T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN KRİTİK HASTALARDA ARALIKLI BESLENMENİN SİRKADİYEN RİTİM ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Uzm. Dyt. Eylül SAĞUN ETİ

Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ

ANKARA
2026

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN KRİTİK HASTALARDA ARALIKLI BESLENMENİN SİRKADİYEN RİTİM ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Uzm. Dyt. Eylül SAĞUN ETİ

Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aslı AKYOL MUTLU

ANKARA
2026

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN KRİTİK HASTALARDA ARALIKLI BESLENMENİN SİRKADİYEN RİTİM ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Uzm. Dyt. Eylül Sağun Eti

Danışman: Prof. Dr. Aslı Akyol Mutlu

Bu tez çalışması 21.09.2026 tarihinde jürimiz tarafından "Beslenme ve Diyetetik Programı" nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:	*Prof. Dr. Nurcan Yabancı Ayhan* *(Ankara Üniversitesi)*
Üye:	*Prof. Dr. Gülhan Samur* *(Hacettepe Üniversitesi)*
Üye:	*Prof. Dr. Aylin Ayaz* *(Hacettepe Üniversitesi)*
Üye:	*Prof. Dr. Perim Türker* *(Acıbadem Üniversitesi)*
Üye:	*Doç. Dr. Aylin Açıkgöz Pınar* *(Hacettepe Üniversitesi)*

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

06 Ekim 2026

Prof. Dr. Müge YEMİŞCİ ÖZKAN

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan "**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**" kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. (1)
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. (2)
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir.

..... /...../.....

Eylül SAĞUN ETİ

i

---

[1] *"Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge"*

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü tezle ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez ***danışmanının*** *önerisi ve* ***enstitü anabilim dalının*** *uygun görüşü üzerine* ***enstitü*** *veya* ***fakülte yönetim kurulu*** *iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.*

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez ***danışmanının*** *önerisi ve* ***enstitü anabilim dalının*** *uygun görüşü üzerine* ***enstitü*** *veya* ***fakülte yönetim kurulunun*** *gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.*

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, ***tezin yapıldığı kurum*** *tarafından verilir*[*]*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise,* ***ilgili kurum*** *ve* ***kuruluşun önerisi*** *ile* ***enstitü*** *veya* ***fakültenin*** *uygun görüşü üzerine* ***üniversite yönetim kurulu*** *tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.*

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

[*] *Tez* ***danışmanının*** *önerisi ve* ***enstitü anabilim dalının*** *uygun görüşü üzerine* ***enstitü*** *veya* ***fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.***

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Aslı AKYOL MUTLU danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Uzm. Dyt. Eylül SAĞUN ETİ

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim sürecinde bilgi, deneyim ve tecrübeleriyle hep yanımda olan; tezimin planlanması, yürütülmesi ve sonuçlandırılmasında sabrı, desteği ve güler yüzüyle bana yol gösteren, kendisi ile bu projeyi yürütmekten onur duyduğum çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Sayın Aslı AKYOL MUTLU'ya,

İhtiyaç duyduğum her konuda bilgi ve birikimlerini her koşulda paylaşan, destek ve yardımlarını benden esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü'nün değerli hocalarına,

Çalışmanın yürütülmesinde bilgileri, tecrübeleri ve destekleriyle bana yardımcı olan Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Çetin KAYMAK'a, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon biriminden Uzm. Dr. Bilal ŞENGÜ'ye ve tüm yoğun bakım ünitesi ekibine,

Çalışmanın gen analizi bölümünde her aşamada bana yardımcı olmak için çabalayan tüm DİAGEN ekibine ve analizlerin gerçekleştirilebilmesi için maddi imkân sağlayan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine,

Çalışmamın başından sonuna kadar verdikleri destek ve gösterdikleri anlayış için değerli çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca bana her türlü olanağı sunan, sevgilerini ve desteklerini her zaman hissettiren canım annem Yekta SAĞUN ve canım babam Taner SAĞUN'a,

Tanıştığımız ilk andan itibaren akademik kariyerimi inşa ederken attığım her adımda yanımda olan eşim Utku Cem ETİ'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Sağun Eti, E., Yoğun Bakımda Takip Edilen Kritik Hastalarda Aralıklı Beslenmenin Sirkadiyen Ritim Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Beslenme ve Diyetetik Programı Doktora Tezi, Ankara, 2026. İnsanlarda sirkadiyen ritim, 24 saatlik bir zaman diliminde çeşitli fizyolojik süreçlerin düzenlenmesini sağlayan biyolojik bir ritim olup, kritik hastalarda çeşitli fizyolojik ve çevresel faktörlere bağlı olarak bozulabilmekte; beslenme zamanlaması ise sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu çalışmanın amacı, aralıklı enteral beslenmenin yoğun bakımda takip edilen kritik hastalarda sirkadiyen ritim üzerindeki etkilerinin incelenmesidir. Araştırma Eylül 2024-Eylül 2025 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilen hastalarla yürütülmüştür. Araştırmaya 18 yaşından büyük, nazogastrik tüp ile beslenen, yoğun bakıma yeni yatış yapmış olan ve >10 gün boyunca enteral yolla beslenecek 24 hasta (10 kadın, 14 erkek; yaş ortalaması 75,6±10,39 yıl) dahil edilmiştir. Hastalar yoğun bakıma yatıştan sonraki 48 saat içerisinde enteral yolla beslenmeye başlanmış, hedeflenen dozun>%80'ine ulaşılmasının ardından rastgele aralıklı beslenme (AB, n=12) ve sürekli beslenme (SB, n=12) gruplarına ayrılmış; belirlenen beslenme protokolleri bir hafta süreyle uygulanmıştır. AB grubunda günlük alınması gereken total enteral beslenme dozu, gün içerisinde sirkadiyen ritimle uyumlu olarak eşit aralıklarla günde beş kez iki saat boyunca hastalara verilmiş ve gece öğünleri durdurulmuştur. SB grubunda ise günde 20 saat beslenme, 4 saat dinlenme şeklinde standart prosedür uygulanmış ve gece boyunca beslenme devam etmiştir. Çalışmanın başında hastaların tanımlayıcı özellikleri ve rutinde bakılan biyokimyasal parametreler ayrı bir forma kaydedilmiştir. Hastaların klinik durumları, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II) skoru ile Ardışık Organ Yetmezliği (SOFA) skoru yardımıyla değerlendirilmiştir. Hastaların beslenme durumu; ulna uzunluğu, üst orta kol çevresi, baldır çevresi gibi antropometrik ölçümler ile hesaplanan tahmini vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve beden kütle indeksi (BKİ) kullanılarak değerlendirilmiştir. Malnütrisyon varlığı ve şiddetinin belirlenebilmesi için modifiye Kritik Hastada Nütrisyon Riski (mNUTRIC) ve Malnütrisyon Konusunda Küresel Liderlik Girişimi (Global Leadership Initiative on Malnutrition [GLIM]) kriterleri kullanılmıştır. Sirkadiyen ritmin değerlendirilmesi için, hastalar randomize gruplara ayrıldıktan sonraki birinci gün ve yedinci gün, saat 08:00, 16:00 ve gece 00:00'da alınan periferik kan örneklerinden beyin ve kas ARNT-benzeri protein 1 (BMAL1), kriptokrom sirkadiyen düzenleyici 1 (CRY1) ve periyot sirkadiyen düzenleyici 2 (PER2) gen ekspresyonu analizi gerçekleştirilmiş, ölçülen değerlere birinci dereceden Fourier modeli uygulanarak sirkadiyen eğriler elde edilmiştir. Elde edilen model, Cosinor yaklaşımıyla değerlendirilmiş; her gen için mesor, amplitüd ve akrofaz parametreleri hesaplanmıştır. Aralıklı ve sürekli beslenme gruplarının cinsiyet dağılımı, yaş ortalaması, komorbiditeler, kullanılan ilaçlar, yoğun bakıma yatış endikasyonu ve mekanik ventilasyon desteği alma durumları farklılık göstermemiştir (p>0,05). Grupların SOFA ve APACHE II skoru benzer bulunmuştur (p>0,05). mNUTRIC skor değerlendirmesine göre aralıklı beslenen hastaların %66,7'si ve sürekli beslenen hastaların %50'sinin yüksek malnütrisyon riski altında olduğu belirlenmiştir. Gruplar malnütrisyon varlığı ve şiddeti bakımından anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0,05). Grupların antropometrik ölçümleri benzer bulunmuştur (p>0,05). Alınması hedeflenen ortalama enerji miktarı, alınan enerji miktarı ve vücut ağırlığı başına alınan protein miktarı iki grupta farklılık göstermemiştir (p>0,05). Çalışmanın başında bakılan biyokimyasal parametrelerde gruplar arasında farklılık yoktur (p>0,05). Bir haftanın sonunda, AB grubunda açlık kan glukozu anlamlı derecede azalmıştır (1. gün 173,2±83,02 mg/dL; 7. gün 153,6±67,79 mg/dL; p=0,031). Yoğun bakımda kalış süresi ve yedi günlük mortalite sıklığı iki grupta benzer bulunmuştur (p>0,05). Aralıklı ve sürekli beslenen hastalarda üç zaman noktasında bakılan BMAL1 gen ekspresyonu düzeyi ve hesaplanan ritim parametreleri bir haftanın sonunda anlamlı derecede değişiklik göstermemiştir (p>0,05). Aralıklı beslenen hastalarda 7. gün sabah 08:00'da CRY1 ekspresyon düzeyi anlamlı derecede azalmıştır (1. gün -0,1±1,81; 7. gün -2,6±1,52; p=0,012) ancak diğer zaman noktalarında değişmemiştir (p>0,05). Hesaplanan ritim parametrelerinden yalnızca mesor değeri bir haftanın sonunda anlamlı derecede azalmıştır (1. gün -0,9±1,69; 7. gün -2,8±1,71; p=0,027). Sürekli beslenen hastalarda bir haftanın sonunda CRY1 ekspresyon düzeyi bakılan üç zaman noktasında anlamlı bir değişim göstermemiştir (p>0,05); ancak tepe noktası 1. gün saat ~09:00 iken 7. gün saat ~15:00 olarak görülmüş ve CRY1 ritminin 6 saat geciktiği belirlenmiştir (p=0,038). Aralıklı beslenen hastalarda bir hafta sonunda PER2 ekspresyon düzeyi saat 08:00'da ve 00:00'da anlamlı derecede azalmıştır (sırasıyla; -0,2±2,38'den -2,9±1,67'ye, p=0,016 ve 0,3±2,31'den -2,9±1,79'a, p=0,005). Ritim parametrelerinden yalnızca mesor değeri anlamlı derecede azalmıştır (-0,1±2,07'den -2,9±1,44'e; p=0,006). Sürekli beslenen hastalarda 7. gün üç zaman noktasında da PER2 ekspresyonu anlamlı derecede baskılanmıştır (08:00'da 0,2±2,25'ten -2,6±1,86'ya, p=0,013; 16:00'da 0,3±2,46'dan -2,9±2,64'e, p=0,039 ve 00:00'da 0,6±2,14'ten -2,5±2,24'e, p=0,014). Bu bulguyla uyumlu olarak mesor değeri de bu grupta anlamlı derecede azalmıştır (0,4±2,1'den -2,6±2,09'a; p=0,015). Sonuç olarak iki grupta da sirkadiyen gen ekspresyonu ritminde bozulmalar görülmüş ancak sürekli beslenen hastalarda özellikle CRY1 ve PER2 genlerinde daha belirgin bir ritim kaybı olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, kritik hastalarda aralıklı enteral beslenme ve çevresel faktörlerin bütüncül bir yaklaşımla düzenlenmesine yönelik girişimlerin sirkadiyen ritmin korunması açısından daha etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kritik hasta, aralıklı beslenme, enteral beslenme, sirkadiyen ritim, yoğun bakım ünitesi.

Bu araştırma, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi (HU-BAP) tarafından TDK-2025-21986 kodlu tez projesi olarak desteklenmiştir.

ABSTRACT

Sağun Eti, E., Investigation of the Effect of Intermittent Feeding on Circadian Rhythm in Critically Ill Patients Followed in the Intensive Care Unit, Hacettepe University Graduate School of Health Sciences Program of Nutrition and Dietetics Doctor of Philosophy Thesis, Ankara, 2026. Circadian rhythm in humans is a biological rhythm that regulates various physiological processes over a 24-hour period. In critically ill patients, circadian rhythm may be disrupted by various physiological and environmental factors, while the timing of nutrition plays an important role in its regulation. This study aimed to investigate the effects of intermittent enteral feeding on circadian rhythm in critically ill patients admitted to the intensive care unit (ICU). The study was conducted between September 2024 and September 2025 among patients admitted to the Anesthesiology and Reanimation Intensive Care Unit of Ankara Training and Research Hospital. A total of 24 patients (10 females and 14 males; mean age: 75,6±10,39 years) who were older than 18 years, newly admitted to the ICU, fed via a nasogastric tube, and expected to receive enteral nutrition for >10 days were included. Enteral nutrition was initiated within the first 48 hours after ICU admission. After achieving >80% of the target feeding dose, patients were randomly assigned to the intermittent feeding (IF, n=12) or continuous feeding (CF, n=12) group, and the assigned feeding protocols were applied for one week. In the IF group, the total daily enteral feeding dose was administered at equal intervals five times during the daytime, with each feeding period lasting two hours, in accordance with circadian rhythm, and feeding was discontinued at night. In the CF group, the standard protocol consisted of 20 hours of feeding and 4 hours of feeding interruption per day, with feeding continuing throughout the night. At the beginning of the study, patients' descriptive characteristics and routinely assessed biochemical parameters were recorded on a separate form. Clinical status was assessed using the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) scores. Nutritional status was evaluated using anthropometric measurements, including ulna length, mid-upper arm circumference, and calf circumference, as well as estimated body weight, height, and body mass index (BMI) calculated from these measurements. The modified Nutrition Risk in the Critically Ill (mNUTRIC) score and Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) criteria were used to determine the presence and severity of malnutrition. To evaluate circadian rhythm, gene expression analyses of brain and muscle ARNT-like 1 (BMAL1), cryptochrome circadian regulator 1 (CRY1), and period circadian regulator 2 (PER2) were performed using peripheral blood samples collected at 08:00, 16:00, and 00:00 on the first and seventh days after randomization. A first-order Fourier model was applied to the measured values to obtain circadian curves. The resulting model was evaluated using the Cosinor approach, and mesor, amplitude, and acrophase parameters were calculated for each gene. The IF and CF groups did not differ in terms of sex distribution, mean age, comorbidities, medications used, indications for ICU admission, or requirement for mechanical ventilation (p>0,05). SOFA and APACHE II scores were similar between the groups (p>0,05). According to the mNUTRIC score, 66,7% of patients in the IF group and 50,0% of patients in the CF group were at high risk of malnutrition. No significant difference was observed between the groups in terms of the presence or severity of malnutrition (p>0,05). Anthropometric measurements were similar between the groups (p>0,05). Mean target energy intake, actual energy intake, and protein intake per kilogram of body weight did not differ between the groups (p>0,05). No significant differences were observed between the groups in biochemical parameters assessed at baseline (p>0,05). At the end of one week, fasting blood glucose significantly decreased in the IF group (day 1: 173,2±83,02 mg/dL; day 7: 153,6±67,79 mg/dL; p=0,031). Length of ICU stay and seven-day mortality rates were similar between the groups (p>0,05). BMAL1 gene expression levels at the three time points and the calculated rhythm parameters did not change significantly after one week in either the IF or CF group (p>0,05). In the IF group, CRY1 expression significantly decreased at 08:00 on day 7 (day 1: -0,1±1,81; day 7: -2,6±1,52; p=0,012), but did not change at the other time points (p>0,05). Among the calculated rhythm parameters, only the mesor significantly decreased after one week (day 1: -0,9±1,69; day 7: -2,8±1,71; p=0,027). In the CF group, CRY1 expression did not change significantly at any of the three time points after one week (p>0,05); however, the peak shifted from 09:00 on day 1 to 15:00 on day 7, indicating a six-hour delay in the CRY1 rhythm (p=0,038). In the IF group, PER2 expression significantly decreased at 08:00 and 00:00 after one week (from -0,2±2,38 to -2,9±1,67; p=0,016, and from 0,3±2,31 to -2,9±1,79; p=0,005, respectively). Among the rhythm parameters, only the mesor significantly decreased (from -0,1±2,07 to -2,9±1,44; p=0,006). In the CF group, PER2 expression was significantly suppressed at all three time points on day 7 (from 0,2±2,25 to -2,6±1,86 at 08:00; p=0,013; from 0,3±2,46 to -2,9±2,64 at 16:00; p=0,039; and from 0,6±2,14 to -2,5±2,24 at 00:00; p=0,014). Consistent with this finding, the mesor also significantly decreased in this group (from 0,4±2,10 to -2,6±2,09; p=0,015). In conclusion, disruptions in circadian gene expression rhythms were observed in both groups; however, a more pronounced loss of rhythmicity, particularly in CRY1 and PER2, was observed in continuously fed patients. These findings suggest that interventions involving intermittent enteral feeding and the comprehensive regulation of environmental factors may be more effective in preserving circadian rhythm in critically ill patients.

Keywords: Critical illness, intermittent feeding, enteral nutrition, circadian rhythm, intensive care unit.

This study was funded by Hacettepe University Scientific Research Projects Coordination Unit with project number TDK-2025-21986.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA ve FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xvi
TABLOLAR	xvii
1.GİRİŞ	1
1.1. Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam	1
1.2. Amaç ve Hipotezler	2
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Sirkadiyen Sistem	4
2.2. Sirkadiyen Ritmin Moleküler Mekanizması	6
2.3. Sirkadiyen Ritim Tarafından Düzenlenen Metabolik Süreçler	7
2.4. Sirkadiyen Ritmi Etkileyen Faktörler	12
2.5. Sirkadiyen Ritmin Bozulmasının Sağlık Üzerine Etkisi	14
2.6. Kritik Hastalık	18
2.7. Kritik Hastalığa Verilen Metabolik Yanıt	18
2.7.1. Kritik Hastalıkta Makro Besin Ögesi Metabolizmasındaki Değişimler	20
2.8. Kritik Hastalıkta Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi	21
2.9. Kritik Hastalıkta Beslenme Destek Tedavisi	23
2.9.1. Nütrisyonel Gereksinimler	23
2.9.2. Kritik Hastalıkta Enteral Beslenme Yöntemleri	24
2.10. Kritik Hastalıkta Sirkadiyen Ritim	26
2.11. Kritik Hastalıkta Sirkadiyen Ritmin Düzenlenmesine Yönelik Stratejiler	28

3.BİREYLER ve YÖNTEM 31
3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi 31
3.2. Araştırmanın Genel Planı 32
3.2.1. Hastaların Klinik Durumunun Değerlendirilmesi 34
3.2.2. Hastaların Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi 35
3.2.3. Sirkadiyen Ritim Gen Analizleri 38
3.3. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi 43
4.BULGULAR 45
4.1. Hastaların Genel Özelliklerine İlişkin Bulgular 45
4.2. Hastaların Beslenme Durumlarına İlişkin Bulgular 47
4.3. Hastaların Biyokimyasal Parametrelerine İlişkin Bulgular 50
4.4. Müdahale Sonrası Klinik Sonuçların Karşılaştırılması 58
4.5. Aralıklı Beslenen Hastaların Sirkadiyen Ritimlerinin Değerlendirilmesi 58
4.6. Sürekli Beslenen Hastaların Sirkadiyen Ritimlerinin Değerlendirilmesi 64
4.7. Parametreler Arasında Elde Edilen Korelasyonların Değerlendirilmesi 70
5.TARTIŞMA 75
5.1. Hastaların Genel Özelliklerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi 75
5.2. Hastaların Beslenme Durumlarına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi 77
5.3. Hastaların Biyokimyasal Parametrelerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi 80
5.4. Müdahale Sonrası Klinik Sonuçların Değerlendirilmesi 82
5.5. Aralıklı ve Sürekli Beslenen Hastaların Sirkadiyen Ritimlerinin Değerlendirilmesi 83
6.SONUÇ ve ÖNERİLER 89
6.1. Sonuçlar 89
6.2. Öneriler 98
7.KAYNAKLAR 100
8.EKLER 114
EK-1: Etik Kurul Onay Belgeleri
EK-2: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Tez Projesi, Doktora
EK-3: Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

EK-4: Hasta Takip Formu
EK-5: Tez Çalışması Orijinallik Raporu
9.ÖZGEÇMİŞ 124

SİMGELER ve KISALTMALAR

2^(-ΔΔCt)	Kat değişimi (Fold Change)
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
Acss3	Asil-CoA sentetaz kısa zincir ailesi üyesi 3
ALT	Alanin aminotransferaz
AMPK	AMP-aktive protein kinaz
APACHE II	Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II
ASPEN	Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği
AST	Aspartat aminotransferaz
ATP	Adenin trifosfat
aMT6	6-Sulfatoksimelatonin
BÇ	Baldır çevresi
BIA	Biyoelektrik impedans analizi
BKİ	Beden kütle indeksi
BMAL1	Beyin ve kas ARNT-benzeri protein 1
BUN	Kan üre azotu
cAMP	Siklik adenozin monofosfat
cDNA	Komplementer DNA
CK	Kreatin kinaz
CLOCK	Sirkadiyen lokomotor çıktı döngüleri kaput
cm	Santimetre
CRP	C-reaktif protein
CREB	cAMP yanıt elemanına bağlanan protein
CRY1	Kriptokrom sirkadiyen düzenleyici 1
CRY2	Kriptokrom sirkadiyen düzenleyici 2
Ct	Eşik değeri
ΔCt	Delta Ct
dH_2O	Distile su
dL	Desilitre
DNA	Deoksiribonükleik asit

dNTP	Deoksiribonükleotid trifosfat
EDTA	Etilendiamintetraasetik asit
Elovl	Çok uzun zincirli yağ asitlerinin elongasyonu
ESPEN	Avrupa Klinik Nütrisyon ve Metabolizma Derneği
GCS	Glasgow Koma Skoru
GSK3	Glikojen sentaz kinaz 3
GLIM	Malnütrisyon Konusunda Küresel Liderlik Girişimi (Global Leadership Initiative on Malnutrition)
GLUT4	Glukoz taşıyıcısı tip 4
g	Gram
GYS2	Glikojen sentaz 2
HCO_3^-	Bikarbonat
HCT	Hematokrit
HGB / Hb	Hemoglobin
HPLC	Yüksek performanslı sıvı kromatografisi
HPRT1	Hipoksantin fosforiboziltransferaz 1
IL-6	İnterlökin-6
IL-10	İnterlökin 10
KEPAN	Klinik Enteral Parenteral Nütrisyon Derneği
kkal	Kilokalori
kg	Kilogram
L	Litre
LBD	Lökosit dağılımı
LDH	Laktat dehidrogenaz
Log_2	Logaritma taban 2
LYM	Lenfosit
m	Metre
mg	Miligram
ml	Mililitre
mmol	Milimol
MNA	Mini Nütrisyonel Tarama
mRNA	Mesajcı RNA

mTOR	Repamisin mekanistik hedefi
MUST	Malnütrisyon Universal Tarama Aracı
n	Örneklem sayısı
NAD	Nikotinamid adenin dinükleotid
NADH	İndirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid
NF-κB	Nükleer faktör kappa B
NRS 2002	Nütrisyonel Risk Taraması 2002
NUTRIC	Kritik Hastada Nütrisyon Riski skoru
p	İstatistiksel anlamlılık düzeyi
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PCK1	Fosfoenolpirüvat karboksikinaz 1
PER1	Periyot sirkadiyen düzenleyici 1
PER2	Periyot sirkadiyen düzenleyici 2
PER3	Periyot sirkadiyen düzenleyici 3
PGC-1α	Peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör gama koaktivatörü 1-alfa
pH	Potansiyel hidrojen
PLT	Platelet
PPARγ	Peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör gamma
r	Korelasyon katsayısı
REE	Dinlenme enerji harcaması
REV-ERBα	Ters eritroblastozis virüs alfa
RMR	Dinlenme metabolik hızı
RNA	Ribonükleik asit
RORα	Orphan reseptör alfa
rpm	Dakikadaki devir sayısı
SCN	Suprakiazmatik nükleus
SGA	Subjektif Global Değerlendirme
SIRT1	Sirtuin 1
SOFA	Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru
SPSS	Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi
SREBP	Sterol regülatör elemanı bağlanma transkripsiyon faktörü

SS	Standart sapma
SYA	Serbest yağ asitleri
Th17	T yardımcı 17
TNF-α	Tümör nekrozis faktör alfa
U	Ünite
UCP1	Eşleşmeyi ayırıcı protein 1
ÜOKÇ	Üst orta kol çevresi
VCO_2	Karbondioksit üretimi
VO_2	Oksijen tüketimi
WBC	Lökosit
$\bar{X}$	Ortalama
°C	Santigrat derece
µl	Mikrolitre
µM	Mikromolar

ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	Suprakiazmatik nükleus (SCN) ve periferik saatlerin organizasyonu.	5
2.2.	Sirkadiyen saatin moleküler temeli.	7
2.3.	Melatonin seviyelerinin 48 saatlik değişimi.	15
2.4.	Enteral beslenme yöntemleri.	25
2.5.	Sağlıklı bireyler (a) ve kritik hastalık durumunda (b) sirkadiyen uyaranların karşılaştırılması.	27
3.1.	Araştırmanın genel planı.	33
4.1.	Aralıklı beslenen hastalarda birinci gün ve yedinci gün saat 08:00, 16:00 ve 00:00'da BMAL1 mRNA ifadesinin karşılaştırılması.	60
4.2.	Aralıklı beslenen hastalarda birinci gün ve yedinci gün saat 08:00, 16:00 ve 00:00'da CRY1 mRNA ifadesinin karşılaştırılması.	62
4.3.	Aralıklı beslenen hastalarda birinci gün ve yedinci gün saat 08:00, 16:00 ve 00:00'da PER2 mRNA ifadesinin karşılaştırılması.	64
4.4.	Sürekli beslenen hastalarda birinci gün ve yedinci gün saat 08:00, 16:00 ve 00:00'da BMAL1 mRNA ifadesinin karşılaştırılması.	66
4.5.	Sürekli beslenen hastalarda birinci gün ve yedinci gün saat 08:00, 16:00 ve 00:00'da CRY1 mRNA ifadesinin karşılaştırılması.	68
4.6.	Sürekli beslenen hastalarda birinci gün ve yedinci gün saat 08:00, 16:00 ve 00:00'da PER2 mRNA ifadesinin karşılaştırılması.	70

TABLOLAR

Tablo		Sayfa
3.1.	Hastanede rutinde bakılan biyokimyasal parametreler ve referans değerleri.	34
3.2.	Modifiye NUTRIC skorlama sistemi.	37
3.3.	GLIM'e göre malnütrisyon tanısı için fenotipik ve etiyolojik kriterler.	38
3.4.	Revers transkripsiyon protokolü.	40
3.5.	Çalışmada kullanılan genlere ait primer dizileri.	40
3.6.	Gerçek zamanlı PCR bileşenleri.	41
3.7.	Gerçek zamanlı PCR protokolü.	42
4.1.	Gruplara göre tanımlayıcı özelliklerin dağılımı ve karşılaştırması.	46
4.2.	Grupların klinik skorlarının karşılaştırılması.	47
4.3.	Grupların mNUTRIC skor ve GLIM kriteri ile beslenme durumunun değerlendirilmesi.	48
4.4.	Grupların antropometrik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.	49
4.5.	Gruplara göre enerji ve protein alımının değerlendirilmesi.	49
4.6.	Grupların randomizasyon sonrası birinci gün ölçülen biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.	51
4.7.	Grupların randomizasyon sonrası yedinci gün ölçülen biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.	53
4.8.	Aralıklı beslenme grubunda randomizasyon sonrası birinci ve yedinci gün ölçülen biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.	55
4.9.	Sürekli beslenme grubunda randomizasyon sonrası birinci ve yedinci gün ölçülen biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.	57
4.10.	Klinik sonuçların karşılaştırılması.	58

Tablo **Sayfa**

4.11. Aralıklı beslenme grubundaki hastaların randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün belirlenen saatlerde BMAL1 geninin rölatif ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması. 59

4.12. Aralıklı beslenen hastalarda BMAL1 geni için Fourier-cosinor analizi ile hesaplanan amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri. 59

4.13. Aralıklı beslenme grubundaki hastaların randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün belirlenen saatlerde CRY1 geninin rölatif ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması. 61

4.14. Aralıklı beslenen hastalarda CRY1 geni için Fourier-cosinor analizi ile hesaplanan amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri. 61

4.15. Aralıklı beslenme grubundaki hastaların randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün belirlenen saatlerde PER2 geninin rölatif ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması. 63

4.16. Aralıklı beslenen hastalarda PER2 geni için Fourier-cosinor analizi ile hesaplanan amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri. 63

4.17. Sürekli beslenme grubundaki hastaların randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün belirlenen saatlerde BMAL1 geninin rölatif ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması. 65

4.18. Sürekli beslenen hastalarda BMAL1 geni için Fourier-cosinor analizi ile hesaplanan amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri. 65

4.19. Sürekli beslenme grubundaki hastaların randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün belirlenen saatlerde CRY1 geninin rölatif ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması. 67

4.20. Sürekli beslenen hastalarda CRY1 geni için Fourier-cosinor analizi ile hesaplanan amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri. 67

4.21. Sürekli beslenme grubundaki hastaların randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün belirlenen saatlerde PER2 geninin rölatif ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması. 69

4.22. Sürekli beslenen hastalarda PER2 geni için Fourier-cosinor analizi ile hesaplanan amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri. 69

4.23. Aralıklı beslenen hastalarda parametreler arasında belirlenen önemli korelasyonlar. 72

4.24. Sürekli beslenen hastalarda parametreler arasında belirlenen önemli korelasyonlar. 74

1.GİRİŞ

1.1.Kuramsal Yaklaşımlar ve Kapsam

Sirkadiyen ritimler, 24 saatlik bir zaman diliminde çeşitli fizyolojik süreçlerin düzenlenmesini sağlayan biyolojik ritimlerdir. İnsanlarda sirkadiyen sistem, hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeği tarafından kontrol edilen dokuya özgü saatler tarafından düzenlenmektedir (1). İnsan sirkadiyen ritminin çevreyle uyumlu olabilmesini sağlayan ve zeitgeber olarak adlandırılan ışık, yemek saati, sıcaklık, sesler ve egzersiz gibi çevresel ipuçları vücutta uygun biyolojik tepkilerin ortaya çıkmasını sağlamaktadır (2). Merkezi saat tarafından düzenlenen ritimler esas olarak aydınlık/karanlık döngüsü tarafından senkronize edilirken, metabolik olarak aktif periferal doku ve organlarda bulunan periferik saatler beslenme/açlık döngüsü tarafından düzenlenmektedir (3). Çevresel ipuçlarının algılanmasıyla beraber hücrelerde giriş sinyalleri oluşmakta ve bu sinyaller sirkadiyen ritim genlerini harekete geçirmektedir (4). Moleküler düzeyde sirkadiyen ritim, transkripsiyonel/translasyonel geri bildirim döngüleri tarafından düzenlenmektedir (5). Bu döngüler aracılığıyla kontrol edilen hücresel süreçlerin metabolik sağlık için kritik öneme sahip olduğu belirtilmektedir (6). Son yıllarda, birçok faktör sirkadiyen ritimlerin bozulmasıyla ilişkilendirilmiştir. Uzun bir süre yapay ışığa maruz kalma, uyku düzensizlikleri ve besin alımının bozulması vb. faktörler sebebiyle sirkadiyen ritimlerin yanlış hizalanmasının, insanların metabolik sağlığını bozabileceği belirtilmektedir (7).

