile 17.00 saatleri arası ise tokluk olarak alındı. Uygun şartlarda laboratuvara ulaştırılan kan örnekleri, 20 dakika bekletildikten sonra 4000 devir/dakika'da, 4 C⁰'de, 10 dakika süre ile santrifüj edilerek serumlarına ayrılıp otoanalizöre yüklendi.

3.3. Biyokimyasal Testlerin Metotları ve Çalışma Prensipler

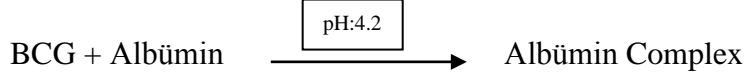
3.3.1. Hastahanemizde Kullanılan Parametreler ve Yöntemler

3.3.1.1. Albümin (Alb):

Yöntem: Bromkrezol yeşili boya bağlama yöntemi

Albümin prosedürü, renkli bir kompleks üretmek için bromkrezol yeşilinin özellikle albümin ile bağlanmasını temel almaktadır. pH 4,3'de katyonik olan albümin anyonik bir

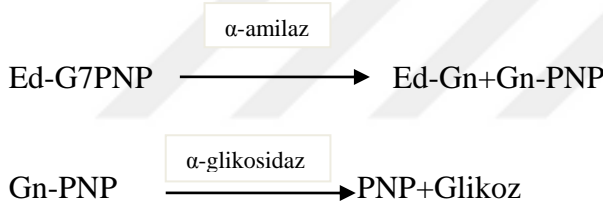
boya olan bromokrezol yeşilini (BCG) bağlar ve mavi yeşil renkli bir kompleks oluşturur. Kompleksin 628 nm'deki absorbansı doğrudan örnekteki albümin konsantrasyonu ile orantılıdır (Chesher 2008).



3.3.1.2. Amilaz (Amylas):

Yöntem: Etiliden bloke pNP97

Amylas testi, substrat olarak Etiliden bloke p-nitrofenil-maltoheptaosid kullanır. P-nitrofenolü (PNP) serbest bırakmak için kullanılan indikatör enzim α -glikosidaz da bu testte kullanılır. Substratın terminal glikozu indikatör enzimi ile klevajı önlemek için kimyasal olarak bloklanır. Serbest bırakılan p-nitrofenol 410/694 nm'de ölçülür (Carl et al. 2012).

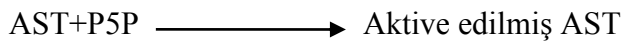


3.3.1.3. Aspartat Transaminaz (AST):

Yöntem: Modifiye IFCC

Reaksiyon, ikinci reaktif olarak α -ketoglutaratın eklenmesiyle başlatılır. İndirgenmiş nikotinamin adenin dinükleotid (NADH) konsantrasyonu 340/410 nm'deki absorbansına göre ölçülür ve absorbans azalma oranı aspartat aminotransferaz aktivitesi ile orantılıdır (Schumann et al. 2002).

Reaksiyon Denklemi

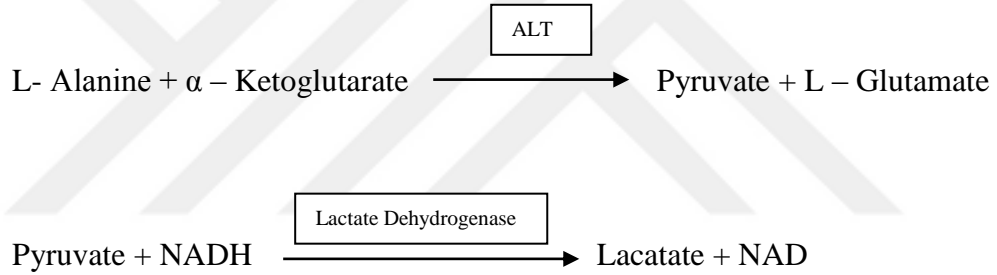




3.3.1.4. Alanin Transaminaz (ALT) :

Yöntem: Piridoksal-5-fosfatsız NADH yöntemidir.

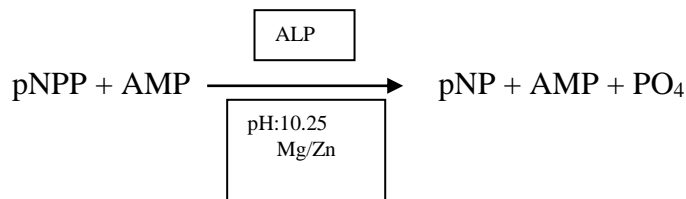
Örnekteki ALT varlığı amino grubunun, piruvat ve L-glutamat oluşturarak L-alaninden α -ketoglutarata transferini katalize eder. NADH ve laktat dehidrojenaz (LDH) varlığındaki piruvat, L-laktata indirgenir. Bu reaksiyonda NADH, NAD'ye oksitlenir. Reaksiyon, NADH'ın NAD'ye oksitlenmesine bağlı olarak 340 nm'deki absorbans düşüş oranının ölçümü ile izlenir (Schumann et al. 2002).



3.3.1.5. Alkalen Fosfataz (ALP) :

Yöntem: Para-nitrofenil Fosfat yöntemi

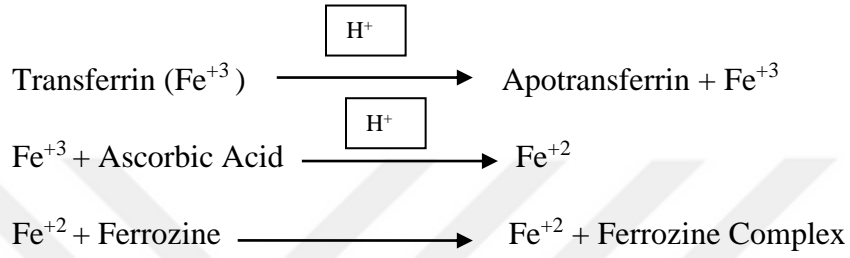
Örnek içindeki alkalen fosfataz p-nitrofenol ve organik olmayan fosfat vermek için renksiz p-nitrofenil fosfatın (p-NPP) hidrolizini katalize eder. Testin pH değerinde (alkalin), p-nitrofenol sarı fenoksit formundadır. 404 nm'deki absorbans artışının oranı örnekteki alkalın fosfataz aktivitesi ile doğrudan orantılıdır (Carl et al. 2012).



3.3.1.6. Demir (Iron) :

Yöntem: Ferrozin

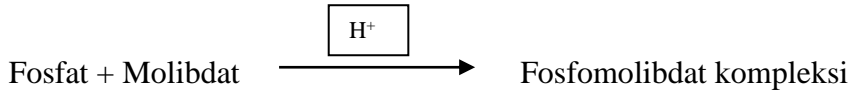
Ferrik demir asidik bir ortamda taşıyıcı proteini transferrinden ayrılır ve eş zamanlı olarak ferröz formuna indirgenir. Daha sonra ferröz demir hassas bir demir indikatörü olan ferrozinle kompleks oluşturur ve 571/658 nm’de absorbans sergileyen bir renkli kromofor ortaya çıkarır (Carl et al. 2012).



3.3.1.7. Fosfat (iP):

Yöntem: Fosfomolibdat/UV

İnsan serumundaki, plazmasındaki ve idrarındaki inorganik fosforu belirlemek üzere in vitro tanı amaçlı kullanım içindir. Konsantre inorganik Fosfor (IP_c) yöntemi fosfor ile molibdat arasında UVabsorbe edici bir kompleks oluşturmasına dayanan Daly ve Ertinghausen prosedürünü temel almaktadır (Carl et al. 2012).



3.3.1.8. Gama – Glutamiltransferaz (GGT) :

Yöntem: L- Gama-glutamil-3-karboksi-4-nitroanilid substratı ile

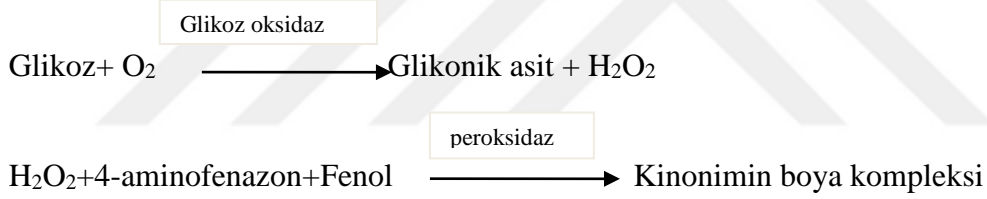
GGT, gama-glutamil grubunun, donor substratından (L- Gama-glutamil-3-karboksi-4-nitroanilid) 3-karboksi-4-nitroanilin oluşturacak şekilde glisilglisin akseptörüne transferini katalize eder. Absorbans artışının 412 nm’deki hızı örnekteki GGT ile doğrudan orantılıdır (Shaw et al. 1983).



3.3.1.9. Glikoz (Glu) :

Yöntem: Glikoz Oksidaz Trinder

Glikoz (GLUO_c) testi, değiştirilmiş Keston yöntemine dayanmaktadır (Barham and Trinder 1972). Glikoz testi tek bir reaktif kullanır. Örnek reaktif 1 e eklenir ve glikoz dönüşümü ile nicel boya kompleksi oluşumu başlar. Boya absorbansı 505/694 nm de ölçülür ve glikoz konsantrasyonu ile orantılıdır. Glikoz, glikoz oksidaz varlığında enzimatik oksidasyondan sonra belirlenir. Oluşan hidrojen peroksit, peroksidaz katalizi altında fenol ve 4-aminofenazon ile reaksiyona girerek belirteç olarak kırmızı-mor bir kinonimin oluşturur (Carl et al. 2012).



3.3.1.10. Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL-K) :

Yöntem: Eliminasyon / Katalaz

Direkt HDL-K yönteminde önceden ayırma işlemi gerçekleştirilmeden serum ve plazmadaki HDL-K seviyesi ölçülür. Reaksiyonun ilk basamağında HDL-K dışı partiküllerden kolesterol salıverilir ve elimine edilir. İkinci basamakta R2'deki deterjan aracılığıyla HDL-K partiküllerindeki kolesterol salıverilir ve HDL kolesterol bir Trinder reaksiyonu ile ölçülür (Carl et al. 2012).

3.3.1.11. Kalsiyum (Ca) :

Yöntem: Arsenazo III

Kalsiyum yöntemi Arsenazo III' ün düşük pH'ta yüksek selektiflikle kalsiyumla stabil bir kompleks oluşturabildiğini saptamış olan Michaylova ve Ilkova'nın çalışmasını temel almaktadır. Kalsiyum iyonları Arsenazo III' le 658/694 nm' de ölçülen renkli bir kompleks oluşturmaktadır. Örnekte bulunan kalsiyum miktarı oluşan renkli kompleksin yoğunluğuyla doğru orantılıdır (TIETZ, 2018).

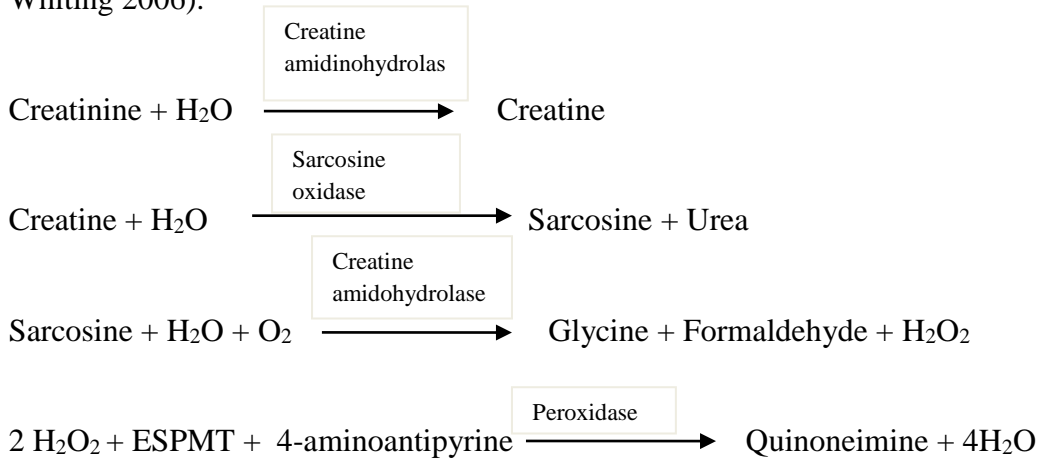
Reaksiyon Denklemi



3.3.1.12. Kreatinin (Cre) :

Yöntem; Kolorimetrik Jaffe yöntemi

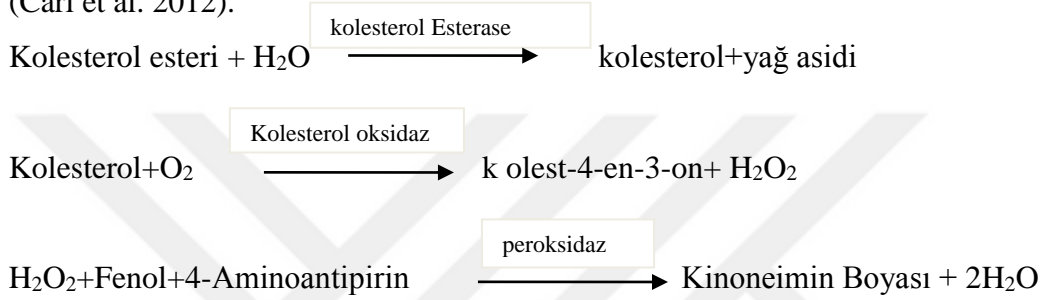
Yöntemin prensibi kreatininin kreatinin amidohidrolaz enzimi ile yıkılması ve daha sonra kreatinaz ve sarkozin oksidaz enzimleriyle üretilen hidrojen peroksidin peroksidaz varlığında parçalanması sonucunda Trinder Reaksiyonu ile oluşan rengin 540 nm'de ölçülmesine dayanmaktadır (Twomey, Don-Wauchope and McCullough 2003, Peake and Whiting 2006).



3.3.1.13. Total Kolesterol (T-KOL) :

Yöntem: Enzimatik

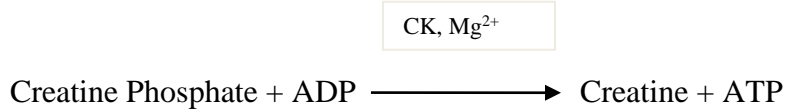
Kolesterol esterleri kolesterol esterase tarafından kolesterole ve serbest yağ asitlerine hidrolize edilir. Kolesterol oksijen varlığında kolesterol oksidaz tarafından kolesterol-3-on'a dönüştürülür ve bu reaksiyon sonucunda hidrojen peroksit oluşur. Peroksidazın katalitik etkisi altında hidrojen peroksit, 4-aminoantipirin ve fenol renkli bir kompleks oluşturur. Kompleksin absorbanansı 505/694 nm' de bir endpoint reaksiyonu olarak ölçülür (Carl et al. 2012).

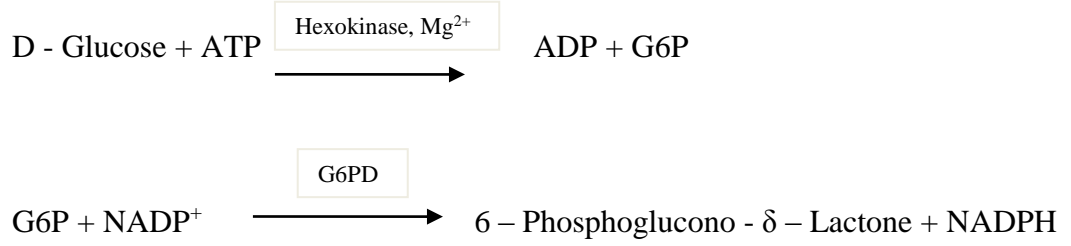


3.3.1.14. Kreatin Kinaz (CK):

Yöntem: NAC (N- asetil-L-sistein)

Örnekte bulunan kreatin kinaz (CK) yüksek enerjili bir fosfat grubunun kreatin fosfattan ADP'ye transferini katalize eder. Bu reaksiyonda açığa çıkan ATP daha sonra glikozu, heksokinaz mevcudiyetinde glikoz-6-fosfat (G-6-P) üretecek şekilde fosforil grubuna bağlamak için kullanılır. Bunun ardından G-6-P glikoz-6-fosfat dehidrogenaz (G-6-PD) tarafından oksidize edilir ve eş zamanlı olarak nikotinamid adenin dinükleotid fosfata (NADPH) indirgenir. NADPH oluşumu 340 nm'de izlenir ve örnekteki CK aktivitesiyle doğru orantılıdır. Bu reaksiyonlar bir enzim reaktivatörü olarak bulunan N- asetil- L-sistein (NAC) mevcudiyetinde meydana gelir (TIETZ, 2018).