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen kritik hastaların sirkadiyen ritim bozuklukları sergilediğine dair önemli kanıtlar bulunmaktadır (8-11). Kritik hastalığın kendisi sirkadiyen ritmi bozabilirken yoğun bakım ünitesinde sağlanan 24 saatlik bakımın biyolojik ritimleri zayıflatabileceği; biyolojik ritimlerin uyumsuzluğunun da hastanın kritik durumunu olumsuz etkileyebileceği belirtilmektedir (12). Sirkadiyen ritmi bozduğu düşünülen faktörler arasında sürekli ışığa maruz kalma, gürültü, ilaçlar ve sürekli infüzyon yoluyla beslenme yer almaktadır (13). Beslenme zamanı, kritik hastalarda sirkadiyen ritmin bozulmasında rolü olabilecek önemli bir faktördür. Normal koşullar altında diyet, suprakiazmatik çekirdek tarafından düzenlenen endokrin sinyallerle uygun bir senkronizasyon sergileyerek metabolik olarak aktif periferik dokularda ve organlarda biyolojik ritimler oluşturmaktadır (14). Sirkadiyen

saati oluşturan moleküler bileşenler, organizmanın enerji durumu, besin alımı ve ilgili hücresel sinyallere son derece duyarlıdır (15). Besin mevcudiyeti ve sirkadiyen saat arasındaki bağlantı bozulduğunda, beslenme girdileri tarafından düzenlenen endokrin sinyallerle ilişkili metabolik süreçler de düzensizleşmektedir (16). Bu nedenle optimal sirkadiyen sağlığın korunabilmesi için beslenme zamanlarının biyolojik ritimlere göre düzenlenmesi gerektiği savunulmaktadır (17). Bununla birlikte yoğun bakımda takip edilen hastaların enteral yolla beslenmesinde optimal beslenme şekli tartışma konusudur. Kritik hastalarla ilgili güncel kılavuzlarda, daha az komplikasyon riski sebebiyle hastaların sürekli infüzyon yoluyla beslenmesi önerilmekte; ancak beslenme şeklinin belirlenmesinde hastaların klinik ve fonksiyonel durumlarının dikkate alınarak karar verilmesi gerektiği belirtilmektedir (18-20).

Aralıklı infüzyonla enteral beslenme yönteminde enteral ürünler, hastanın ihtiyacına göre infüzyon pompası veya yerçekimi damla yöntemiyle günde 4-6 kez 240-720 mL hacimde ve 20-60 dakikada hastalara verilmektedir. Bu beslenme yönteminin, temel olarak besin mevcudiyetine göre ritimler oluşturması sebebiyle daha fizyolojik olduğu düşünülmektedir (21). Açlık ve yeniden beslenme evrelerinde enerji metabolizmasında görevli hormonal sinyallerin, hücresel hormon reseptörleri ve hücre içi redoks reaksiyonları üzerinden periferik dokulardaki biyolojik ritimleri düzenlediği belirtilmektedir (22, 23). Bu bulgular göz önüne alındığında, beslenme zamanını biyolojik ritimlere göre ayarlamak sağlıklı metabolik işleyiş için son derece önemli görünmektedir. Ancak sürekli infüzyon yoluyla enteral beslenme yönteminde olduğu gibi aktif faz yerine dinlenme fazında beslenmenin, merkezi ve periferik saatlerin uyumsuz çalışmasına yol açabileceği ve bu durumun kritik hastalık seyrini olumsuz etkileyebileceği düşünülmektedir (24).

1.2. Amaç ve Hipotezler

İncelenen literatür bilgileri doğrultusunda kritik hastalıkta aralıklı ve sürekli infüzyon yoluyla enteral beslenmenin sirkadiyen ritim üzerindeki etkisini değerlendirmek için bugüne kadar yeterli araştırmanın yapılmadığı gözlenmiştir. Bu çalışma, yoğun bakım ünitesinde takip edilen kritik hasta popülasyonunda, aralıklı infüzyonla enteral beslenme ile sürekli infüzyonla enteral beslenmenin sirkadiyen saat gen ekspresyonu üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi ve iki beslenme yönteminin

hastaların klinik durumu üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması amacıyla planlanmış ve yürütülmüştür.

Çalışmanın dayandığı hipotezler şu şekildedir:

1. Aralıklı infüzyonla enteral beslenme, hastaların beslenme ve klinik durumunu sürekli infüzyonla enteral beslenmeye kıyasla iyileştirir.
2. Aralıklı infüzyonla enteral beslenen hastaların sirkadiyen saat genleri 1 hafta yoğun bakım yatış süresini takiben ritmik ekspresyon gösterir.
3. Aralıklı infüzyon ve sürekli infüzyonla beslenen hastaların sirkadiyen saat genlerinin ekspresyonu arasında 1 hafta yoğun bakım yatış süresini takiben farklılık vardır.

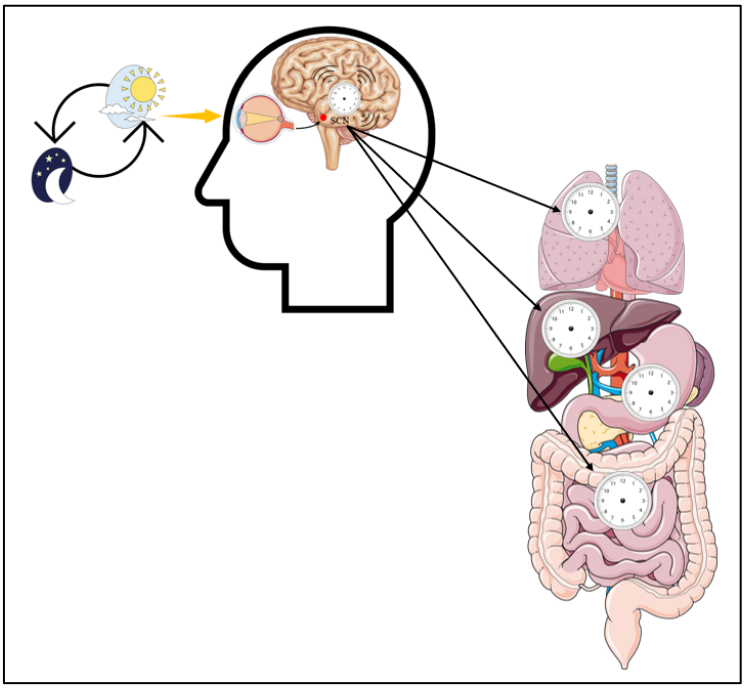
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Sirkadiyen Sistem

Dünya üzerinde yaşamın evrimi sırasında, organizmaların gün doğumu ve gün batımı döngüsüne uyum sağlama ihtiyacı, biyolojik ritimlerin gelişmesine yol açmıştır. Biyolojik ritimlerin yaşanılan çevreyle uyumlu olarak gelişiminin, sürekli değişen çevresel faktörlere yanıt olarak bir tür hayatta kalma stratejisi olduğu düşünülmektedir (1). Sirkadiyen kelimesi, Latince ″circa diem″ kelime grubundan köken almakta ve ″yaklaşık″ anlamına gelen ″circa″ ile ″bir gün″ anlamına gelen ″dies″ kelimelerinin birleşiminden oluşmaktadır. Sirkadiyen ritimler, dünyanın kendi ekseni etrafında 24 saatte tamamladığı döngünün bitkiler, hayvanlar, mantarlar ve hatta bakteriler gibi organizmalar üzerinde oluşturduğu; içsel bir osilatör tarafından yönlendirilen biyolojik ritimlerin günlük döngüsü olarak tanımlanmaktadır (25). Sirkadiyen sistemin sağlıklı işleyişi, merkezi ve periferik saatlerin senkronize bir şekilde çalışmasını gerektirmektedir. Periferik saatler, hipotalamusta bulunan ve yaklaşık 100.000 nöron içerdiği tahmin edilen suprakiazmatik nükleusa (SCN) bağlı nöroendokrin ve metabolik uyarılar aracılığıyla çalışmaktadır (26). Bir diğer deyişle suprakiazmatik nükleus, ana zamanlayıcı görevi görerek, periferik dokularda ve hücrelerde bulunan periferik saatlerin ritmini senkronize etmektedir (27).

Sirkadiyen sistemin çevreyle uyumlu olabilmesi için ″zeitgeber″ olarak adlandırılan dış zaman ipuçlarının algılanması gereklidir. Bu ipuçları, çevresel uyarıları merkezi osilatöre ileterek organizmadaki metabolik, fizyolojik ve davranışsal süreçlerin 24 saatlik ritmini kontrol eden moleküler saatlerin uyarılmasını sağlamaktadır (2). Merkezi saat, öncelikli olarak aydınlık/karanlık döngüsü ile senkronize olmaktadır. Işık, fotik bir zeitgeber olarak insanlarda en önemli ipuçlarından biridir. Işık göze ulaştığında, öncelikli olarak foton enerjisini elektrik sinyaline dönüştüren retinal ganglion hücreleri tarafından algılanmaktadır. Bu sinyal daha sonra doğrudan SCN'ye ve beyindeki diğer hedef bölgelere iletilmektedir (28). Böylece metabolik, sinirsel ve humoral sinyaller üretilmekte ve bu sinyaller, vücuttaki periferik saatlerin senkronizasyonunu sağlayarak fizyolojik süreçlerin uygun ritmik organizasyonunu sağlamaktadır (Şekil 2.1) (27, 29).

Aydınlık/karanlık döngüsünün dışında, yemek zamanı, egzersiz, ses gibi fotik olmayan ritmik sinyallerin, SCN'deki saat ritimlerini etkilemeden doğrudan periferal saatler üzerinde etkili olduğu belirtilmektedir (30). Yiyecek alımının özellikle karaciğer saati üzerinde etki göstererek karaciğer metabolizmasını düzenlediği düşünülmektedir (31). Bununla birlikte birçok zeitgeber sinyalinin gündüz-gece döngüsüne bağlı olduğu unutulmamalıdır. Işık, esas olarak 24 saatlik uyku-uyanıklık döngüsünü etkiliyor gibi görünse de uyku halinde yiyecek alımı veya hareket engellendiğinden, bu uyaran, doğrudan ve dolaylı olarak organizmanın yiyecek alımı, hareketi veya vücut sıcaklığı döngüleri üzerinde de etki göstermektedir (32). Uyku ritimlerinin çevreyle uyumsuz olduğu durumlar (örneğin jetlag durumu) veya yiyecek alımının doğal uyku-uyanıklık döngüsüyle uyumlu olmadığı durumlarda zeitgeber sinyalleri yanlış hizalanmakta ve SCN ile periferik saatlerin senkronizasyonu bozulmaktadır (33).



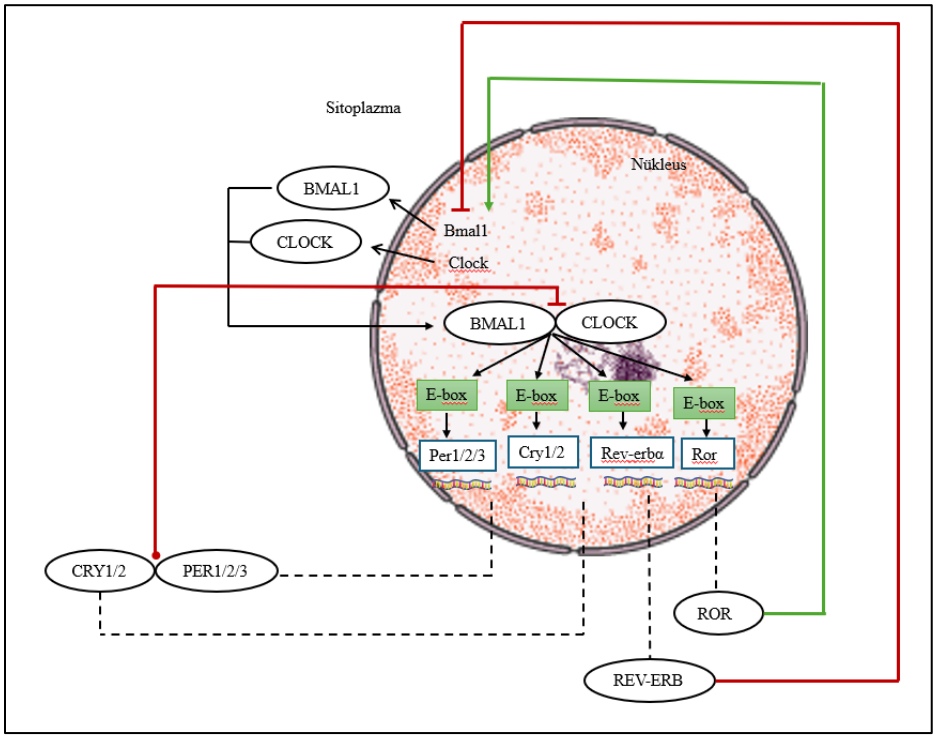
Şekil 2.1. Suprakiazmatik nükleus (SCN) ve periferik saatlerin organizasyonu (27). Şekil kısmen, Servier tarafından sağlanan ve Creative Commons Attribution 4.0 uluslararası lisansı altında lisanslanan Servier Medical Art kullanılarak oluşturulmuştur.

2.2. Sirkadiyen Ritmin Moleküler Mekanizması

İnsanlarda sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde SCN ana zamanlayıcı olarak işlev görmektedir. Işık, ana zeitgeber olarak biyolojik ritmin 24 saat boyunca korunmasını sağlamaktadır. Memelilerde SCN, ışık yoğunluğu hakkındaki bilgileri retina yoluyla retinahipotalamik traktus üzerinden almaktadır (34). Moleküler düzeyde biyolojik ritimlerin düzenlenmesi, SCN'de bulunan nöronlarda yaklaşık 24 saatte tamamlanan bir transkripsiyon-translasyon geri bildirim döngüsü sayesinde gerçekleşmektedir. Sirkadiyen saat mekanizması, esas olarak aktivatör görevi gören "circadian locomotor output cycles kaput" (CLOCK) geni ile heterodimerik ortağı "brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator 1" (BMAL1) geni tarafından yürütülmektedir. Bu transkripsiyon faktörleri, sabah saatlerinde sitoplazmada sentezlenmekte, ardından dimerleşip hücre çekirdeğine girerek CLOCK:BMAL1 kompleksi formunda kendi baskılayıcı proteinlerini kodlayan "Period" (PER1, PER2, PER3) ve "Cryptochrome" (CRY1, CRY2) genlerinin E-box düzenleyici elemanlarına bağlanarak kendi transkripsiyonlarını baskılamaktadır. PER ve CRY proteinlerinin dimerizasyonu ve birikimi, negatif bir feedback etki yaratarak CLOCK ve BMAL1 aracılı transkripsiyonun inhibe edilmesini sağlamaktadır. Gece boyunca CRY ve PER degredasyona uğrayarak seviyeleri minimum düzeye ulaşırken CLOCK ve BMAL1 yeniden kompleks oluşturmakta ve 24 saatlik döngü yeniden başlamaktadır (5, 26, 35) (Şekil 2.2).

Bahsedilen moleküler saat genlerine ek olarak, CLOCK:BMAL1 kompleksi retinoik asitle ilişkili orphan reseptör alfa (RORα) ile ters eritroblastozis virüs alfa (REV-ERBα) reseptörlerini aktive etmektedir. Bu aktivasyon ile sağlanan geri bildirim etkisi de sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinde görev almaktadır. RORα aktivasyonu BMAL1 transkripsiyonunu başlatırken REV-ERBα aktivasyonu BMAL1 transkripsiyonunu inhibe ederek etki göstermektedir (35, 36) (Şekil 2.2). Ek olarak REV ve ROR proteinleri, CRY geninin ritmik ekspresyonunu da etkilemektedir (37). Yakın zamanda tanımlanan CHRONO proteini ise BMAL1 promotör bölgesine sirkadiyen bir şekilde bağlanarak onun işlevini inhibe etmekte, böylece biyolojik geribildirim döngüsüne katkıda bulunmaktadır (38).

Transkrpisiyonel/translasyonel geri bildirim döngüleri, hücre içi ritimlerin korunmasında ana mekanizma olarak kabul edilmektedir. Nükleer düzenleyici döngülerin yanı sıra, çeşitli kinazlar ve fosfatazlar, nükleer-sitoplazmik taşıyıcılar, kodlanmayan ribonükleik asitler (RNA) ve kromatin düzenleyiciler aracılığıyla çok katmanlı epigenetik, posttranskripsiyonel ve posttranslasyonel düzenlemeler de moleküler saatin düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır (39).



Şekil 2.2. Sirkadiyen saatin moleküler temeli (35). Şekil kısmen, Servier tarafından sağlanan ve Creative Commons Attribution 4.0 uluslararası lisansı altında lisanslanan Servier Medical Art kullanılarak oluşturulmuştur.

Moleküler mekanizmalar aracılığıyla SCN; beyin korteksi, karaciğer, böbrek, kalp, deri, retina ve diğer dokularda bulunan periferik saatleri senkronize etmekte; böylece vücudu değişen çevresel koşullara uyum sağlayacak şekilde entegre etmektedir. Dolayısıyla SCN ve periferik osilatörler arasındaki bağlantının sağlanması sağlıklı fizyolojik işleyiş için oldukça önemli görünmektedir (40).

2.3. Sirkadiyen Ritim Tarafından Düzenlenen Metabolik Süreçler

Sirkadiyen ritim, fizyolojik süreçlerin zamanlamasını düzenlemekte ve iç ritimleri dış zaman ipuçlarına göre ayarlamaktadır. Buna ek olarak biyolojik saat,

neredeyse tüm doku ve organların fizyolojik işlevlerinin kontrolünde kilit bir rol oynamaktadır. Hücre proliferasyonu, deoksiribonükleik asit (DNA) hasarının onarılması, anjiyogenez, hücresel enerji homeostazı, inflamatuar ve bağışıklık yanıtının düzenlenmesi dahil olmak üzere çeşitli hücresel sinyal yolları sirkadiyen saat tarafından düzenlemektedir. Dolayısıyla sirkadiyen ritimler insanlarda sağlıklı metabolik işleyişin sürdürülebilmesi için kritik bir öneme sahiptir (41, 42). Literatürde CLOCK, BMAL1, CRY1 ve CRY2 gibi saat genlerinin devre dışı bırakılmasının hücrelerde metabolik ritmin kaybına yol açtığı belirtilmektedir (43-46). Krishnaiah ve ark. (43) yaptıkları çalışmada CRY geni devre dışı bırakılmış farelerde amino asit metabolizması, metilasyon reaksiyonları ve vitamin metabolizmasının bozulduğunu; böylelikle sirkadiyen saat genleri ve metabolik ritim arasındaki senkronizasyonun kaybolduğunu göstermişlerdir (43). Fareler üzerinde yapılan bir başka çalışmada, SCN'de CLOCK geninde bir mutasyon meydana geldiğinde, fonksiyonel CLOCK geninin ekspresyonu bozulmuş ve bu durum karaciğer ve kas hücrelerinin ritimlerinin yanı sıra melatonin salgısında düzensizliklere yol açmıştır (44). Bir diğer çalışmada, BMAL1 genindeki mutasyonla birlikte farelerde iskelet kasında karbonhidrat metabolizması ile ilgili metabolit düzeylerinin değiştiği bildirilmiştir (45). BMAL1 geni spesifik olarak etkisizleştirildiğinde farelerin metabolik hızında azalma, trigliserit biyosentezinde bozulma ve amino asit birikimi gibi ciddi fizyolojik reaksiyonlar gözlenmiştir (46).

Vücutta tüm periferal dokuların kendine özgü bir ritmi bulunmaktadır ve bu ritimler merkezi saat ile uyum içinde çalışmaktadır. Merkezi saatten gelen sinyallerle periferik organlardaki saat genlerinin transkripsiyonu ve saat genleriyle ilişkili proteinlerin deasetilasyonu, hücresel enerji sensörlerinden alınan sinyallerle uyumlu bir şekilde hücre metabolizmasının sirkadiyen ritme uygun olarak sürdürülebilmesini sağlamaktadır (42). Sirkadiyen sistem, her gün senkronize edilmesi gereken ve organizma düzeyinde fizyolojik süreçleri koordine eden çok sayıda hücre-özerk osilatörü içermektedir (47). Beslenme-açlık döngüleri, beslenmeyle ilişkili hormon ve metabolit seviyeleri ile vücut sıcaklığı ve oksijen düzeylerindeki ritmik değişimler, çevresel osilatörlerin aktivasyonunu yönlendiren temel sinyal vericiler arasında yer almaktadır (42).

Sirkadiyen ritim ve metabolik döngüler arasında karşılıklı bir etkileşim söz konusudur (48). Sikadiyen sistem, periferik saatler tarafından düzenlenen katabolik ve anabolik reaksiyonların zamansal ayırımını sağlayarak metabolizmayı beslenme-açlık döngüsüyle senkronize etmektedir (49). Örneğin, sirkadiyen osilatörler, karaciğerin metabolik fonksiyonlarını çeşitli seviyelerde koordine etmektedir. Aktif fazın başlangıcında glikoz taşıyıcı proteinlerin ve glukagon reseptörlerinin ritmik ekspresyonunun pik yapması ile hepatositler, glikozu etkin bir şekilde hücre içine almaktadır. Böylece hücre içine giren glikoz, enerji durumuna bağlı olarak ya enerji üretiminde kullanılmakta ya da glikojen olarak depolanmaktadır (50). Hücresel enerji sensörleri olarak görev yapan Sirtuin 1 (SIRT1) ve AMP-aktive protein kinaz (AMPK), hücrelerin ritmik metabolizmasında önemli görevleri olan düzenleyici proteinlerdir. Bu proteinler PER2 ve CRY1 üzerinden moleküler saati düzenlemekte ve hücresel metabolitlerin ritmik ekspresyonunu değiştirmektedir. Bir diğer deyişle, merkezi biyolojik saat, hücre metabolizmasını SIRT1 ve AMPK aracılığıyla ritmik olarak kontrol etmektedir (51). Buna göre, pozitif enerji dengesi durumunda, hücrelerde glikojen sentezlenmesi için karaciğere özgü glikojen sentaz kinaz 3 (GSK3) ile glikojen sentaz 2 (GYS2) aktivitesi, CLOCK geninin transkripsiyonel aktivasyonu ile desteklenmektedir (52). Açlık durumunda ise, CRY proteinleri glukoneogenezi düzenleyerek karbonhidrat metabolizmasında görev almaktadır. CRY proteinleri bir yandan glukokortikoid reseptörlerini inhibe ederek glikoz sentezini düzenlemekte; diğer yandan siklik-adenozin monofosfat (cAMP) birikimini, cAMP response element-binding protein (CREB) aktivitesini ve glukoneogenezdeki ana enzim olan fosfoetanolpirüvat karboksilaz 1 (PCK1) ekspresyonunu inhibe ederek glukagon sinyalizasyonunu etkilemektedir (53). Bahsedilen CRY bağımlı glukoneogenez düzenlenmesi, CRY1'in ritmik degredasyonu ile sağlanmaktadır (54). Benzer şekilde karaciğerdeki lipid metabolitlerinin de ritmik profiller sergilediği belirtilmektedir (55). Gerçekten de lipid metabolizmasında görevli L-karnitin palmitoiltransferaz 1ve 2 ile adenin trifosfat (ATP) sitrat liyaz seviyelerinin, ritmik beslenme ile tutarlı günlük değişiklikler sergilediği görülmüştür (56). Hücresel enerji homeostazını düzenleyen önemli bir transkripsiyon koaktif faktörü olan peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör gama koaktivatörü 1-alfa (PGC-1α), karaciğer ve iskelet kasında ROR proteinleriyle etkileşime girerek sirkadiyen saatin lipid ve glikoz metabolizması

üzerinde etki göstermesini sağlamaktadır (57). REV-ERBα, çok uzun zincirli yağ asitlerinin elongasyonu (Elovl) ve asil-CoA senteteaz kısa zincir ailesi üyesi 3 (Acss3) gibi yağ asidi sentezinde görevli birçok genin sirkadiyen ekspresyonunu kontrol etmektedir (58). REV-ERBα ayrıca gliserol-3-fosfat yolundaki enzimlerin ekspresyonunu modüle ederek gliserol ve trigliserit metabolizması ile kolesterol ve safra asidi homeostazında yer alan enzimlerin ve özellikle sterol regülatör elemanı bağlanma transkripsiyon faktörü (SREBP) dahil transkripsiyon faktörlerinin sirkadiyen aktivitesini düzenlemektedir (59).

İnsanlarda ve kemirgenlerde insülin salgılanmasının da sirkadiyen bir ritim gösterdiği belirtilmektedir. Yapılan bir çalışmada genetik olarak BMAL1 noksanlığına sahip fare modelinde insülin salınımının azaldığı ve diyabet benzeri bir fenotipin ortaya çıktığı gözlenmiştir (60). Ayrıca β-hücrelerine özgü BMAL1 noksanlığı, farelerde yüksek yağlı diyet kaynaklı obeziteye karşı metabolik adaptasyonu zayıflatmıştır (61). Benzer şekilde, iskelet kasının da kendine özgü bir sirkadiyen saate sahip olduğu belirtilmektedir (62). İskelet kasında bulunan saat SCN, besin alımı ve fiziksel aktivite tarafından senkronize edilmektedir (63, 64). İnsanlarda iskelet kasında insülin duyarlılığı ve mitokondrial solunum, sirkadiyen varyasyonlar sergilemektedir (65). Gerçekten de kan glukoz homeostazının sürdürülmesinde görevli glukoz taşıyıcısı tip 4 (GLUT4) seviyeleri ve lokalizasyonu, CLOCK-BMAL1 kompleksi tarafından kontrol edilmektedir (66).

Sirkadiyen ritim sergileyen ve enerji homeostazının düzenlenmesinde görev alan bir diğer önemli doku adipoz dokudur. Sirkadiyen saat, beyaz adipoz dokuda lipaz genlerinin ekspresyonunu modüle ederek lipoliz hızını kontrol etmektedir (67). Yağ asitlerinin sentezi ve depolanmasında görevli peroksizom proliferatörle aktive olan reseptör γ (PPARγ) ekspresyonu PER2 ve PER3 proteinleri tarafından ritmik olarak düzenlenmektedir (68). PER2, PPARγ'nın transkripsiyonel aktivitesini inhibe ederken PER3, BMAL1 ile kompleks halinde preadipositlerde adipogenezi azaltmaktadır (69). Benzer şekilde, beyaz adipoz dokudan salgılanan leptin hormonunun salınımının SCN'ye bağımlı olarak CLOCK-BMAL1 kompleksi tarafından düzenlendiği belirtilmektedir (70). Kahverengi adipoz dokuda ise REV-ERBα, uncoupling protein 1 (UCP1) ekspresyonunu baskılayarak soğuk maruziyeti

sırasında de novo lipogenezi kontrol eden genlerin ekspresyonunu sirkadiyen olarak düzenlemekte ve vücut sıcaklığının korunmasında rol oynamaktadır (71).

Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve fonksiyonu da gece-gündüz döngüsü ile uyumlu bir ritim sergilemektedir. Fareler ve insanlarda kommensal bakterilerin %20'ye yakını diurnal dalgalanma göstererek 24 saatte tüm bakteriyel toplulukta ritmik değişikliklere yol açmaktadır (72). Örneğin farelerde *Lactobacillus reuteri*, *Clostridiales* ve *Dehalobacterium* türleri belirgin sirkadiyen dalgalanmalar sergilerken insanlarda *Parabacteroides*, *Lachnospira* ve *Bulleida* için güçlü osilasyonlar gözlenmiştir (73). Fare modellerinde detoksifikasyon ve motilite ile ilişkili *Lactobacillus* gibi bakteriler ışık fazında daha bol bulunurken enerji metabolizması, DNA onarımı ve hücre büyümesi ile ilgili bakteriler karanlık fazda daha yüksek bolluk göstermektedir. Ancak PER1 ve PER2'den yoksun fare modelinde mikrobiyota bileşimi ve fonksiyonundaki diurnal ritmik değişiklikler kaybolmuş ve daha düşük bir mikrobiyal çeşitlilik gözlenmiştir (73). Bu durum, günün belirli bir zamanına ilişkin bilgilerin konakçı aracılığıyla bağırsak mikrobiyotasına aktarıldığını ve sirkadiyen ritmin mikrobiyal kompozisyon üzerinde de etkili olabileceğini göstermektedir (74).

Sirkadiyen ritmin immünolojik fonksiyon üzerinde önemli bir etkisinin olabileceği belirtilmektedir. Uyku bozukluğu gibi durumlar sebebiyle sürekli sirkadiyen bozulmaya maruz kalan bireylerin artmış proinflamatuar sitokin seviyeleri sergilediği belirtilmektedir (75). Ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada, peritoneal makrofajlar, dalak ve lenf düğümlerinde hücre özerk bir sirkadiyen saatin bulunduğu ve bu saatin *in vitro* ortamda da işlev gösterdiği görülmüştür. Bu çalışmada, interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF-α) dahil olmak üzere makrofaj transkriptomunun yaklaşık %8'inin sirkadiyen düzenleme altında olduğu görülmüştür (76). Yapılan bir çalışmada, otofaji aktivitelerinin ve otofajik vakuol sayısının da güçlü bir diurnal ritim sergilediği belirtilmiştir (77). Benzer şekilde, T ve B hücrelerinde de sirkadiyen saat genleri bulunmaktadır. Özellikle insan kanından saflaştırılan CD4 T hücreleri ve farelerin dalaklarından izole edilen B hücreleri, saat genleriyle uyumlu bir ritim sergilemektedir. RORα ve RORγ genlerinin devre dışı bırakıldığı bir çalışmada, T yardımcı 17 (Th17) hücre gelişiminin bozulduğu ortaya konmuştur. Bu durum, saat genlerinin T hücre farklılaşmasındaki önemini

göstermektedir (78). CRY1 ve CRY2 çift gen noksan farelerle yapılan bir çalışmada, CRY proteinlerinin yokluğunun IL-6 ve TNF-α gibi proinflamatuar sitokinlerin artmış aktivasyonuna yol açtığı görülmüştür. Altta yatan mekanizma, CRY proteinlerinin yokluğunun adenilat siklaz inhibisyonunu ortadan kaldırarak cAMP üretimini ve protein kinaz A aktivasyonunu arttırması ve böylece nükleer faktör kappa B (NF-κB) aktivasyonuyla hedef genlerin ekspresyonunu tetiklemesi olarak açıklanmıştır (72). Saat genlerinden REV-ERBα ve RORγ, NF-κB yolak aktivasyonunu baskılayarak inflamatuar yanıtın supresyonunda rol oynamaktadır (79).

2.4. Sirkadiyen Ritmi Etkileyen Faktörler

Sirkadiyen ritimler zeitgeberler aracılığıyla çevre ile senkronize olmakta ve biyolojik ritimlerin oluşması ile düzenlenmesi bu çevresel faktörler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Işık, insan sirkadiyen ritminin en güçlü senkronizatörü olarak kabul edilse de öğün saatleri, fiziksel aktivite ve sosyal etkileşim gibi fotik olmayan zaman ipuçları da sirkadiyen sistemin senkronizasyonunda rol oynamaktadır (80).

Sirkadiyen ritim öncelikli olarak intrinsik fotosensitif retinal ganglion hücrelerinden SCN'ye uzanan monosinaptik bir yol aracılığıyla ışık tarafından senkronize edilmektedir. Retinada bulunan fotoreseptörler, gün doğumu ve gün batımına uyumlu bir şekilde ortamdaki ışık geçişlerini algılayarak SCN'ye bilgi vermektedir (28). Bunu takiben SCN'den epifiz bezine uzanan multisinaptik bir yol, fotoperiyodik bilginin vücuda yayılmasını sağlayan temel mekanizmalardan birini oluşturmaktadır. Karanlıkta, epifiz bezinden melatonin (*5-metoksi-N-asetiltriptoamin*) isimli bir hormon sentezlenmektedir. Işığın biyolojik saat üzerindeki senkronize edici etkisi, memelilerde fetal dönemde maternal melatonin salgısı yoluyla başlamaktadır (81). Melatonin, uyku eğilimini arttıran bir nörohormon görevi görmekte, aynı zamanda geniş bir yelpazede eksprese edilen reseptörleri üzerinden vücuda fotoperiyodik bilgi sağlamakta ve merkezi saat ile periferik ritimlerin senkronizasyonuna katkıda bulunmaktadır (82, 83). Melatonin salgılanması; ışığa maruz kalınan saate, ışık yoğunluğuna, spektrumuna ve süresine bağlı olarak değişmektedir. Örneğin gece yarısı ile sabah 4 arasında, yani melatonin salgısının pik yaptığı dönemde ışığa maruz kalmak melatonin salgısını tamamen baskılamaktadır (84). Özellikle gece saatlerinde uyku öncesinde elektronik cihaz kullanımına bağlı kısa

dalga boylu mavi ışığa maruz kalmak, melatonin salgısının baskılanmasına yol açarak sirkadiyen faz kaymasına sebep olmaktadır (85).

Sirkadiyen ritimler içsel ve dışsal ritmik sinyaller tarafından koordine edildiğinden, ışık gibi sinyaller biyolojik saat ile uyumunu kaybettiğinde tüm sistem bozulma veya desenkronizasyon olarak adlandırılan bir yanlış hizalanma durumuna girmektedir (86). Gece vardiyalı çalışan bireylerde, üç veya daha fazla saat dilimini kapsayan transmeridyen uçuşlarda veya gece saatlerinde yapay ışığa maruz kalınan diğer durumlarda biyolojik saat, aydınlık/karanlık döngüsünün değişmesi nedeniyle desenkronize olmaktadır (87, 88). Gece yapay ışık maruziyeti, SCN'de transkripsiyonel ve translasyonel geri bildirim mekanizmalarını etkilemektedir. Çok düşük yoğunluklu ışık bile PER1, PER2 ve CRY2'nin ritmik ekspresyonunu değiştirmektedir (89). Böylelikle gece yapay ışığa maruz kalındığında, biyolojik saatin bozulduğu ve gece melatonin üretiminin baskılandığı belirtilmektedir (90). Bu durumun başta meme kanseri olmak üzere çeşitli kanser türleriyle ilişkilendirildiği, uyku bozukluklarına yol açtığı, kardiyovasküler hastalıklar, kan glukoz regülasyonundan bozulmalar, obezite ve duygudurum bozuklukları dahil sağlık sorunlarına yol açtığı belirtilmektedir (91-95).

İnsanlarda merkezi biyolojik saat, aydınlık-karanlık döngüsüyle senkronize olurken özellikle karaciğer, pankreas, adipoz doku ve gastrointestinal sistem gibi periferik dokularda bulunan saat genleri, esas olarak beslenme ve açlık döngüleriyle düzenlenmektedir (96). Beslenme/açlık döngüleri, değişen besin mevcudiyetine göre hücresel enerji sensörlerinin periyodik fosforilasyonuna neden olmaktadır. Artan enerji mevcudiyetinde anabolik süreçleri destekleyen repamisin mekanistik hedefi (mTOR) ile enerji kıtlığı döneminde ATP üretimini teşvik eden AMPK gibi düzenleyiciler, moleküler saat bileşenleriyle bağlantılıdır ve beslenme homeostazının sağlayan metabolik süreçleri etkilemektedir. Örneğin AMPK, periferik hücrelerde CRY1'i fosforile etmekte, aynı zamanda SIRT1 ile etkileşime girmektedir (97). Buna karşılık SIRT1, PER2 gibi transkripsiyon faktörlerini modüle ederek ventromedial hipotalamik saat yoluyla beslenme davranışlarının ritminin düzenlenmesine katkı sağlamaktadır (98). Benzer şekilde, SCN periferik saatlerin senkronizasyonunu sağlamak için melatonin, kortizol ve insülin gibi hormonların ritmik salınımını

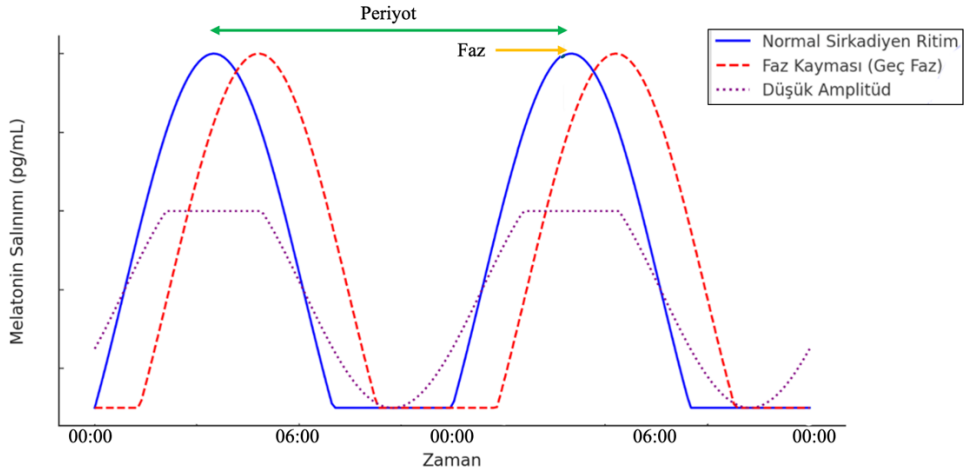
düzenlemektedir (99). Örneğin, gece boyunca artan melatonin düzeyleri metabolik hızı düşürürken, sabah saatlerinde yükselen kortizol ve insülin seviyeleri glukoz metabolizmasını ve enerji homeostazını uyarmaktadır (100). Bu nedenle düzensiz beslenme örüntüleri ve metabolik olarak aktif olunmayan dönemde besin tüketiminin, insülin duyarlılığında azalmaya ve metabolik ritimlerde kaymaya neden olabileceği belirtilmektedir. Özellikle gece saatlerinde besin tüketiminin artması artan insülin direnci, tip 2 diyabet ve obezite riskiyle ilişkilendirilmektedir (101).

Merkezi saatin göreceli olarak daha stabil olduğu belirtilmektedir. Örneğin akciğer, karaciğer ve iskelet kası gibi periferik dokuların sirkadiyen ritmi bir haftadan kısa sürede zayıflayabilirken merkezi biyolojik saatin ritmi laboratuvar koşullarında en az 32 gün boyunca korunabilmektedir (102). Periferik dokularda bulunan saat genleri SCN ile zeitgeberler aracılığıyla senkronize olmaktadır. Bu dokulardaki biyolojik ritimler, iç ve dış sinyallerin koordinasyonu ile sürdürülmektedir. Otonom sinir sistemi ve salgılanan hormonlar gibi iç sinyaller ile diyet ve vücut sıcaklığı gibi dış sinyaller genel olarak uyum içindedir. Ancak bu sinyaller arasındaki senkron bozulduğunda, özellikle periferik dokulardaki biyolojik ritimler de bozulmaktadır (103, 104).

2.5. Sirkadiyen Ritmin Bozulmasının Sağlık Üzerine Etkisi

İnsanlarda sirkadiyen ritmin bozulması; faz (zamanlama), iç-iç veya iç-dış ritimler arasındaki ilişki (hizalanma), sirkadiyen ritimlerin periyodu ve genliği gibi faktörlerle değerlendirilmektedir (24). Herhangi bir sirkadiyen sinyal, genel olarak periyot ve faz özellikleriyle karakterize edilmektedir. Periyot, aynı ölçümün ardışık olarak gerçekleştiği zaman aralığı olarak tanımlanırken faz, bu periyot içinde minimum ve maksimum değerin göreceli konumu olarak tanımlanmaktadır. Fazın ölçülmesi (örneğin zirve veya en düşük nokta) sirkadiyen saatin zamanlamasını belirlemek için bir ölçüt olarak kullanılabilir. Faz kayması, sirkadiyen ritmin gecikmesi veya ilerlemesi ile ilişkilendirilen durumları tanımlamaktadır. Örneğin geç faz kayması, geç uykuya dalma ve geç uyanma ile ilişkiliyken erken faz kayması erken uyuma ve erken uyanma ile ilişkilidir. Hizalanma bozuklukları, vardiyalı çalışma, jet lag gibi durumlarda iç ritimler ile çevresel zaman ipuçlarının uyumsuzluğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Genlik (amplitüd), sirkadiyen ritimlerin güç ve yoğunluğu

anlamına gelmektedir. Örneğin, melatonin salınımının gece yüksek olması ve kortizol salınımının sabah yüksek olması güçlü bir ritim olup yüksek genliği ifade etmektedir (Şekil 2.3). Buna karşın uyku-uyanıklık ritminin düzensizleşmesi, gece boyunca kortizol seviyesinin anormal bir biçimde yüksek kalması gibi sirkadiyen ritimlerin belirginliğinin azalması düşük genlikli ritimlerdir (105).



Şekil 2.3. Melatonin seviyelerinin 48 saatlik değişimi (24). Melatonin salınımı geceleri artış gösterirken gündüz saatlerinde düşük seviyelerde seyretmektedir. Mavi düz çizgi, melatonin salınımının normal ritmini temsil etmektedir. Faz, melatonin seviyesinin zirve yaptığı zamanı ifade eder. Kırmızı kesikli çizgi, melatonin zirvesinin geç kaldığı faz kaymasını göstermektedir. Mor noktalı çizgi, melatonin salınımın azaldığı düşük amplitüd örneğidir. Periyod, ardışık iki faz arasındaki süredir.

İnsanlarda sirkadiyen saatin doğrudan ölçümü mümkün olmadığından, sirkadiyen saatin ritmikliğinin değerlendirilmesinde dolaylı belirteçler kullanılmaktadır. En yaygın belirteçler, çekirdek vücut ısısı, plazma veya tükürükte melatonin başlangıç zamanı ve amplitüdü, melatoninin primer metaboliti olan 6-sulfatoksimelatonin (aMT6) idrarla atım düzeyi ve serum kortizol düzeyleridir. Bu biyolojik belirteçler, sirkadiyen ritmin fazını belirlemek ve birden fazla döngü boyunca ölçüldüğünde endojen sirkadiyen zamanlayıcının periyodunu değerlendirmede kullanılmaktadır. Böylece bireyin iç saati ile çevresel faktörlerle olan senkronizasyonu anlaşılmaktadır (105).

Sirkadiyen ritmin değerlendirilmesinde CLOCK, PER, CRY ve BMAL1 gibi ana sirkadiyen genlerin ekspresyonunun ölçümü de biyolojik saat mekanizmalarının anlaşılması için önemli araçlardır. Takahashi ve ark. (5) sirkadiyen ritmin genetik

kontrolünü detaylandırmış ve sirkadiyen gen ekspresyonunun ışık, beslenme ve uyku düzeni gibi çevresel faktörlere göre değişkenlik gösterdiğini vurgulamıştır (5). Zhang ve ark. (106) ise sirkadiyen gen ekspresyonunun beslenme zamanlaması ile ilişkisini değerlendirmiş ve beslenmenin sirkadiyen genlerin ekspresyon düzeylerini değiştirebileceği, bu değişimlerin metabolizma üzerinde etkileri olabileceği gösterilmiştir (106).

Literatür incelendiğinde, sirkadiyen bozulma ile nörodejeneratif ve nörokognitif bozukluklar, kronik metabolik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar ve bağışıklık sistemiyle ilişkili olumsuz sağlık sonuçları arasında önemli bir ilişki olduğu görülmektedir. Örneğin Alzheimer hastalığında SCN'de nöron kaybı ve düşük sirkadiyen ritim amplitüdü sıklıkla görülmektedir (107, 108). Parkinson hastalığına sahip bireylerde, çevresel ve davranışsal ritimlerin uyumsuzluğunun hastalık belirtilerini kötüleştirebileceği belirtilmektedir (109). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, beslenmeye bağlı oluşan ritimler ile SCN arasındaki uyumsuzluğun hafıza fonksiyonlarında bozulmaya yol açtığı bildirilmiştir (110). Benzer şekilde, sirkadiyen bozulma ile duygudurum bozuklukları arasında da bir bağlantı bulunmaktadır (111). Örnek vermek gerekirse, bipolar bozuklukta sirkadiyen faz kaymasının depresif belirtileri tetikleyebileceği ve melatonin ritmindeki değişikliklerin ruh hali üzerinde olumsuz etkilerinin olabileceği belirtilmektedir (112, 113). Sirkadiyen bozulma ile ilişkilendirilen bir diğer nörokognitif bozukluk deliriumdur. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda sıklıkla görülen; dikkat, farkındalık ve bilişsel süreçleri etkileyen nörolojik disfonksiyonla karakterize bir durum olan delirium görülme riski, sirkadiyen ritim bozulmalarına maruz kalan kritik hastalarda artabilir (114). Kritik hastalarda melatonin sekresyonundaki düzensizlikler ve kortizol seviyelerindeki artış, delirium semptomlarını şiddetlendiren temel mekanizma olarak ortaya çıkmaktadır (115).

Sirkadiyen ritim bozukluğunun metabolizmayı genetik, hücresel ve sistem düzeyinde etkilediği, bu durumun da glukoz toleransında bozulma, insülin direnci ve metabolik sendrom riskinde artışa yol açtığı belirtilmektedir (116). Örneğin $Clock^{\Delta 19}$ mutant farelerde obezite ve metabolik sendrom görülme riskinin daha yüksek olduğu görülmektedir (117). Sosyal jet lag (çalışma günleri ve serbest günlerde uyuma

zamanlarının uyumsuz olduğu durum) ve gece vardiyası gibi durumlar metabolik sendrom ile artmış glikosile hemoglobin düzeyleriyle ilişkilendirilmiştir (118, 119). Yapılan bir meta-analiz çalışması gece vardiyasına kalan bireylerde metabolik sendrom görülme riskinin %30 daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (120). Altta yatan mekanizmalardan bir tanesi, melatonin salgısının azalmış olmasıdır. Gece uyku kalitesinin bozulması ve uyku süresinin kısa tutulması melatonin salgısını azaltmaktadır. Melatonin, önemli bir fotoperiyodik sinyal ileticisi olmasının yanı sıra organizmada enerji dengesini düzenleyen ve kahverengi yağ doku indükleyicisi olarak işlev gördüğü düşünülen bir moleküldür. Yapılan bir çalışmada pinealektomi uygulanan sıçanlarda adipoz dokusu birikiminin arttığı gözlenmiştir (121). Bir başka çalışmada intramüsküler pre-adipositlere melatonin tedavisinin mitokondri sayısını ve solunum fonksiyonunu arttırarak yağ asidi oksidasyonunu iyileştirdiği görülmüştür (122). Bu bulgular, sirkadiyen ritim düzensizliğine bağlı görülen metabolik sendroma yol açabilen faktörlerden birinin melatonin salınımının bozulması olduğunu düşündürmektedir (123). Sirkadiyen uyum bozukluğunun sistemik inflamasyonu da tetiklediği ve inflamasyonun insülin duyarlılığını azaltan mekanizmalara katkıda bulunduğu belirtilmektedir (124). Gece vardiyalı çalışan bireylerde, gece vardiyasından sonra sirkadiyen uyumsuzluğa bağlı olarak gündüz enerji harcamasında azalma ve yeme davranışını düzenleyen leptin ile ghrelin sinyalizasyonunda bozulmaların ağırlık artışı ve obeziteye yol açabileceği görülmüştür (125).

İnsanlarda kan basıncının düzenlenmesi sirkadiyen bir ritim göstermektedir. Gece boyunca artan parasempatik tonus aracılığıyla kan basıncının düşmesi sağlanarak sağlıklı bir ritim ile kardiyoprotektif bir etki görülmektedir (126). Sosyal jet lag ile ilgili yapılan bir çalışmada, bahsedilen ritmin bozulmasının uyku sırasında parasempatik tonusun değişmesine yol açtığı görülmüştür (127). Benzer şekilde, vardiyalı çalışan bireylerde sirkadiyen uyumsuzluk C-reaktif protein (CRP) yüksekliği ve hipertansiyon ile ilişkilendirilmiştir (128). Bir başka çalışmada tip 2 diyabetli hastalarda CLOCK rs4580704 tek nükleotid polimorfizmi artmış inme riski ile bağlantılı bulunmuştur (129). Gece vardiyalı çalışan bireylerde kardiyovasküler olay riskinin, sirkadiyen bozulmaya bağlı IL-6 aracılı inflamatuar mekanizma ile ilişkili olduğu öne sürülmekte, bu durum artmış karotis intima-media kalınlığı ile desteklenmektedir (130, 131).

Bağışıklık sistemi işlevleri ve inflamasyon süreçleri belirgin bir sirkadiyen düzenlemeden geçmektedir. Örneğin makrofajlar tehlike sinyallerine günün belirli saatlerinde daha güçlü yanıtlar vermektedir. Bu durum, inflamasyonun kontrol edilmesi ve iyileşme hızının düzenlenmesinde sirkadiyen ritimlerin kritik rol oynadığını düşündürmektedir (76). Yaralanmalar ve cerrahi müdahaleler de sirkadiyen ritimlerin etkinliğini doğrudan etkileyebilir. Gündüz saatlerinde meydana gelen yanıklar, gece saatlerinde oluşan yanıklara göre daha hızlı iyileşme eğilimindedir. Bu fenomen, fibroblastların hücresel saatlerinin aktif fazda daha etkili çalıştığını ve iyileşme sürecini hızlandırdığını göstermektedir (132). Benzer şekilde, aort kapak değişimi ameliyatlarında, öğleden sonra yapılan operasyonlarda iyileşme sürecinde daha az komplikasyon görüldüğü rapor edilmiştir (133). Gündüz meydana gelen travmaların gece meydana gelen travmalara göre daha hızlı iyileştiği belirtilmektedir. Bu durum inflamatuar yanıtın zamanlamasının iyileşme sürecini şekillendirdiğini düşündürmektedir (134). Tüm bu bulgular göz önüne alındığında, sirkadiyen ritimler bağışıklık yanıtını, metabolik süreçleri ve hormonal dengeyi düzenleyerek iyileşme süreçlerini doğrudan etkiliyor gibi görünmektedir. Ancak kritik hastalık ve yoğun bakım koşulları bu ritimlerde ciddi bozulmalara yol açarak iyileşme sürecini olumsuz yönde etkilemektedir (13).

2.6. Kritik Hastalık

Kritik hastalık, yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektiren tıbbi veya cerrahi bir hastalık durumunu ifade etmektedir. Yoğun bakım üniteleri kritik hastalık veya yaralanması olan bireylerin kompleks tedavilerinin yapıldığı birimlerdir. Kritik hastalık sıklıkla enfeksiyon ya da sepsisle ilişkilendirilse de şiddetli travma, post-operatif durum, yanık, iskemi, solunum yetmezlik sendromu gibi durumlar da kritik hastalık kategorisindedir. Yoğun bakıma ihtiyaç duyan hastalarda iyileşme süreci tamamlanıncaya kadar birçok metabolik değişiklik görülmektedir (135).

2.7. Kritik Hastalığa Verilen Metabolik Yanıt

Kritik hastalığın ayırt edici özelliği, ciddi bir inflamatuar yanıttır. Bu yanıt, travmatik yaralanmaya karşı verilen metabolik yanıtı etkileyerek fizyolojik açlıktan farklı bir katabolik süreci tetikler. Bu olaylar dizisi, enerji harcamasını değiştiren ve

belirgin protein katabolizmasını uyaran, koordine olarak çalışan nöroendokrin ve sitokin sinyaller tarafından düzenlenmektedir (136). Yoğun bakım hastalığına, yaralanmaya ve sepsise verilen yanıt karakteristik olarak ebb ve flow fazlarını içermektedir. Ebb fazı, travmadan sonraki ilk saatlerde ortaya çıkmakta ve yaklaşık 24-48 saat sürmektedir. Vücudun normal doku perfüzyonunu yeniden düzenleme ve homeostazı koruma çabalarıyla karakterize bir fazdır. Azalmış kalp debisi ve oksijen tüketimi, düşük vücut ısısı ile birlikte hemodinamik instabilite söz konusudur. Bu fazda total vücut enerjisinde azalma, üriner nitrojen kaybı, katekolamin ve kortizol gibi endokrin hormonlarda erken yükselme, azalmış efektif dolaşım hacmine bağlı hipotansiyon, hipovolemi, şok ve doku hipoksisi görülür. Glukagon ve serbest yağ asidi seviyeleri yüksektir. Glukagon artışına yanıt olarak insülin düzeyleri azalmakta ve bu da artmış hepatik glukoz üretimine yol açmaktadır (137). Bunu takip eden ve daha uzun süren flow fazında kas, yağ doku, deri ve diğer dokular yıkıma uğrar. Flow fazı, başlangıçtaki travmaya ve volüm replasmanına kompanse edici yanıt sağlayan erken dönem katabolizmasıdır. Bu fazda metabolik cevap, doku hasar onarımı ve kritik organ fonksiyonlarını korumak için doğrudan enerji ve protein substratlarının sağlanması ile ilgilidir. Artmış kardiyak debi, artmış oksijen tüketimi, artmış enerji harcaması, yakıt kaynaklarının (karbonhidratlar, amino asitler ve yağlar) oksidasyonunda artış ile total vücut protein katabolizmasında artış görülmektedir. Bu cevap, kısa vadede sağkalım için gerekli olmasına rağmen uzun sürer veya aşırı şiddetli bir hale gelirse vücut hasarının başlamasına neden olmaktadır. Aynı zamanda bu faz, yoğun bakım ünitesinde destek ve hastalığın etiyolojisine göre uyarlanmış tedavi stratejileri gerektirmektedir (137).

Enfeksiyon ve doku hasarına karşı gelişen sistemik ebb ve flow tipi proinflamatuar yanıt, vücudun hem enfeksiyonla savaşmasında hem de iyileşme için gerekli substratların sağlanmasında kritik bir öneme sahiptir. Ancak proinflamatuar yanıt şiddetli ve kontrolsüz hale geldiğinde konağa zarar vermektedir. Bu nedenle, proinflamatuar yanıtı dengelemek için anti-inflamatuar bir yanıt devreye girmektedir. Anti-inflamatuar yanıt fazında, TNFα, IL-2 gibi proinflamatuar sitokinler yerine IL-4 ve IL-10 gibi anti-inflamatuar sitokinler baskın hale gelir. Ancak dengenin aşırı şekilde anti-inflamatuar duruma kayması, bağışıklık sisteminin zayıflamasına ve konağın patojenleri ortadan kaldırmada yetersiz kalmasına yol açmaktadır (138).

2.7.1. Kritik Hastalıkta Makro Besin Ögesi Metabolizmasındaki Değişimler

Proinflamatuar sitokinler; glukagon, katekolaminler ve kortizol gibi katabolik hormonların salınımını arttırmaktadır. Bu hormonlar, karaciğerde glikojenoliz ve glukoneogenez süreçlerini uyararak glukozu temel enerji kaynağı olarak kullanan doku ve hücreler için glukoz mobilizasyonunu sağlamaktadır. Ancak glikojen depolarının birkaç saat içerisinde tükenmesiyle birlikte endojen yağ ve proteinler, oksidatif enerji substratları haline gelmektedir (139). Artan endojen glukoz üretimi ve insülin direnciyle birlikte strese bağlı hiperglisemik bir profil ortaya çıkmaktadır (140).

Yoğun bakım hastalarında cerrahi stres, protein katabolizmasındaki artış ve negatif nitrojen dengesi, artmış protein turnoverı ile karakterize bir şekilde vücutta protein metabolizmasında önemli değişikliklere neden olmaktadır. İnsanlarda proteinler depolanmadığından, amino asitler enerji substratı olarak kullanılmaya başlandığında başta iskelet kası olmak üzere önemli dokularda protein yıkımı gerçekleşmektedir. Bu sürecin uzaması, yağsız vücut kitlesinde kayba yol açarak organ fonksiyon bozukluğuna ve kötü klinik sonuçlara katkıda bulunmaktadır (141). Kritik hastalık sırasında glukoneogenez için protein yıkımına bağlı olarak vücuttan azot atımı artmakta ve negatif azot dengesi görülmektedir (142). Periferik kaynaklardan amino asit çıkışı, karaciğerde glukoneogenezin yanında CRP gibi pozitif akut faz proteinlerinin sentezi için de substrat sağlamakta; serum albümin ve prealbümin gibi negatif akut faz proteinlerinin üretimi ise azalmaktadır (143).