3.3.1.15. Total Protein (TP) :

Yöntem: Biüret reaksiyonu.

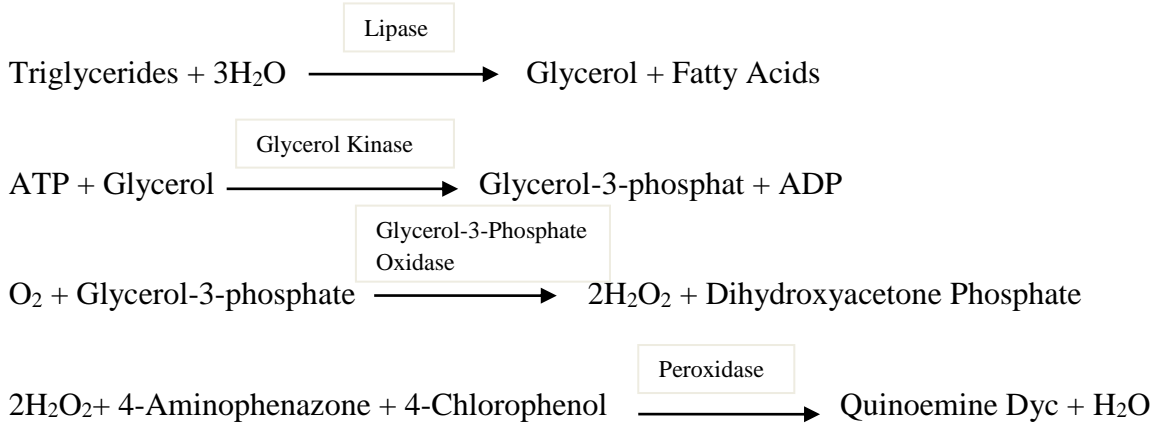
En az iki peptid bağı içeren polipeptidler biüret reaktifiyle reaksiyona girer. Alkali çözeltide bakır iyonu, ortamda peptid bağları ile reaksiyona girer ve pembe rengi mor biüre kompleksine çevirir. Sodyum-potasyum tartarat, bakır hidroksit (CuOH) presipitasyonuna neden olur. Potasyum iodid ise bakırın oto redüksiyonunu önler. Renk yoğunluğu direkt olarak protein konsantrasyonu ile ilişkilidir. 552 nm’de okuma yapılır (Carl et al. 2012).



3.3.1.16. Trigliserid (Trig) :

Yöntem: Gliserol fosfat oksidaz (GPO)

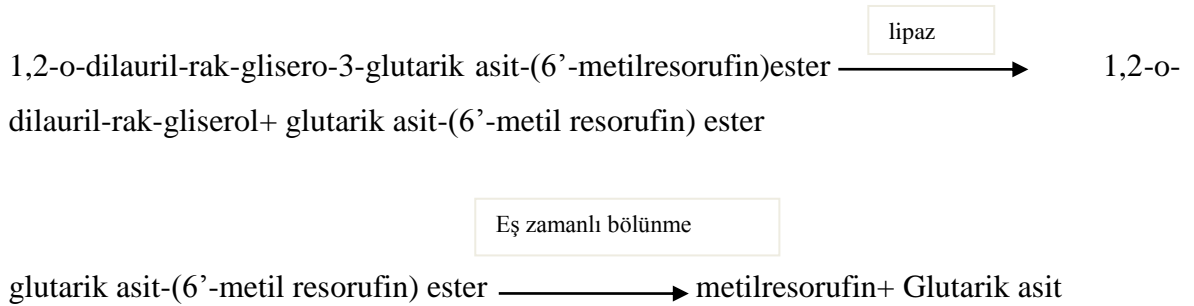
Trigliseritler enzimatik olarak lipaz tarafından yağ asitlerine ve gliserole hidrolize edilirler. Gliserol, gliserol kinaz (GK) ve adenzin trifosfat (ATP) tarafından gliserol-3-fosfat ve adenzin difosfat (ADP) oluşturmak için fosforile edilir. Gliserol-3-fosfat, gliserol fosfat oksidaz (GPO) ile dihidroksiaseton fosfata (DAP) oksidize edilir ve hidrojen peroksit üretir. Peroksidad ile katalize edilen bir renkli reaksiyonda, H₂O₂, kırmızı renkli kinonimin boya oluşturmak için 4-aminoantipirin (4-AAP) ve 4-klorofenol (4-CP) ile reaksiyona girer. Bu boyanın absorbansı örnekteki trigliserit varlığının konsantrasyonu ile orantılıdır (TIETZ, 2018).



3.3.1.17. Lipaz (LIP) :

Yöntem: Metil Resorufin

Lipaz (LIP) testi, serum ve plazmadaki enzim- lipaz etkinliğini spektrofotometrik olarak belirlenen metilresorufin üreterek lipaz enzimatik reaksiyonu ile ölçer. Kromojenik Lipaz substratı, DGGMR (1,2-o-dilauril-rak-glisero-3-glutarik asit-(6'-metilresorufin) ester), 1,2-o-dilauril-rak-glisero-3-glutarik asit-(6'-metil resorufin) ester oluşturmak için katalitik lipaz etkinliği ile klevajlanır. Bu, glutarik asit ve metil resorufin oluşturmak için bir alkalın çözeltisinde aynı anda bozular. Örnekteki lipaz etkinliği reaksiyondaki metilresorufin üretimine oransaldır ve spektrofotometrik olarak belirlenir (Twomey et al. 2003).

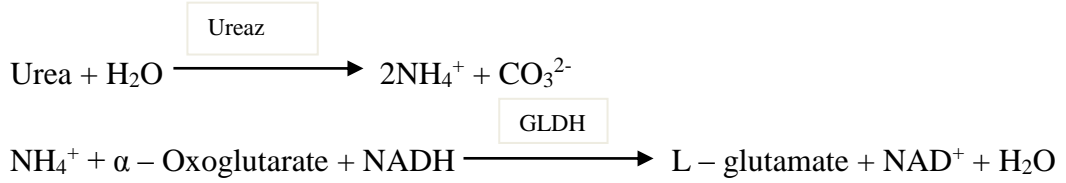


3.3.1.18. Üre (BUN) :

Yöntem: Üreaz yöntemi

Örnek içindeki üre, üreaz tarafından amonyak ve karbondioksite hidrolize edilir. Glutamat dehidrogenaz ile katalize edilen ikinci bir reaksiyon, azaltılmış NADH 'ın NAD

'ye eş zamanlı oksidasyonu ile birlikte amonyağı ve α -ketoglutaratı glutamat ve suya dönüştürür. Bu reaksiyonda 2 mol $\text{NADH} \rightarrow \text{NAD}^+$ 'ye oksitlenir (her bir mol ürenin hidrolizi için) (TIETZ, 2018).



3.4. Kullanılan Bilgisayar Programları ve İstatistiksel Yöntemler

İstatistik, planlama, tasarlama, veri toplama, ondan anlamlı yorumlar çıkarmaya kadar analiz etme gibi bir çalışmada rol oynar. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu incelemek istatistiksel karşılaştırma yapılmak istendiğinde uygun testin seçimi için en elzem gerekliliktir (Binu, Mayya and Dhar 2014, Vetter 2017).

Bu çalışmada veriler %95 güven aralığı ile SPSS versiyon 21 kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenler için tanımlı istatistiklerden ortalama, standart sapma, maksimum-minimum ve median değerleri ile sonuçlar belirtilmiştir. Veri setinde bulunan tüm parametrelerdeki çok aşırı değerler, Box Plot ile incelenip çalışma dışında bırakıldı (Üç kutu boyunu aşan değerler). Parametrelerin dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile incelenip normallikten sapmalar değerlendirilmiştir. Ancak veri sayısı yüksek olduğundan değerlendirmeler Student-t testi ile yapılmıştır. Sonuçlar Mann Whitney U istatistik test programı ile incelenmiştir. Tüm testler için önemlilik sınırı $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda hastanemize 9 ay içerisinde başvuran yetişkin hastalar, her bir parametre için aç-tok ve kadın-erkek olarak gruplandırılıp sonuçları incelendi. Öncelikle çalışmanın analizlerinin yapılp doğru sonuçlara ulaşabilmesi için aykırı değerler temizlendi. Bu işlem için box-plot grafiği kullanılarak üç kutu boyunu aşan değerler analize dahil edilmedi. Bahsi geçen analizin sonuçları çizelge 4. 1 de gösterilmektedir.

Çizelge 4. 1. Aşırı Uçlar Atılmadan ve Atıldıktan Sonra Parametrelerdeki Veri Sayıları

	N ₀	N	N	
			AÇ	TOK
TOTAL	TOTAL			
ALB	23781	23515	16356	7159
AMILAZ	5870	5796	3670	2126
AST	41075	39746	26525	13221
ALT	59075	56999	38063	18936
iP	10074	10014	6781	3233
Ca	28643	28489	20110	8379
T-KOL	7480	7459	4880	2579
CRE	62705	60306	40471	19835
IRON	12631	12569	8807	3762
GGT	14883	13711	8114	5597
GLU	51742	46926	31376	15550
BUN	39818	37865	23778	14087
LİP	5528	5302	3387	1915
TP	13488	13451	9264	4187
TRİG	14665	14345	10082	4263
ALP	15253	14793	10070	4723
HDL-K	6419	6419	4089	2330
CK	10894	10442	7327	3115

Birimler: GLU, BUN, CRE, HDL, LDL, T-KOL, TRİG, Ca, iP: mg/dL; ALP, AMİLAZ, LİP, CK, ALT, AST: U/L; TP, ALB: g/dL; IRON: ug/dL

Çizelge 4.1 de, çok aşırı değerler temizlendikten sonra çalışmaya dahil edilen bireylerin sayısı parametre bazında gösterilmiştir. Çok aşırı değer kaynağı olarak; ondalık ayrımları farklı girilen test sonuçları, paket programlar arasındaki ondalık ayırıcı uyumsuzluğu (SPSS ile Mikrosoft Excell) vb. sebeplerin olduğu düşünülmektedir.

4.1. Parametrelerin Açlık ve Tokluk Durumunun Değerlendirilmesi ile Effect Size Değerleri

Çalışmamızda farklı bireylerin açlık ve tokluk değerleri kullanıldığı için parametre değerleri student-t testi sonucuna göre kıyaslanmıştır. Çizelge 4.2' de tüm parametrelerin cinsiyet ayrımı olmaksızın açlık-tokluk durumundaki n değerleri, ortalama ve standart sapma, min. ve max. değerleri ve median ile p değerleri gösterilmiştir. Çizelge 4.3' te kadınların, çizelge 4.4' te ise erkeklerin açlık ve tokluk durumundaki her bir parametre için yukarıda bahsi geçen istatistik sonuçları gösterilmiştir. Kadınların açlık-tokluk değerleri arasında amilaz, AST, iP, T-KOL, CRE, DEMİR, TP, TRIG, HDL-K ve CK arasında $p>0,05$ ile anlamlı fark gözlemlenmemiş olmasına rağmen erkeklerde bu parametreler arasından AST, iP, TP ve CK'da $p<0,05$ ile anlamlı fark gözlenmiştir.

Çizelge 4.2 Parametrelerin Açlık-Tokluk Durumundaki Değerleri

	Açlık				Tokluk				p
	N	Ort ± SS	Median	Min. - Max.	N	Ort ± SS	Median	Min. - Max.	
Yaş	45929	49,49 ± 16,96	50,00	18,00 - 98,00	23074	46,66 ± 18,08	46,0000	18,00-106,00	,001
ALB	16356	4,31 ± 0,35	4,35	3,00-5,66	7159	4,34 ± 0,38	4,3800	3,00-5,50	,001
AMİLAZ	3670	70,05 ± 27,55	66,00	7,00-185,00	2126	69,63 ± 27,70	65,0000	13,00-183,00	,248
AST	26525	21,7 ± 6,9	21,00	0,00-49,00	13221	22,04 ± 7,00	21,0000	1,00-49,00	,001
ALT	38063	21,3 ± 9,73	19,00	0,00-59,00	18936	21,62 ± 10,08	19,0000	0,00-59,00	,007
iP	6781	3,5 ± 0,68	3,60	1,10-6,30	3233	3,61 ± 0,66	3,6000	1,10-6,20	,164
Ca	20110	9,41 ± 0,48	9,43	7,37-11,54	8379	9,46 ± 0,49	9,4800	7,38-11,54	,001
CHOL	4880	188,27 ± 43,06	184,00	35,00-379,00	2579	187,33 ± 43,05	185,0000	41,00-362,00	,366
CRE	40471	0,743 ± 0,22	0,70	0,00-1,64	19835	0,75 ± 0,22	,7200	0,07-1,64	,001
IRON	8807	63,69 ± 37,54	58,00	1,00-225,00	3762	65,06 ± 38,86	60,0000	1,00-226,00	,067
GGT	8114	21,82 ± 13,42	18,00	1,00-72,00	5597	21,2 ± 13,24	17,0000	1,00-72,00	,008
GLU	31376	93,89 ± 16,09	90,00	36,00-150,00	15550	93,09 ± 15,72	90,0000	36,00-150,00	,001
BUN	23778	14,21 ± 5,79	13,00	1,00-36,90	14087	14,09 ± 5,65	13,0000	0,60-36,90	,044
LİP	3387	37,41 ± 12,37	35,00	12,00-84,00	1915	36,79 ± 12,13	34,0000	2,00-84,00	,078
TP	9264	7,24 ± 0,056	7,26	4,82-9,53	4187	7,27 ± 0,057	7,2900	4,89-9,66	,002
TRİG	10082	148,56 ± 78,46	129,00	0,00-469,00	4263	150,08 ± 82,35	129,0000	26,00-468,00	,307
ALP	10070	74,05 ± 25,83	70,00	8,00-179,00	4723	73,88 ± 25,88	70,0000	19,00-179,00	,717
HDL	4089	47,08 ± 12,69	45,50	7,00-103,90	2330	47,29 ± 13,26	46,0000	14,00-103,90	,527
CK	7327	87,90 ± 45,90	77,00	1,44-269,75	3115	92,78 ± 47,80	81,3500	9,00-269,72	,001

Birimler: GLU, BUN, CRE, HDL, LDL, T-KOL, TRİG, Ca, iP: mg/dL; ALP, AMİLAZ, LİP, CK, ALT, AST: U/L; TP, ALB: g/dL; IRON: ug/dL

Çizelge 4.3 Kadın Bireylerin Açlık-Tokluk Değerleri

	Açlık				Tokluk				p
	N	Ort ± SS	Median	Min. - Max.	N	Ort ± SS	Median	Min. - Max.	
Yaş	28697	48,05 ± 16,45	48,0000	18-98	13305	45,49 ± 17,66	45,4923	18-106	,000
ALB	10003	4,29 ± 0,32	4,3300	3-5,66	4079	4,31 ± 0,35	4,3105	3,02-5,37	,030
AMİLAZ	2090	67,19 ± 25,48	64,0000	7-182	1155	66,78 ± 26,16	66,7810	13-183	,659
AST	16611	20,93± 6,53	20,0000	0-49	7474	20,92 ± 6,48	20,9231	1-49	,860
ALT	24685	19,82 ± 8,68	18,0000	0-59	11166	19,47 ± 8,78	19,4797	0-59	,000
iP	4074	3,68 ± 0,66	3,6000	1,1-6,30	1830	3,68 ± 0,64	3,6809	1,1-6,2	,908
Ca	12952	9,41 ± 0,48	9,4200	7,38-11,54	4898	9,43 ± 0,49	9,4334	7,38-11,54	,010
CHOL	2701	193,61 ± 43,19	190,0000	35-376	1296	192,42 ± 43,07	192,4236	41-362	,413
CRE	25463	0,66 ± 0,18	,6300	0-1,64	11369	0,66 ± 0,18	,6608	0,07-1,63	,138
IRON	6208	59,2 ± 35,29	54,0000	2-225	2599	59,99 ± 36,38	59,9977	2-226	,341
GGT	4943	18,83 ± 12,19	15,0000	1-72	3232	17,56 ± 11,15	17,5610	1-72	,000
GLU	20905	92,43 ± 15,27	89,0000	38-150	9267	91,97 ± 15,21	91,9781	46-150	,016
BUN	13327	13,20± 5,68	12,0000	1-36,90	7548	12,97 ± 5,48	12,9798	1-36,90	,005
LİP	1878	37,30 ± 12,23	35,0000	12-84	1047	36,31 ± 11,35	36,3123	2-82	,031
TP	5248	7,23± 0,54	7,2500	4,9-9,53	2212	7,23 ± 0,55	7,2329	5,2-9,66	,917
TRİG	6205	139,98 ± 73,42	122,0000	15-469	2379	138,96 ± 76,95	138,9601	33-468	,577
ALP	6306	72,11 ± 25,75	68,0000	15-179	2661	71,06± 25,73	71,0613	19-177	,076
HDL	2150	51,91 ± 12,71	50,0000	7-103,90	1135	52,48± 13,31	52,4878	14-103,90	,226
CK	5402	81,71 ± 41,45	72,8500	1,44-269	2013	82,97± 40,55	82,9799	9-269,28	,239
Birimler: GLU, BUN, CRE, HDL, LDL, T-KOL, TRİG, Ca, iP: mg/dL; ALP, AMİLAZ, LİP, CK, ALT, AST: U/L; TP, ALB: g/dL; IRON: ug/dL									

Çizelge 4.4 Erkek Bireylerin Açlık-Tokluk Değerleri

	Açlık				Tokluk				p
	N	Ort ± SS	Median	Min. - Max.	N	Ort ± SS	Median	Min. - Max.	
Yaş	17232	51,90 ± 17,52	54,0000	18-94	9769	48,25 ± 18,54	48,2529	18 - 101	,000
ALB	6353	4,34 ± 0,39	4,3900	3-5,49	3080	4,38 ± 0,42	4,3850	3 - 5,50	,000
AMİLAZ	1580	74,86 ± 29,52	69,0000	16-185	971	73,02 ± 29,07	73,0216	14 - 183	,123
AST	9914	23,21 ± 7,49	22,0000	0-49	5747	23,51 ± 7,37	23,5130	3 - 49	,016
ALT	13378	24,27 ± 10,85	22,0000	2-59	7770	24,71 ± 11,00	24,7197	0 - 59	,004
iP	2707	3,46 ± 0,70	3,4000	1,3-6,30	1403	3,53 ± 0,68	3,5351	1,6 - 6,20	,004
Ca	7158	9,42 ± 0,49	9,4400	7,37-11,41	3481	9,49 ± 0,51	9,4977	7,45 - 11,40	,000
CHOL	2179	181,66 ± 41,97	179,0000	69-379	1283	182,18 ± 42,42	182,1878	71 - 332	,722
CRE	15008	0,87 ± 0,20	,8500	0,2-1,64	8466	0,88 ± 0,19	,8815	0,15 - 1,64	,378
IRON	2599	74,42 ± 40,45	70,0000	1-225	1163	76,39 ± 41,72	76,3998	1- 226	,170
GGT	3171	26,49 ± 13,90	23,0000	26-72	2365	26,18 ± 14,21	26,1869	2 - 72	,420
GLU	10471	96,82 ± 17,25	93,0000	36-150	6283	94,73 ± 16,29	94,7348	36 - 150	,000
BUN	10451	15,49 ± 5,68	14,2000	1-36,90	6539	15,37 ± 5,57	15,3718	0,6 - 36,90	,166
LİP	1509	37,55 ± 12,55	35,0000	13-84	868	37,37 ± 12,98	37,3790	12 - 84	,749
TP	4016	7,25 ± 0,58	7,2700	4,82-9,42	1975	7,32 ± 0,58	7,3215	4,89 - 9,63	,000
TRİG	3877	162,30 ± 84,11	141,0000	0-468	1884	164,12 ± 86,71	164,1295	26 - 467	,445
ALP	3764	77,29 ± 25,64	73,0000	8-179	2062	77,53 ± 25,64	77,5339	19 - 179	,735
HDL	1939	41,72 ± 10,28	40,5000	8-88,70	1195	42,37 ± 11,17	42,3701	16,6 - 98	,108
CK	1925	105,29 ± 52,82	94,8300	6,82-269,75	1102	110,70 ± 54,42	110,7092	15,07-269,72	,007
Birimler: GLU, BUN, CRE, HDL, LDL, T-KOL, TRİG, Ca, iP: mg/dL; ALP, AMİLAZ, LİP, CK, ALT, AST: U/L; TP, ALB: g/dL; IRON: ug/dL									

Çizelge 4.5 Grupların Effect Size Değerleri

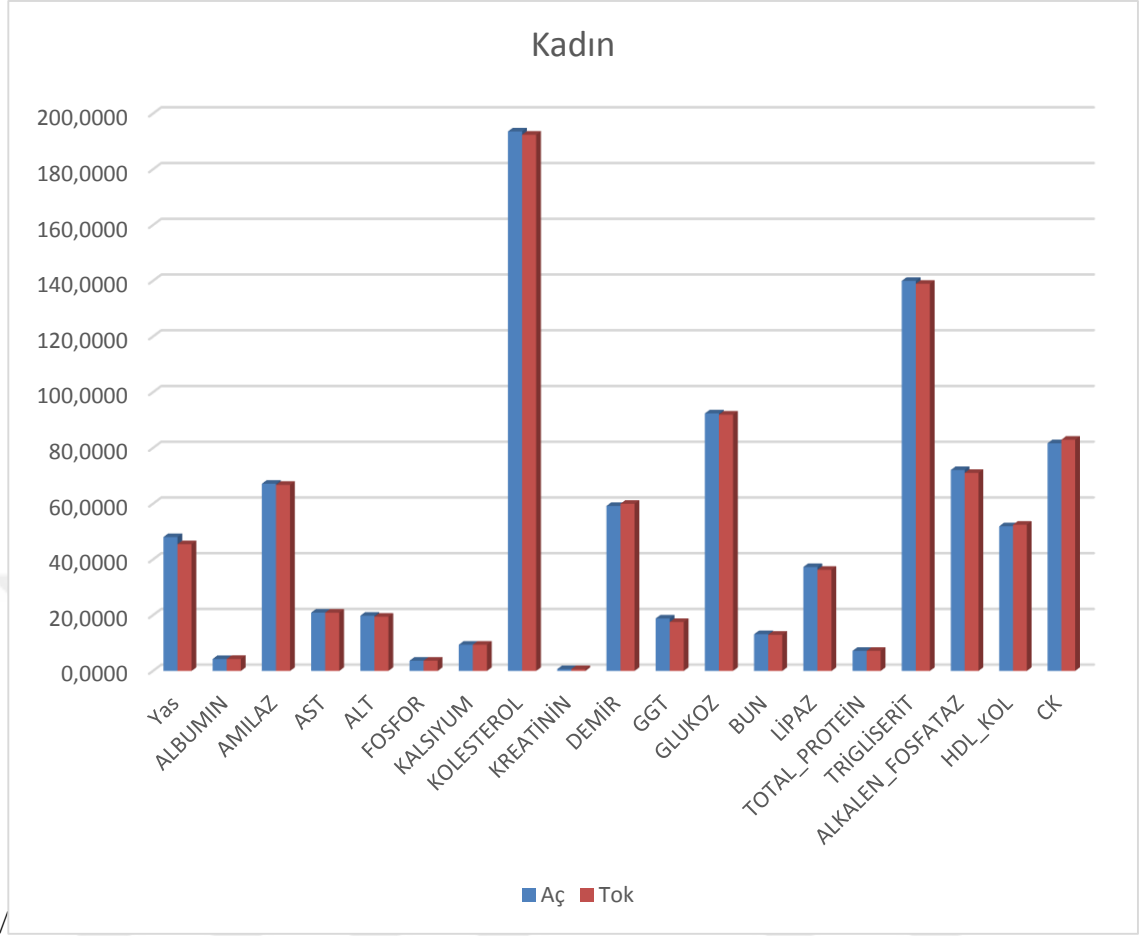
Effect Size			
	Total	Kadın	Erkek
ALBUMIN	0,082	0,059	0,099
AMILAZ	0,031	0,015	0,062
AST	0,037	0,001	0,040
ALT	0,023	0,040	0,040
FOSFOR	0,030	0,000	0,101
KALSIYUM	0,103	0,042	0,141
KOLESTEROL	0,021	0,027	0,012
KREATİNİN	0,043	0,000	0,051
DEMİR	0,035	0,022	0,047
GGT	0,046	0,108	0,022
GLUKOZ	0,050	0,030	0,124
BUN	0,020	0,041	0,021
LİPAZ	0,050	0,083	0,014
TOTAL_PROTEİN	0,053	0,000	0,120
TRİGLİSERİT	0,018	0,013	0,021
ALKALEN_FOSFATAZ	0,006	0,040	0,009
HDL_KOL	0,016	0,043	0,060
CK	0,104	0,030	0,100
Birimler: GLU, BUN, CRE, HDL, LDL, T-KOL, TRİG, Ca, iP: mg/dL; ALP, AMİLAZ, LİP, CK, ALT, AST: U/L; TP, ALB: g/dL; IRON: ug/dL			

Çalışmalarda karşılaştırılan gruplar arası farkın önemliliği ile anlamlılığını değerlendirmede hemen her zaman dikkate alınan husus istatistiksel önemlilik olup olmadığıdır. Bir başka ifade ile p değerinin 0,05'ten küçük olmasıdır. Çoğu araştırmacı veya okur çalışmada bulunan p değeri <0,05 olduğunda, bulunan sonucun önemli olduğunu, hatta bu değer sıfıra çok yaklaştığında sonucun çok ama çok önemli olduğunu düşünür veya yorumlar. Literatürde “p” değerinin çalışmada incelenen örnek büyüklüğünden etkilendiğini, büyük örneklerde gerçekleştirilen çalışmalarda gruplara ait ortalamalar-ortancalar arası klinik olarak önemi olmayan çok küçük farklar olsa dahi, p değerinin 0.05'ten küçük olabileceği belirtilmiştir (Kılıc S. 2011). Çalışmadaki gruplara ait sonuçlar arası farkın önemli olup olmadığını gösteren bir başka ölçüt ise etki büyüklüğüdür. Etki büyüklüğü (Effect Size), test sonucunda doğru olarak

saptayabilmek istediğimiz minimum değişiklik ya da klinik açıdan anlamlı olacak minimum fark miktarı olarak tanımlanmaktadır. Etki büyüklüğünün hesaplanmasında en yaygın kullanılanı Cohen tarafından geliştirilen hesaplama (d) olmakla birlikte, Hedge's d, Glass's Δ gibi hesaplamalara da literatürde rastlanabilir (Yıldırım HH, 2011). Cohen genel bir öneri olmak üzere, d değerinin 0,2'den küçük olması durumunda, etki büyüklüğünün zayıf, 0,5 olması durumunda orta ve 0,8'den büyük olması durumunda ise kuvvetli olarak tanımlanabileceğini söylemektedir (Cohen 1992). Bizim parametrelerimizin effect size değerleri Çizelge 4.5' te belirtilmiştir. Parametrelerimizin effect size değerleri çok küçük olduğundan p değerindeki anlamlılığın aslında klinik olarak önemsiz olduğunu söyleyebiliriz.

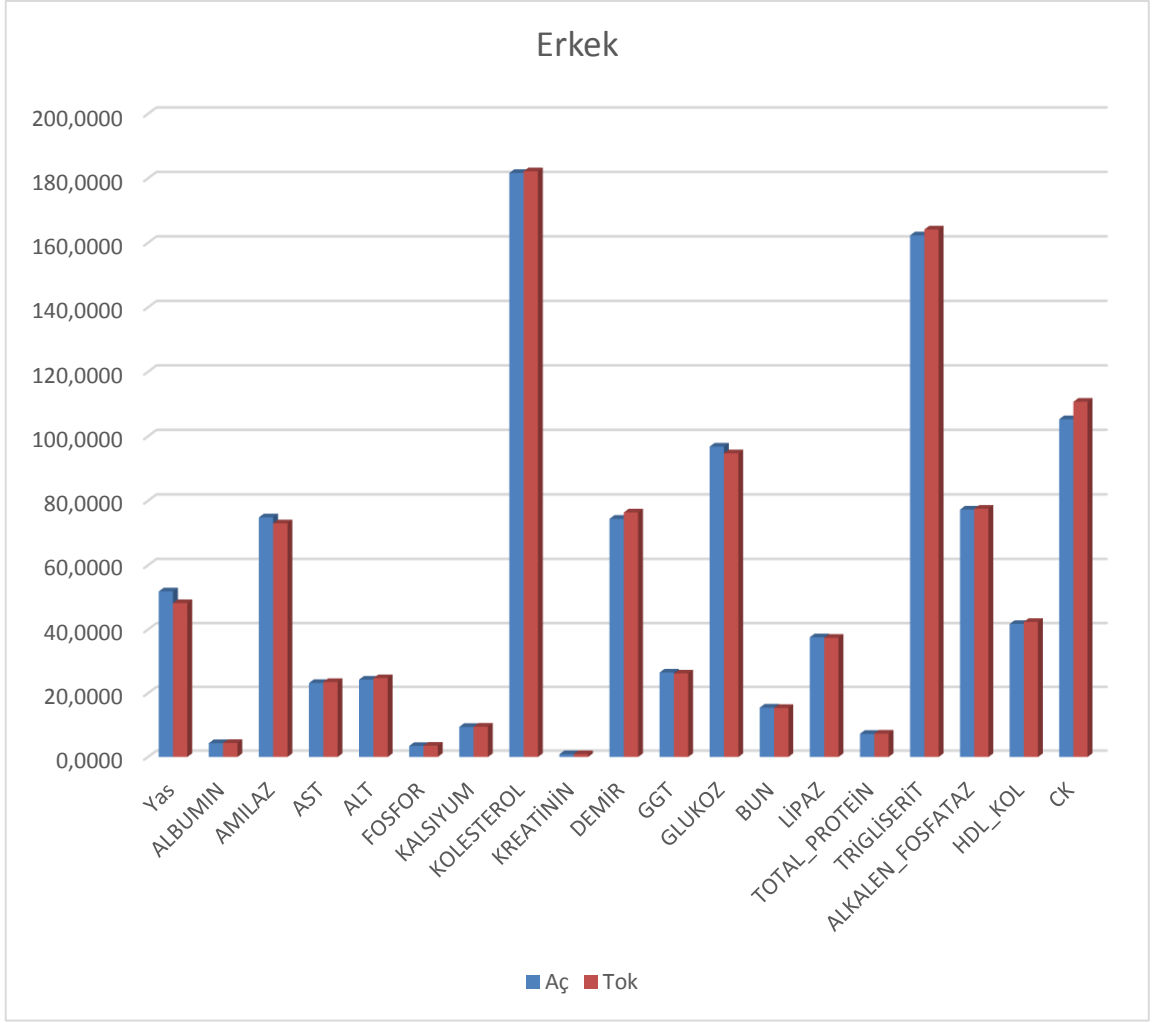
Çizelge 4.6 Effect Size Önemlilik Çizelgesi

	Cohen-d	
Effect Size	< 0,2	zayıf
	0,5-0,8	orta
	>0,8	büyük



Şekil 4.1 Kadınların her bir parametre için açlık-tokluk değeri **Parametrelerin Birimi:** GLU, BUN, CRE, HDL, LDL, T-KOL, TRİG, Ca, iP: mg/dL; ALP, AMİLAZ, LİP, CK, ALT, AST: U/L; TP, ALB: g/dL; IRON: ug/dL gibidir.

Şekil 4.1 'de her bir parametre için kadınların açlık ve tokluk değerlerinin çubuk grafikleri ile görsel olarak birbiri ile karşılaştırılması belirtilmek istenmiştir. Şekilden de görüldüğü üzere aslında her bir parametre kendi içerisinde değerlendirildiğinde metabolizmanın her iki durumu arasında farklılığın yüksek olmadığı gözlemlenmiştir.



Şekil 4.2 Erkeklerin her bir parametre için açlık-tokluk değeri **Parametrelerin Birimi:** GLU, BUN, CRE, HDL, LDL, T-KOL, TRİG, Ca, iP: mg/dL; ALP, AMİLAZ, LİP, CK, ALT, AST: U/L; TP, ALB: g/dL; IRON: ug/dL gibidir.