Stres ve yaralanma sırasında hücresel mitokondri işlevi olumsuz etkilendiğinden yağlardan ATP sentezi bozulmaktadır. Stres hormonları adipoz dokuda trigliserit hidrolizini uyarmakta, bunun sonucunda dolaşımda artmış serbest yağ asitleri (SYA) ve gliserol düzeyleri görülmektedir. Ancak hücrelerin sitozolden mitokondriye uzun zincirli yağ asitlerini taşıma kapasitesi bozulduğundan hücre içi SYA birikmekte ve bu da pirüvat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek pirüvat ve laktat birikimine sebep olarak hücre içi asidoz oluşumuna yol açmaktadır. Bu durum, aerobik solunum ve Krebs döngüsünün enerji üretimi için kullanımının azalmasının başlıca sebebi olarak nitelendirilmektedir. Kritik hastalık sırasında yağ metabolizması

genel olarak artmakta; ancak tam oksidasyon yalnızca mitokondrisi işlevsel olan dokularda gerçekleşmektedir (144).

2.8. Kritik Hastalıkta Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen kritik hastaların beslenme durumlarının değerlendirilmesi ve malnütrisyonun tespit edilmesi son derece önemlidir. Beslenme durumunun değerlendirilmesinde vücut ağırlığı değişimini değerlendirmek zordur; çünkü hastalara sıvı tedavisi uygulanmakta ve katabolik sürece bağlı olarak yağsız vücut kütlesi kaybedilmektedir. Bu nedenle vücut ağırlığı ve beden kütle indeksi (BKİ) malnütrisyonu doğru bir şekilde yansıtmamaktadır. Bu hastalarda beslenme durumu, klinik gözlemler ve tamamlayıcı tetkiklerle değerlendirilmeli ve yoğun bakım ünitesinde 48 saatten uzun kalan her kritik hasta malnütrisyon riski altında olarak kabul edilmelidir (18).

Malnütrisyon riski taşıyan veya risk altında olan hastaların tespit edilmesinde ilk adım, beslenme tarama araçlarının kullanılmasıdır. Malnütrisyon Universal Tarama Aracı (MUST), toplumda kullanılmak üzere geliştirilen ve yetersiz beslenme ile bozulmuş fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi tespit etmek için kullanılan bir tarama aracıdır. Subjektif Global Değerlendirme (SGA); hasta öyküsü ve fizik muayene bulgularıyla beslenme durumunu değerlendirmektedir (145). Mini Nütrisyonel Tarama (MNA) özellikle yaşlı hastaların beslenme durumunun değerlendirilmesinde tercih edilmektedir (146). Nütrisyonel Risk Taraması (NRS 2002); ağırlık kaybı, BKİ, azalmış besin alımı ve hastalığın şiddetine dayanan bir tarama aracıdır (147). Ancak bu araçların yoğun bakımda geçerlilik çalışmaları henüz tamamlanmamıştır (18).

Avrupa Klinik Nütrisyon ve Metabolizma Derneği (ESPEN) kılavuzunda, malnütrisyon tanısının konulabilmesi için GLIM kriterinin kullanımı önerilmiştir (148). GLIM kriteri, klinik beslenme organizasyonlarının bir araya gelerek malnütrisyon tanısının standardize edilmesi ve tedavide gecikmenin önlenebilmesi amacıyla geliştirdiği bir kriterdir. GLIM kriterine göre malnütrisyon, iki basamaklı bir yaklaşımla belirlenmektedir. Birinci basamakta valide edilmiş bir malnütrisyon risk tarama aracı yardımıyla riskli hastalar saptanmaktadır. İkinci basamakta ise; hastaların ağırlık kaybı, düşük BKİ, azalmış kas kütlesi, azalmış besin alımı/sindirim ile

hastalığın/inflamasyonun şiddeti değerlendirilmektedir. Ağırlık kaybının yüzdesi, düşük BKİ ve azalmış kas kütlesi fenotipik kriterler; azalmış besin alımı/sindirim ve hastalığın/inflamasyonun şiddeti etiyolojik kriterler olarak kabul edilmektedir. Malnütrisyon tanısı en az bir fenotipik ve bir etiyolojik kriter varlığı ile konulmaktadır (149). GLIM kriterinin yoğun bakımda kullanılabilirliği ile ilgili validasyon çalışması yapılmış ve yoğun bakımda kullanılabilir bir araç olarak belirtilmiştir (150). Yoğun bakımda malnütrisyonlu hastaları belirlemek için kullanılabilecek bir diğer araç ise Kritik Hastada Nütrisyon Riski (NUTRIC) skorudur. NUTRIC skor; hastaların yaşı, hastalık şiddeti, ek hastalık sayısı, yoğun bakıma gelmeden önce hastanede geçirilen gün sayısı ve IL-6 düzeylerine bakılarak hesaplanan bir puanlama sistemidir (151). Bu skorun sınırlılığı, beslenme parametrelerinin hesaplamaya dahil edilmemesidir. Bununla birlikte, Amerikan Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği (ASPEN) 2016 kılavuzu, kritik hastalarda beslenme durumunun değerlendirilmesinde NUTRIC skorun kullanılmasını önermektedir (152). Tüm bunlara karşın ESPEN, yoğun bakımda risk altındaki hasta veya malnütrisyonlu bireyin tanımlanmasında altın bir standart bulunmadığını ve bu hasta grubunda net bir şekilde malnütrisyonun tanımlanmasına ihtiyaç duyulduğunu vurgulamaktadır (18).

Beslenme taramasının ardından risk altındaki hastaların beslenme durumunun değerlendirilmesinde; hastaların genel sağlık öyküsü, beslenme öyküsü, antropometrik ölçümleri, vücut bileşimi, biyokimyasal parametreler ve fiziksel muayene bulguları değerlendirilmektedir. Kritik hastalarda yağsız vücut kütlesindeki kaybın değerlendirilmesi ve varsa sarkopeninin tespit edilmesi oldukça önemlidir. Kas kütlesindeki azalmanın, hastanede kalış süresinin uzamasıyla ilişkili olduğu; ayrıca yaşam kalitesi ile fonksiyonel kapasiteyi olumsuz etkilediği belirtilmektedir (145). Yağsız vücut kütlesindeki kaybın değerlendirilmesinde ultrason, bilgisayarlı tomografi, biyoelektrik impedans analizi (BIA) gibi yöntemler kullanılabilir. Hastanın bilinci yerindeyse el dinamometresi ile el kavrama gücü değerlendirilebilir. Antropometrik ölçümlerden üst orta kol çevresi, üst orta kol kas alanı, üst orta kol kas çevresi ve deri kıvrım kalınlığı ölçümlerinden yararlanılabilir. Biyokimyasal veriler, standart değerlerle karşılaştırılarak beslenme ile ilişkili sorunların tespit edilmesinde objektif bir bakış açısı sağlayabilir. Serum elektrolit düzeyleri, üre, kreatinin, CRP, kan glukozu, albümin, prealbümin, total protein, kan üre azotu, transferrin, karaciğer

enzimleri, serum lipid düzeyleri ile hematolojik biomarkerlar beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Ancak hidrasyon durumu, altta yatan hastalıklar ve aşırı stres gibi metabolik süreçlerin bu verilerin sonuçlarını etkileyebileceği unutulmamalıdır (18).

2.9. Kritik Hastalıkta Beslenme Destek Tedavisi

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar; eğer işlevsel bir gastrointestinal sisteme sahip ancak oral yoldan nütrisyonel gereksinimlerini karşılayacak düzeyde beslenemeyecek durumdaysa, ilk 48 saat içerisinde enteral beslenmenin başlatılması önerilmektedir. Aşırı beslenmeyi önlemek için, kritik hastalarda erken dönemde tam enteral ve parenteral beslenme uygulanmamalı, enerji ve protein hedeflerine kademeli olarak ulaşılmalıdır. Hedeflenen beslenme tedavisi, dinlenme enerji harcamasının %70'inden fazlasına ulaşmayı amaçlamalı ancak ölçülen enerji harcamasının %100'ünü aşmamalıdır. Oral veya enteral beslenme kontraendikasyonu varlığında ise, üç ila yedi gün içerisinde parenteral beslenmenin başlatılması önerilmektedir (20, 153).

2.9.1. Nütrisyonel Gereksinimler

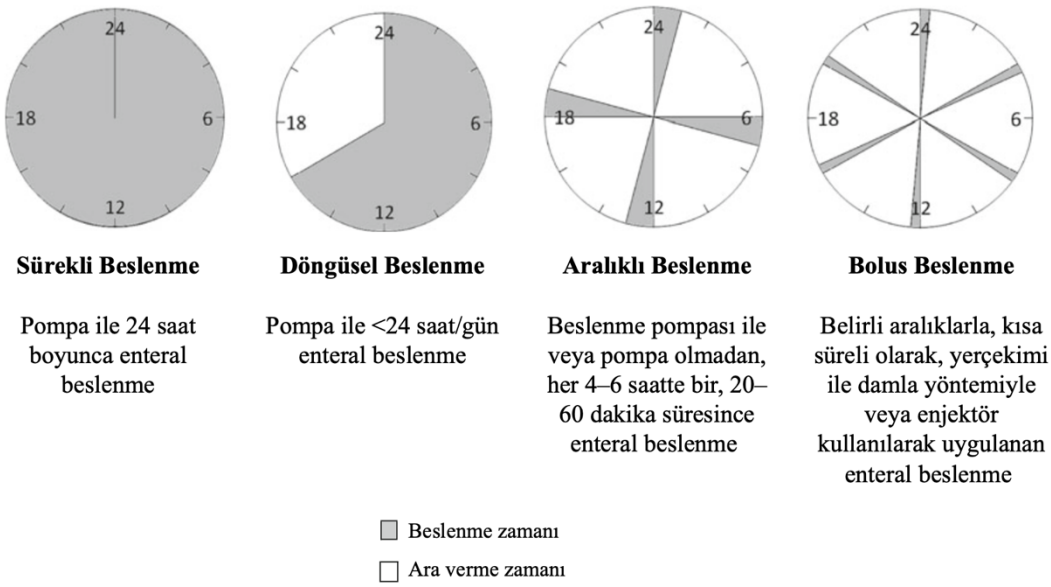
Yoğun bakım hastalarında enerji gereksiniminin hesaplanmasında indirekt kalorimetre kullanılması önerilmektedir. İndirekt kalorimetre yönteminde belirli bir zaman diliminde oksijen tüketimi (VO_2) ve karbondioksit üretimi (VCO_2) ölçülerek dinlenme enerji harcaması (REE) ve günlük enerji gereksinimi hesaplanmaktadır. Ancak bu cihazların her merkezde bulunmaması, bu cihazları kullanacak eğitimli personel eksikliği ve uygulamanın teknik zorlukları nedeniyle indirekt kalorimetre yöntemi yaygın bir şekilde kullanılmamaktadır (154). İndirekt kalorimetre ile enerji gereksiniminin hesaplanamadığı durumlarda, yalnızca ventilatörlerden elde edilen VCO_2 değeri ile [REE = VCO_2 x 8.19] formülünden hesaplanan dinlenme enerji harcamasının, vücut ağırlığına dayalı formüller ile hesaplanan değerlere göre daha doğru sonuç verdiği belirtilmektedir. Ancak indirekt kalorimetre, VCO_2 ve VO_2 ölçümleri yoksa, vücut ağırlığına dayalı pratik formüllerin kullanımı en basit ve güvenilir seçenek olarak nitelendirilmektedir (18).

ASPEN 2022 kılavuzu, indirekt kalorimetrenin olmadığı durumlarda, tahmini kalori hesaplaması için ilk 3-5 gün 20-25 kkal/kg/gün; stabil hastalarda ve 3-7 gün sonrası için 25-30 kkal/kg/gün formüllerinin kullanımını önermektedir. Mekanik ventilasyondaki non-obez erişkin hastalar için ise kayıtlı diyetisyenler tarafından Penn State PSU (2003b) formülünün [RMR= Mifflin (0.96) + VE (31) + Tmax (167)- 6212] kullanımı önerilmektedir. İlk 48-72 saatte enerji hedefinin %70'ine ulaşılması yeterliyken tam beslenme hedefine (>%70 REE) genellikle 3-7 gün arasında ulaşılmalıdır (152). ESPEN 2023 kılavuzuna göre, indirekt kalorimetrenin kullanılamadığı durumlarda tahmini enerji gereksinimi; ideal vücut ağırlığı kullanılarak ilk 3 gün 20 kkal/kg/gün; stabil fazda 25 kkal/kg/gün; uzamış kritik hastalık durumunda ise 30 kkal/kg/gün formüllerinden hesaplanmalıdır. Obez hastalarda ise ayarlanmış vücut ağırlığının kullanımı önerilmektedir (153).

Son yayınlanan ESPEN kılavuzuna göre, kritik hastalarda önerilen protein alımı ideal vücut ağırlığı kullanılarak 1.3 g/kg/gün olacak şekilde hesaplanmalıdır (153). ASPEN kılavuzu ise, kritik hastalarda ideal vücut ağırlığı kullanılarak 1.2-2.0 g/kg/gün protein alımı önermektedir. Ek olarak; yanık, travma, gibi durumlarda protein gereksiniminin daha yüksek olabileceği ve protein alımının 48-72 saat içinde kademeli olarak hedeflenen seviyeye gelmesi gerektiği vurgulanmaktadır (155). Toplam enerjinin %50-60'ının karbonhidratlardan; %20-30'unun yağlardan sağlanması ve kan glukoz hedefinin 140-180 mg/dL olması önerilmektedir. Yayınlanan son kılavuzlara göre; hastanın toleransı, metabolik profili, inflamasyon durumu ve organ fonksiyonlarına göre makrobesin ögesi ihtiyaçlarının bireysel olarak ayarlanması ve uygun enteral ürün seçiminin yapılması kritik öneme sahiptir (18, 152).

2.9.2. Kritik Hastalıkta Enteral Beslenme Yöntemleri

Kritik hastalarda enteral beslenme yöntemi seçilirken; hastaların klinik ve fonksiyonel durumu, toleransı, ürün özellikleri, tüpün yerleşim yeri, besin ögesi gereksinimleri vb. faktörler dikkate alınmalıdır (20). Enteral beslenme, tek başına veya kombinasyon halinde sürekli, döngüsel, aralıklı ve bolus yöntemleriyle uygulanabilir (Şekil 2.4) (156).



Şekil 2.4. Enteral beslenme yöntemleri (156).

Sürekli enteral beslenme, beslenme ürününün genellikle elektrikli beslenme pompası yardımıyla 24 saat boyunca veya daha kısa zaman aralığında sürekli olarak düşük ve sabit bir hızda uygulandığı bir yöntem olup gastrointestinal toleransı düşük hastalarda tercih edilmektedir. Döngüsel beslenme yönteminde hastaya gündüz daha fazla zaman kazandırmak adına beslenme gece boyunca uygulanmaktadır. Aralıklı beslenme, beslenme ürününün günde 3-6 defa, 20-60 dakikalık süre içerisinde pompa veya yerçekimi ile uygulanması yöntemidir. Beslenme ürünü 4-10 dakikada şırınga veya graviti setler yardımıyla hızlı bir şekilde uygulandığında bu uygulama bolus beslenme olarak adlandırılmaktadır (156).

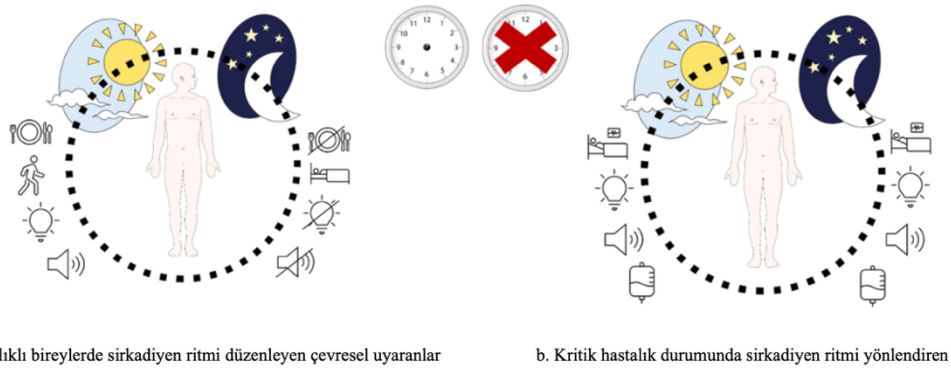
Sürekli beslenmenin sabit ve düşük bir hızda enteral ürün verilmesi sebebiyle aralıklı beslenmeye kıyasla daha iyi tolere edildiği ve daha düşük aspirasyon riskiyle ilişkili olduğu; fakat mobiliteyi kısıtlaması ve uygulama için ekipmana ihtiyaç duyulması gibi dezavantajları olduğu belirtilmektedir (157). Aralıklı beslenmenin ise, temel olarak besin mevcudiyetine göre ritimler oluşturması sebebiyle daha fizyolojik olduğu; metabolizma ve protein sentezi üzerinde de olumlu etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Ancak gastrik artık hacminin artması ve tolerans sorunlarının gelişmesi gibi durumlar oluşabilmektedir (21). Literatür incelendiğinde aralıklı ve sürekli enteral beslenme yöntemlerini karşılaştıran çalışmalarda farklı sonuçlar ortaya çıktığı görülmektedir. Örneğin, yapılan bir çalışmada, aralıklı infüzyonla beslenmenin kritik

hastalarda kas atrofisi ve beslenme durumu üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı ancak gastrik rezidünün yol açtığı beslenme intoleransını önemli ölçüde azalttığı görülmüştür (158). Bir başka çalışmada aralıklı infüzyonla beslenme ve sürekli infüzyonla beslenmenin kan glukoz seviyeleri üzerindeki etkileri karşılaştırılmış ancak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Aralıklı infüzyonla beslenmenin kritik hastalar için sürekli infüzyon yoluyla beslenme kadar güvenli ve tolere edilebilir olduğu belirtilmiştir (159). Bir meta analize göre sürekli beslenmenin düşük beslenme intoleransı ve düşük aspirasyon riskiyle ilişkilendirildiği; aralıklı beslenmenin ise konstipasyon insidansında azalma ve enerji hedefine ulaşılmasında artış ile ilişkilendirildiği görülmüştür (160). Kritik hastalıkla ilgili güncel kılavuzlarda hastaların sürekli infüzyon yoluyla beslenmesi önerilmektedir (153, 155). Klinik Enteral Parenteral Nütrisyon Derneği (KEPAN) Enteral Beslenme Rehberinde de beslenme şeklinin aralıklı mı yoksa sürekli infüzyon yoluyla mı yapılacağının belirlenmesinde hastaların klinik ve fonksiyonel durumu, toleransı ve kinik hedeflerin dikkate alınması gerektiği belirtilmekte; bu konuda kesin yargıya varabilmek için eldeki verilerin yetersiz olduğu vurgulanmaktadır (20).

2.10. Kritik Hastalıkta Sirkadiyen Ritim

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen kritik hastalarda sirkadiyen ritim bozukluklarının görüldüğüne dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (8, 10, 161-164). Kritik hastalığın kendisi sirkadiyen ritmin bozulmasında etkili olup, aynı zamanda yoğun bakım ünitesinde sağlanan 24 saatlik bakım da biyolojik ritmi olumsuz etkileyebilmektedir. Biyolojik ritimlerin bozulmasının, hastanın kritik durumunun olumsuz seyrine katkıda bulunduğu belirtilmektedir (12). Kritik hastalıkta sirkadiyen ritmin bozulmasıyla ilişkilendirilen potansiyel faktörler arasında sürekli ışık maruziyeti, organ destek tedavileri, bozulmuş uyku-uyanıklık döngüsü, gürültü, sürekli beslenme, immobilite ve tedaviye yönelik müdahaleler yer almaktadır (Şekil 2.5) (165). Işık, temel zeitgeber olarak işlev görmekte ve yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda görülen bozulmuş biyolojik ritimlerin temelinde uygunsuz saatlerde ışık maruziyeti yer alabilmektedir. Benzer şekilde, ilaç uygulamaları, kan basıncı ölçümleri, kan alma işlemleri ve yara bakımı ile sağlık çalışanları arasındaki konuşmalar ve hasta bakım ekipmanlarının çıkardığı sesler gibi gürültü kaynakları da

sirkadiyen ritmi bozan unsurlar olarak kabul edilmektedir. Yoğun bakım ünitesinde gece ve gündüz saatlerindeki gürültü seviyesinin benzer olduğu belirtilmektedir. Bu durum, hastaların uyku kalitesini olumsuz yönde etkileyerek sirkadiyen ritimlerin bozulmasına yol açabilir (166, 167). Beslenme düzeni, özellikle periferik ritimler üzerindeki etkileri göz önüne alındığında, kritik hastalarda sirkadiyen ritmin bozulmasında önemli bir etken olarak nitelendirilmektedir. Normal şartlar altında besin alımı, metabolik olarak aktif periferik doku ve organlarda SCN kaynaklı endokrin sinyallerle uyumlu ritimler oluşturmalıdır. Ancak sürekli enteral beslenme uygulamaları sebebiyle metabolik olarak aktif olunmayan gece saatlerinde beslenme, biyolojik ritimle uyumsuz olduğundan sirkadiyen ritmi daha da bozabilir ve başka fizyolojik sorunlara yol açabilir (17, 165).



a. Sağlıklı bireylerde sirkadiyen ritmi düzenleyen çevresel uyaranlar

b. Kritik hastalık durumunda sirkadiyen ritmi yönlendiren uyaranlar

Şekil 2.5. Sağlıklı bireyler (a) ve kritik hastalık durumunda (b) sirkadiyen uyaranların karşılaştırılması. Yoğun bakım ünitesinde (b) sirkadiyen uyumsuzluğa yol açan faktörler arasında sürekli ışık maruziyeti, gürültü, sürekli beslenme, immobilite ve tedaviye yönelik müdahaleler yer almaktadır (165).

Yapılan bir çalışmada, kritik hastalarda sirkadiyen ritmi incelemek amacıyla, 48 saat boyunca hastaların çekirdek vücut sıcaklıkları değerlendirilmiştir. Sağlıklı bireylerde sabahın erken saatlerinde görülen en düşük çekirdek vücut sıcaklığının, kritik hastalarda sabahın erken saatlerinde değil; 24 saatlik bir sürede dağılmış şekilde seyrettiği gözlenmiştir. Ayrıca, sirkadiyen ritim bozuklukları ile kritik hastalığın şiddetinin bir göstergesi olan Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi II (APACHE II) skoru arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (161). Bir başka çalışmada araştırmacılar, travma hastalarında sepsis gelişimi olup olmamasına göre bağışıklık sistemine ait sirkadiyen ritimleri değerlendirmeyi amaçlamış ve kortizol, sitokinler, lökositler, BMAL1, PER2 ve PER3 gen ekspresyonlarına ait ritimlerin

travmatik yaralanması olan hastalarda bozulduğu görülmüştür. Bahsedilen ritimlerdeki erken bozulmanın sepsis gelişimiyle bir ilişkisi olduğu ve sepsisin şiddetine dair bir gösterge olabileceği bildirilmiştir (8). Maas ve ark. (10) yaptıkları kesitsel çalışmada 15 kritik hastanın acil servise kabulden sonraki 24 saat boyunca her iki saatte bir alınan kan örneklerinden elde ettikleri verileri 11 sağlıklı bireyle karşılaştırmış ve kritik hastalarda BMAL1, CRY1 ve PER1 genlerinin ritmik ekspresyonunun kaybolduğunu gözlemlemiştir. Bu çalışmada kritik hastalık sırasında gen ekspresyon ritimlerinin bozulduğu ve normal düzenini kaybettiği görülmüştür (10). Yapılan bir başka çalışmada, nöroloji yoğun bakım ünitesinde takip edilen 11 hastanın CLOCK, BMAL1, CRY1 ve PER2 genlerinin ritmik ekspresyonu, yoğun bakıma yatışın birinci günü ve yoğun bakıma yatıştan bir hafta sonra değerlendirilmiştir. Bulgular, dört genin ritmik ekspresyonunun bir hafta sonunda tamamen ortadan kaybolduğunu göstermiştir (163). Son yıllarda yayımlanan çalışmalar; hasta popülasyonlarındaki farklılıklar ve sirkadiyen ritmin değerlendirilme yöntemindeki heterojenite göz önüne alındığında bazı sınırlılıklara sahip olsa da kritik hastalıkta sirkadiyen ritim bozuklukları görüldüğünü ve bu durumun hastaların klinik durumunu olumsuz etkilediğini açıkça ortaya koymaktadır. Bu nedenle, sirkadiyen ritmin yeniden senkronize edilmesinin hastaların iyileşme süreçlerini olumlu yönde etkileyebileceği düşünülmektedir (165).

2.11. Kritik Hastalıkta Sirkadiyen Ritmin Düzenlenmesine Yönelik Stratejiler

Kritik hastalarda sirkadiyen işlevin düzenlenmesine yönelik stratejiler, sirkadiyen bozulmanın çok boyutlu yapısı ve belirlenmiş risk faktörlerinin çoklu bileşenler içermesi nedeniyle karmaşık olma eğilimindedir. Sirkadiyen bozuklukların tedavisinde; farmakolojik olmayan müdahaleler, yoğun bakım ortamının kontrolü ve farmakolojik tedaviler başlıca stratejiler arasında yer almaktadır. Sirkadiyen uyumsuzluğun düzeltilmesinde öncelikli yaklaşım uyku kalitesinin arttırılması olarak görünmektedir. Anksiyete, ağrı, önceden var olan uyku bozuklukları ve yoğun bakım ortamı gibi birçok faktör, uyku kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (168). Amerikan Toraks Derneği'ne göre uyku kalitesini arttırmaya yönelik müdahalelerin temel bileşenleri, zeitgeberlerin optimize edilmesi, hasta konforunun sağlanması,

mevcut uyku bozukluklarının tedavi edilmesi, çevresel faktörlerin kontrol altına alınması ve multidisipliner bir yaklaşımın benimsenmesidir (166). Bu doğrultuda müzik terapisi dahil çeşitli gevşeme tekniklerinin uygulanması, yoğun bakım ortamının sıcaklık, aydınlatma ve gürültü düzeyi gibi unsurlar açısından optimize edilmesi ile hastalara uyku bandı veya kulak tıkaçlarının sağlanması gibi yaklaşımlar uyku kalitesini arttırmaya yönelik farmakolojik olmayan yaklaşımlar arasında umut vaat etmektedir (169, 170). Günümüzde yoğun bakım ünitesinde sirkadiyen ritim bozukluklarının giderilmesine yönelik farmakolojik tedavi kullanımını destekleyen herhangi bir öneri bulunmamaktadır (171). Bununla birlikte; melatonin, ramelteon ve ketiapin gibi bazı ilaçların, yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda uyku kalitesini arttırmak amacıyla reçete edilebildiği; ancak etkileri konusunda net bir bulgu olmadığı görülmektedir (172).

Fotik ve fotik olmayan ipuçlarını optimize etmeye yönelik müdahaleler tedavi stratejisi olarak sirkadiyen düzenlemede önemli bir yere sahiptir. Örneğin, en temel fotik ipucu olan ışık maruziyetinin biyolojik saate göre ayarlanması, merkezi saatlerin optimize edilmesinde temel bir yaklaşım olarak öne çıkmaktadır. Gündüz saatlerinde parlak ışık maruziyeti ve gece saatlerinde minimal ya da ışığa hiç maruz kalınmaması gibi müdahaleler, merkezi ritimlerin düzenlenmesinde kilit rol oynamaktadır (173). Yapılan randomize kontrollü pilot bir çalışmada, zamanlaması doğru bir şekilde ayarlanmış ışık maruziyetinin kritik hastalarda sirkadiyen ritimleri normale döndürdüğü gösterilmiştir (174). Beslenme zamanı ve egzersiz gibi fotik olmayan ipuçlarının ise özellikle periferik saatlerin senkronizasyonunda etkili olduğu bilinmektedir. Beslenmenin bağırsak, karaciğer ve pankreas gibi periferik saatler üzerinde belirgin bir etkisi vardır (175). Beslenmeye bağlı metabolik yollar, periferik dokularda yer alan saat genleriyle etkileşerek enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. PPARα gibi hormon reseptörleri, CLOCK ve BMAL1 gen ekspresyonunu düzenlerken hücresel redoks durumu (NAD^+/NADH dengesi) bu genlerin transkripsiyonel aktivitesini ve sirkadiyen fazları etkilemektedir. Bu etkileşimler, biyolojik saatin işleyişinde beslenmenin rolünü göstermektedir (176). Besin mevcudiyeti ile sirkadiyen saat arasındaki etkileşimin bozulması, diyete bağlı olarak düzenlenen endokrin sinyallerle yakından ilişkili metabolik süreçlerin düzensizliğine yol açmaktadır. Kemirgenler üzerinde yapılan bir çalışmada, dinlenme

fazında beslenmenin iskelet kası, adipoz doku ve karaciğerdeki temel saat genlerinin ritmik ekspresyonunda bozulmaya yol açtığı gösterilmiştir (177). Merkezi saat ve periferik saatler arasındaki uyumsuzluk; insülin direnci, kardiyovasküler disfonksiyon ve bozulmuş immün yanıt ile ilişkilendirilmektedir (65, 178, 179). Bu nedenle, öğün zamanlarının biyolojik ritimle uyumlu olacak şekilde planlanması olarak tanımlanan ″krononütrisyon″ temelli yaklaşımların, optimal sirkadiyen sağlığın korunması için oldukça önemli olduğu görülmektedir (180).

3. BİREYLER ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri, Zamanı ve Örneklem Seçimi

Araştırma, Eylül 2024 – Eylül 2025 tarihleri arasında Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Birimi Yoğun Bakım Ünitesinde yürütülmüştür. Araştırmanın örneklemini, yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar oluşturmaktadır. Araştırmada, aralıklı infüzyonla enteral beslenen grup (AB) ve sürekli infüzyonla enteral beslenen grup (SB) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Çalışma için, G*Power programı aracılığıyla örneklem genişliği hesaplanmıştır. Buna göre %80 güç, %5 tip 1 hata ve 1.39 etki büyüklüğü için alınması gereken toplam örneklem genişliği her grupta 12 kişi olmak üzere 24 kişi olarak belirlenmiştir.

Araştırmaya; yoğun bakım ünitesine yeni yatış yapmış, gastrik tüp ile beslenen ve >10 gün boyunca enteral besleneceği düşünülen çalışma kriterlerine uygun hastalar dahil edilerek randomize olarak iki gruba ayrılmıştır. Randomizasyon ″tek sıra numaralı hastalar aralıklı infüzyonla enteral beslenme; çift numaralı hastalar sürekli infüzyonla enteral beslenme″ olacak şekilde planlanmıştır.

Dahil Etme Kriterleri:

- Yoğun bakım ünitesine yeni yatış yapmış olmak,
- Enteral yolla nazogastrik tüp aracılığıyla beslenecek olmak,
- >10 gün boyunca enteral beslenecek olmak,
- 18 yaşından büyük olmaktır.

Dışlama Kriterleri:

- Hamile olmak,
- Gastrointestinal bir hastalık veya gastrointestinal ameliyat geçirmiş olmak,
- Yedi gün içerisinde oral yolla beslenebilecek olmak veya enteral beslenme süresinin <7 gün olması,
- Enteral beslenmeyi tolere edememek veya enteral beslenme yoluyla hedeflenen doza ulaşamamak,
- Enteral beslenme tüpünün nazogastrik tüp olmaması,

- Parenteral yolla besleniyor olmak,
- Çalışma devam ederken exitus olmak,
- Multipl travma, beyin hasarı ve ağır sepsis durumu varlığı,
- Morbid obez olmaktır (BKİ ≥40 kg/m^2).

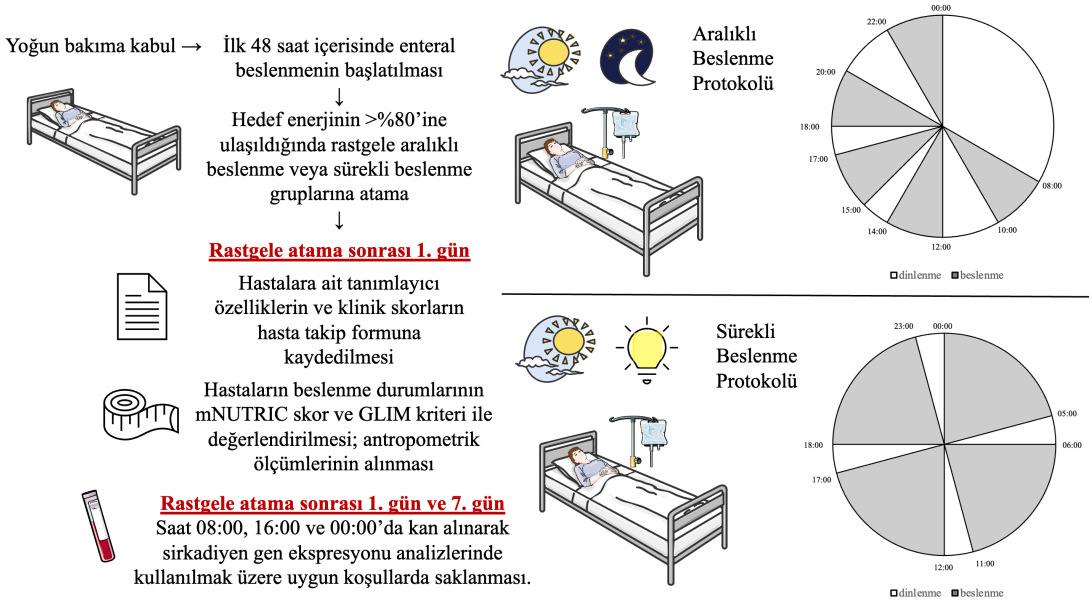
Araştırmanın yapılabilmesi için Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan E-23-1417 numaralı karar ile etik onay alınmıştır. Alınan kan örneklerinin retrospektif olarak incelenebilmesi için de Atılım Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulundan 604-01.02-326 sayılı etik onay alınmıştır. Etik Kurul Onay Belgeleri EK-1'de sunulmuştur.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi, Bilimsel Araştırmalar Projeler Birimi tarafından (Proje ID: 21986) desteklenmiştir (EK-2).

3.2. Araştırmanın Genel Planı

Çalışmanın başında katılımcılardan; bilinci kapalı olan katılımcılar için yasal varislerinden Gönüllü Onam Formu alınmıştır (EK-3). Hastaların enerji gereksinimi vücut ağırlığı başına 25 kkal olacak şekilde; protein gereksinimi ise metabolik stres durumuna göre 1-1,2 g/kg/gün olacak şekilde araştırmacı tarafından hesaplanmıştır (153). Ardından ağırlıkça %6 protein ve 1,2 kkal/mL enerji içeren bir enteral beslenme solüsyonu ile hastaların beslenmesi sağlanmıştır. Tüm hastalar yoğun bakım ünitesine kabulden sonraki 48 saat içerisinde sürekli infüzyon yoluyla enteral beslenmeye başlamıştır. Beslenme 20 mL/saat ile başlatılmış ve sekiz saatte bir 10-20 mL artışlarla hedeflenen enerjinin>%80'ine ulaşılmasının ardından hastalar randomize bir şekilde AB ve SB gruplarına atanmışlardır. Aralıklı beslenme grubunda alınması gereken total enteral beslenme dozu, gün içerisinde sirkadiyen ritme uygun bir şekilde eşit aralıklarla 4-6 kez 240-720 mL hacimde, 20-60 dakikada hastalara verilmiş ve gece beslenme durdurulmuştur. Ek olarak bu gruptaki hastaların bulundukları odalarda gece ışıklar kapatılmış ve optimal aydınlık/karanlık döngüsü sağlanmaya çalışılmıştır. Aralıklı beslenme grubunun nütrisyon planı; 08:00-10:00, 12:00-14:00, 15:00-17:00, 18:00-20:00, 22:00-00:00 saatleri arası beslenme; beslenmenin yapılmadığı periyotlarda beslenmeye ara verme şeklindedir. 00:00-08:00 arası beslenme tamamen durdurularak gece açlığı sağlanmaya çalışılmıştır. Sürekli beslenme grubuna ise günde

20 saat beslenme 4 saat dinlenme şeklinde standart prosedür uygulanmış ve gece ışıklar açık bırakılmıştır. Sürekli beslenme grubunda öğün planı; 00:00-05:00, 06:00-11:00, 12:00-17:00, 18:00-23:00 saatlerinde beş saat boyunca infüzyon pompası aracılığıyla beslenme ve beslenmenin yapılmadığı periyotlarda beslenmeye bir saat ara verme şeklindedir. Bu grupta gece beslenme devam etmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1. Araştırmanın genel planı. Şekil kısmen, Servier tarafından sağlanan ve Creative Commons Attribution 4.0 uluslararası lisansı altında lisanslanan Servier Medical Art kullanılarak oluşturulmuştur. GLIM: Malnütrisyon Konusunda Küresel Liderlik Girişimi, mNUTRIC: Modifiye-Kritik Hastada Nütrisyon Riski skoru.

Hastaların dosyalarından alınan cinsiyet, yaş, medikal öykü, ilaç kullanımı, sahip oldukları hastalıklar vb. bilgiler ile rutinde bakılan biyokimyasal parametrelerin çalışmanın başında ve sonunda ölçülen değerleri ayrı bir forma kaydedilmiştir (EK-4). Rutinde bakılan biyokimyasal parametreler ve referans değerleri Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. Hastanede rutinde bakılan biyokimyasal parametreler ve referans değerleri

Biyokimyasal parametreler	Referans değeri
Açlık kan glukozu (mg/dL)	75-99
Kan üre azotu (BUN) (mg/dL)	18-55
Kreatinin (mg/dL)	<1,2
Ürik asit (mg/dL)	3,5-7,2
Total protein (g/L)	66-83
Albümin (g/L)	35-52
Alanin Aminotransferaz (ALT) (U/L)	0-37
Aspartat Aminotransferaz (AST) (U/L)	0-41
Laktat dehidrogenaz (LDH) (U/L)	0-232
Kreatin Kinaz (CK) (U/L)	0-190
Total Biluribin (mg/dL)	<1,2
Direkt Biluribin (mg/dL)	0-0,3
Magnezyum (mmol/L)	0,66-1,07
Kalsiyum (mg/dL)	8,8-10,6
Fosfor (mg/dL)	2,6-4,5
Sodyum (mmol(L)	136-145
Potasyum (mmol/L)	3,5-5
C-Reaktif Protein (CRP) (mg/L)	<5
Lökosit (WBC) (10^9/L)	4-10,5
Hematokrit (HCT) (%)	42-52
Lenfosit (LYM) (10^9/L)	0,85-3
Hemoglobin (HGB-Hb) (g/dL)	13,5-18
Platelet (Trombosit) (PLT) (10^9/L)	150-450

dL: Desilitre, g: Gram, L: Litre, mg: Miligram, mmol: Milimol, U: Ünite.

3.2.1. Hastaların Klinik Durumunun Değerlendirilmesi

Yoğun bakım ünitelerinde yaygın olarak kullanılan skorlama sistemleri; hastalık ciddiyetini değerlendirerek mortaliteyi tahmin eden prognostik skorlama sistemleri ve morbiditeyi değerlendiren organ yetmezliği skorlama sistemleridir. Prognostik skorlama sistemlerinden, Akut Fizyoloji ve Kronik Sağlık Değerlendirmesi (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation: APACHE-II) skoru, çalışmanın

başında hekimler tarafından hesaplanmış ve hesaplanan değer hasta takip formuna kaydedilmiştir (EK-4). APACHE II skoru hesaplanırken değerlendirilen fizyolojik degişkenler arasında vücut ısısı, ortalama arter basıncı, kalp hızı, solunum hızı, oksijenasyon, arteriyel PH, venöz HCO^{-}_{3}, sodyum, potasyum, serum kreatin, hematokrit, lökosit ve Glasgow Koma Skoru (Glasgow Coma Score: GCS) yer almaktadır. APACHE II skoru 0-71 arası bir değer alabilir ve sıfıra yakın değerler daha hafif bir klinik tabloyu; >28 değerlerinden itibaren yüksek mortalite riskini gösterir (181). Morbidite beklentisinin hesaplandığı organ yetmezliği skorlama sistemlerinden olan Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru (Sequential Organ Failure Assessment Score: SOFA) çalışmanın başında hekimler tarafından hesaplanmış ve hesaplanan değerler hasta takip formuna kaydedilmiştir (EK-4). SOFA skoru hesaplanırken solunum, adrenaljik ilaç infüzyonun da değerlendirildiği kardiyovasküler, bilirubin düzeyinin skorlandığı karaciğer, plateletlerin değerlendirildiği koagülasyon, GCS, kreatin ve idrar çıktısının değerlendirildiği böbrek olmak üzere toplam altı organ sistemi 1 ile 4 arasında puanlanarak, günlük olarak en kötü değer kaydedilmektedir. Toplam puan 6 ile 24 arasında değişmekte olup puanın yükselmesi artan morbidite riskine işaret etmektedir (182).

3.2.2. Hastaların Beslenme Durumunun Değerlendirilmesi

Hastaların beslenme durumunun değerlendirilmesinde ulna uzunluğu, üst orta kol çevresi, baldır çevresi gibi antropometrik ölçümler ile tahmini vücut ağırlığı, boy uzunluğu, mNUTRIC skoru ve GLIM kriteri kullanılarak araştırmacı tarafından hasta takip formuna kaydedilmiştir (EK-4).

Ulna Uzunluğu Ölçümü

Ulna uzunluğu (cm) ölçülürken; hastanın kolu rahat bir pozisyonda, avuç içi gövdeye bakacak şekilde yerleştirilmiş; dirsekteki olekranon çıkıntısı ile el bileğinde ulna kemiği çıkıntısı arasındaki mesafe mezura yardımıyla ölçülmüştür. Ölçüm değeri cm olarak kaydedilmiştir.

Boy Uzunluğu Ölçümü

Yoğun bakım ünitesindeki limitasyonlardan ötürü, hastaların boy uzunluğu ölçümü yapılamamıştır. Ulna uzunluğu (cm) ile Formül 3.1. kullanılarak tahmini boy uzunluğu hesaplanmıştır (183).

Boy uzunluğu (cm) = 153,492 – (7,97 x cinsiyet [erkek=1, kadın=2]) + (0,974 x ulna uzunluğu [cm]) (3.1.)

Üst Orta Kol Çevresi Ölçümü

Üst orta kol çevresi (ÜOKÇ) ölçümü yapılırken; hasta yatar pozisyondayken kol gövdenin yanına rahatça yerleştirilmiş, akromion ve olekranon çıkıntıları bulunarak aradaki mesafe ölçülmüş ve orta nokta belirlenmiştir. Mezura orta noktadan, kola dik olacak şekilde kolun etrafında dolaştırılarak ölçüm alınmıştır.

Baldır Çevresi Ölçümü

Baldır çevresi (BÇ) ölçümü yapılırken hastanın bacağı hafif bükülü yerleştirilerek baldırın en geniş yeri belirlenmiş ve mezura yere paralel olacak şekilde baldır etrafına sarılarak ölçüm alınmıştır.

Vücut Ağırlığı Ölçümü

Yoğun bakım ünitesindeki limitasyonlardan ötürü, vücut ağırlığı ölçülememiştir. Üst orta kol çevresi ve baldır çevresi ölçümleri yardımıyla aşağıdaki Chumlea I formülü ile tahmini vücut ağırlığı hesaplanmıştır (184).

Erkek: (ÜOKÇ x 2,31) + (BÇ x 1,5) – 50,10
Kadın: (ÜOKÇ x 1,63) + (BÇ x 1,43) – 37,46 (3.2.)

Kritik Hastada Nutrisyon Riski Skoru

Kritik Hastada Nutrisyon Riski (NUTRIC) skoru, malnütrisyonlu hastaları belirlemek için birkaç başlığa dayalı, kolay ve basit uygulanan bir puanlama sistemidir (151). Bu skorlama sistemi, kritik hastalığı olan hastaların advers reaksiyonlar geliştirme riskini ölçmek için tasarlanmış ve özellikle yoğun bakım hastaları için doğrulanmıştır (185). Bu çalışmada modifiye NUTRIC skor hesaplanmıştır. Modifiye NUTRIC skorlama sistemi Tablo 3.2'de gösterilmiş olup, 0-10 arası toplam skor puanı 5 ve üzeri olan hastalar malnütrisyon riski yüksek olarak tanımlanmıştır (151).

Tablo 3.2. Modifiye NUTRIC skorlama sistemi (151).

Değişken	Aralık	Puan
Yaş	<50	0
	50-75	1
	>75	2
APACHE-II	<15	0
	15-20	1
	20-28	2
	>28	3
SOFA	<6	0
	6-10	1
	>10	2
Ek hastalık sayısı	0	0
	>1	1
Yoğun bakıma gelmeden önce hastanede geçirdiği gün sayısı	0	0
	>1	1

APACHE II: Akut Fizyoloji ve Sağlık Değerlendirmesi II; NUTRIC: Kritik hastada nütrisyon riski skoru, SOFA: Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirme Skoru.

GLIM Kriteri

Malnütrisyon varlığı ve şiddetinin değerlendirilmesi amacıyla GLIM Kriteri değerlendirmesi yapılmıştır. GLIM kriterine göre malnütrisyon, iki basamaklı bir yaklaşımla belirlenmektedir. Birinci basamakta valide edilmiş bir malnütrisyon risk tarama aracı yardımıyla riskli hastalar saptanmaktadır. Bu çalışmada MUST, malnütrisyon risk tarama aracı olarak kullanılmıştır. İkinci basamakta ise; hastaların ağırlık kaybı, tahmini vücut ağırlığının (kg) boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünmesi ile hesaplanan BKİ değerinin düşüklüğü (<70 yaş için <20 kg/m^2 veya >70 yaş için <22 kg/m^2), azalmış kas kütlesi, azalmış besin alımı/sindirim ile hastalığın/inflamasyonun şiddeti değerlendirilmiştir. Ağırlık kaybının yüzdesi, düşük BKİ ve azalmış kas kütlesi fenotipik kriterler; azalmış besin alımı/sindirim ve hastalığın/inflamasyonun şiddeti etiyolojik kriterler olarak kabul edilmektedir. Malnütrisyon tanısı en az bir fenotipik ve bir etiyolojik kriter varlığı ile konulmaktadır. Tablo 3.3'te fenotipik ve etiyolojik kriterlerin değerlendirilmesi gösterilmektedir (149). Bu çalışmada fenotipik kriterlerden azalmış kas kütlesinin belirlenmesinde baldır çevresi ölçümü kullanılmıştır ve <31 cm eşik değer olarak belirlenmiştir (186).

Tablo 3.3. GLIM'e göre malnütrisyon tanısı için fenotipik ve etiyolojik kriterler (149).

Fenotipik kriterler			Etiyolojik kriterler	
Ağırlık kaybı %	**Düşük BKİ (kg/m^2)**	**Azalmış kas kütlesi**	**Azalmış besin alımı/sindirim**	**İnflamasyon**
Son 6 ayda>%5 ağırlık kaybı veya >6 ayda>%10 ağılık kaybı	<70 yaş için <20 kg/m^2 veya >70 yaş için <22 kg/m^2	Valide edilmiş vücut kompozisyon analizlerine göre azalmış kas kütlesi	>1 hafta boyunca enerji gereksiniminin ≤ %50 alıyor olmak veya Besin emilimini etkileyecek gastrointestinal komplikasyon varlığı	Akut hastalık/yara veya Kronik hastalıkla ilişkili inflamasyon

BKİ: Beden kütle indeksi, GLIM: Malnütrisyon Konusunda Küresel Liderlik Girişimi, kg: Kilogram, m: Metre.

3.2.3. Sirkadiyen Ritim Gen Analizleri

Sirkadiyen ritmin değerlendirilmesi amacıyla, hastalar randomize gruplara ayrıldıktan sonraki birinci gün ve yedinci gün, saat 08:00, 16:00 ve 00:00'da EDTA'lı mor kapaklı tüplere alınan kan örneklerinden BMAL1, CRY1 ve PER2 genlerinin ekspresyon düzeyleri Real Time PCR cihazı (CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System, BIO-RAD, ABD) kullanılarak araştırmacı tarafından analiz edilmiştir (187).

Total RNA İzolasyonu

Kan örneklerinden total RNA izolasyonu, üretici firmanın önerileri doğrultusunda DiaRex® Total RNA Ekstraksiyon kiti (Kat No: TR-0877, Diagen, Türkiye) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İzolasyon işlemi sırasında kan örneklerinden eritrosit lizisi, etanol ile RNA'nın çöktürülmesi, RNA'nın yıkama solüsyonu ile yıkanması, RNA'nın elüsyonu ve kalitesinin ölçülmesini içeren basamaklar sırayla uygulanmıştır.

- 1,5 ml homojenizasyon tüp içerisine 100-200 µl kan örneği eklenmiş, üzerine 10 mg cam boncuk (0.1 mm) ve 15 mg zirkonyum boncuk (1 mm) konulduktan sonra LBD solüsyonu-Betamercaproethanol karışımından uygun miktarda eklenmiştir.

Cihaz, 4000 rpm 30 sn x 2 tekrar olacak şekilde çalıştırılmıştır. Homojenizasyon sonunda içerik oda sıcaklığında 3-5 dakika kadar inkübe edilmiştir.

- İnkübasyon sonunda içerik maksimum hızdayken 15 saniye spin atılmış ve pellete temas etmeden tüm içerik yeni tüpe aktarılmıştır. Ardından üzerine LBD solüsyon miktarı kadar mutlak etanol eklenip ve pipetle karıştırılmıştır.
- Örnek RNA, kolonun ortasına dikkatlice yüklenmiş, bir dakika boyunca 8000 x g (10,000 rpm) olacak şekilde santrifüj edilmiştir. Ardından kolon yeni 2 mililitrelik bir tüpe alınmış, 500 µl Yıkama Solüsyonu eklenerek bir dakika boyunca 8000 x g (10,000 rpm) de santrifüj edilmiştir.
- Kolon üzerinde kalabilecek tuz ve etanol kalıntılarının tamamen uzaklaştırılması için yıkama basamakları tekrarlı olarak gerçekleştirilmiş, en son kolon yeni 2 mililitrelik tüpe alınarak bir dakika boyunca maksimum hızda (20,000 xg, 14,000 rpm) santrifüj edilmiştir.
- Bağlanmış RNA'nın elüsyonu amacıyla RNA kolonu eppendorf tüpe aktarılmış, 30-50 µl RNase free-H_2O kolonun ortasına gelecek şekilde eklenmiş, bir dakika boyunca >8000 x g (10,000 rpm) olacak şekilde santrifüj edilmiştir.
- Elde edilen RNA örnekleri ileri analizler yapılana kadar -20°C'de muhafaza edilmiştir. RNA konsantrasyonu ve saflığı spektrofotometre cihazında (Nanodrop 2000c Spektrofotometre, Thermo Scientific, ABD) değerlendirilmiş ve analizlerde uygun kalite kriterlerini sağlayan örnekler kullanılmıştır (188).

Komplementer DNA (cDNA) Sentezi

İzole edilen RNA örneklerinden komplementer DNA (cDNA) sentezi, SOLIScript® RT cDNA Sentez Kiti (Katalog No: 06-35-0000S, Solis Biodyne) kullanılarak protokole uygun bir şekilde buzun üzerinde, filtreli pipet uçları ile 1,5 ve 2 mL'lik RNaz free tüpler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Eksi 20 °C'de saklanan cDNA kiti (Solis Biodyne) oda sıcaklığına gelene kadar beklenmiştir. Ardından; cDNA sentez reaksiyon karışımı için; 100 µM konsantrasyona sahip sap-döngü primerinden 1 µL, 20 µM konsantrasyona sahip dNTP mix karışımından 0,5 µL, 10X RT reaksiyon tampon çözeltisinden 2 µL, 200 U/µL konsantrasyonda bulunan RT enziminden 1 µL, (220 U/µL) 3 konsantrasyonda RNase inhibitöründen 0,1 µL; RNA örneğinden 7 µL ve son hacim 10 µL olacak şekilde ddH_2O eklenmiştir. Sonrasında

RNA örnekleri kitin protokolüne uygun olarak Tablo 3.4.'te belirtilen koşullarda cDNA'ya çevrilmiştir. Elde edilen cDNA örnekleri analizler yapılana kadar -20 °C'de saklanmıştır (189).

Tablo 3.4. Revers transkripsiyon protokolü.

İşlem	Sıcaklık (°C)	Süre
Revers transkripsiyon	50	5 dakika
Enzim inaktivasyonu	85	5 dakika

Gen ifadesinin nicel analizi için gerçek zamanlı PCR tekniği kullanılmıştır. Bu yöntem ile her PCR döngüsü sonunda kullanılan SYBR Green floresan boya ile ürün sinyalleri kaydedilmekte ve eş zamanlı olarak amplifikasyon eğrisi elde edilmektedir. Öncelikle sekansı bilinen hedef mRNA'ya özgü ileri (forward) primerler ve geri (reverse) primerler tasarlanmıştır. Tasarlanan primerlerin özgüllüğü, Primer-BLAST aracı kullanılarak doğrulanmıştır. HPLC ile saflaştırılmış ve 50 nmol konsantrasyonda liyofilize halde üretilen primerler, stok konsantrasyonu 100 µM olacak şekilde distile su (dH_2O) ile çözülerek sulandırılmıştır. Hedef genlere ve referans gene özgü primerler literatür bilgileri doğrultusunda tasarlanmıştır. Referans gen olarak hipoksantin fosforiboziltransferaz 1 (HPRT1) geni kullanılmıştır. Kullanılan primer dizileri Tablo 3.5'te sunulmuştur (190).

Tablo 3.5. Çalışmada kullanılan genlere ait primer dizileri (190).

Gen adı	İleri primer (forward)	Geri primer (reverse)
HPRT1	GGATATAAGCCAGACTTTGTTGG	CAAACATGATTCAAATCCCTGA
BMAL1	TTCTCCAGGAGGCAAGAAGA	TGCTGCCTCATCATTACTGG
CRY1	CAGGCTTTTCAAGGAATGGA	ACCATTGAGTTCTATGATCTTG TCT
PER2	GTGTCAGTGTCCGGAAAAGC	GGGGCTTCATAACCAGAGTG

BMAL1: Beyin ve kas ARNT-benzeri protein 1, CRY1: Kriptokrom sirkadiyen düzenleyici 1, HPRT1: Hipoksantin Fosforiboziltransferaz 1, PER2: Periyot sirkadiyen düzenleyici 2.

Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real Time PCR)

BMAL1, CRY1 ve PER2 genlerinin rölatif ekspresyon düzeylerinin belirlenmesi amacıyla gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi kullanılmıştır. Analizler SYBR Green floresan boyası içeren master mix (Life Technologies, Grand Island, New York) ile gerçekleştirilmiştir. PCR reaksiyon

karışımı, SYBR Green master mix, forward ve reverse primerler, cDNA örneği ve nükleazsız sudan oluşacak şekilde hazırlanmıştır. Öncelikle, sekansı bilinen hedef mesajcı RNA'lar (mRNA) için tasarlanmış primerlerin çalıştığı optimal sıcaklığın belirlenebilmesi amacıyla, Tablo 3.6'da verilen bileşenler birleşerek vortekslenmiş (MyFuge™ 12 Mini Centrifuge, Benchmark Scientific, ABD) ve homojen hale getirilmiştir. Ardından 1,5 ml'lik tüplerde uygun konsantrasyonda hazırlanan primerler ile örnek başına 5 µL olacak şekilde oligo mix ve örnek başına 10 µL olacak şekilde master mix hazırlanır. Elde edilen bu karışım, eşit hacimlerde (15 µL) PCR tüplerine dağıtılmıştır. Her tüpe 5 µL örnek eklendikten sonra gradyan PCR işlemi gerçekleştirilmiştir (Bio-Rad Real-Time PCR Detection System) (191).

Tablo 3.6. Gerçek zamanlı PCR bileşenleri.

Bileşen	**Miktar (µL)**	**Final Konsantrasyon**
Sensifast SYBR Master Mix (2x)	10	1x
Forward Primer (100 µM)	2,7	0,3 µM
Reverse Primer (100 µM)	2,7	0,3 µM
Örnek (DNA)	5	
Nükleazsız Su	Tamamlayıcı	Toplam 20 µL

DNA: Deoksiribonükleik asit, PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu, µL: Mikrolitre, µM: Mikrometre.

Primer sıcaklıkların optimizasyonunun tamamlanmasının ardından, gradyan PCR aşamasında uygulanan adımlar tekrar edilmiştir. Tablo 3.6'da verilen bileşenler birleşerek vortekslenmiş (MyFuge™ 12 Mini Centrifuge, Benchmark Scientific, ABD) ve homojen hale getirilmiştir. Ardından 1,5 ml'lik tüplerde uygun konsantrasyonda hazırlanan primerler ile örnek başına 5 µL olacak şekilde oligo mix ve örnek başına 10 µL olacak şekilde master mix hazırlanmıştır. Elde edilen bu karışım, eşit hacimlerde (15 µL) PCR tüplerine dağıtılmıştır. Her tüpe 5 µL örnek eklendikten sonra, Tablo 3.7'de yer alan protokol kullanılarak gerçek zamanlı PCR analizi gerçekleştirilmiştir. Spesifik gen amplifikasyonlarını doğrulamak için erime eğrisi analizi gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.7. Gerçek zamanlı PCR protokolü.

İşlem	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü
Polimeraz aktivasyonu	95	3 dakika	1
Denatürasyon	95	10 saniye	1
Bağlanma (annealing) ve Uzama (extension)	57	30 saniye	40
Erime eğrisi (melting curve) analizi	95	10 saniye	
	70	0,05 saniye	
	95	5 saniye	

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu.

Gen Ekspresyonu Düzeylerinin Hesaplanması

Gen ekspresyon düzeyleri, hedef genler ve referans (housekeeping) genler için gerçek zamanlı PCR ile elde edilen Ct (cycle threshold) değeri üzerinden değerlendirilmiştir. Ct değeri, floresan sinyalinin belirlenen eşik değerini geçtiği döngü sayısını ifade etmektedir ve gen miktarları ile ters orantılıdır. Her bir örnek için, hedef genin Ct değeri, referans (housekeeping) genin Ct değerine göre normalize edilmiş ve Formül 3.3. ile ΔCt (Delta Ct) değeri hesaplanmıştır (192).

$$\Delta Ct = Ct\ (\text{hedef gen}) - Ct\ (\text{referans gen}) \quad (3.3.)$$

Bu adım, gen ekspresyonunu hücrede sabit düzeyde eksprese edilen referans gene göre normalize etmiştir. Normalizasyon sonrası, gruplar arası karşılaştırma yapılabilmesi adına kontrol grubuna ait ΔCt değeri referans alınarak her bir örnek için ΔΔCt değeri hesaplanmıştır:

$$\Delta\Delta CT = \Delta Ct\ (\text{hedef gen}) - \Delta Ct\ (\text{referans gen}) \quad (3.4.)$$

Son aşamada, gen ekspresyonundaki göreceli değişim 2^(-ΔΔCt) (Livak yöntemi) kullanılarak hesaplanmış ve sonuçlar fold change olarak ifade edilmiştir. Fold change değerinin birin üzerinde olması gen ekspresyonunda artışı, birin altında olması ise gen ekspresyonundaki azalmayı göstermektedir.