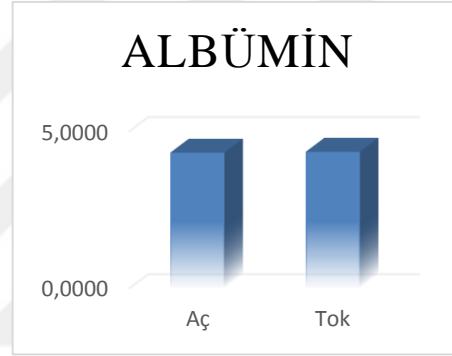
Şekil 4.2' de her bir parametre için erkeklerin açlık ve tokluk değerleri birbiri ile kıyaslanmıştır. Şekilden de görüldüğü üzere aslında her bir parametre kendi içerisinde değerlendirildiğinde açlık/tokluk çubuklarının birbirine yakın olduğu gözlemlenmiştir.

4.2. Parametrelerin Her Birinin Açlık ve Tokluk Mean Değerleri ile Çubuk Grafikleri

Aşağıdaki çizelgelerde çalışmamızda yer alan 18 parametrenin açlık ve tokluk durumundaki mean değerleri ile grafikleri gösterilmektedir. Çizelge 4.7 - 4.24 parametrelerimizin açlık ve toklukta mean değerleri ile istatistiksel anlamlılığı belirten p değerini ve klinik anlamlılığı belirten effect size değeri ile çubuk grafiklerimizi göstermektedir.

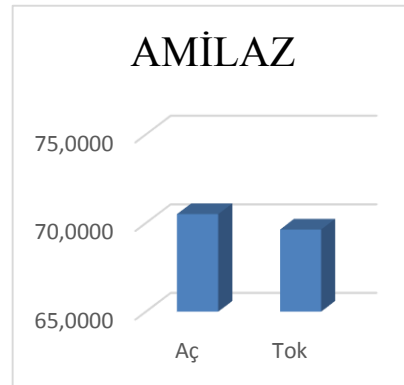
Çizelge 4.7 Serum ALB Açlık – Tokluk Mean Değerleri

Mean		p	Effect Size
Açlık-Tokluk	ALB (g/dL)	0,001	0,082
Aç	4,3138		
Tok	4,3425		



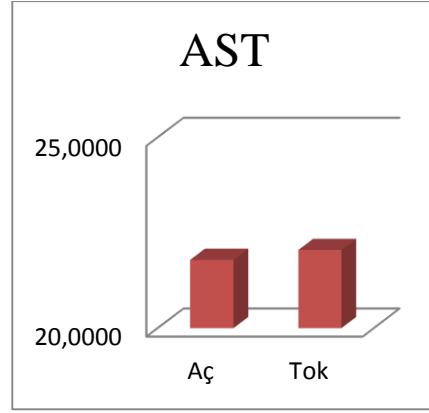
Çizelge 4.8 Serum Amilaz Açlık – Tokluk Mean Değerleri

Mean		p	Effect Size
Açlık-Tokluk	Amilaz (U/L)	0,248	0,031
Aç	70,05000		
Tok	69,6312		



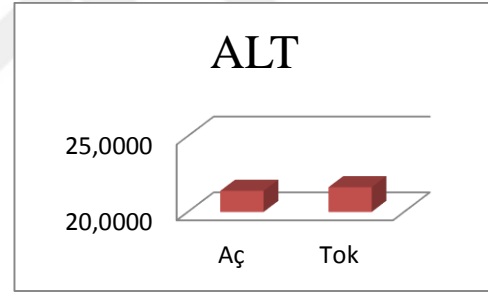
Çizelge 4.9 Serum AST Açlık – Tokluk Mean Değerleri

Mean		p	Effect Size
Açlık-Tokluk	AST (U/L)	0,001	0,037
Aç	21,7896		
Tok	22,0489		



Çizelge 4.10 Serum ALT Açlık – Tokluk Mean Değerleri

Mean		p	Effect Size
Açlık-Tokluk	ALT (U/L)	0,007	0,023
Aç	21,3902		
Tok	21,6298		



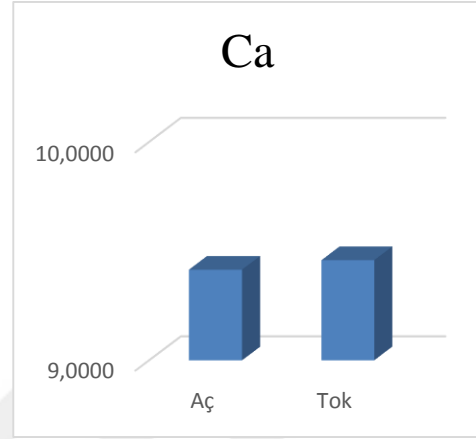
Çizelge 4.11 Serum iP Açlık – Tokluk Mean Değerleri

Mean		p	Effect Size
Açlık-Tokluk	iP (mg/dL)	0,164	0,030
Aç	3,5977		
Tok	3,6176		



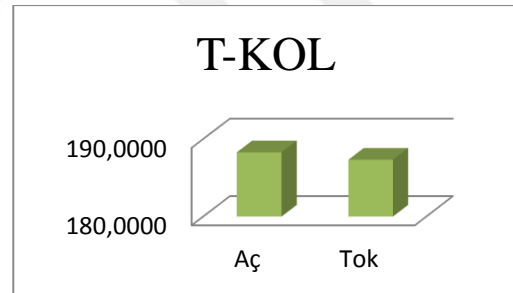
Çizelge 4.12 Serum Ca Açlık – Tokluk Mean Değerleri

Mean		p	Effect Size
Açlık-Tokluk	Ca (mg/dL)	0,001	0,103
Aç	9,4164		
Tok	9,4601		



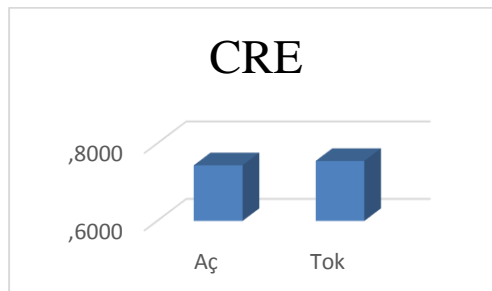
Çizelge 4.13 Serum T-KOL Açlık – Tokluk Mean Değerleri

Mean		p	Effect Size
Açlık-Tokluk	T-KOL (mg/dL)	0,366	0,021
Aç	188,2783		
Tok	187,3315		



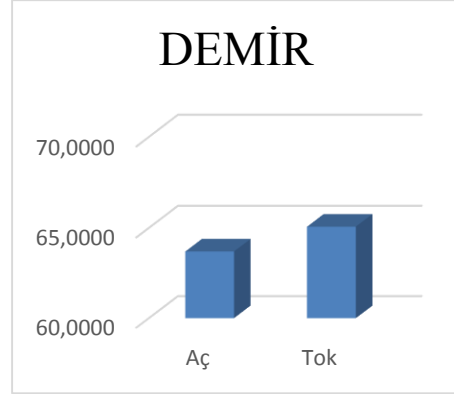
Çizelge 4.14 Serum CRE Açlık – Tokluk Mean Değerleri

Mean		p	Effect Size
Açlık-Tokluk	CRE (mg/dL)	0,001	0,043
Aç	,7437		
Tok	,7550		



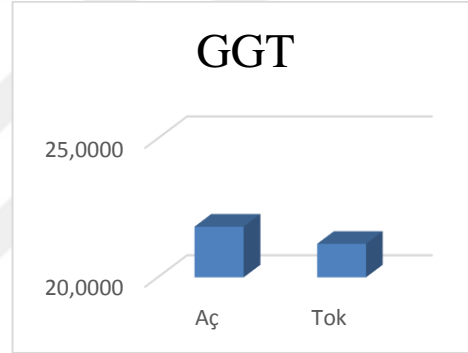
Çizelge 4.15 Serum DEMİR Açlık – Tokluk Mean Değerleri

Mean		p	Effect Size
Açlık-Tokluk	DEMİR (ug/dL)	0,067	0,035
Aç	63,6956		
Tok	65,0683		



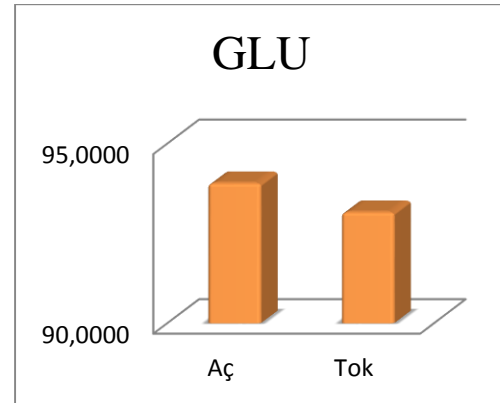
Çizelge 4.16 Serum GGT Açlık – Tokluk Mean Değerleri

Mean		p	Effect Size
Açlık-Tokluk	GGT (U/L)	0,008	0,046
Aç	21,8260		
Tok	21,2058		



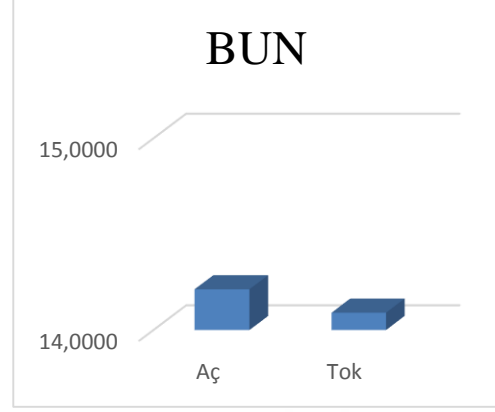
Çizelge 4.17 Serum GLU Açlık – Tokluk Mean Değerleri

Mean		p	Effect Size
Açlık-Tokluk	GLU (mg/dL)	0,001	0,050
Aç	93,8996		
Tok	93,0920		



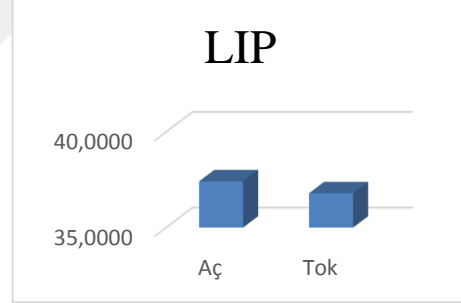
Çizelge 4.18 Serum BUN Açlık – Tokluk Mean Değerleri

Mean		p	Effect Size
Açlık-Tokluk	BUN (mg/dL)	0,044	0,020
Aç	14,2124		
Tok	14,0901		



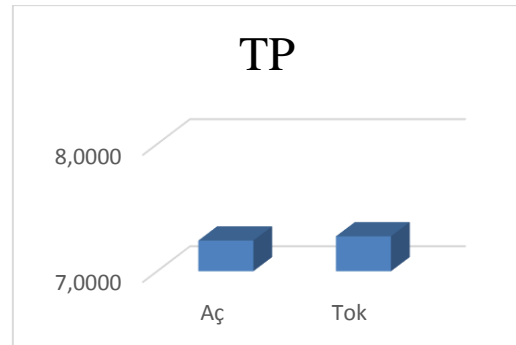
Çizelge 4.19 Serum LIP Açlık – Tokluk Mean Değerleri

Mean		p	Effect Size
Açlık-Tokluk	LIP (U/L)	0,078	0,050
Aç	37,4160		
Tok	36,7958		



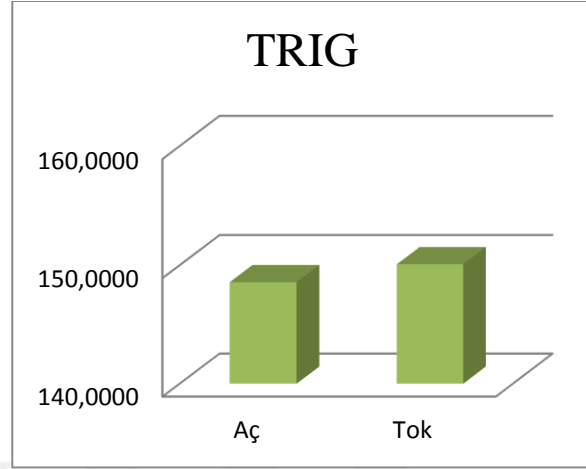
Çizelge 4.20 Serum TP Açlık – Tokluk Mean Değerleri

Mean		p	Effect Size
Açlık-Tokluk	TP (g/dL)	0,002	0,053
Aç	7,2416		
Tok	7,2747		



Çizelge 4.21 SerumTRIG Açlık – Tokluk Mean Değerleri

Mean		p	Effect Size
Açlık-Tokluk	TRIG (mg/dL)	0,307	0,018
Aç	148,5666		
Tok	150,0835		



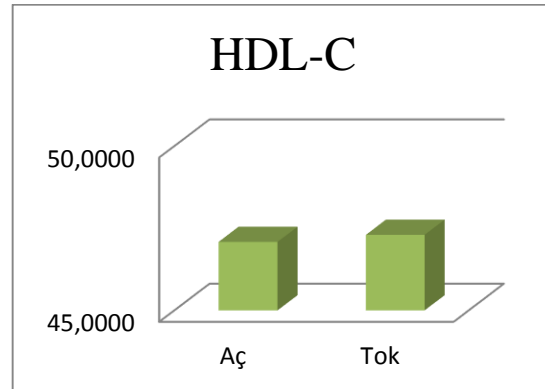
Çizelge 4.22 SerumALP Açlık – Tokluk Mean Değerleri

Mean		p	Effect Size
Açlık-Tokluk	ALP (U/L)	0,717	0,006
Aç	74,0523		
Tok	73,8871		



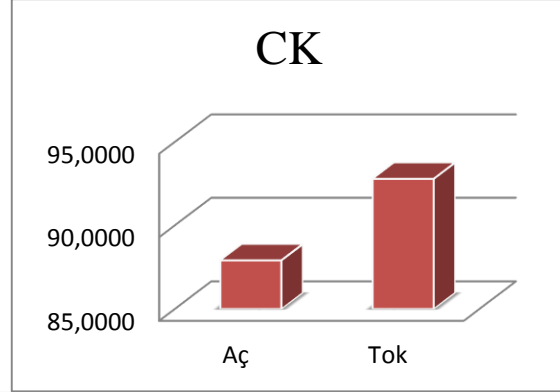
Çizelge 4.23 Serum HDL-K Açlık – Tokluk Mean Değerleri

Mean		p	Effect Size
Açlık-Tokluk	HDL-K (mg/dL)	0,527	0,016
Aç	47,0842		
Tok	47,2987		



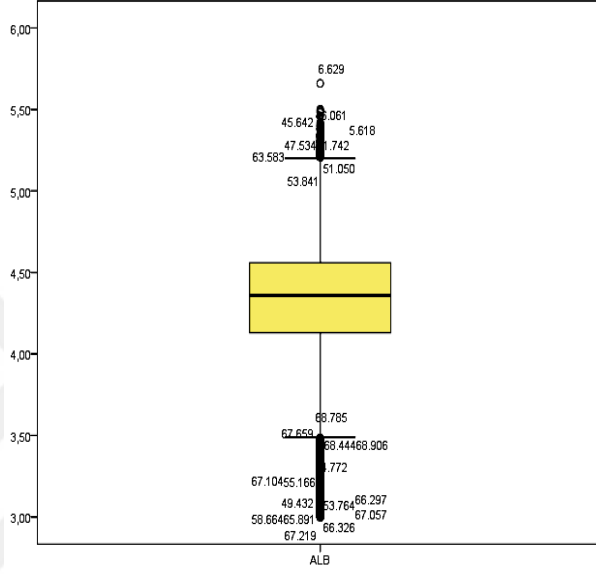
Çizelge 4.24 Serum CK Açlık – Tokluk Mean Değerleri

Mean		p	Effect Size
Açlık-Tokluk	CK (U/L)	0,001	0,104
Aç	87,9087		
Tok	92,7898		

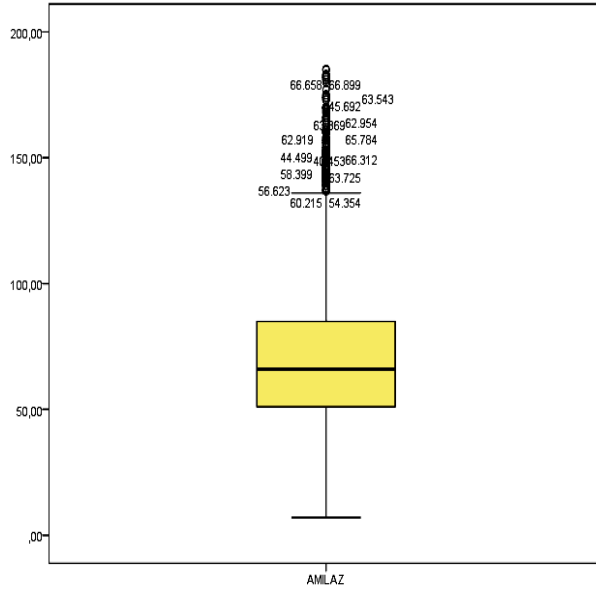


4.3. Parametrelerin Birkaçınının Box Plot Grafikleri

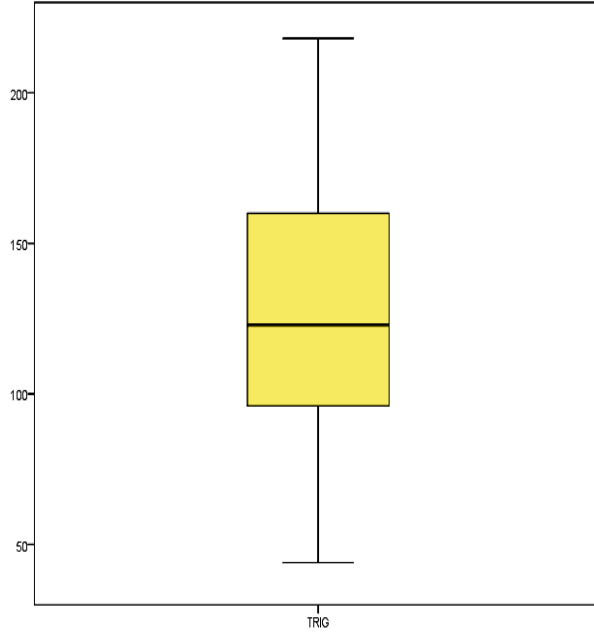
Çalışmamızda yer alan bütün parametrelerin box-plot grafikleri çizilmiş olup aşağıda birkaç tane örnek verilmiştir.



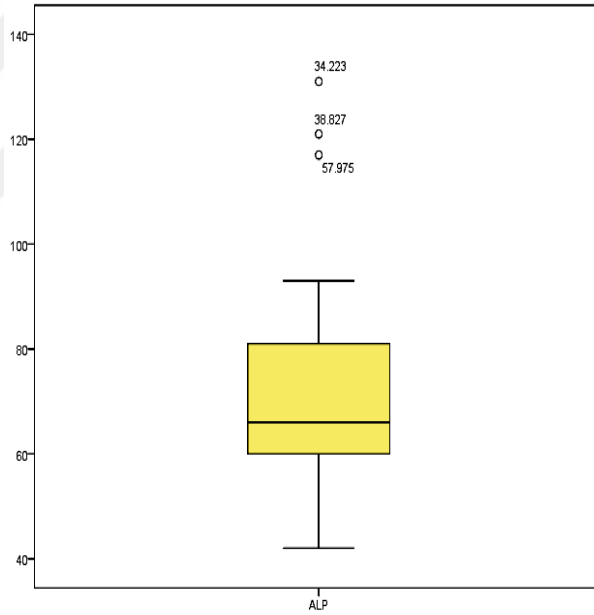
Şekil 4.3. ALB'nin box plot grafiği



Şekil 4.4 AMILAZ'ın box plot grafiği



Şekil 4.5 TRİG'in box plot grafiği

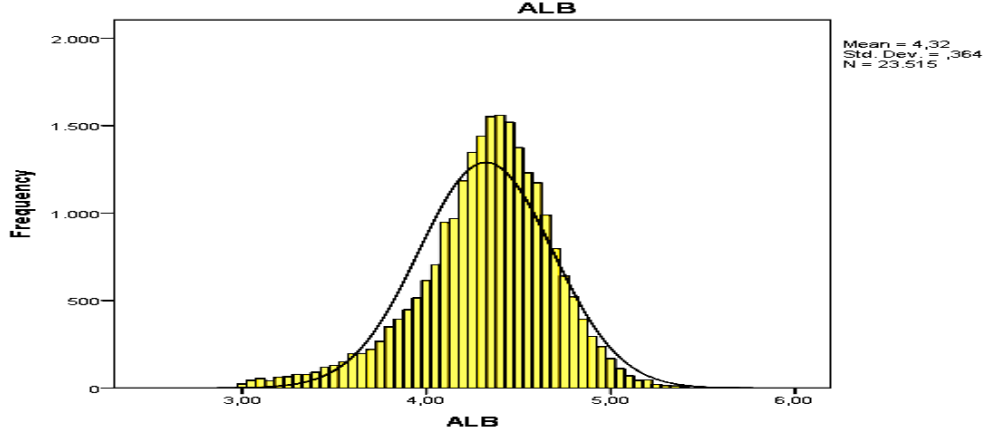


Şekil 4.6 ALP'nin box plot grafiği

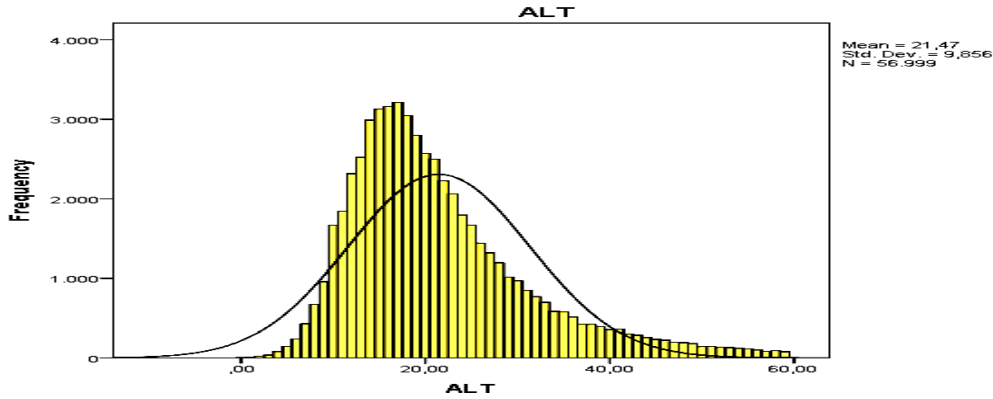
Şekil 4.3, 4.4, 4.5 ve 4.6' dan anlaşıldığı üzere ' o ' ile belirtilen noktalar aşırı değerleri göstermektedir. Ancak şekillerden de anlaşıldığı üzere (*) çok aşırı değerler bulunmamaktadır. Şekil 4.3 ALB'e ait olup ' o ' ile belirtilen aşırı değerlerin hem yüksek hem de düşük değerlerde var olduğu görülürken AMİLAZ'a ait olan Şekil 4.4 ile ALP' ye ait olan Şekil 4.6' te yalnızca yüksek değerler görülmektedir. TRİG'e ait olan şekil 4.5' te ise hiçbir aşırı değer görülmemektedir.

4.4. Parametrelerin Birkaçının Histogram Grafikleri

Çalışmamızda yer alan bütün parametrelerin histogram grafikleri çizilmiş olup aşağıda birkaç tane örnek verilmiştir.



Şekil 4.7 ALB'nin histogram grafiği



Şekil 4.8 ALT'nin histogram grafiği

Şekil 4.7' deki histogram grafiği ALB'e ait iken Şekil 4.8 ALT'ye aittir. ALT'de hafif pozitif çarpıklık görülmektedir. Pozitif çarpıklığın görülmesi küçük değerlerde bir miktar birikme olduğunu göstermektedir. ALB' de ise çarpıklığın olmaması dağılımın normale yakın ve simetrik yapıda olduğunu göstermektedir.

Histogram grafikleri her bir parametrenin dağılımını ve aynı zamanda çarpıklığını görmek için eklendi. Genel olarak veri setimizdeki parametrelerde aşırı çarpıklık görülmedi. Veri sayısının yüksek olmasından dolayı parametrik testler ile sonuç alındı.

5. TARTIŞMA

Tıbbi verilerin ana kaynağı olan laboratuvar testleri, modern tıbbın ve kaliteli sağlık hizmetlerinin önemli bir parçasıdır. Klinisyenlerin hasta tanı, tedavi veya takibini değerlendirmelerinde klinik laboratuvar testleri oldukça önem taşımaktadır. Bu nedenle klinik laboratuvarlar mümkün olan en ideal kalitede hizmet sunması beklenen sağlık merkezleridir. Laboratuvar verileri, tıbbi karar verme sürecinde önemlidir ve tıbbi teşhislerin yaklaşık % 70'ini etkilediği belirtilmektedir (Amitava Dasgupta 2015). Laboratuvarların sonuçları güvenilir verebilmesinin en önemli etkenlerinden biri de istenilen teste uygun metabolizma durumunda hastadan örnek alınması ve örneklerin laboratuvara doğru gelmesidir (Signorelli et al. 2015).

Literatürde 2010'lu yıllara kadar uygun metabolik durumun açlık olduğu kabul edilirken son yıllarda hasta yatış sürelerini azaltmak ve 24 saat laboratuvarın tüm başvuran hastalara hizmet vermesi istendiğinden günün her saatinde hastalardan kan alınmakta ve açlıktan tam olarak emin olunamamaktadır (Sathiyakumar et al. 2018, Steiner, Skinner and Perrin 2011). Sabahın erken saatlerinde kan alma birimlerinin yoğunluğu, sabah 8' de açlık kanı vermeye gelen hastaların öğlen saatlerine kadar beklemelerini ve bu bekleyişin diyabeti olan, hamile, yaşlı ve özellikle çocuk hastalar için zor oluşu veya aç kalamamaları filebotomistler ve hastalar açısından sıkıntıya neden olabilmektedir. Aslında gün içerisinde zorunlu olarak aç kalmak dışında vücut metabolizması günün büyük bir çoğunluğuunda tokluk durumundadır. Halen açlık metabolizması testleri ile kişileri değerlendirmek belki de doğru bir durum olmayabilir (Driver et al. 2016, Ma, Viczko and Naugler 2017).

Bu çalışmada Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarına 01.01.2019 ve 30.09.2019 tarihleri arasında (9 ay) sadece bir kez polikliniğe başvuran hastaların hastane veri bankası bilgileri kullanılarak rutinde en çok kullanılan ALB, AST, ALT, ALP, AMYLAS, BUN, Ca, CK, CRE, T-KOL, GGT, GLU, HDL-K, TRIG, TP, DEMİR, LİP, iP biyokimyasal parametrelerinin açlık ve tokluk değerleri arasında farklılık olup olmadığı incelenmiştir.

İnsanlar üzerine yapılan açlık-tokluk değerleri arasındaki farkın araştırılması genellikle lipidler üzerine iken (Driver et al. 2016, Sathiyakumar et al. 2018, Ma et al. 2017), sınırlı sayıdaki çalışmalar albümin, bilirubin ve ürik asidi de içeren diğer biyokimya

parametrelerini kapsamaktadır (Warnick and Nakajima 2008, Cao and Prior 2000, Pasic et al. 2012, Plumelle et al. 2014).

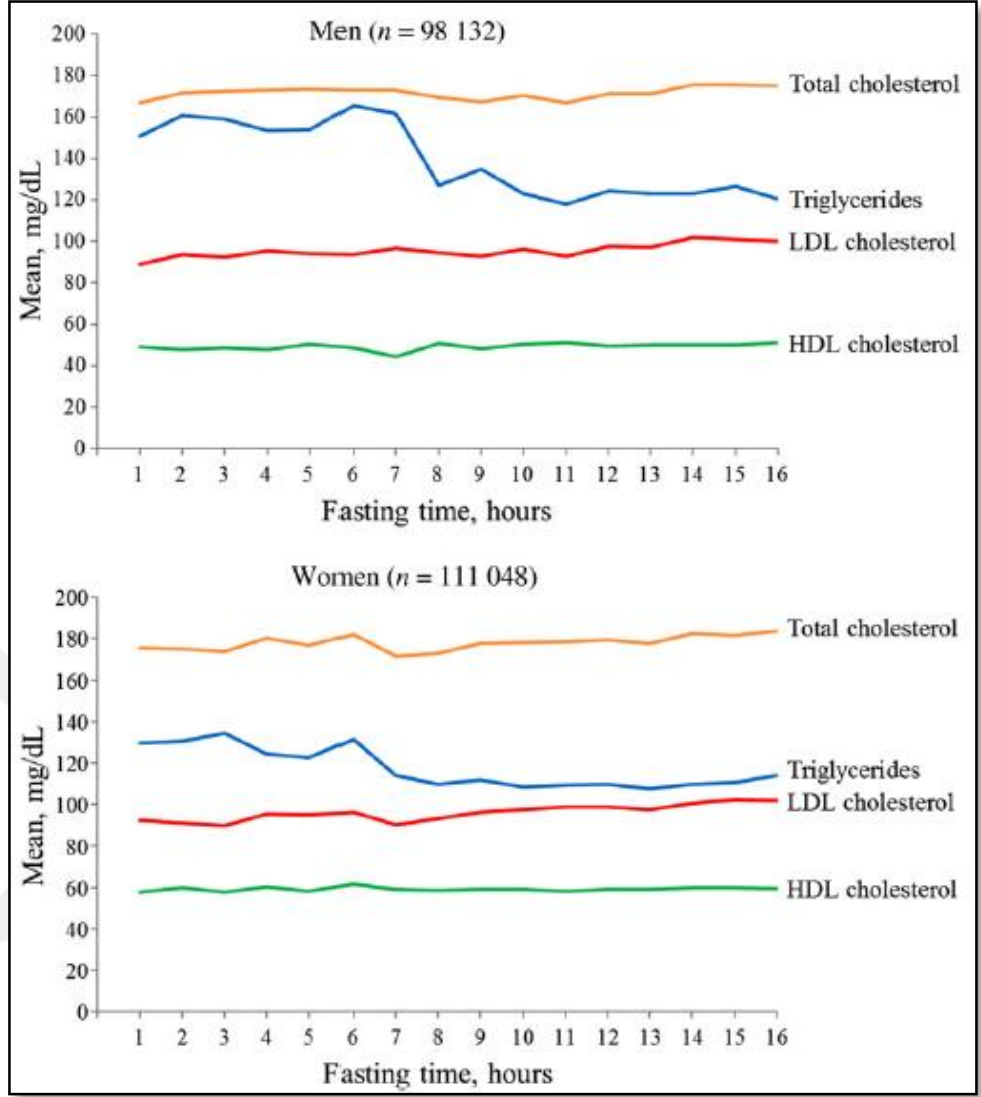
Klinik laboratuvarında lipid profili; total kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-K), hesaplanmış düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-K) ve trigliserid (TRİG) ölçümlerini içerir ve özellikle kardiyovasküler hastalıkların tanı, teşhis ve tedavisi için oldukça önemlidir. Bazı ülkelerde yapılan çalışmalar lipid profili ölçümünde açlık kanının kullanılması gerektiğini iddia ederek klinik rehberlerinde açlık referans değerlerini kullanmaya devam ederken (Stone et al. 2014), bazıları ise açlık ile tokluk lipid profilleri arasında aslında çok bir farkın olmadığını ve oluşan küçük farklılıkların klinik olarak bir önem taşımadığını düşünmektedir. Bu nedenle belirli ülkeler (UK, Kanada, vb) tokluk lipid profilini kullanmaya başlamış olup klinik rehberlerine tokluk lipid profili ölçümlerini eklemiştirler (Nordestgaard, Hilsted and Stender 2009, National Institute for Health and Care Excellence (UK) 2014).

Mora ve ark. tarafından 2008 yılında prospektif olarak yapılmış olan Kadın Sağlığı Çalışması kapsamında 26.330 kadında lipid profilini açlığı son öğünü takip eden 8. saat ve sonrası, tokluğu ise öğünden hemen sonraki 1. saatten 8. saate kadar olan zaman dilimini alarak 19.983'ü aç ve 6.347'si tok olan birey değerlendirilmiş ve TRİG'te 0.2 mmol/L (18 mg/dL) ($p<0.001$), T-KOL' de 0.1 mmol/L (4 mg/dL) ($p<0.001$), LDL-C'de 0.2 mmol/L (8 mg/dL) ($p<0.001$), değişim gözlerken HDL-K'de anlamlı değişim olmadığını ($p>0,05$) belirtmiştir (Mora et al. 2008).