Saat Genlerinin Ritminin Değerlendirilmesi

BMAL1, CRY1 ve PER2 genleri için belirlenen zaman noktalarında ölçülen ekspresyon değerleri ($\log_2$ (fold change)) sirkadiyen ritim analizlerine dahil edilmiştir. Zaman değişkeni, saat cinsinden tanımlanmış ve 24 saatlik döngüye göre modellenmiştir. Her gen için belirlenen zaman noktalarına göre ölçülen değerler Fourier modeli kullanılarak modellenmiştir. Fourier serileri, periyodik fonksiyonları sinüs ve kosinüs gibi salınım fonksiyonlarının toplamına ayrıştıran matematiksel bir yaklaşımdır (193). Bir fonksiyonun Fourier serisi genel olarak aşağıdaki Formül 3.5 ile hesaplanmaktadır (193):

$$f(x) = a_0 + \sum_{n=1}^{\infty} \left(a_n \cos \frac{n\pi x}{L} + b_n \sin \frac{n\pi x}{L} \right) \quad (3.5.)$$

Bu seri, periyodik fonksiyonların yaklaşık olarak modellenmesinde kullanışlıdır. Bu çalışmada üç saat geninin periyodikliğinin değerlendirilmesi amaçlanmış, ancak modele uygun olacak zaman noktalarının üç saat ile sınırlı olması nedeniyle ritmik davranışın belirlenebilmesi için Fourier serisinin tek harmonik içeren hali kullanılmıştır. Bu yaklaşımda genel Fourier serisindeki sonsuz toplam, önceki formülde yalnızca tek bir terimle (n=1) sınırlandırılmıştır. Modelin elde edilmesinin ardından her gen için sirkadiyen eğri (24 saatlik sinüzoidal profil) elde edilmiştir.

Fourier (1) modeli ile elde edilen katsayılar, cosinor yaklaşımı kullanılarak biyolojik olarak anlamlı ritim parametrelerine dönüştürülmüş, her gen için ortalama düzeyi temsil eden mesor, ritmin salınım büyüklüğünü gösteren amplitüd ve ritmin tepe noktasını ifade eden akrofaz değerleri hesaplanmıştır. Mesor değeri, modelin sabit teriminden elde edilirken amplitüd ve akrofaz değerleri sinüs ve kosinüs bileşenlerine ait katsayılar kullanılarak hesaplanmıştır. Elde edilen cosinor modeli aracılığıyla her gen için sirkadiyen ritme ait parametreler nicel olarak belirlenmiştir.

3.3. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Araştırma sonucu elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 23,0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23,0) paket programı ile değerlendirilmiş; nitel değişkenler sayı (S) ve yüzde (%) olarak; nicel değişkenler ise ortalama ($\bar{x}$) ± standart

sapma (SS) olarak ifade edilmiştir. Grupların cinsiyet, komorbiditeler, kullanılan ilaçlar, mekanik ventilasyon desteği alma durumu, yedi günlük mortalite yüzdesi gibi kategorik değişkenlerin değerlendirilmesi amacıyla ki kare testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesinde, beklenen hücre frekansının 5'in altında olması durumunda Fisher's Exact Test kullanılmıştır. Aralıklı ve sürekli beslenme gruplarının yaş, SOFA ve APACHE II skoru, antropometrik ölçümler, enerji ve protein alım ortalamaları, biyokimyasal parametreler, yoğun bakımda kalış süresi gibi sürekli nicel değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılması amacıyla bağımsız örneklem t testi (Independent Samples t-Test) kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen sürekli nicel değişkenler için ise Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Aynı gruptaki bireylerden randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün elde edilen nicel verilerin ortalamalarının karşılaştırılması amacıyla Paired Samples t-Test kullanılmıştır. Aynı bireylerden alınan ölçümlerin karşılaştırılmasında farkların normal dağılım göstermediği durumlarda ise Wilcoxon Signed Rank Test kullanılmıştır.

Sirkadiyen ritmin değerlendirilmesi amacıyla yapılan analizlere bakıldığında, grupların rölatif gen ekspresyonu seviyesi ortalamaları normal dağılım göstermiş ve Paired Samples t-Test analizi ile değerlendirilmiştir. Sirkadiyen ritim parametreleri olan mesor, amplitüd ve akrofaz değerleri R yazılımı (version 4.5.1) kullanılarak hesaplanmış; Cosinor analizi ve ilgili ritim modellerine ait eğriler ile grafikler aynı yazılım ortamında oluşturulmuştur. İstatistiksel anlamlılık düzeyi %95 güven aralığında ve p değeri<0,05 olarak belirlenmiştir. Parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi için, verilerin normal dağılım gösterme durumuna göre Pearson ve Spearman korelasyon testleri yapılmıştır (194) .

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özelliklerine İlişkin Bulgular

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Ünitesine yeni yatış yapmış 24 hasta, yoğun bakıma yatışın ardından 48 saat içerisinde enteral beslenmeye başlanmış; hedeflenen dozun>%80'ine ulaşılmasının ardından her grupta 12 birey olacak şekilde rastgele aralıklı beslenme grubuna ve sürekli beslenme grubuna alınmıştır. Grupların cinsiyet, yaş, komorbidite, kullanılan ilaçlar, yoğun bakıma yatış endikasyonu ve mekanik ventilasyon desteği alma durumu Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Aralıklı beslenme grubunun %50,0'ı kadın hastalardan %50,0'ı erkek hastalardan oluşmaktadır ve yaş ortalaması 75,6±11,22 yıl olarak belirlenmiştir. Sürekli beslenme grubunun %33,3'ü kadın hastalardan ve %66,7'si erkek hastalardan oluşmaktadır ve yaş ortalaması 76,0±9,98 yıl olarak belirlenmiştir. Gruplar yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı bakımından benzerdir ($p>0,05$). Aralıklı beslenme grubundaki hastaların %50'sinde diyabet, %91,7'sinde hipertansiyon ve %33,3'ünde kardiyovasküler hastalık bulunmaktadır. Sürekli beslenme grubunda %58,3 oranında diyabet, %66,7 oranında hipertansiyon ve %33,3 oranında kanser hastası bulunmaktadır. Kullanılan ilaçlara bakıldığında AB grubunda en çok kullanılan ilaçlar %58,3'lük bir oranla antihipertansif ilaçlar olarak belirlenirken SB grubunda en çok kullanılan ilaçlar antikoagülan ilaçlar olarak belirlenmiştir. Gruplar kullanılan ilaçlar ve komorbiditelere göre karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p>0,05$).

İskemik serebrovasküler olay, intrakranial kanama, status epileptikus ve bilinç bulanıklığı gibi nörolojik kaynaklı endikasyonlar AB grubunda %50 oranında iken SB grubunda %25,0 oranındadır. Miyokard enfarktüs ve kardiyak arrest gibi kardiyak kaynaklı endikasyonlar AB grubunda %16,7; SB grubunda %25,0'dır. Solunum yetmezliği, plevral efüzyon ve hipoksi gibi solunum sistemi ile ilişkili endikasyonlar da AB grubunda %16,7; SB grubunda %25,0 oranında görülmüştür. Yoğun bakıma yatış endikasyonu AB ve SB grubunda benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Mekanik ventilasyon desteği alan hasta oranı AB grubunda %50,0 iken SB grubunda %41,7

olup gruplar arasında mekanik ventilasyon desteği alma oranı anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0,05).

Tablo 4.1. Gruplara göre tanımlayıcı özelliklerin dağılımı.

Değişkenler	**Aralıklı Beslenme Grubu (n=12)**		**Sürekli Beslenme Grubu (n=12)**		**Toplam**	**p**
	n	**%**	**n**	**%**	**n**	
Cinsiyet						
Kadın	6	50,0	4	33,3	10	0,408[a]
Erkek	6	50,0	8	66,7	14	
Yaş (yıl)						
X±SS	75,6±11,22		76,0±9,98		75,6±10,39	0,849[b]
Komorbiditeler[ω]						
Diyabet	6	50	7	58,3	13	0,682[a]
Hipertansiyon	11	91,7	8	66,7	19	0.317[c]
Kardiyovasküler hastalıklar	4	33,3	2	16,7	6	0,640[c]
Kanser	2	16,7	4	33,3	6	0,640[c]
Nörodejeneratif hastalıklar	3	25,0	2	16,7	5	1,000[c]
Solunum sistemi hastalıkları	2	16,7	4	33,3	6	0,640[c]
Nörolojik hastalıklar	2	16,7	2	16,7	4	1,000[c]
Diğer[ϕ]	4	33,3	3	25,0	7	1,000[c]
Kullanılan İlaçlar[ω]						
Antihipertansif	7	58,3	3	25,0	10	0,098[a]
Oral antidiyabetik	3	25,0	3	25,0	6	1,000[c]
Antikoagülan	3	25,0	6	50,0	9	0,400[c]
Diüretik	3	25,0	2	16,7	5	1,000[c]
Antitrombotik	4	33,3	0	0,0	4	0,093[c]
Antiepileptik	1	8,3	3	25,0	4	0,590[c]
Diğer[γ]	6	50,0	8	66,7	14	0,408[a]
Yoğun Bakıma Yatış Endikasyonu						
Kardiyak nedenler	2	16,7	3	25,0	5	1,000[c]
Solunumsal nedenler	2	16,7	3	25,0	5	1,000[c]
Nörolojik nedenler	6	50,0	3	25,0	9	0,400[c]
Hipovolemik hipernatremi	1	8,3	0	0,0	1	1,000[c]
Genel durum bozukluğu	2	16,7	2	16,7	4	1,000[c]
Mekanik Ventilasyon Desteği						
Alıyor	6	50,0	5	41,7	11	0,682[a]
Almıyor	6	50,0	7	58,3	13	

**p<0,05 düzeyinde anlamlı, a: Ki kare testi b: Independent Samples t-Test c: Fisher's Exact Test. Diğer[ϕ]: Depresyon, katarakt, kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidi, intertrokanterik femur kırığı. Diğer[γ]: Antidepresan, statin, analjezik, kortikosteroid, fosfat bağlayıcı, inhaler, antipsikotik ilaçlar. [ω]Birden fazla seçenek işaretlenmiştir.*

Beslenme gruplarının çalışmanın başında hesaplanan klinik skorlarının karşılaştırması Tablo 4.2'de verilmiştir. Aralıklı beslenme grubunun SOFA skoru 6,9±3,55 olarak; SB grubunun SOFA skoru 5,9±3,67 olarak hesaplanmıştır. Grupların SOFA skoru ortalamaları anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0,05). Aralıklı beslenme grubunun APACHE II skoru 18,4±6,89 olarak; SB grubunun APACHE II skoru 16,1±5,74 olarak hesaplanmıştır. Grupların APACHE II skoru ortalamaları anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0,05).

Tablo 4.2. Grupların klinik skorlarının karşılaştırılması.

Değişkenler	**Aralıklı Beslenme Grubu (n=12)**		**Sürekli Beslenme Grubu (n=12)**		**p**
	$\bar{x}$**±SS**	**Alt-Üst**	$\bar{x}$**±SS**	**Alt-Üst**	
SOFA	6,9±3,55	1-13	5,9±3,67	1-13	0,505
APACHE II	18,4±6,89	10-32	16,1±5,74	9-25	0,377

**p<0,05 düzeyinde anlamlı, Independent Samples t-Test. APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score.*

4.2. Hastaların Beslenme Durumlarına İlişkin Bulgular

Çalışmanın başında hastaların beslenme durumu mNUTRIC skor ve GLIM kriteri aracılığıyla değerlendirilmiştir. Grupların mNUTRIC skor ve GLIM kriterine göre malnütrisyon varlığı/şiddeti değerlendirmesine ait veriler Tablo 4.3'te sunulmuştur. mNUTRIC skor değerlendirmesine göre, AB grubunun %66,7'si ve SB grubunun %50'sinin yüksek malnütrisyon riski altında olduğu belirlenmiştir. GLIM kriterine göre değerlendirildiğinde, AB grubunun %50'sinin orta şiddetli malnütrisyon ve %16,7'sinin şiddetli malnütrisyon riski altında olduğu tespit edilmiştir. Sürekli beslenme grubunun ise %41,7'sinde orta şiddetli malnütrisyon varlığı belirlenmiştir. Bahsedilen iki skorlama sistemine göre grupların malnütrisyon varlığı ve şiddetinin değerlendirmesi istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0,05).

Tablo 4.3. Grupların mNUTRIC skor ve GLIM kriteri ile beslenme durumunun değerlendirilmesi.

Değişkenler	**Aralıklı Beslenme Grubu (n=12)**		**Sürekli Beslenme Grubu (n=12)**		**Toplam**	**p**
	n	**%**	**n**	**%**		
mNUTRIC <5	4	33,3	6	50,0	10	0,408[a]
mNUTRIC ≥5	8	66,7	6	50,0	14	
GLIM Kriteri						
Malnütrisyon yok	4	33,3	7	58,3	11	0,365[b]
Malnütrisyon var						
• Orta şiddetli malnütrisyon	6	50,0	5	41,7	11	
• Şiddetli malnütrisyon	2	16,7	0	0,0	2	

**p<0,05 düzeyinde anlamlı, a: Ki Kare Testi b: Fisher's Exact Test. GLIM: Malnütrisyon Konusunda Küresel Liderlik Girişimi; mNUTRIC: Modifiye edilmiş kritik hastada nütrisyon riski skoru.*

Grupların antropometrik ölçümlerinin karşılaştırılması Tablo 4.4'te verilmiştir. Ulna uzunluğu AB grubunda 28,8±3,02 cm, SB grubunda 27,9±1,62 cm bulunmuştur. Üst orta kol çevresi AB grubunda 28,3±5,15 cm, SB grubunda 29,2±3,36 cm olarak ölçülmüştür. Baldır çevresi AB grubunda 33,2±5,39 cm, SB grubunda 33,9±7,50 cm olarak bulunmuştur. Aralıklı beslenme grubunun tahmini boy uzunluğu 168,6±6,43 cm, sürekli beslenme grubunun tahmini boy uzunluğu 168,6±5,91 cm olarak hesaplanmıştır. Tahmini vücut ağırlığı, AB grubunda 61,5±11,0 kg, SB grubunda 61,7±8,42 kg olarak hesaplanmıştır. Beden kütle indeksi ise AB grubunda 21,6±3,96 kg/m^2, SB grubunda 21,7±3,30 kg/m^2'dir. Grupların antropometrik ölçüm değerleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmemektedir (p>0,05).

Tablo 4.4. Grupların antropometrik ölçüm değerlerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	Aralıklı Beslenme Grubu		Sürekli Beslenme Grubu			
	Kadın (n=6)	Erkek (n=6)	Kadın (n=4)	Erkek (n=8)		
	$\bar{x}$±SS	$\bar{x}$±SS	$\bar{x}$±SS	$\bar{x}$±SS	p^1	p^2
Ulna uzunluğu (cm)	26,8±2,31	30,3±2,73	28,0±2,44	27,9±1,24	0,467	0,082
Üst orta kol çevresi (cm)	30,0±4,51	26,7±5,60	30,0±4,69	28,9±2,79	1,000	0,350
Baldır çevresi (cm)	35,2±6,04	31,3±4,32	39,7±9,17	31,0±4,81	0,364	0,896
Tahmini boy uzunluğu (cm)	164,5±5,36	172,8±4,49	161,7±5,31	172,1±1,37	0,454	0,678
Tahmini vücut ağırlığı (kg)	61,1±11,16	61,9±11,89	64,4±12,01	60,4±6,61	0,671	0,785
BKİ (kg/m^2)	22,6±4,63	20,6±3,25	24,5±3,76	20,3±2,08	0,525	0,847

**p<0,05 düzeyinde anlamlı, Independent Sapmles t-Test. BKİ: Beden kütle indeksi. p^1: Kadınlarda aralıklı ve sürekli beslenme grupları arasındaki karşılaştırma; p^2: Erkeklerde aralıklı ve sürekli beslenme grupları arasındaki karşılaştırma.*

Gruplara göre enerji ve protein alımının karşılaştırılması Tablo 4.5'te sunulmuştur. Aralıklı beslenme grubunda hedeflenen enerji ihtiyacı 1592,5±246,51 kkal/gün olarak belirlenmiş; alınan enerji ise 1516,6±147,45 kkal/gün olarak hesaplanmıştır. Sürekli beslenme grubunun hedeflenen enerji ihtiyacı 1542,9±210,70 kkal/gün olarak belirlenmiş; alınan enerji ise 1502,1±178,20 kkal/gün olarak bulunmuştur. Grupların hedeflenen enerji ihtiyacı ve alınan enerji miktarı arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p>0,05). Aralıklı beslenme grubundaki hastalar 1,2±0,10 g/kg/gün protein almıştır. Sürekli beslenme grubundaki hastalar 1,2±0,11 g/kg/gün protein almıştır. Grupların vücut ağırlığı başına aldıkları protein miktarı benzerdir (p>0,05).

Tablo 4.5. Gruplara göre enerji ve protein alımının değerlendirilmesi.

Değişkenler	Gruplar				p
	Aralıklı Beslenme Grubu (n=12)		Sürekli Beslenme Grubu (n=12)		
	$\bar{x}$±SS	Alt-Üst	$\bar{x}$±SS	Alt-Üst	
Hedeflenen enerji (kkal/gün)	1592,5±246,51	1250,0-2125,0	1542,9±210,70	1250,0-1940,0	0,602
Alınan enerji (kkal/gün)	1516,6±147,45	1375,0-1750,0	1502,1±178,20	1300,0-2000,0	0,829
Alınan protein miktarı (g/kg/gün)	1,2±0,10	1,0-1,3	1,2±0,11	0,98-1,3	0,598

**p<0,05 düzeyinde anlamlı, Independent Samples t-Test. kkal: Kilokalori, kg: Kilogram, g: Gram.*

4.3. Hastaların Biyokimyasal Parametrelerine İlişkin Bulgular

Yoğun bakım ünitesinde rutin bakılan biyokimyasal parametrelerden açlık kan glukozu, kan üre azotu, total protein, albümin, karaciğer enzimleri, laktat dehidrogenaz (LDH), serum elektrolit düzeyleri, CRP, hematokrit, lenfosit ve hemoglobin düzeyleri randomizasyon sonrası birinci gün değerlendirilmiştir. Açlık kan glukozu, AB grubunda 173,2±83,02 mg/dL; SB grubunda 146,2±62,41 mg/dL olarak belirlenmiş; görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Total protein düzeyi AB grubunda 56,0±8,10 g/L; SB grubunda 52,6±10,73 g/L olarak belirlenmiştir. Albümin düzeyleri AB grubunda 28,1±7,07 g/L; SB grubunda 28,6±7,48 g/L olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında serum total protein ve serum albümin düzeylerindeki farklılık istatistiksel bir öneme sahip değildir ($p>0,05$). Hemoglobin düzeyi ortalaması AB grubunda 10,5±2,34 g/dL; SB grubunda 9,3±1,89 g/dL olarak ölçülmüş olup görülen farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Açlık kan glukozu, LDH ve CRP değeri her iki grupta da hastanenin belirlediği referans değerden yüksek bulunmuştur. Total protein, albümin, hematokrit ve hemoglobin düzeylerinin ise her iki grupta da referans değerin altında olduğu belirlenmiştir. Randomizasyon sonrası birinci gün ölçülen biyokimyasal parametrelerin gruplar arası karşılaştırması Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. Grupların randomizasyon sonrası birinci gün ölçülen biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.

Biyokimyasal Parametreler	**Aralıklı Beslenme Grubu (n=12) Randomizasyon sonrası 1. Gün**	**Sürekli Beslenme Grubu (n=12) Randomizasyon sonrası 1. Gün**	**p**
	$\bar{x}$**±SS**	$\bar{x}$**±SS**	
Açlık kan glukozu (mg/dL)	173,2±83,02	146,2±62,41	0,378[a]
Kan üre azotu (BUN) (mg/dL)	68,2±29,25	63,6±30,65	0,711 [a]
Kreatinin (mg/dL)	1,04±0,68	1,2±1,84	0,810 [a]
Ürik asit (mg/dL)	5,7±2,43	4,2±1,24	0,078 [a]
Total protein (g/L)	56,0±8,10	52,6±10,73	0,400 [a]
Albümin (g/L)	28,1±7,07	28,6±7,48	0,846 [a]
Alanin Aminotransferaz (AST) (U/L)	25,0[26,75]$^{\phi}$	20,0[22,25]$^{\phi}$	0,590[b]
Aspartat Aminotransferaz (ALT) (U/L)	14,0[16,50]$^{\phi}$	16,0(19,75)	0,799 [b]
Laktat dehidrogenaz (LDH) (U/L)	376,7±288,71	330,6±167,80	0,637 [a]
Kreatin Kinaz (CK) (U/L)	109,5[273,25]$^{\phi}$	94,5[115,25]$^{\phi}$	0,671 [b]
Total Biluribin (mg/dL)	0,4[0,90]$^{\phi}$	0,6[1,13]$^{\phi}$	0,887 [b]
Direkt Biluribin (mg/dL)	0,2[0,50]$^{\phi}$	0,3[0,63]$^{\phi}$	0,799 [b]
Magnezyum (mmol/L)	0,9±0,13	0,9±0,13	0,976 [a]
Kalsiyum (mg/dL)	8,4±1,28	7,9±0,69	0,280 [a]
Fosfor (mg/dL)	2,9±0,90	3,4±1,89	0,495 [a]
Sodyum (mmol(L)	143,8±6,99	137,2±15,19	0,187 [a]
Potasyum (mmol/L)	4,1±0,39	3,8±0,55	0,150 [a]
C-Reaktif Protein (CRP) (mg/L)	69,8[62,48]$^{\phi}$	36,5[62,53]$^{\phi}$	0,378 [b]
Lökosit (WBC) (10^9/L)	14,6±11,04	8,9±3,36	0,100 [a]
Hematokrit (HCT) (%)	31,6±5,99	28,7±6,14	0,264 [a]
Lenfosit (LYM) (10^9/L)	0,67[0,81]$^{\phi}$	0,8[0,66]$^{\phi}$	0,551 [b]
Hemoglobin (HGB-Hb) (g/dL)	10,5±2,34	9,3±1,89	0,173 [a]
Platelet (Trombosit) (PLT) (10^9/L)	170,5[101,0]$^{\phi}$	185,0[69,50]$^{\phi}$	0,843 [b]

**p<0,05 düzeyinde anlamlı. $^{\phi}$Normal dağılmayan verilerde medyan[IQR] değeri verilmiştir. [a]Independent Samples t-Test, [b]Mann Whitney U Test. dL: Desilitre, g: Gram, L: Litre, mg: Miligram, mmol: Milimol, U: Ünite.*

Yoğun bakım ünitesinde rutin bakılan biyokimyasal parametrelerden açlık kan glukozu, kan üre azotu, total protein, albümin, karaciğer enzimleri, LDH, serum elektrolit düzeyleri, CRP, hematokrit, lenfosit ve hemoglobin düzeyleri randomizasyon sonrası yedinci gün değerlendirilmiştir. Açlık kan glukozu, AB grubunda 153,6±67,79 mg/dL; SB grubunda 167,4±68,52 mg/dL olarak belirlenmiş; görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Total protein düzeyi AB grubunda 51,6±6,27 g/L; SB grubunda 53,2±9,11 g/L olarak belirlenmiştir. Albümin düzeyleri AB grubunda 24,1±4,75 g/L; SB grubunda 26,7±5,67 g/L olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında total protein ve albümin düzeylerindeki farklılık istatistiksel bir öneme sahip değildir ($p>0,05$). Serum ürik asit düzeyi, AB grubunda SB grubuna kıyasla istatiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla 6,0±2,27 mg/dL; 4,1±1,92 mg/dL; $p<0,05$). Serum AST ve ALT değerleri AB grubunda SB grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Hemoglobin düzeyi ortalaması AB grubunda 9,3±1,79 g/dL; SB grubunda 8,8±1,48 g/dL olarak ölçülmüş olup görülen farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Randomizasyon sonrası yedinci gün ölçülen biyokimyasal parametrelerin gruplar arası karşılaştırması Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Grupların randomizasyon sonrası yedinci gün ölçülen biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.

Biyokimyasal Parametreler	**Aralıklı Beslenme Grubu (n=12) Randomizasyon sonrası 7. Gün**	**Sürekli Beslenme Grubu (n=12) Randomizasyon sonrası 7. Gün**	**p**
	$\bar{x}$±SS	**$\bar{x}$±SS**	
Açlık kan glukozu (mg/dL)	153,6±67,79	167,4±68,52	0,624[a]
Kan üre azotu (BUN) (mg/dL)	103,7±46,72	78,4±44,35	0,187[a]
Kreatinin (mg/dL)	1,3±0,86	1,2±2,10	0,881[a]
Ürik asit (mg/dL)	6,0±2,27	4,1±1,92	**0,042[a]***
Total protein (g/L)	51,6±6,27	53,2±9,11	0,607[a]
Albümin (g/L)	24,1±4,75	26,7±5,67	0,225[a]
Alanin Aminotransferaz (AST) (U/L)	40,0[53,0][ϕ]	19,0[23,0][ϕ]	**0,004[b]***
Aspartat Aminotransferaz (ALT) (U/L)	24,0[26,75][ϕ]	13,5[13,75][ϕ]	**0,024[b]***
Laktat dehidrogenaz (LDH) (U/L)	393,5±224,98	308,7±93,63	0,241[a]
Kreatin Kinaz (CK) (U/L)	77,0[632,75][ϕ]	43,5[64,75][ϕ]	0,160[b]
Total Biluribin (mg/dL)	0,7[0,66][ϕ]	0,4[0,71][ϕ]	0,378[b]
Direkt Biluribin (mg/dL)	0,3[0,50][ϕ]	0,2[0,35][ϕ]	0,713[b]
Magnezyum (mmol/L)	0,9±0,17	0,9±0,20	0,457[a]
Kalsiyum (mg/dL)	8,5±0,91	8,3±0,92	0,677[a]
Fosfor (mg/dL)	3,8±1,63	3,6±1,96	0,798[a]
Sodyum (mmol(L)	141,6±5,31	139,2±5,01	0,264[a]
Potasyum (mmol/L)	4,3±0,59	4,1±0,42	0,454[a]
C-Reaktif Protein (CRP) (mg/L)	97,8±70,01	87,3±68,47	0,712[a]
Lökosit (WBC) (10^9/L)	12,1±6,31	12,8±4,77	0,756[a]
Hematokrit (HCT) (%)	28,9±4,93	27,6±4,61	0,520[a]
Lenfosit (LYM) (10^9/L)	0,9[1,49][ϕ]	1,2[2,75][ϕ]	0,443[b]
Hemoglobin (HGB-Hb) (g/dL)	9,3±1,79	8,8±1,48	0,444[a]
Platelet (Trombosit) (PLT) (10^9/L)	198,5[156,0][ϕ]	214,5[186,25][ϕ]	0,178[b]

**p<0,05 düzeyinde anlamlı. [ϕ]Normal dağılmayan verilerde medyan[IQR] değeri verilmiştir. [a]Independent Samples t-Test, [b]Mann Whitney U Test.*
dL: Desilitre, g: Gram, L: Litre, mg: Miligram, mmol: Milimol, U: Ünite.

Aralıklı beslenme grubunda randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün ölçülen biyokimyasal parametrelerin karşılaştırması Tablo 4.8'de verilmiştir. Aralıklı enteral beslenen hastalarda randomizasyon sonrası birinci gün ölçülen açlık kan glukozu ortalaması 173,2±83,02 mg/dL; yedinci gün ölçülen açlık kan glukozu ortalaması 153,6±67,79 mg/dL olarak belirlenmiş olup birinci gün ölçülen açlık kan glukozu değeri anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Randomizasyon sonrası birinci gün ölçülen kan üre azotu ortalaması yedinci güne kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (sırasıyla 68,2±29,25 mg/dL; 103,7±46,72 mg/dL; $p<0,05$). Albümin düzeyi randomizasyon sonrası birinci gün 28,1±7,07 g/L; yedinci gün 24,1±4,75 g/L olarak belirlenmiştir. Yedinci gün ölçülen albümin düzeyi birinci güne göre anlamlı derecede daha düşüktür ($p<0,05$). Total protein düzeyi ortalaması randomizasyon sonrası birinci gün 56,0±8,10 g/L; yedinci gün 51,6±6,27 g/L olarak ölçülmüş olup görülen farklılık istatistiksel anlamlılığa sahip değildir ($p>0,05$). Hemoglobin düzeyi ortalaması, randomizasyon sonrası birinci gün 10,5±2,34 g/dL; yedinci gün ise 9,3±1,79 g/dL olarak ölçülmüştür ve aradaki fark istatistiksel öneme sahip bulunmuştur ($p<0,05$). C-reaktif protein düzeyinin medyan[IQR] değeri birinci gün 69,8[62,48] mg/L; yedinci gün 80,7[131,53] mg/L olarak ölçülmüş olup görülen farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Lenfosit düzeyi ortalaması birinci gün, yedinci güne kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklüğe sahiptir (sırasıyla 0,8±0,60 10^9/L; 1,2±1,00 10^9/L; $p<0,05$). Diğer biyokimyasal parametreler randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.8. Aralıklı beslenme grubunda randomizasyon sonrası birinci ve yedinci gün ölçülen biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.