Langsted ve ark. 58.434 bireyde (2270 tanesi diabetes mellitus) plazmadaki lipidler, lipoproteinler, apolipoproteinler ve albümini diyabetli ve diyabetli olmayan bireylerde son öğünden sonraki 0-1, 1-2, 2-3, 3-4, 4-5, 5-6, 6-7 ve 7-8. saatlerde değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak diyabetli ve diyabetli olmayan bireylerde plazma TRİG miktarının açlık durumuna kıyasla toklukta sadece 0.2 mmol/L arttığını, non-HDL-K ve Apolipoprotein-B'nin öğün öncesi ve sonrası sabit kaldığını, LDL-C'nin ve albümin miktarının ise diyabetli ve diyabetli olmayan bireylerde öğün sonrası azaldığını ve bunun muhtemelen sıvı alımı sonucu oluşan hemodilüsyondan kaynaklandığını belirtmişlerdir. Ancak albümin konsantrasyonu sabit kalacak şekilde ayarlandıktan sonra öğün sonrası LDL-C'de herhangi bir değişiklik olmadığını gözlemişlerdir. Ayrıca lipid profili ölçümlerinde tokluk kanının kullanılmasının açlık kanından daha faydalı olduğunu vurgulamışlardır (Langsted and Nordestgaard 2011).

Ma ve ark. yaptığı çalışmada Kanada, Alberta'daki Calgary ve çevresine yönelik laboratuvar hizmetlerinin tek tedarikçisi olan Calgary Laboratory Services (CLS) Laboratuvar Bilgi Sisteminden elde edilen verileri kullanılarak 2010 – 2016 yılları arasında lipid profili ölçtüren bireylerin her yıl % kaçının açlık veya tokluk kanı verdiğini ve bu değişimin yıllar içerisinde nasıl arttığını gözlemlemişlerdir. Çalışma grubu 1 Ocak 2010 ile 30 Haziran 2016 tarihleri arasında lipid profili testi yapılan 18 yaşından büyük yetişkin kadın ve erkeklerden oluşmuştur. Son yemekten 8 saat sonra veya ≥ 8 saat olan zaman dilimi açlık olarak tanımlanmıştır. Bu hastalardan açlığı 8 saatten az olan bireyler tok olarak tanımlanmıştır. Çalışma totalde 793.719 yetişkin (%50.09 kadın, %49.91 erkek) bireyin lipid ölçümleri değerlendirilmiştir. Çalışmada 793.719 kişiden 590.174'ü aç iken, 203.545 toktu. Açlık kanı veren hastaların 2010 yılında Mean \pm SD (%) 98.59 ± 0.379 iken 2016'da 41.65 ± 1.295 olmuştur. Çalışmanın sonucuna göre açlık ve tokluk lipid profili arasında anlamlı bir fark olmadığı belirtilmiştir (Ma et al. 2017). Dolayısı ile sonuçlar teknolojiyle birlikte, hastaların günün herhangi bir saatinde tok gelme eğilimini açıkça göstermektedir.

Sidhu ve ark. , 1 Nisan –30 Eylül 2011 tarihleri arasında Calgary Laboratuvarına gelen 111.048 kadın ve 98.132 erkek olmak üzere toplamda 209.180 bireyin lipid profilinde açlığın farklı zamanlarındaki değerleri incelenmiştir. Öğün sonrasını takiben 1. saatlik açlıktan 16. saatlik açlığa kadar saat başı incelenen lipid profilinin değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığından rutin lipid değerlerinin belirlenmesinde açlığın gerekli olmadığını ileri sürmüşlerdir. T-KOL ve HDL-K değerlerinde gruplar arasında fark gözlemlenmesine rağmen hesaplanmış LDL-C'de 0,01 mmol/L (4 mg/dL)'lik, TRİG ise 0,03 mmol/L (26 mg/dL)'lik bir farklılık gözlenmiştir ($p>0,05$) (Sidhu and Naugler 2012). Nordestgaard ve ark; Sidhu ve ark. (2012)' nin çalışma sonuçlarını referans alarak şekil 5.1' deki grafiği oluşturmuşlardır (Nordestgaard et al. 2016).



Şekil 5. 1 Açlık süresince kadın-erkek lipid profili değişimi (Nordestgaard et al. 2016)

Avrupa Klinik Kimya ve Laboratuvar Tıbbi Fedarasyonu (EFLM)'nun desteklediği, Nordestgaard ve ark. yaptığı derlemede açlık-tokluk lipid profilini değerlendiren çalışmaların sonuçlarına göre tokluğun standart olması gerektiğini ve birçok ülkenin (İngiltere, Kanada, İskandinavya vb.) klinik rehberlerini değiştirdiğini, diyabeti olan veya olmayan, kardiyovasküler hastalığı olan veya olmayan ve yetişkin ile çocuk ayrımı bakılmaksızın lipid profili ölçümlerinde açlığın gerekmediğini ileri sürmüşlerdir (Nordestgaard et al. 2016).

ABD, Danimarka'dan Kopenhag Genel Nüfus Çalışması, Ulusal Sağlık ve ABD' den Beslenme İnceleme Taraması, Kadın Sağlığı Çalışması ve Kanada/Calgary Laboratuvarlarının çocuklar, kadınlar, erkekler ile diyabetli hastaları da kapsayan çalışmalarının sonucunda plazma lipid ve lipoproteinlerin alışılmış gıda alımına cevaben az

miktarda ($p>0,05$) değiştiği belirtilmiştir. Açlık lipid profili ile tokluk lipid profilinin karşılaştırıldığı bu çalışmalarda, plazma TRİG ve T-KOL ile LDL-C konsantrasyonlarında minör azalışlar ($p>0,05$) gözlemlendiği halde HDL-K konsantrasyonlarında bir değişiklik olmadığı gözlenmiştir. Sonuç olarak lipid konsantrasyonlarındaki bu küçük ve geçici değişikliklerin klinik olarak önemsiz olduğu belirtilmiştir (Nordestgaard et al. 2016, Ma et al. 2017, Lund and Jensen 2011).

Dünya çapında yapılan ve literatüre geçen lipid profili ile ilgili yaklaşım; açlık ve tokluk durumu arasında çok büyük bir farklılığın olmadığı ve günün her saatinde kan sonuçlarının değerlendirilmesi için birçok ülkenin referans aralıklarını yeniden düzenlediği gözlemlenmiştir (Nordestgaard et al. 2016, Warnick and Nakajima 2008, Sathiyakumar et al. 2018). Danimarka Klinik Kimya Derneği'nin 2009' da ülke çapında tokluk lipid profilinin kullanılmasını tavsiye etmesini takiben benzer tavsiyeler 2011'de Amerikan Kalp Derneği' nden gelmiştir ve daha sonra 2014'te İngiltere Ulusal Sağlık ve Bakım Enstitüsü'nün de bu yaklaşımı desteklemesi sonucu Amerika ve İngiltere laboratuvar referans aralıklarını yeniden düzenlemişlerdir (Nordestgaard 2017, National Institute for Health and Care Excellence (UK) 2014). Bu yaklaşımları takiben 2016'da Kanada Hipertansiyon Rehberi ile Kanada Kardiyovasküler Topluluk Rehberi, 2017'de Avrupa Kardiyoloji Derneği ve Avrupa Ateroskleroz Derneği ve diğer birçok ülkedeki laboratuvar rehber kılavuzları tokluk durumuna göre yeniden düzenlenmiştir (Leung et al. 2016, Nordestgaard 2017).

Bizim çalışmamızdaki sonuçlar; Çizelge 4.2' de gösterildiği gibi açlıkta HDL-K değerinin Ort \pm SS'ı $47,08 \pm 12,69$ iken toklukta $47,29 \pm 13,26$ olup p değeri $>0,05$ olarak gözlenmiştir, TRİG açlık değerimizin Ort \pm SS'ı $148,56 \pm 78,46$ iken toklukta $150,08 \pm 82,35$ olup p değer $>0,05$ çıkmıştır, T-KOLdeğerlerimiz açlıkta Ort \pm SS'ı $188,27 \pm 43,06$ iken toklukta $187,33 \pm 43,05$ olup $p>0,05$ çıkmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. Bu durum ayrıca T-KOL (çizelge 4.12), TRIG (çizelge 4.20) ve HDL-K (çizelge 4.22) çizelgelerinde görsel olarakta görülebilmektedir. Lipid profili sonuçlarımız literatürle uyumludur. Ancak rutindeki sonuçlarında kuşkuya düşülen bireylerde hastadan aç örnek tekrarı yapılabilir diye düşünüyöruz. Bu tekrar örnek sayısının yüksek olmayacağını tahmin ediyoruz. Açlık-tokluk lipid profilinde $p>0,05$ ile anlamlı bir farklılığın çıkmaması gün içerisinde bireylerin aç-tok bakılmaksızın bu parametreleri ölçtürebileceği ve özellikle

çok tartışmalı bir konu olan trigliseridin tok olarak çalışılabilmesi kanımızca mümkün olabilecektir.

Demir ile ilgili yapılan çalışmaların birçoğunda demir değerinin günün her saatinde farklılık gösterdiği belirtilmiştir. Fakat açlık ve tokluk değerleri arasındaki farklılığın klinik önem taşıyıp taşımadığı konusunda yapılan çalışmalarda çelişkiler gözlenebilmektedir. Bazı çalışmalar sabah kanlarında demir seviyesini öğleden sonraki kanlara oranla daha yüksek olduğunu göstermiş olmasına rağmen (Sennels et al. 2012) bazıları da düşük olduğunu göstermiştir (Sennels et al. 2011, Plumelle et al. 2014). Dale ve ark. 2000’li yıllarda hastanelerin günün 24 saati hizmet vermesine karşın özellikle demir seviyelerinin gerçekten de sabahın erken saatlerinde öğlen veya akşama kıyasla daha yüksek olup olmadığını ve gün boyu açlık veya tokluk gözetilmeksizin demir seviyelerinin ölçülüp ölçülmeyeceğini belirlemek amacı ile dört farklı zaman diliminde demir düzeylerini ölçmüşlerdir. Çalışmada menstürasyon döneminde olmayan 18 kadın ve 2 erkek olmak üzere 20 gönüllü yer almıştır. Deneklerden sabah saat 8 de 12 saatlik açlık kanı, öğlen 12 ve öğleden sonra 4’de öğünden 2 saat sonraki süreçte ve saat 4 ü takiben ertesi gün sabah saat 8 de kan alınmıştır. Analizler sonucunda sabah demir seviyesinin deneklerin sadece yarısı için öğleden sonra seviyesinden yüksek olduğu fakat 4 analitin tümü için günler arası değişim ile gün içi değişimin benzediği ve bu nedenle demir örnek ölçümlerinin günün belirli bir saatiyle sınırlama uygulamasının test sonucunun güvenilirliğini etkilemediği sonucuna varılmıştır (Dale, Burritt and Zinsmeister 2002).

Ridefelt ve ark. yaptığı çalışmada, 7 sağlıklı bireyde, 24 saat boyunca öğün sonrası, gün boyu ve günlük uykuda dahil olmak üzere demir, transferrin, transferin saturasyonu ve ferritinin değerlerini ölçmüştür. Çalışmanın sonucunda gündüz uykusu ve gece uykusundan sonra demir seviyesinin değişiklik gösterdiğini ve birey içerisinde günden güne %25-30 farklılık gösterdiğini fakat öğünden önce ve öğünden sonraki ferritin ve transferinin kayda alınmayacak şekilde minör değişiklik gösterdiği ($p>0.05$) belirtilmiştir (Ridefelt et al. 2010). Bizim çalışmamız literatürde demir için en çok sayıyı içeren retrospektif çalışmadır. Ayrıca açlık durumunda 8.807, tokluk durumunda 3.762 örneğimizdeki demir değerinde çizelge 4.2 ‘de görüldüğü gibi Ort \pm SS’ı açlıkta 63,69 \pm 37,54 iken toklukta 65,06 \pm 38,86’ dır. Çizelge 4.14’te belirtildiği üzere açlık ve toklukta sırası ile mean değerleri 63,6956 – 65,0683 olup birbirine çok yakındır. Sonuç olarak $p >0,05$ ile anlamlı bir fark bulunmamıştır. Plumelle ve ark. günün hangi saatinde

olursa olsun demir seviyesindeki değişikliğin klinik açıdan önemli olmadığını her saate demir değerinin ölçülebileceğini göstermişlerdir ki bu durum bizim çalışmamız ile uyumludur (Plumelle et al. 2014).

ALP ile ilgili literatürdeki kısıtlı çalışmalar açlık ve tokluk arasında fark olmadığını göstermiş olmasına rağmen (Statland, Winkel and Bokelund 1973, Plumelle et al. 2014, Matsushita and Komoda 2011), Pasic ve ark. ALP düzeyinin çocuklarda gelişim süreci boyunca ve özellikle ergenlik döneminde değiştiğini belirtmiştir (Pasic et al. 2012). Matsushita ve ark yaptığı çalışmada, serumda intestinal ALP'nin yüksek molekül ağırlıklı ve düşük molekül ağırlıklı izoformlarını yüksek yağlı yemeğin ve kan grubunun ALP düzeyine etkisini incelemişlerdir. Deneklere 14 saatlik açlığı takiben sonraki gün düşük kalorili (470kcal) ve yüksek kalorili (950kcal) öğünler hazırlanmıştır. Hazırlanan öğünler farklı günlerde deneklere yedirilip o gün için öğün öncesi ilk kanları, öğünden 3 saat sonra ikinci kan örnekleri ve öğünü takip eden 6. saatte üçüncü kan örnekleri alınıp analiz edilmiştir ve analiz sonucunda ALP seviyesinin $p < 0,05$ ile anlamlı bir değişiklik gösterdiğini, bu nedenle ALP ölçümleri için örneklerin sabahın erken saatlerinde alınması gerektiği belirtilmiştir (Matsushita and Komoda 2011). Bizim çalışmamızda ise 10.070 aç ve 4.723 tok örneğimiz olan ALP için yaş sınırı 18 yaş ve üstü olup Ort \pm SS açlıkta $74,05 \pm 25,83$ iken toklukta $73,88 \pm 25,88$ 'dir ($p > 0,05$) ve anlamlı bir fark görülmemiştir (çizelge 4.2).

Plumelle ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada 77 laboratuvar testinin (37 biyokimya, 16 hematoloji, 3 koagülasyon, 21 endokrin parametresi) açlık ve tokluk sonuçları arasında fark olup olmadığını, 23-33 yaş arasında 10 kadın ve 10 erkek olmak üzere 20 sağlıklı yetişkin sonuçları değerlendirilmiştir. Çalışmada 12 saatlik açlığı takiben sabah saat 9 da, Fransız Ulusal Beslenme ve Sağlık Programı standardı olarak geçen 630 kcal (%80 karbonhidrat, %11 lipid, %9 protein) içeren kahvaltıdan 3 saat sonra 12.30 da ve standart olarak kabul edilen 850 kcal (%64 karbonhidrat, %18 lipid, %18 protein) içeren öğle yemeğinden 3 saat sonra 17.00'da alınan, totalde üç grup kan örneğini incelemiştir. Bu örneklerde kişiler öğünler arası su dışında hiçbir içecek ve yiyecek almamış olup normal yaşam süren (aşırı egzersiz veya herhangi bir rahatsızlığı olmayan) ve örnekler alınmadan 10 dakika önce oturtulan kişilerdir. Çalışma sonucunda 77 parametreden 57 tanesinin açlık ve toklukta etkilenmeden değerlerin aynı seyrettiği gözlenmiştir ve istatistiksel olarak pair t testi kullanılmış olup $p < 0,05$ olanlarda anlamlı farklılık gözleendiği

belirtilmiştir. 37 biyokimya parametresinden 29 tanesinin açlık ve tokluktan etkilenmediği (ALT, ALB, ALP, AMY, Apo A1, Apo B, AST, B2M, BIC, BUN, Ca, CHOLT, CK, Cl, CRP, FERRI, FRUC, GGT, HbA1c, HDLc, Iron, K, LDH, LIPA, Mg, Na, PROT, Tf), geri kalan parametrelerin ise $p < 0,05$ ile öğünden etkilendiği (UA, TBİL, BNP, CREA, GLU, MYO, P, TP) fakat total değişim limitini (TCL) etkilemediği için klinik bir anlam taşımadığı söylenmiştir. $TCL = \sqrt{(2.77CV_a)^2 + (0.5CV_b)^2}$ (Plumelle et al. 2014). Bu çalışma ile ortak olan parametrelerimiz ALT, ALP, AST, ALB, BUN, Ca, GGT, DEMİR, CK, TP, T-KOL'dür.

Çalışmamızda ALT, AST, ALB, BUN, Ca, GGT, CK ve TP'de $p < 0,05$ ile anlamlı fark bulunmasına karşın ALP, DEMİR, T-KOL 'de $p > 0,05$ ile anlamlı fark bulunmamıştır (çizelge 4.2). Çizelge 4.3' te görüldüğü gibi kadınlarda AST, DEMİR, TP, ALP, HDL-K ve CK' da $p > 0,05$ ile anlamlı fark bulunmamıştır. Çizelge 4.4 'e bakıldığında ise erkeklerde DEMİR, GGT, BUN, ALP ve HDL-K' de $p > 0,05$ ile anlamlı fark bulunmamıştır. Buradan anlaşılacağı üzere CK, AST gibi bazı parametreler kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı çıkmaya da erkeklerde anlamlı çıkmaktadır. Yine GGT ve BUN gibi parametreler ise $p > 0,05$ ile erkeklerde anlamlı çıkmamasına karşın kadınlarda anlamlı çıkmıştır. Açlık ve tokluk gruplarımızda bazı parametrelerimizde $p < 0,05$ ile istatistiksel olarak anlamlı çıkan parametrelerimizin klinik olarak anlamlı olup olmadığını belirlemek için ölçtüğümüz effect size değerlerine göre parametrelerimizin hiçbirinde klinik olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (çizelge 4.5)

Pasic ve ark. 2012 yılında Kanada'da CALIPER (Canadian Laboratory Initiative on Pediatric Reference Intervals) kapsamında yaptığı çalışmada yaşları 4 ile 18 arasında olan toplamda 27 sağlıklı bireyden gece açlığını takiben sabah, kahvaltıdan 2 saat sonra, öğle yemeğinden iki saat sonra ve öğleden sonra (5 p.m sonrası) olmak üzere totalde 4 kan örneğinde açlıktan etkilenildiği düşünülen ALT, AST, ALP, GGT, TP, Ca, GLU, TRİG, HDL-K, CK, CRE, alfa-1 antitripsin, amilaz, bilirubin (total), karbon dioksit, C reaktif protein, haptoglobulin, immünoglobulin A, G ve M, demir, laktat dehidrojenaz, magnezyum, fosfat, potasyum, sodyum, transferinide içeren 38 parametreyi karşılaştırmıştır. Sonuç olarak 22 parametrede anlamlı fark olduğu ($p < 0,05$), 16 parametrede ise fark olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmadaki, uzun süre açlık - ilk öğün sonrası ve dört zaman dilimi (diurnal olarak değerlendirilmiş) arasındaki farkları kıyaslamıştır. Sonuçta ALB, ALT, AST, ALP, Ca, TP VE TRİG'te açlık-tokluk arasında fark gözlenirken ($p < 0,05$), ALB,

ALP, DEMİR, ALT, AST, Ca, T-KOL, HDL-K'de diurnal değişim olduğu gözlenmiştir (Pasic et al. 2012). Bu çalışma ile bizim çalışmamızda ortak olan testler, ALT, AST, ALP, GGT, TP, Ca, GLU, CK, CRE ve amilazdır.

Çalışmamız retrospektif olup yukarıdaki çalışmadan farklı planlanmıştır, ancak bazı parametrelerimiz aynıdır. Çalışmamızda amilaz için 3.670 aç, 2.126 tok, ALP için 10.070 aç, 4.723 tok örneklerimizde $p>0,05$ ile anlamlı fark yoktur (Çizelge 4.7- Çizelge 4.21). Ancak, Ca için 20.110 aç, 8.379 tok olan örneklerimizde, CRE için 40.471 aç, 19.835 tok, TP için 9.264 aç, 4.187 tok, GLU için 31.376 aç, 15.550 tok, ALB için 16.356 aç, 7.159 tok, CK için 7.327 aç, 3.115 tok ve GGT için 8.114 aç, 5.597 tok olan örnek sayılarımızda $p<0,05$ ile anlamlı bir fark bulundu. Ancak istatistiksel olarak fark bulunan bu parametrelerimiz için sırası ile çizelge 4.11, 4.13, 4.19, 4.16, 4.6, 4.23, 4.15' teki çubuk grafiklerinde görsel olarak görüldüğü gibi, effect size analizimizde de klinik anlamlılık gözlenmemektedir. Bilindiği üzere hastane rutin laboratuvarlarımızda klinik anlamlılık hastalarımız için daha değerlidir.

Ancak örnek sayılarının çok olduğu çalışmalarda kullanılan effect size analizine göre bu fark klinik olarak anlamlı değildir (Çizelge 4.5). Ayrıca açlık ve tokluktaki ortalama değerler birbirine yakın olup laboratuvarımızın referans aralık değerleri içerisindedir (Çizelge 5.1).

Çizelge 5. 1. Pasic ve ark. çalışması ile ortak olan parametrelerimiz

	Ort ± SS		p	Effect Size
	AÇ	TOK		
AMILAZ	70,05± 27,55	69,63± 27,70	,248	0,031
ALP	74,05± 25,83	73,88± 25,88	,717	0,006
Ca	9,41± 0,48	9,46± 0,49	,001	0,103
CRE	0,743± 0,22	0,75± 0,22	,001	0,043
TP	7,24± 0,056	7,27± 0,057	,002	0,053
ALB	4,31± 0,35	4,34± 0,38	,001	0,082
GGT	21,82± 13,42	21,2± 13,24	,008	0,046
CK	87,90± 45,90	92,78± 47,80	,001	0,104
GLU	93,89± 16,09	93,09± 15,72	,001	0,050

Sennels ve ark. tarafından yapılan Bispebjerg çalışmasında sıkça kullanılan 14 klinik biyokimyasal parametrenin dolaşımdaki konsantrasyonları üzerindeki etkisini değerlendirmek için 2012 yılında 20-40 yaşları arasındaki 24 sağlıklı erkekte 24 saat boyunca her üç saatte bir olmak üzere toplamda 9 kan örneğinde 14 parametreyi çalışmışlardır. Bireyler hastanede tutulup 15 saat gün ışığında rutin hayat koşulları içinde yaşamış ve gecede 9 saat (23.00 dan 0.8.00) uyumaları sağlanmıştır. Ayrıca sabah saat 9.30, öğlen 13.00 ve akşam 19.00’da aşırı yağlı olmayan yemek verilmiştir. Sonuç olarak incelenen 14 parametre arasında bizim ile ortak olan parametrelerden kreatinin de $p=0.30$, kreatin kinazda $p=0,01$, ALT’de $p=0,84$ iken AST’de $p<0,0001$ bulunmuştur (Sennels et al. 2012). Çalışmamızda 38.063 aç, 18.936 tok örneğimiz olan ALT için Ort ± SS açlıkta $21,3± 9,73$ iken toklukta $21,62± 10,08$ ’dir ayrıca $p <0,05$ ’tir. 26.525 aç, 13.221 tok örneğimiz olan AST için Ort ± SS açlıkta $21,7± 6,9$ iken toklukta $22,04± 7,00$ ’dir ($p<0,05$).

ALT ve AST ‘nin açlık ve tokluk değerlendirmesini içeren literatür çalışmalarının bazıları iki metabolik durum arasında fark olduğunu iddia ederken bazıları ise fark olmadığını öne sürmüştür (Sennels et al. 2012, Sennels et al. 2011). Plumelle ve ark. yaptığı çalışmada denek gruplarını açlık, kahvaltı sonrası tokluk ve öğle yemeği sonrası tokluk olarak ayırıp analiz sonuçlarında ALT ve AST değerleri arasında önemli bir farklılık olmadığını ve bu nedenle günün hangi saatinde ölçülürse ölçülsün metabolizmanın açlık ve tokluğundan etkilenmediklerini göstermiştir (Plumelle et al. 2014). Bizim çalışmamızda, ALT ve AST değerlerinde ($p<0,05$) anlamlı bir fark çıkmıştır (çizelge 4.2) Fakat çizelge 4.2.3 ve 4.2.4’te görüldüğü üzere ortalamalar birbirine çok yakındır ve Çizelge 4.5 te belirtilen effect size sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlılığı olan bu farkın klinik olarak anlamlılığı yoktur.

Çalışmamızda 6.781 aç, 3.233 tok olan iP örneklerimizin Ort \pm SS'ı ağırlıkta 3,5 \pm 0,68 iken toklukta 3,61 \pm 0,66 olup p>0,05 ile anlamlı bir fark olmadığını gözlemledik (Çizelge 4.10). Çizelge 4.2.5' te de görsel ve ortalamaları ayrıca belirterek farkın ne kadar az olduğunu daha açık belirtmeyi hedefledik.

Çizelge 5. 2. Çeşitli Üniversitelerin 18 parametredeki referans aralıkları

	Çalışmamız			HMKU Üniversite si	Atatürk Üniversite si	Ankara Üniversite Hastanesi (40 yaşüzeri bireylerde)	
	Ağırlıkta ki ort.	Toklukta ki ort.	Total ort.			Gün içi değişkenlik	Günler arası değişkenlik
ALB	4,3138	4,3425	4,3226	4,0 (g/L)	4,6 (g/L)	44,1-29,2 (g/L)	43,3-28,2(g/L)
AMILAZ	70,5000	69,6312	70,1813				
AST	21,7896	22,0489	21,8759	12,9 (U/L)	19,2 (U/L)	40,6-184 (U/L)	39-180 (U/L)
ALT	21,3902	21,6298	21,4698	19,4 (U/L)	16,7 (U/L)	33,4-95,2 (U/L)	33-92 (U/L)
IP	3,5977	3,6176	3,6041				
Ca	9,4164	9,4601	9,4292	9,3 (mg/dL)	9,5 (mg/dL)	8,89-11,81 (mg/dL)	9,15-12(mg/dL)
T-KOL	188,2783	187,3315	187,9509	180,3 (mg/dL)	189,4 (mg/dL)	271,7-103,7 (mg/dL)	265-100 (mg/dL)
CRE	,7437	,7550	,7474	0,7 (mg/dL)	0,76 (mg/dL)		
DEMİR	63,6956	65,0683	64,1065				
GGT	21,8260	21,2058	21,5728	16,7 (U/L)	19,5 (U/L)		
GLU	93,8996	93,0920	93,6320	88,9 (mg/dL)	86,6 (mg/dL)	89,6-297,6 (mg/dL)	86,3-293,9 (mg/dL)
BUN	14,2124	14,0901	14,1669	11,7 (mg/dL)			
LIP	37,4160	36,7958	37,1920				
TP	7,2416	7,2747	7,2519	7,1 (g/dL)	7,3 (g/dL)	67,9-42,8 (g/dL)	65,7-43 (g/dL)
TRIG	148,5666	150,0835	149,0174	92,20 (mg/dL)	133,3 (mg/dL)	173,7-82,2 (mg/dL)	173-80 (mg/dL)
ALP	74,0523	73,8871	73,9996	67,2 (U/L)	77,9 (U/L)	102,5-417,3 (U/L)	105-41 (U/L)
HDL-K	47,0842	47,2987	47,1621	34,1 27 (mg/dL)	43,3 27 (mg/dL)	67,1-27 (mg/dL)	65-27 (mg/dL)
CK	87,9087	92,7898	89,3648	72 (U/L)	91,1 (U/L)		

Çalışmamızda yer alan 18 parametremizden lipid profili dışında olanların açlık/tokluk değerlerini tartışan yeterli literatüre rastlamadığımız için özellikle iP, ALB, AMİLAZ, CRE, GLU, LİP parametrelerimizi daha iyi tartışabilmek adına Türkiye’de yapılan referans aralıkları çalışmasından baz alarak iP, ALB, AMİLAZ, CRE, GLU, LİP parametrelerimizi tartışmak istedik.

Çizelge 5.2 ‘ de görüldüğü üzere çalışmamızda yer alan tüm parametrelerin Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi, Atatürk Üniversitesi ve Ankara Üniversitesi Hastanesinin yaptığı çalışmaların referans aralıkları değerleri çalışması ile kıyasladık. Fakat parametrelerimizin tamamına karşılık gelen değerler, diğer çalışmalarda bulunmamaktadır. Çalışmamızın referans aralıkları karşılaştırma yaptığımız üniversitelerin referans aralıkları ile uyumludur.

Tezimizde iP için 6.781 aç, 3.233 tok, ALB için 16.356 aç, 7.159 tok, AMİLAZ için 3.670 aç, 2.126 tok, CRE için 40.471 aç, 19.835 tok, GLU için 31.376 aç, 15.550 tok ve LİP için 3.387 aç, 1.915 tok örnekte çalışıldığı belirtilmiştir. Bu parametrelerimizden iP, AMİLAZ ve LİP’ de $p > 0,05$ ile anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Fakat ALB, GLU ve CRE ‘ de $p < 0,05$ ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmesine rağmen çizelge 4.5’ te görüldüğü üzere parametrelerimizdeki effect size değerlerine göre klinik açıdan anlamlı bir fark yoktur. Ayrıca ALB için çizelge 4.6, CRE için çizelge 4.13 ve GLU için çizelge 4.16’ da görüldüğü üzere açlık ve toklukta mean değerleri birbirine çok yakın olup çubuk grafiklerde farklılık yok denecek kadar azdır.

6. SONUÇ

Tezimizle ülkemizde çalışılmayan, Açlık/Tokluk biyokimya parametrelerinin kıyaslamasını kapsayan retrospektif bir çalışma yapıldı. Bulgularımızın çıktıları aşağıda maddeler halinde özetlenmeye çalışılmıştır.

1- Sabah 07- 10.00 arası örnek veren denekler aç, sonrası günün herhangi saati alınan kanlar tokluk durumu olarak değerlendirilmiştir.

2- Hastanelerimizde günün hersaatinde kan alınarak laboratuvarında çalışıldığı (7/24) için böyle bir çalışma planlandı. Ülkemizde olmamasına karşın Dünya'da benzeri çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.

3- Çalışmamız 1.1.2019 ve 31.10.2019 arasını kapsamış olup, box plot istatistik programı ile aykırı değerler ayıklandıktan sonra 70.352 total, 46.731 aç ve 23.621 tok örneği kapsamaktadır.

4- Deneklerimizin 42.696 kadın, 27.656 erkektir.

5- Çalışmamızda, ALB, ALT, AST, Ca, Cre, GGT, Glu, TP, CK, BUN parametrelerinde açlık/tokluk $p < 0,05$ istatistiksel farklılık gözlenmiştir. Ancak ortalamalara bakıldığında birbirine çok yakın olduğu gözlenmektedir. Örnek sayısı çok olan çalışmalarda uygulanan effect size analizi uygulandığında ise hiçbir parametremizde klinik anlamlı fark gözlenmemiştir.

6- HDL-K, TRİG, T.KOL, AMİLAZ, LİPAZ, İP, ALP parametrelerinde ise açlık/tokluk $p > 0,05$ olarak fark gözlenmemiştir. Burada ilginç bulgumuz, klasik literatür bilgilerimizden farklı olarak lipid parametrelerinde fark gözlenmemesidir. Ve fakat son yılların (2010 ve sonrası) literatürü ile genellikle uyum içindedir. En dikkat çekici husus ise klasik bilgilerimizde toklukta en çok etkilendiğini bildiğimiz Trigliserid parametresidir.

7- Önerimiz ise, halen klinik laboratuvarlarımızda her saat kan alınarak fiilen kullanılan tokluk durumunun kayıtlara alınması ve gerekiyorsa referans aralıkları analizlerimizde küçük değişiklikler yaparak rutinde kullanmaktır. Şüpheye düşülen örneklerde ise aç olarak örnek tekrarı yapılmasıdır.

Sonuç olarak, bu çalışmamızla, ülkemiz bilimsel kamuoyuna açlık/tokluk biyokimyasına farklı bir pencereden bakılmasını planladık. Kanımızca rutinde kullanılan fiili durumu bilimsel olarak tanımlayabilmek için katkı sunduğumuzu düşünüyoruz. Bu ve benzeri daha kapsamlı çalışmalarla konunun aydınlatılabileceğini umuyoruz.