Biyokimyasal Parametreler	**Aralıklı Beslenme Grubu (n=12)**			
	Randomizasyon sonrası 1. Gün $\bar{x}$**±SS**	**Randomizasyon sonrası 7. Gün** $\bar{x}$**±SS**	**t (df)**	**p**
Açlık kan glukozu (mg/dL)	173,2±83,02	153,6±67,79	2,471 (11)	**0,031[a]***
Kan üre azotu (BUN) (mg/dL)	68,2±29,25	103,7±46,72	-3,100 (11)	**0,010 [a]***
Kreatinin (mg/dL)	1,04±0,68	1,31±0,86	-1,411 (11)	0,186 [a]
Ürik asit (mg/dL)	5,7±2,43	6,0±2,27	-0,363 (11)	0,723 [a]
Total protein (g/L)	56,0±8,10	51,6±6,27	2,162 (11)	0,054 [a]
Albümin (g/L)	28,1±7,07	24,1±4,75	2,351 (11)	**0,038 [a]***
Alanin Aminotransferaz (AST) (U/L)	25,0[26,75][ϕ]	40,0[53,0][ϕ]	-1,423[ψ]	0,155[b]
Aspartat Aminotransferaz (ALT) (U/L)	14,0[16,50][ϕ]	24,0[26,75][ϕ]	-1,245[ψ]	0,213[b]
Laktat dehidrogenaz (LDH) (U/L)	376,7±288,71	393,5±224,98	-0,161 (11)	0,875 [a]
Kreatin Kinaz (CK) (U/L)	109,5[273,25][ϕ]	77,0[632,75][ϕ]	-0,157[ψ]	0,875[b]
Total Biluribin (mg/dL)	0,4[0,90][ϕ]	0,7[0,66][ϕ]	-0,235[ψ]	0,814[b]
Direkt Biluribin (mg/dL)	0,2[0,50][ϕ]	0,3[0,50][ϕ]	-0,039[ψ]	0,969[b]
Magnezyum (mmol/L)	0,9±0,13	0,9±0,17	0,053 (11)	0,959 [a]
Kalsiyum (mg/dL)	8,4±1,28	8,5±0,91	-0,389 (11)	0,705 [a]
Fosfor (mg/dL)	2,9±0,90	3,8±1,63	-1,691 (11)	0,119 [a]
Sodyum (mmol(L)	143,8±6,99	141,6±5,31	0,925 (11)	0,375 [a]
Potasyum (mmol/L)	4,1±0,39	4,3±0,59	-0,966 (11)	0,355 [a]
C-Reaktif Protein (CRP) (mg/L)	69,8[62,48][ϕ]	80,7[131,53][ϕ]	-1,070[ψ]	0,285[b]
Lökosit (WBC) (10^9/L)	14,6±11,04	12,1±6,31	0,733 (11)	0,479 [a]
Hematokrit (HCT) (%)	31,6±5,99	28,9±4,93	1,740 (11)	0,110 [a]
Lenfosit (LYM) (10^9/L)	0,8±0,60	1,2±1,00	-2,208 (11)	**0,049 [a]***
Hemoglobin (HGB-Hb) (g/dL)	10,5±2,34	9,3±1,79	2,234 (11)	**0,047 [a]***
Platelet (Trombosit) (PLT) (10^9/L)	191,1±70,22	207,4±102,08	-0,793 (11)	0,444 [a]

**p<0,05 düzeyinde anlamlı. [ϕ]Normal dağılmayan verilerde medyan[IQR] değeri verilmiştir. [ψ]Test istatistiği Z değeri verilmiştir. [a]Paired Samples t-Test, [b]Wilcoxon Signed Rank Test. dL: Desilitre, g: Gram, L: Litre, mg: Miligram, mmol: Milimol, U: Ünite.*

Sürekli beslenme grubunda randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün ölçülen biyokimyasal parametrelerin karşılaştırması Tablo 4.9'da verilmiştir. Sürekli enteral beslenen hastalarda randomizasyon sonrası birinci gün ölçülen açlık kan glukozu ortalaması 146,2±62,41 mg/dL; yedinci gün ölçülen açlık kan glukozu ortalaması 167,4±68,52 mg/dL olarak belirlenmiş olup yedinci gün ölçülen açlık kan glukozu değeri birinci güne kıyasla daha yüksek bulunmasına karşın görülen fark istatistiksek olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Total protein düzeyi ortalamaları randomizasyon sonrası birinci gün 52,6±10,73 g/L; yedinci gün 53,2±9,11 g/L olarak ölçülmüştür. Albümin düzeyi ortalamaları randomizasyon sonrası birinci gün 28,6±7,48 g/L; yedinci gün 26,7±5,67 g/L olarak belirlenmiştir. Randomizasyon sonrası birinci gün yedinci gün ölçülen albümin ile total protein düzeylerindeki farklılık istatistiksel öneme sahip bulunmamıştır (p>0,05). Kreatin kinaz düzeyinin medyan[IQR] değeri birinci gün 94,5[115,25] U/L; yedinci gün 43,5[64,75] U/L olarak ölçülmüştür. Total biluribin düzeyinin medyan[IQR] değeri birinci gün 0,6[1,13] mg/dL; yedinci gün 0,4[0,71] mg/dL olarak ölçülmüştür. Kreatin kinaz ile total biluribin düzeylerinin randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün ölçüm değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05). Serum kalsiyum düzeyi ortalaması birinci gün 7,9±0,69 mg/dL; yedinci gün 8,3±0,92 mg/dL olarak belirlenmiş olup görülen fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Hemoglobin düzeyi ortalaması, randomizasyon sonrası birinci gün 9,3±1,89 g/dL; yedinci gün ise 8,8±1,48 g/dL olarak ölçülmüş olup aradaki fark istatistiksel öneme sahip değildir (p>0,05). Lökosit düzeyi ortalaması birinci gün, yedinci güne kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir düşüklüğe sahiptir (sırasıyla 8,9±3,36 10^9/L; 12,8±4,77 10^9/L; p<0,05). Trombosit düzeyi ortalaması birinci gün 196,1±120,65 10^9/L; yedinci gün 265,1±99,74 10^9/L olarak ölçülmüştür. Aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Diğer biyokimyasal parametreler randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0,05).

Tablo 4.9. Sürekli beslenme grubunda randomizasyon sonrası birinci ve yedinci gün ölçülen biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.

Biyokimyasal Parametreler	**Sürekli Beslenme Grubu (n=12)**			
	Randomizasyon sonrası 1. Gün $\bar{x}$**±SS**	**Randomizasyon sonrası 7. Gün** $\bar{x}$**±SS**	**t(df)**	**p**
Açlık kan glukozu (mg/dL)	146,2±62,41	167,4±68,52	-0,89 (11)	0,393[a]
Kan üre azotu (BUN) (mg/dL)	63,6±30,65	78,4±44,35	-1,318 (11)	0,214[a]
Kreatinin (mg/dL)	1,2±1,84	1,2±2,10	-0,328 (11)	0,749[a]
Ürik asit (mg/dL)	4,2±1,24	4,1±1,92	0,205 (11)	0,841[a]
Total protein (g/L)	52,6±10,73	53,2±9,11	-0,300 (11)	0,770[a]
Albümin (g/L)	28,6±7,48	26,7±5,67	1,169 (11)	0,267[a]
Alanin Aminotransferaz (AST) (U/L)	20,0[22,25]$^{\phi}$	19,0[23,0]$^{\phi}$	-0,869$^{\psi}$	0,385[b]
Aspartat Aminotransferaz (ALT) (U/L)	16,0[19,75]$^{\phi}$	13,5[13,75]$^{\phi}$	-0,868 (11)	0,385[b]
Laktat dehidrogenaz (LDH) (U/L)	330,6±167,80	308,6±93,63	0,386 (11)	0,707[a]
Kreatin Kinaz (CK) (U/L)	94,5[115,25]$^{\phi}$	43,5[64,75]$^{\phi}$	-1,998$^{\psi}$	**0,047[b]***
Total Biluribin (mg/dL)	0,6[1,13]$^{\phi}$	0,4[0,71]$^{\phi}$	-2,401$^{\psi}$	**0,016[b]***
Direkt Biluribin (mg/dL)	0,4±0,40	0,3±0,31	1,807 (11)	0,098[a]
Magnezyum (mmol/L)	0,9±0,13	0,9±0,20	-1,291 (11)	0,223[a]
Kalsiyum (mg/dL)	7,9±0,69	8,3±0,92	-2,369 (11)	**0,037[a] ***
Fosfor (mg/dL)	3,4±1,89	3,6±1,96	-1,050 (11)	0,316[a]
Sodyum (mmol(L)	137,2±15,19	139,2±5,01	-0,460 (11)	0,654[a]
Potasyum (mmol/L)	3,8±0,55	4,1±0,42	-2,044 (11)	0,066[a]
C-Reaktif Protein (CRP) (mg/L)	64,1±66,80	87,3±68,47	-0,887 (11)	0,394[a]
Lökosit (WBC) (10^9/L)	8,9±3,36	12,8±4,77	-2,916 (11)	**0,014[a] ***
Hematokrit (HCT) (%)	28,7±6,14	27,6±4,61	0,873 (11)	0,401[a]
Lenfosit (LYM) (10^9/L)	0,8[0,66]$^{\phi}$	1,1[2,75]$^{\phi}$	-1,173$^{\psi}$	0,241[b]
Hemoglobin (HGB-Hb) (g/dL)	9,3±1,89	8,8±1,48	1,271 (11)	0,230[a]
Platelet (Trombosit) (PLT) (10^9/L)	196,1±120,65	265,1±99,74	-2,628 (11)	**0,024[a]***

**p<0,05 düzeyinde anlamlı. $^{\phi}$Normal dağılmayan verilerde medyan[IQR] değeri verilmiştir. $^{\psi}$Test istatistiği Z değeri verilmiştir. [a]Paired samples t-Test, [b]Wilcoxon Signed Rank Test. dL: Desilitre, g: Gram, L: Litre, mg: Miligram, mmol: Milimol, U: Ünite.*

4.4. Müdahale Sonrası Klinik Sonuçların Karşılaştırılması

Aralıklı beslenme grubunda takip edilen hastaların yoğun bakımda kalış süresi 15,8±5,11 gün; SB grubunda takip edilen hastaların yoğun bakımda kalış süresi 15,6±4,83 gün olarak belirlenmiştir. İki grupta takip edilen hastaların yoğun bakımda kalış süreleri anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05). Aralıklı beslenme grubunda takip edilen hastalarda yedi günlük mortalite sıklığı %16,7; sürekli beslenme grubunda takip edilen hastalarda yedi günlük mortalite sıklığı %12,5 olarak tespit edilmiştir. Yedi günlük mortalite sıklığı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05). Grupların müdahale sonrasında bakılan klinik sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 4.10'de verilmiştir.

Tablo 4.10. Klinik sonuçların karşılaştırılması.

Değişkenler	**Gruplar**		**Toplam**	**p**
	Aralıklı Beslenme Grubu (n=12)	**Sürekli Beslenme Grubu (n=12)**		
Yoğun bakımda kalış süresi (gün)				
$\bar{x}$±SS	15,8±5,11	15,6±4,83	15,7±4,86	0,935[a]
7 günlük mortalite n (%)	2 (16,7)	1 (8,3)	3(12,5)	0,537[b]

**p<0,05 düzeyinde anlamlı. [a]Independent Samples t-Test. [b]Ki Kare Testi.*

4.5. Aralıklı Beslenen Hastaların Sirkadiyen Ritimlerinin Değerlendirilmesi

Aralıklı beslenen hastaların randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün BMAL1 geninin sekiz saat arayla rölatif ekspresyon düzeylerinin kat değişimi [$\log_2$ (*fold change*)] karşılaştırması Tablo 4.11'de gösterilmiştir. Buna göre, BMAL1 geni rölatif ekspresyon değeri; saat 08:00'da randomizasyon sonrası birinci gün -0,3±2,34 ve yedinci gün -0,8±2,06 düzeyinde; saat 16:00'da randomizasyon sonrası birinci gün -0,3±2,71 ve yedinci gün -0,7±2,20 düzeyinde; gece saat 00:00'da randomizasyon sonrası birinci gün -1,8±3,23 ve yedinci gün -0,7±3,13 düzeyinde olup ölçülen değerler istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0,05).

Tablo 4.11. Aralıklı beslenme grubundaki hastaların randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün belirlenen saatlerde BMAL1 geninin rölatif ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.

Saat	BMAL1 geni rölatif ekspresyon düzeyi $\bar{x}$±SS		p
	Randomizasyon sonrası 1. gün	Randomizasyon sonrası 7. gün	
08:00	-0,3±2,34	-0,8±2,06	0,503[a]
16:00	-0,3±2,71	-0,7±2,20	0,734[a]
00:00	-1,8±3,23	-0,7±3,13	0,410[a]

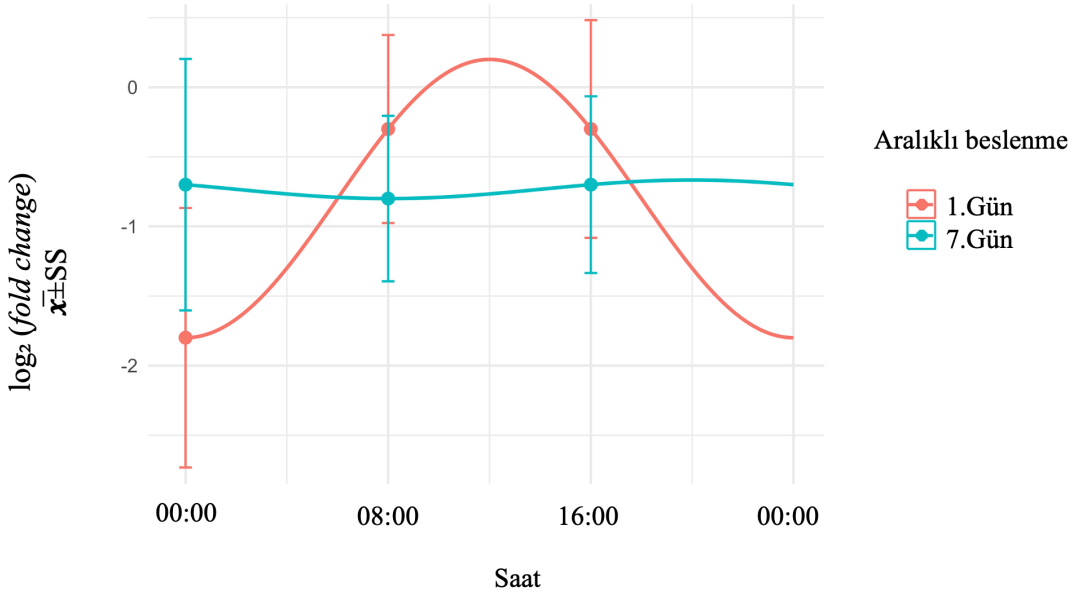
Saat genlerinin rölatif ekspresyon değerleri log_2 (fold change) olarak verilmiştir. [a]Paired Samples t-Test. BMAL1: Beyin ve kas ARNT-benzeri protein 1.

Aralıklı beslenen hastalarda BMAL1 geni için tek harmonikli Fourier-cosinor modeliyle hesaplanan amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri Tablo 4.12'de; aynı modele ait uyum eğrisini ve zaman içindeki rölatif gen ekspresyonunu gösteren grafik ise Şekil 4.1'de sunulmuştur. Mesor, ritmik değişkenin belirli bir zaman aralığındaki ortalama düzeyini ifade eden ve eğrinin orta çizgisini temsil eden bir değerdir. Amplitüd, ritmik salınımın büyüklüğünü, akrofaz ise ritmin tepe noktasının zamansal konumunu belirten değerlerdir. Buna göre; birinci günde belirgin görünen BMAL1 ritmi, yedinci gün düzleşme eğilimi göstermiş; ancak amplitüd değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). BMAL1'in günlük ortalama ekspresyon düzeyini gösteren mesor değeri birinci ve yedinci gün arasında anlamlı bir değişim göstermemiştir (p>0,05). Birinci gün BMAL1 geni için ritmin tepe zamanı birinci gün ve yedinci gün yaklaşık olarak saat 12:00 civarında olup istatistiksel olarak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0,05).

Tablo 4.12. Aralıklı beslenen hastalarda BMAL1 geni için Fourier-cosinor analizi ile hesaplanan amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri.

Saat	BMAL1 geni ritim parametreleri $\bar{x}$±SS		p
	Randomizasyon sonrası 1. gün	Randomizasyon sonrası 7. gün	
Amplitüd	2,1±1,68	1,8±1,49	0,710[a]
Mesor	-0,8±2,13	-0,7±1,82	0,935[a]
Akrofaz (saat)	11,9±5,64	12,1±7,01	0,940[a]

Fourier (1) modeliyle elde edilen gen ekspresyon eğrileri cosinor yaklaşımıyla analiz edilmiş, her gen için salınım büyüklüğü (amplitüd), mesor (ortalama ekspresyon seviyesi) ve tepe zamanı (akrofaz) hesaplanmıştır. [a]Paired Samples t-Test. BMAL1: Beyin ve kas ARNT-benzeri protein 1.



Şekil 4.1. Aralıklı beslenen hastalarda birinci gün ve yedinci gün saat 08:00, 16:00 ve 00:00'da BMAL1 mRNA ifadesinin karşılaştırılması. Eğriler, ölçüm değerlerine göre modellenmiş sirkadiyen paternleri göstermektedir. BMAL1: Beyin ve kas ARNT-benzeri protein 1.

Aralıklı beslenen hastaların randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün CRY1 geninin sekiz saat arayla rölatif ekspresyon düzeylerinin kat değişimi [$\log_2$ (*fold change*)] karşılaştırması Tablo 4.13'te gösterilmiştir. Sabah saat 08:00'da CRY1 geni rölatif ekspresyon düzeyi randomizasyon sonrası yedinci gün, birinci güne kıyasla anlamlı derecede azalmıştır (sırasıyla -2,6±1,52 ve -0,1±1,81; $p<0,05$). Saat 16:00'da CRY1 geni rölatif ekspresyon düzeyi randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün anlamlı bir farklılık göstermemiştir (sırasıyla -1,4±2,66 ve 2,4±1,97; $p>0,05$). Gece saat 00:00'da CRY1 geni rölatif ekspresyon düzeyi randomizasyon sonrası birinci gün -1,1±2,20 olarak; yedinci gün -3,4±2,98 olarak belirlenmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Tablo 4.13. Aralıklı beslenme grubundaki hastaların randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün belirlenen saatlerde CRY1 geninin rölatif ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.

Saat	CRY1 geni rölatif ekspresyon düzeyi $\bar{x}$±SS		p
	Randomizasyon sonrası 1. gün	Randomizasyon sonrası 7. gün	
08:00	-0,1±1,81	-2,6±1,52	**0,012[a*]**
16:00	-1,4±2,66	-2,4±1,97	0,379[a]
00:00	-1,1±2,20	-3,4±2,98	0,056[a]

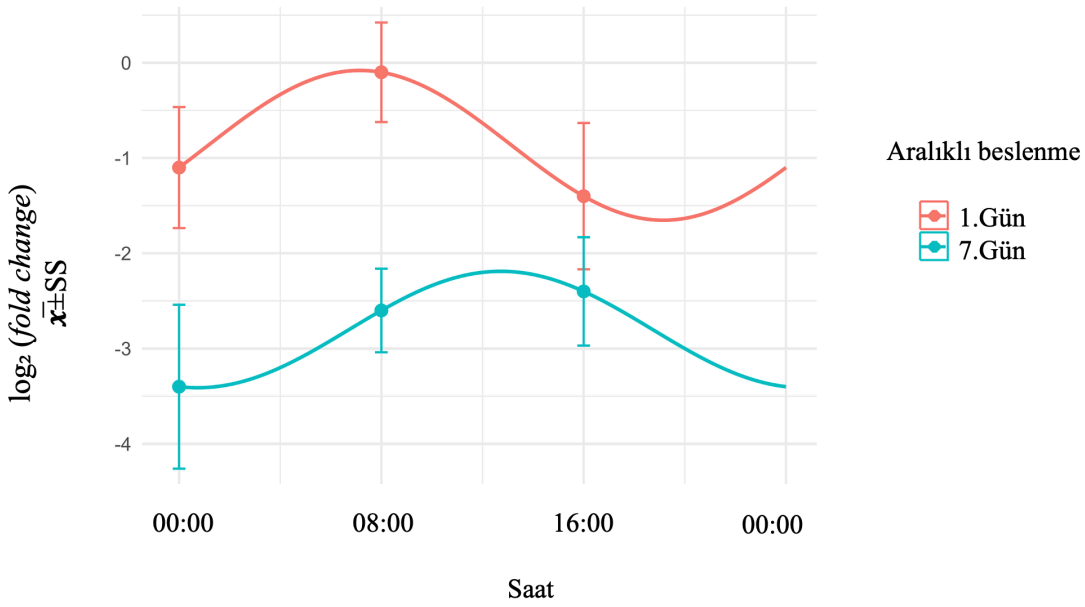
Saat genlerinin rölatif ekspresyon değerleri log_2 (fold change) olarak verilmiştir. [*]p<0,05 düzeyinde anlamlı. [a]Paired Samples t-Test. CRY1: Kriptokrom sirkadiyen düzenleyici 1.

Aralıklı beslenen hastalarda CRY1 geni için tek harmonikli Fourier-cosinor modeliyle hesaplanan amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri Tablo 4.14'te; aynı modele ait uyum eğrisini ve zaman içindeki rölatif gen ekspresyonunu gösteren grafik ise Şekil 4.2'de sunulmuştur. Cosinor analizi sonuçlarına göre CRY1 gen ekspresyon seviyesinin yedinci gün, birinci güne kıyasla daha düşük düzeyde seyrettiği görülmüştür. Mesor değeri birinci gün -0,9±1,69 düzeyindeyken yedinci gün anlamlı derecede azalmış ve -2,8±1,71 düzeyinde hesaplanmıştır (p=0,027). CRY1 geninin amplitüd değeri birinci ve yedinci gün sırasıyla 2,1±0,66 ve 1,7±1,20 olarak bulunmuştur. Genin salınım gücünde görülen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Birinci gün ve yedinci gün akrofaz değeri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.14. Aralıklı beslenen hastalarda CRY1 geni için Fourier-cosinor analizi ile hesaplanan amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri.

Saat	CRY1 geni ritim parametreleri $\bar{x}$±SS		p
	Randomizasyon sonrası 1. gün	Randomizasyon sonrası 7. gün	
Amplitüd	2,1±0,66	1,7±1,20	0,348[a]
Mesor	-0,9±1,69	-2,8±1,71	**0,027[a*]**
Akrofaz (saat)	13,9±5,99	12,8±6,42	0,680[a]

Fourier (1) modeliyle elde edilen gen ekspresyon eğrileri cosinor yaklaşımıyla analiz edilmiş, her gen için salınım büyüklüğü (amplitüd), mesor (ortalama ekspresyon seviyesi) ve tepe zamanı (akrofaz) ve hesaplanmıştır. [*]p<0,05 düzeyinde anlamlı. [a]Paired Samples t-Test. CRY1: Kriptokrom sirkadiyen düzenleyici 1.



Şekil 4.2. Aralıklı beslenen hastalarda birinci gün ve yedinci gün saat 08:00, 16:00 ve 00:00'da CRY1 mRNA ifadesinin karşılaştırılması. Eğriler, ölçüm değerlerine göre modellenmiş sirkadiyen paternleri göstermektedir. CRY1: Kriptokrom sirkadiyen düzenleyici 1.

Aralıklı beslenen hastaların randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün PER2 geninin sekiz saat arayla rölatif ekspresyon düzeylerinin kat değişimi [$\log_2$ (*fold change*)] karşılaştırması Tablo 4.15'te gösterilmiştir. Randomizasyon sonrası birinci gün sabah saat 08:00'da PER2 ekspresyon düzeyi -0,2±2,38 iken randomizasyon sonrası yedinci gün anlamlı derecede azalmış ve -2,9±1,67 düzeyine gerilemiştir (p=0,016). Birinci gün saat 16:00'da PER2 ekspresyon düzeyi -0,3±3,81 olarak belirlenmiş; yedinci gün bu değer -2,8±1,95 düzeyine gerilemiştir. Görülen farklılık istatistiksel öneme sahip bulunmamıştır (p>0,05). Birinci gün gece saat 00:00'da PER2 ekspresyon düzeyi 0,3±2,31 iken yedinci gün anlamlı derecede azalmış ve -2,9±1,79 düzeyinde ölçülmüştür (p=0,005).

Tablo 4.15. Aralıklı beslenme grubundaki hastaların randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün belirlenen saatlerde PER2 geninin rölatif ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.

Saat	PER2 geni rölatif ekspresyon düzeyi $\bar{x}$±SS		p
	Randomizasyon sonrası 1. gün	Randomizasyon sonrası 7. gün	
08:00	-0,2±2,38	-2,9±1,67	**0,016**[a*]
16:00	-0,3±3,81	-2,8±1,95	0,086[a]
00:00	0,3±2,31	-2,9±1,79	**0,005**[a*]

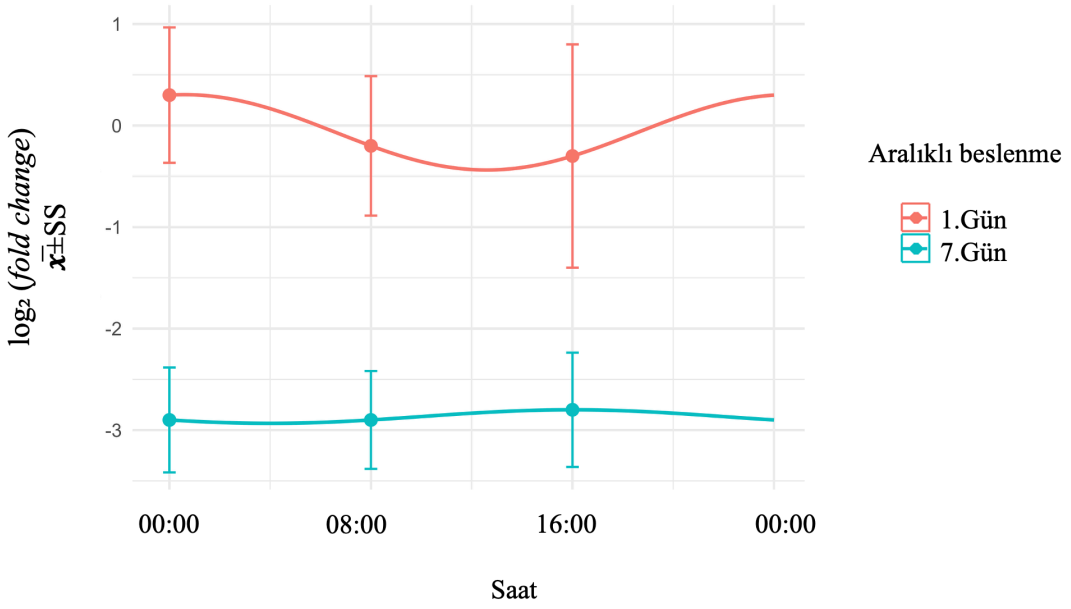
*Saat genlerinin rölatif ekspresyon değerleri log_2(fold change) olarak verilmiştir. *p<0,05; düzeyinde anlamlı. [a]Paired Samples t-Test. PER2: Periyot sirkadiyen düzenleyici 2.*

Aralıklı beslenen hastalarda PER2 geni için tek harmonikli Fourier-cosinor modeliyle hesaplanan amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri Tablo 4.16'da; aynı modele ait uyum eğrisini ve zaman içindeki rölatif gen ekspresyonunu gösteren grafik ise Şekil 4.3'te sunulmuştur. Cosinor analizi sonucuna göre PER2 gen ekspresyonu birinci günde hafif bir ritim gösterirken yedinci günde tüm zaman noktalarında daha düşük düzeyde seyretmiştir. Mesor değerinin anlamlı biçimde azalması (-0,1±2,07'den -2,9±1,44'e; p=0,006) genel ekspresyon düzeyindeki düşüşü doğrulamaktadır. Amplitüd değerinde yedinci günde bir azalma görülmüş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Akrofaz değeri birinci gün ve yedinci gün anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0,05), bu da ritmin zamanlamasının korunduğunu göstermektedir. Bu bulgular, PER2 ritminin ortalama düzeyinin baskılandığını, ancak ritim zamanlamasında bir değişiklik olmadığını göstermektedir.

Tablo 4.16. Aralıklı beslenen hastalarda PER2 geni için Fourier-cosinor analizi ile hesaplanan amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri.