Kısıtlılıklarımız ise; açlık ve tokluk durumları daha iyi tanımlanamamasıdır. Denek sayısı dahada arttırılabilir, olarak belirtilebilir.



7. KAYNAKLAR

1. (UK), N. C. G. C. Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. **2014**.
2. **Sağkan-Öztürk A, Arpacı A.** Obezite ve Ghrelin/Leptin. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 9, (2018) , 136-151.
3. **Amitava Dasgupta J. L. S.**. *Accurate Result In The Clinical Laboratory; A Guide to Error Detection and Correction*.Palme Yayınevi. **2015**
4. **Barham D., P. Trinder** An improved colour reagent for the determination of blood glucose by the oxidase system. *Analyst*, (1972) 97, 142-5.
5. **Beier K., S. Eppanapally, H. S. Bazick, D. Chang, and et.** Elevation of blood urea nitrogen is predictive of long-term mortality in critically ill patients independent of "normal" creatinine. *Crit Care Med*, 39, 305-13. (2011)
6. **Binu V. S., S. S. Mayya, M. Dhar** Some basic aspects of statistical methods and sample size determination in health science research. *Ayu*, 35, (2014) 119-23.
7. **Blom E., M. M. Ali, B. Mortensen, N. E. Huseby** Elimination of alkaline phosphatases from circulation by the galactose receptor. Different isoforms are cleared at various rates. *Clin Chim Acta*, (1998) 270, 125-37.
8. **Cao G., R. L. Prior** Postprandial increases in serum antioxidant capacity in older women. *J Appl Physiol* (1985), (2000) 89, 877-83.
9. **Carl B. Edward, A. D. Bruns.** *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. **2012**.
10. **Chang A. R., M. E. Grams** Serum phosphorus and mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III): effect modification by fasting. *Am J Kidney Dis*, (2014) 64, 567-73.
11. **Cohen J.** A power primer. *Psychol Bull*, (1992) 112, 155-9.
12. **Chesher D.** Evaluating assay precision. *Clin Biochem Rev*, 29 Suppl (2008) 1, S23-6
13. **D'souza A. M., U. H. Neumann, M. M. Glavas, T. J. Kieffer** The glucoregulatory actions of leptin. *Mol Metab*, (2017) 6, 1052-1065.
14. **Dale J. C., M. F. Burritt, A. R. Zinsmeister** Diurnal variation of serum iron, iron-binding capacity, transferrin saturation, and ferritin levels. *Am J Clin Pathol*, (2002) 117, 802-8.
15. **do Carmo J. M., A. A. da Silva, F. N. Gava, S. P. Moak, X. Dai, J. E. Hall** Impact of leptin deficiency compared to neuronal specific leptin receptor deletion on cardiometabolic regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. (2019)
16. **Driver S. L., S. S. Martin, T. J. Gluckman, J. M. Clary and et.** Fasting or Nonfasting Lipid Measurements: It Depends on the Question. *J Am Coll Cardiol*, (2016) 67, 1227-1234.
17. **Evans P. L., S. L. McMillin, L. A. Weyrauch, C. A. Witzak** Regulation of Skeletal Muscle Glucose Transport and Glucose Metabolism by Exercise Training. *Nutrients*, (2019) 11.
18. **Ferrier, D. R.** *Lippincott*.Nobel Tıp Kitabevi. **2011**.
19. **Gagnon J., Y. Anini** Insulin and norepinephrine regulate ghrelin secretion from a rat primary stomach cell culture. *Endocrinology*, (2012) 153, 3646-56.
20. **Grapov D., O. Fiehn, C. Campbell, C. J. Chandler, D. J. Burnett and et.** Exercise plasma metabolomics and xenometabolomics in obese, sedentary, insulin-resistant women: impact of a fitness and weight loss intervention. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. (2019)
21. **Grøstad M., N. E. Huseby** Clearance of different multiple forms of human gamma-glutamyltransferase. *Clin Chem*, (1990) 36, 1654-6.
22. **Gürdöl, F.** *Tıbbi Biyokimya*.Nobel Tıp Kitabevleri. **2016**.
23. **Han H. S., G. Kang, J. S. Kim, B. H. Choi, S. H. Koo** Regulation of glucose metabolism from a liver-centric perspective. *Exp Mol Med*, (2016) 48, e218.
24. **Imtiaz S., B. Salman, M. F. Dhrolia, K. Nasir, H. N. Abbas, A. Ahmad** Clinical and Biochemical Parameters of Hemodialysis Patients Before and During Islamic Month of Ramadan. *Iran J Kidney Dis*, (2016) 10, 75-8.
25. **J. Koolman, K. H. R.** *Color Atlas of Biochemistry*. **2005**.
26. **Jarrar A. H., J. M. Beasley, E. O. Ohuma, L. Cheikh Ismail and et.** Effect of High Fiber Cereal Intake on Satiety and Gastrointestinal Symptoms during Ramadan. *Nutrients*, (2019) 11.

27. **Jouvet, N. & J. L. Estall** The pancreas: Bandmaster of glucose homeostasis. *Exp Cell Res*, (2017) 360, 19-23.
28. **Jung S. E., A. J. Bishop, M. Kim, J. Hermann, G. Kim, J. Lawrence** Nutritional Status of Rural Older Adults Is Linked to Physical and Emotional Health. *J Acad Nutr Diet*, (2017) 117, 851-858.
29. **Kaneko K., M. Soty, C. Zitoun, A. Duchamp, M. Silva and et.** The role of kidney in the inter-organ coordination of endogenous glucose production during fasting. *Mol Metab*, 1(2018) 6, 203-212.
30. **Kara E., O. Z. Sahin, B. Kizilkaya, B. Ozturk, G. Pusuroglu and et.** Fasting in Ramadan is not associated with deterioration of chronic kidney disease: A prospective observational study. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, (2017) 28, 68-75.
31. **Kiyani, M. M., A. R. Memon, M. I. Amjad, M. R. Ameer and et.** Study of Human Biochemical Parameters During and After Ramadan. *J Relig Health*, (2017) 56, 55-62.
32. **Knotkova Z., G. M. Dorrestein, V. Jekl, J. Janouskova, Z. Knotek** Fasting and postprandial serum bile acid concentrations in 10 healthy female red-eared terrapins (*Trachemys scripta elegans*). *Vet Rec*, (2008) 163, 510-4.
33. **Kolling J., I. D. Franceschi, V. S. K. Nishihira, M. D. Baldissera, C. G. Pinto and et.** Resveratrol and resveratrol-hydroxypropyl- β -cyclodextrin complex recovered the changes of creatine kinase and Na⁺, K⁺-ATPase activities found in the spleen from streptozotocin-induced diabetic rats. *An Acad Bras Cienc*, (2019) 91, e20181330.
34. **Kunutsor S. K., T. A. Apekey, M. Van Hemelrijck, G. Calori, G. Perseghin** Gamma glutamyltransferase, alanine aminotransferase and risk of cancer: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, (2015) 136, 1162-70.
35. **Kılıc S.** Neyin Peşindeyiz? Kutsal p Değerinin mi (İstatistiksel Önemlilik) Yoksa Klinik Önemliliğinin mi? *Journal of Mood Disorders*. 2011;1:46-48.
36. **Langsted A., J. J. Freiberg, B. G. Nordestgaard** Fasting and nonfasting lipid levels: influence of normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation*, (2008) 118, 2047-56.
37. **Langsted A., B. G. Nordestgaard** Nonfasting lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in individuals with and without diabetes: 58 434 individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem*, (2011) 57, 482-9.
38. **Lessan N., T. Ali** Energy Metabolism and Intermittent Fasting: The Ramadan Perspective. *Nutrients*, (2019) 11.
39. **Lessan N., I. Saadane, B. Alkaf, C. Hambly, A. J. Buckley, N. Finer, J. R. Speakman, M. T. Barakat** The effects of Ramadan fasting on activity and energy expenditure. *Am J Clin Nutr*, (2018) 107, 54-61.
40. **Leung A. A., K. Nerenberg, S. S. Daskalopoulou, K. McBrien, K. B. Zarnke and et.** Hypertension Canada's 2016 Canadian Hypertension Education Program Guidelines for Blood Pressure Measurement, Diagnosis, Assessment of Risk, Prevention, and Treatment of Hypertension. *Can J Cardiol*, (2016) 32, 569-88.
41. **Lima-Oliveira, G., W. Volanski, G. Lippi, G. Picheth, G. C. Guidi** Pre-analytical phase management: a review of the procedures from patient preparation to laboratory analysis. *Scand J Clin Lab Invest*, (2017) 77, 153-163.
42. **Lund S. S., T. Jensen** Using nonfasting lipids--hemodilution or convenience? *Clin Chem*, (2011) 57, 1336-8; author reply 1338-40.
43. **Ma I., J. Viczko, C. Naugler** Proportion of adults fasting for lipid testing relative to guideline changes in Alberta. *Clin Biochem*, (2017) 50, 344-346.
44. **Mandel A. L., P. A. Breslin** High endogenous salivary amylase activity is associated with improved glycemic homeostasis following starch ingestion in adults. *J Nutr*, (2012) 142, 853-8.
45. **Martins Cunha R., M. Raiana Bentes, V. H. Araújo, M. C. DA Costa Souza, and et.** Changes in blood glucose among trained normoglycemic adults during a mini-trampoline exercise session. *J Sports Med Phys Fitness*, (2016) 56, 1547-1553.
46. **Matsushita M., T. Komoda** [Relationship between the effects of a high-fat meal and blood group in determination of alkaline phosphatase activity]. *Rinsho Byori*, (2011) 59, 923-9.
47. **Mora S., N. Rifai, J. E. Buring, P. M. Ridker** Fasting compared with nonfasting lipids and apolipoproteins for predicting incident cardiovascular events. *Circulation*, (2008) 118, 993-1001.
48. **Nordestgaard B. G.** A Test in Context: Lipid Profile, Fasting Versus Nonfasting. *J Am Coll Cardiol*, (2017) 70, 1637-1646.

49. **Nordestgaard B. G., L. Hilsted, S. Stender** [Plasma lipids in non-fasting patients and signal values of laboratory results]. *Ugeskr Laeger*, (2009) 171, 1093.
50. **Nordestgaard B. G., A. Langsted, S. Mora, G. Kolovou and et.** Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*, (2016) 37, 1944-58.
51. **Pasic M. D., D. A. Colantonio, M. K. Chan, A. A. Venner, D. Brinc, K. Adeli** Influence of fasting and sample collection time on 38 biochemical markers in healthy children: a CALIPER substudy. *Clin Biochem*, (2012) 45, 1125-30.
52. **Peake M., M. Whiting** Measurement of serum creatinine—current status and future goals. *Clin Biochem Rev*, (2006) 27, 173-84.
53. **Pinkney J.** The role of ghrelin in metabolic regulation. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, (2014) 17, 497-502.
54. **Plumelle D., E. Lombard, A. Nicolay, H. Portugal** Influence of diet and sample collection time on 77 laboratory tests on healthy adults. *Clin Biochem*, (2014) 47, 31-7.
55. **Ridefelt P., A. Larsson, J. U. Rehman, J. Axelsson** Influences of sleep and the circadian rhythm on iron-status indices. *Clin Biochem*, (2010) 43, 1323-8.
56. **Robert K. Murray, D. A. B., Kathleen M. Botham.** *Harper's Illustrated Biochemistry*. 2012.
57. **Sathiyakumar V., J. Park A. Golozar, M. Lazo and et.** Fasting Versus Nonfasting and Low-Density Lipoprotein T-KOLEsterol Accuracy. *Circulation*, (2018) 137, 10-19.
58. **Schumann G., R. Bonora, F. Ceriotti, G. Féraud and et.** IFCC primary reference procedures for the measurement of catalytic activity concentrations of enzymes at 37 degrees C. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Part 4. Reference procedure for the measurement of catalytic concentration of alanine aminotransferase. *Clin Chem Lab Med*, (2002) 40, 718-24.
59. **Sennels H. P., H. L. Jørgensen, J. P. Goetze, J. Fahrenkrug** Rhythmic 24-hour variations of frequently used clinical biochemical parameters in healthy young males—the Bispebjerg study of diurnal variations. *Scand J Clin Lab Invest*, (2012) 72, 287-95.
60. **Sennels H. P., H. L. Jørgensen, A. L. Hansen, J. P. Goetze, J. Fahrenkrug** Diurnal variation of hematology parameters in healthy young males: the Bispebjerg study of diurnal variations. *Scand J Clin Lab Invest*, (2011) 71, 532-41.
61. **Shaw L. M., J. H. Strømme, J. L. London, L. Theodorsen** International Federation of Clinical Chemistry, (IFCC), Scientific Committee, Analytical Section. IFCC methods for the measurement of catalytic concentration of enzymes. Part 4. IFCC method for gamma-glutamyltransferase [(gamma-glutamyl)-peptide: amino acid gamma-glutamyltransferase, EC 2.3.2.2]. *J Clin Chem Clin Biochem*, (1983) 21, 633-46.
62. **Sidhu D., C. Naugler** Fasting time and lipid levels in a community-based population: a cross-sectional study. *Arch Intern Med*, (2012) 172, 1707-10.
63. **Signorelli H., J. A. Straseski, J. R. Genzen, B. S. Walker, B. R. Jackson, R. L. Schmidt** Benchmarking to Identify Practice Variation in Test Ordering: A Potential Tool for Utilization Management. *Lab Med*, (2015) 46, 356-64.
64. **Simundic A. M., M. Cornes, K. Grankvist, G. Lippi, M. Nybo** Standardization of collection requirements for fasting samples: for the Working Group on Preanalytical Phase (WG-PA) of the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM). *Clin Chim Acta*, (2014) 432, 33-7.
65. **Statland B. E., P. Winkel, H. Bokelund** Factors contributing to intra-individual variation of serum constituents. 2. Effects of exercise and diet on variation of serum constituents in healthy subjects. *Clin Chem*, (1973) 19, 1380-3.
66. **Steiner M. J., A. C. Skinner, E. M. Perrin** Fasting might not be necessary before lipid screening: a nationally representative cross-sectional study. *Pediatrics*, (2011) 128, 463-70.
67. **Stone N. J., J. G. Robinson, A. H. Lichtenstein, C. N. Bairey Merz and et.** 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood T-KOLEsterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, (2014) 63, 2889-934.
68. **Süleyman Bulut, H. H. T.** Glycogen Stores, Training and Diet Interactions. *Hacettepe Journal of Sport Sciences*, (2017) 205–219.
69. **Telci Çaklılı Ö., B. İşbilen, G. Yavuz, S. Tülü, B. Mesçi, A. Oğuz** Differences in leptin, ghrelin, and glucagon-like peptide-1 levels between religious fasting and normal fasting. *Turk J Med Sci*, (2017) 47, 1152-1156.

70. **Twomey P. J., A. C. Don-Wauchope, D. McCullough** Unreliability of triglyceride measurement to predict turbidity induced interference. *J Clin Pathol*, (2003) 56, 861-2.
71. **Vetter, T. R.** Descriptive Statistics: Reporting the Answers to the 5 Basic Questions of Who, What, Why, When, Where, and a Sixth, So What? *Anesth Analg*, (2017) 125, 1797-1802.
- Wada, H. & W. Kamiike (1990) Aspartate aminotransferase isozymes and their clinical significance. *Prog Clin Biol Res*, 344, 853-75.
72. **Yıldırım HH, Yıldırım S.** Hipotez Testi, Güven Aralığı, Etki Büyüklüğü ve Merkezi Olmayan Olasılık Dağılımları Uzerine. *İlkoğretim Online*. 2011;10: 1112-23.
73. **Warnick G. R., K. Nakajima** Fasting versus nonfasting triglycerides: implications for laboratory measurements. *Clin Chem*, (2008) 54, 14-6.
74. **Wyss M., R. Kaddurah-Daouk** Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev*, (2000) 80, 1107-213.
75. **Xu Y., L. Wang, J. Wang H. Liang , X. Jiang** Serum globulins contribute to the discrepancies observed between the bromocresol green and bromocresol purple assays of serum albumin concentration. *Br J Biomed Sci*, (2011) 68, 120-5.

ÖZGEÇMİŞ

1996 yılında Hatay’da doğdu. 2013 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümünü kazandı ve 2017 yılında mezun oldu. 2017 yılında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Biyokimya ve Genetik Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitimine başladı.