Saat	PER2 geni ritim parametreleri $\bar{x}$±SS		p
	Randomizasyon sonrası 1. gün	Randomizasyon sonrası 7. gün	
Amplitüd	2,1±2,00	1,1±1,00	0,166[a]
Mesor	-0,1±2,07	-2,9±1,44	**0,006**[a*]
Akrofaz (saat)	10,9±6,92	10,7±7,42	0,951[a]

*Fourier (1) modeliyle elde edilen gen ekspresyon eğrileri cosinor yaklaşımıyla analiz edilmiş, her gen için salınım büyüklüğü (amplitüd), mesor (ortalama ekspresyon seviyesi) ve tepe zamanı (akrofaz) ve hesaplanmıştır. *p<0,05 düzeyinde anlamlı. [a]Paired Samples t-Test. PER2: Periyot sirkadiyen düzenleyici 2.*



Şekil 4.3. Aralıklı beslenen hastalarda birinci gün ve yedinci gün saat 08:00, 16:00 ve 00:00'da PER2 mRNA ifadesinin karşılaştırılması. Eğriler, ölçüm değerlerine göre modellenmiş sirkadiyen paternleri göstermektedir. PER2: Periyot sirkadiyen düzenleyici 2.

4.6. Sürekli Beslenen Hastaların Sirkadiyen Ritimlerinin Değerlendirilmesi

Sürekli beslenen hastaların randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün BMAL1 geninin sekiz saat arayla rölatif ekspresyon düzeylerinin kat değişimi [$\log_2$ (*fold change*)] karşılaştırması Tablo 4.17'de gösterilmiştir. Buna göre, BMAL1 geni rölatif ekspresyon değeri; saat 08:00'da randomizasyon sonrası birinci gün 0,3±3,78 düzeyindeyken yedinci gün baskılanma eğilimi göstermiş ve -1,5±1,71 düzeyine gerilemiştir. Bununla birlikte görülen farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Saat 16:00'da BMAL1 geni rölatif ekspresyon değeri randomizasyon sonrası birinci gün -0,8±3,29 düzeyindeyken ve yedinci gün -2,5±2,23 düzeyinde ölçülmüş; gece saat 00:00'da randomizasyon sonrası birinci gün -1,3±2,49 düzeyindeyken yedinci gün baskılanarak -2,6±1,30 düzeyine gerilemiştir ancak ölçülen değerler anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.17. Sürekli beslenme grubundaki hastaların randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün belirlenen saatlerde BMAL1 geninin rölatif ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.

Saat	BMAL1 geni rölatif ekspresyon düzeyi $\bar{x}$±SS		p
	Randomizasyon sonrası 1. gün	Randomizasyon sonrası 7. gün	
08:00	0,3±3,78	-1,5±1,71	0,202[a]
16:00	-0,8±3,29	-2,5±2,23	0,110[a]
00:00	-1,3±2,49	-2,6±1,30	0,088[a]

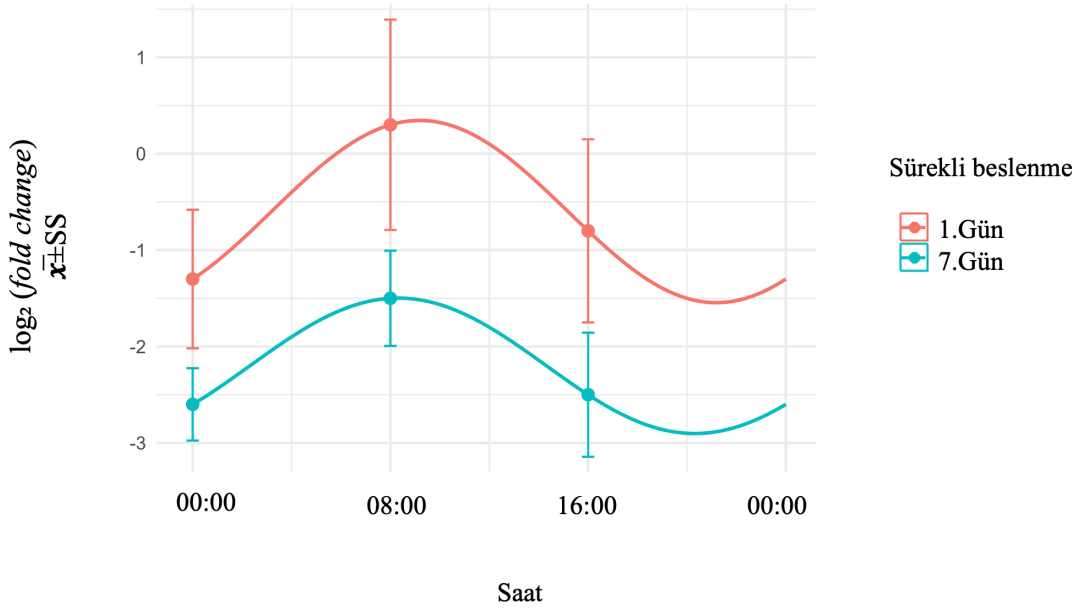
Saat genlerinin rölatif ekspresyon değerleri log_2(fold change) olarak verilmiştir. [a]Paired Samples t-Test. BMAL1: Beyin ve kas ARNT-benzeri protein 1.

Sürekli beslenen hastalarda BMAL1 geni için tek harmonikli Fourier-cosinor modeliyle hesaplanan amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri Tablo 4.18'de; aynı modele ait uyum eğrisini ve zaman içindeki rölatif gen ekspresyonunu gösteren grafik ise Şekil 4.4'te sunulmuştur. Yapılan Cosinor analizi sonuçlarına göre, BMAL1 geni için mesor değeri birinci günden yedinci güne doğru azalma eğilimi göstermiş ancak görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Amplitüd değeri birinci gün ve yedinci gün anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0,05); bu durum ritmin gücünün değişmediğini göstermektedir. Akrofaz değerleri birinci ve yedinci gün benzer olup ritmin zamanlamasında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (p>0,05).

Tablo 4.18. Sürekli beslenen hastalarda BMAL1 geni için Fourier-cosinor analizi ile hesaplanan amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri.

Saat	BMAL1 geni ritim parametreleri $\bar{x}$±SS		p
	Randomizasyon sonrası 1. gün	Randomizasyon sonrası 7. gün	
Amplitüd	1,8±1,59	1,6±1,05	0,724[a]
Mesor	-0,6±2,80	-2,2±1,26	0,078[a]
Akrofaz (saat)	12,1±6,01	12,9±6,36	0,788[a]

Fourier (1) modeliyle elde edilen gen ekspresyon eğrileri cosinor yaklaşımıyla analiz edilmiş, her gen için salınım büyüklüğü (amplitüd), mesor (ortalama ekspresyon seviyesi) ve tepe zamanı (akrofaz) ve hesaplanmıştır. [*]p<0,05 düzeyinde anlamlı. [a]Paired Samples t-Test. BMAL1: Beyin ve kas ARNT-benzeri protein 1.



Şekil 4.4. Sürekli beslenen hastalarda birinci gün ve yedinci gün saat 08:00, 16:00 ve 00:00'da BMAL1 mRNA ifadesinin karşılaştırılması. Eğriler, ölçüm değerlerine göre modellenmiş sirkadiyen paternleri göstermektedir. BMAL1: Beyin ve kas ARNT-benzeri protein 1.

Sürekli beslenen hastaların randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün CRY1 geninin sekiz saat arayla rölatif ekspresyon düzeylerinin kat değişimi [$\log_2$ (*fold change*)] karşılaştırması Tablo 4.19'da gösterilmiştir. Sabah saat 08:00'da CRY1 rölatif gen ekspresyonu düzeyi birinci gün ve yedinci gün sırasıyla 0,1±2,08 ve -0,5±1,81 olarak belirlenmiş olup görülen farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Saat 16:00'da CRY1 rölatif gen ekspresyonu seviyesi birinci gün 0,3±4,15 iken yedinci gün -1,4±2,00 düzeyine düşmüş ancak görülen farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Gece saat 00:00'da CRY1 rölatif gen ekspresyonu düzeyi birinci gün 0,8±2,75; yedinci gün -0,1±1,52 olarak ölçülmüş olup görülen fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05).

Tablo 4.19. Sürekli beslenme grubundaki hastaların randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün belirlenen saatlerde CRY1 geninin rölatif ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.

Saat	CRY1 geni rölatif ekspresyon düzeyi $\bar{x}$±SS		p
	Randomizasyon sonrası 1. gün	Randomizasyon sonrası 7. gün	
08:00	0,1±2,08	-0,5±1,81	0,479[a]
16:00	0,3±4,15	-1,4±2,00	0,252[a]
00:00	0,8±2,75	-0,1±1,52	0,194[a]

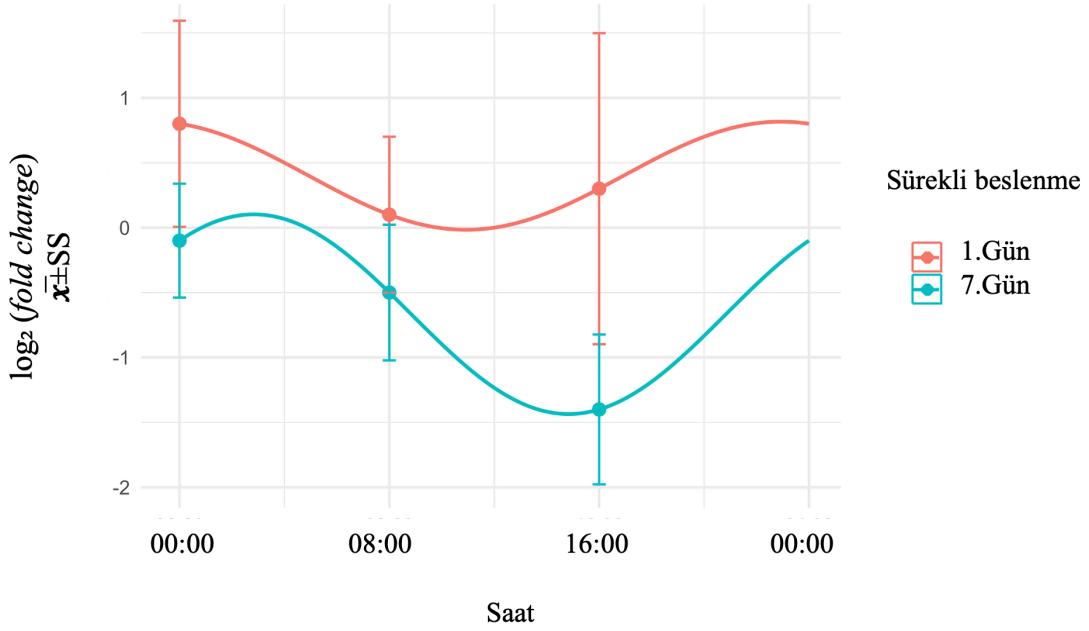
Saat genlerinin rölatif ekspresyon değerleri log_2(fold change) olarak verilmiştir. [a]Paired Samples t-Test. CRY1: Kriptokrom sirkadiyen düzenleyici 1.

Sürekli beslenen hastalarda CRY1 geni için tek harmonikli Fourier-cosinor modeliyle hesaplanan amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri Tablo 4.20'de; aynı modele ait uyum eğrisini ve zaman içindeki rölatif gen ekspresyonunu gösteren grafik ise Şekil 4.5'te sunulmuştur. Cosinor analizi sonuçlarına göre sürekli beslenen hastalarda CRY1 geninin amplitüd değerlerinin benzer olması (p=0,427) ritmin gücünün korunduğunu göstermektedir. Mesor değerinde bir azalma eğilimi görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Buna karşın akrofaz değerinde birinci günden yedinci güne doğru anlamlı bir faz kayması saptanmıştır (p=0,038). Tepe noktası birinci gün yaklaşık olarak saat 09:00 civarındayken yedinci gün saat 15:00 civarında belirlenmiştir. Bu durum ritmin 6 saat geciktiğini göstermektedir (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Sürekli beslenen hastalarda CRY1 geni için Fourier-cosinor analizi ile hesaplanan amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri.

Saat	CRY1 geni ritim parametreleri $\bar{x}$±SS		p
	Randomizasyon sonrası 1. gün	Randomizasyon sonrası 7. gün	
Amplitüd	2,2±1,83	1,6±1,10	0,427[a]
Mesor	0,4±2,36	-0,6±1,25	0,198[a]
Akrofaz (saat)	9,5±7,74	15,2±7,42	**0,038**[a*]

Fourier (1) modeliyle elde edilen gen ekspresyon eğrileri cosinor yaklaşımıyla analiz edilmiş, her gen için salınım büyüklüğü (amplitüd), mesor (ortalama ekspresyon seviyesi) ve tepe zamanı (akrofaz) ve hesaplanmıştır. [*]p<0,05 düzeyinde anlamlı. [a]Paired Samples t-Test. CRY1: Kriptokrom sirkadiyen düzenleyici 1.



Şekil 4.5. Sürekli beslenen hastalarda birinci gün ve yedinci gün saat 08:00, 16:00 ve 00:00'da CRY1 mRNA ifadesinin karşılaştırılması. Eğriler, ölçüm değerlerine göre modellenmiş sirkadiyen paternleri göstermektedir. CRY1: Kriptokrom sirkadiyen düzenleyici 1.

Sürekli beslenen hastaların randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün PER2 geninin sekiz saat arayla rölatif ekspresyon düzeylerinin kat değişimi [$\log_2$ (*fold change*)] karşılaştırması Tablo 4.21'de gösterilmiştir. Buna göre sabah saat 08:00'da PER2 rölatif gen ekspresyonu düzeyi yedinci gün, birinci güne kıyasla anlamlı derecede azalmıştır (sırasıyla -2,6±1,86 ve 0,2±2,25; p=0,013). Birinci gün saat 16:00'da PER2 gen ekspresyon seviyesi 0,3±2,46 düzeyindeyken; yedinci gün -2,9±2,64 seviyesinde belirlenmiş olup aradaki farklılık istatistiksel öneme sahiptir (p=0,039). Gece saat 00:00'da PER2 gen ekspresyonu yedinci gün, birinci güne kıyasla anlamlı derecede azalmıştır (sırasıyla -2,5±2,24 ve 0,6±2,14; p=0,014).

Tablo 4.21. Sürekli beslenme grubundaki hastaların randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün belirlenen saatlerde PER2 geninin rölatif ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.

Saat	PER2 geni rölatif ekspresyon düzeyi $\bar{x}$±SS		p
	Randomizasyon sonrası 1. gün	Randomizasyon sonrası 7. gün	
08:00	0,2±2,25	-2,6±1,86	**0,013**[a*]
16:00	0,3±2,46	-2,9±2,64	**0,039**[a*]
00:00	0,6±2,14	-2,5±2,24	**0,014**[a*]

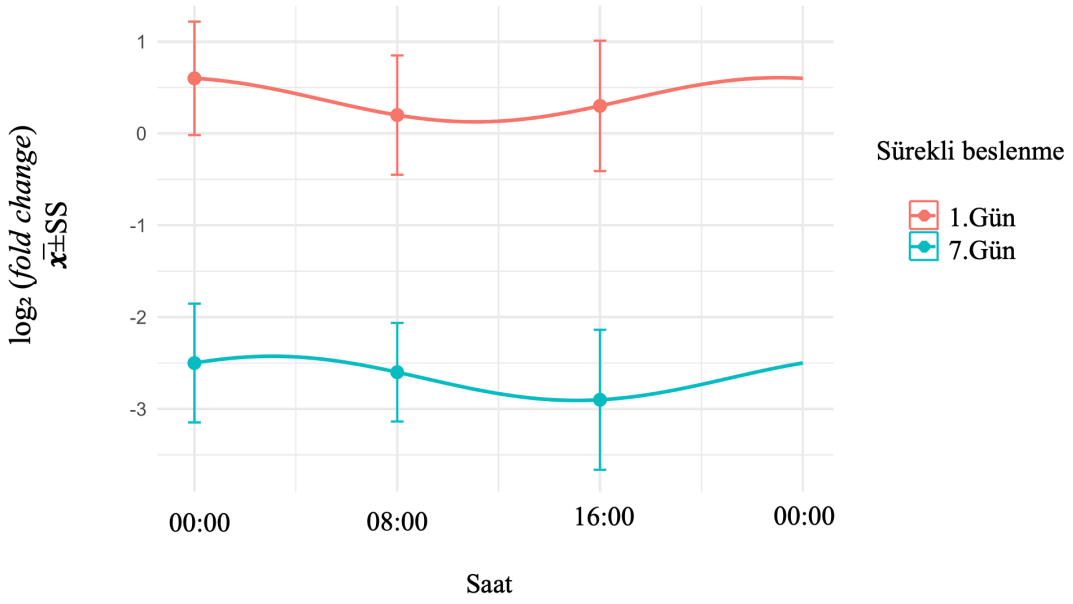
Saat genlerinin rölatif ekspresyon değerleri log_2(fold change) olarak verilmiştir. [*]p<0,05 düzeyinde anlamlı. [a]Paired Samples t-Test. PER2: Periyot sirkadiyen düzenleyici 2.

Sürekli beslenen hastalarda PER2 geni için tek harmonikli Fourier-cosinor modeliyle hesaplanan amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri Tablo 4.22'de; aynı modele ait uyum eğrisini ve zaman içindeki rölatif gen ekspresyonunu gösteren grafik ise Şekil 4.6'da sunulmuştur. Cosinor analizi sonucuna göre sürekli beslenen hastalarda PER2 geninin mesor değeri birinci günden yedinci güne doğru anlamlı bir biçimde azalmıştır (sırasıyla 0,4±2,1 ve -2,6±2,09; p=0,015). Amplitüd ve akrofaz değerleri birinci ve yedinci günlerde anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0,05). Bulgular birlikte değerlendirildiğinde sürekli beslenen hastalarda PER2 geninin genel ekspresyon düzeyinin belirgin bir biçimde azaldığı ancak ritmik yapının korunduğu görülmüştür (Şekil 4.6).

Tablo 4.22. Sürekli beslenen hastalarda PER2 geni için Fourier-cosinor analizi ile hesaplanan amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri.

Saat	PER2 geni ritim parametreleri $\bar{x}$±SS		p
	Randomizasyon sonrası 1. gün	Randomizasyon sonrası 7. gün	
Amplitüd	1,1±0,49	0,9±0,68	0,746[a]
Mesor	0,4±2,1	-2,6±2,09	**0,015**[a*]
Akrofaz (saat)	10,1±7,28	14,6±6,77	0,203[a]

Fourier (1) modeliyle elde edilen gen ekspresyon eğrileri cosinor yaklaşımıyla analiz edilmiş, her gen için salınım büyüklüğü (amplitüd), mesor (ortalama ekspresyon seviyesi) ve tepe zamanı (akrofaz) ve hesaplanmıştır. [*]p<0,05 düzeyinde anlamlı. [a]Paired Samples t-Test. PER2: Periyot sirkadiyen düzenleyici 2.



Şekil 4.6. Sürekli beslenen hastalarda birinci gün ve yedinci gün saat 08:00, 16:00 ve 00:00'da PER2 mRNA ifadesinin karşılaştırılması. Eğriler, ölçüm değerlerine göre modellenmiş sirkadiyen paternleri göstermektedir. PER2: Periyot sirkadiyen düzenleyici 2.

4.7. Parametreler Arasında Elde Edilen Korelasyonların Değerlendirilmesi

Aralıklı beslenen hastalarda incelenen parametrelerden elde edilen bulgular aracılığı ile tespit edilen anlamlı korelasyonlar ve istatistiksel anlamlılık düzeyi Tablo 4.23'te gösterilmiştir. Aralıklı beslenen hastalarda sirkadiyen ritim parametreleri ile biyokimyasal değişkenler arasındaki ilişki incelendiğinde; CRP düzeyindeki artış ile BMAL1 amplitüdündeki artış arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (r=0,627; p=0,029). Hemoglobin düzeyindeki değişim ile BMAL1 akrofazındaki değişim arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (r=0,767; p=0,004). Benzer şekilde, CRY1 akrofazı da hemoglobin düzeyindeki değişim ile pozitif yönde ilişkilidir (r=0,704; p=0,011). Kreatinin düzeyindeki değişim ile PER2 amplitüd değerindeki değişim arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde bir korelasyon tespit edilmiştir (r=-0,643; p=0,024).

Beslenme durumu ile ilgili parametreler arası korelasyonlar incelendiğinde; açlık glukoz düzeyindeki değişim ile mNUTRIC skor arasında istatistiksel olarak

anlamlı güçlü bir korelasyon tespit edilmiştir (r=0,793; p=0,002). Beden kütle indeksi ile PER2 amplitüdü arasında güçlü, pozitif yönlü bir ilişki belirlenmiştir (r=0,720; p=0,008). Kreatinin düzeyindeki değişim ile PER2 amplitüdü arasında ise negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır (r=-0,643; p=0,024). Organ disfonksiyonu ile ilgili olan SOFA skoru ile total biluribin düzeyi değişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir (r=-0,644; p=0,024). Kritik hastada beslenme riskini gösteren mNUTRIC skor ile hastalık şiddetini yansıtan APACHE II skoru arasında (r=0,754; p=0,005) istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir korelasyon bulunmuştur (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Aralıklı beslenen hastalarda parametreler arasında belirlenen önemli korelasyonlar.

Parametre-1	**Parametre-2**	**r***	**p**
CRP düzeyindeki haftalık değişim (mg/L)	BMAL1 Amplitüd değerindeki haftalık değişim	0,627	**0,029**
HGB-Hb düzeyindeki haftalık değişim (g/dL)	BMAL1 Akrofaz değerindeki haftalık değişim	0,767	**0,004**
HGB-Hb düzeyindeki haftalık değişim (g/dL)	CRY1Akrofaz değerindeki haftalık değişim	0,704	**0,011**
Açlık kan glukozu düzeyindeki haftalık değişim (mg/dL)	Kreatinin düzeyindeki haftalık değişim (mg/dL)	0,578	**0,049**
Açlık kan glukozu düzeyindeki haftalık değişim (mg/dL)	Total biluribin düzeyindeki haftalık değişim (mg/dL)	0,680	**0,015**
Açlık kan glukozu düzeyindeki haftalık değişim (mg/dL)	mNUTRIC skor	0,793	**0,002**
Total protein düzeyindeki haftalık değişim (g/L)	Albümin düzeyindeki haftalık değişim (g/L)	0,906	**<0,001**
Kreatinin düzeyindeki haftalık değişim (mg/dL)	PER2 Amplitüd değerindeki haftalık değişim	-0,643	**0,024**
Beden kütle indeksi (kg/m^2)	PER2 Amplitüd değerindeki haftalık değişim	0,720	**0,008**
Beden kütle indeksi (kg/m^2)	Kreatinin düzeyindeki haftalık değişim (mg/dL)	-0,624	**0,030**
SOFA skoru	Total biluribin düzeyindeki haftalık değişim (mg/dL)	-0,644	**0,024**
mNUTRIC skor	APACHE II skoru	0,754	**0,005**

*Biyokimyasal parametreler ile sirkadiyen ritim parametreleri olan amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri haftalık değişim miktarları baz alınarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ ve $p<0,001$ olarak belirlenmiştir. *Korelasyonlar, verilerin normal dağılım durumlarına göre Pearson veya Spearman korelasyon testleri yapılarak elde edilmiştir. (APACHE II: Akut fizyoloji ve kronik sağlık değerlendirmesi II, BMAL1: Beyin ve kas ARNT-benzeri protein 1, cm: Santimetre, CRP: C-reaktif protein, CRY1: Kriptokrom sirkadiyen düzenleyici 1, dL: Desilitre, g: Gram, HGB-Hb: Hemoglobin, kg: Kilogram; L: Litre, m: Metre, mg: Miligram, mNUTRIC: Modifiye edilmiş kritik hastalarda beslenme riski, PER2: Periyot sirkadiyen düzenleyici 2, r: Korelasyon katsayısı, SOFA: Ardışık organ yetmezliği değerlendirme skoru).*

Sürekli beslenen hastalarda incelenen parametrelerden elde edilen bulgular aracılığı ile tespit edilen anlamlı korelasyonlar ve istatistiksel anlamlılık düzeyi Tablo 4.24'te gösterilmiştir. Sürekli beslenen hastalarda total protein düzeyindeki değişim ile BMAL1 amplitüdü ve BMAL1 mesor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla r=-0,627; p=0,029 ve r=-0,708; p=0,010). Total protein düzeyindeki değişim ile hastaların yoğun bakımda kalış süreleri arasında negatif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir. (r=-0,591; p=0,043). Antropometrik ölçümlerden üst orta kol çevresi ve baldır çevresi ölçümleri de total protein düzeyindeki haftalık değişim ile negatif yönlü bir korelasyon göstermiştir (üst orta kol çevresi için r=-0,580; p=0,048 ve baldır çevresi için r=-0,620; p=0,031).

Açlık kan glukozu değişimi ile PER2 amplitüdü arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki belirlenmiştir (r=0,643; p=0,024). Açlık kan glukozu düzeyindeki değişim ile böbrek fonksiyonu göstergelerinden kreatinin düzeyindeki değişim arasında ters yönlü bir ilişki tespit edilmiştir (r=-0,678; p=0,015). Biyokimyasal parametrelerden hemoglobin ile albümin düzeylerindeki değişim arasında güçlü ve pozitif yönde bir korelasyon belirlenmiştir (r=0,858; p<0,001). Hemoglobin düzeylerindeki değişim ile karaciğer fonksiyonu belirteçlerinden total biluribin düzeyi arasında pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır (r=0,663; p=0,019). İnflamasyon göstergelerinden CRP düzeyi ile hemoglobin düzeyi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki belirlenmiştir (r=-0,695; p=0,012).

Ritim parametreleri ile ilgili korelasyonlar incelendiğinde; kreatinin değişimi ile PER2 amplitüdü arasında negatif yönlü bir ilişki olduğu görülmüştür (r=-0,608; p=0,036). Lökosit değişimi ile PER2 mesor değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü ve güçlü bir korelasyon belirlenmiştir (r=0,839; p=0,001). Antropometrik ölçümlerden baldır çevresi ölçümü ve BKİ ile BMAL1 amplitüdü arasında pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır (sırasıyla r=0,673; p=0,017 ve r=0,649; p=0,036). Sürekli beslenen hastalarda ALT düzeyindeki değişim ile CRY1 akrofaz değişimi arasında güçlü, pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır (r=0,807, p=0,002). PER2 mesor değişimi ile PER2 akrofaz değişimi arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif yönlü bir ilişki saptanmıştır (r=-0,608; p=0,036) (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Sürekli beslenen hastalarda parametreler arasında belirlenen önemli korelasyonlar.

Parametre-1	**Parametre-2**	**r***	**p**
Total protein düzeyindeki haftalık değişim (g/L)	BMAL1 Amplitüd değerindeki haftalık değişim	-0,627	**0,029**
Total protein düzeyindeki haftalık değişim (g/L)	BMAL1 Mesor değerindeki haftalık değişim	-0,708	**0,010**
Total protein düzeyindeki haftalık değişim (g/L)	Albümin düzeyindeki haftalık değişim (g/L)	0,722	**0,008**
Total protein düzeyindeki haftalık değişim (g/L)	Yoğun bakımda kalış süresi (gün)	-0,591	**0,043**
Total protein düzeyindeki haftalık değişim (g/L)	Üst orta kol çevresi (cm)	-0,580	**0,048**
Total protein düzeyindeki haftalık değişim (g/L)	Baldır çevresi (cm)	-0,620	**0,031**
Açlık kan glukozu düzeyindeki haftalık değişim (mg/dL)	PER2 Amplitüd değerindeki haftalık değişim	0,643	**0,024**
Açlık kan glukozu düzeyindeki haftalık değişim (mg/dL)	Kreatinin düzeyindeki haftalık değişim (mg/dL)	-0,678	**0,015**
HGB-Hb düzeyindeki haftalık değişim (g/dL)	Albümin düzeyindeki haftalık değişim (g/L)	0,858	**<0,001**
HGB-Hb düzeyindeki haftalık değişim (g/dL)	Total biluribin düzeyindeki haftalık değişim (mg/dL)	0,663	**0,019**
HGB-Hb düzeyindeki haftalık değişim (g/dL)	CRP düzeyindeki haftalık değişim (mg/L)	-0,695	**0,012**
Kreatinin düzeyindeki haftalık değişim (mg/dL)	PER2 Amplitüd değerindeki haftalık değişim	-0,608	**0,036**
Lökosit düzeyindeki haftalık değişim (10^9/L)	PER2 Mesor değerindeki haftalık değişim	0,839	**0,001**
ALT düzeyindeki haftalık değişim (U/L)	CRY1 Akrofaz değerindeki haftalık değişim	0,807	**0,002**
Baldır çevresi (cm)	BMAL1 Amplitüd değerindeki haftalık değişim	0,673	**0,017**
Beden kütle indeksi (kg/m^2)	BMAL1 Amplitüd değerindeki haftalık değişim	0,649	**0,022**
PER2 Mesor değerindeki haftalık değişim	PER2 Akrofaz değerindeki haftalık değişim	-0,608	**0,036**

*Biyokimyasal parametreler ile sirkadiyen ritim parametreleri olan amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri haftalık değişim miktarları baz alınarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0,05 ve p<0,001 olarak belirlenmiştir. *Korelasyonlar, verilerin normal dağılım durumlarına göre Pearson veya Spearman korelasyon testleri yapılarak elde edilmiştir. (ALT: Aspartat aminotransferaz, BMAL1: Beyin ve kas ARNT-benzeri protein 1, cm: Santimetre, CRP: C-reaktif protein, CRY1: Kriptokrom sirkadiyen düzenleyici 1, dL: Desilitre, g: Gram, HGB-Hb: Hemoglobin, kg: Kilogram; L: Litre, m: Metre, mg: Miligram, PER2: Periyot sirkadiyen düzenleyici 2, r: Korelasyon katsayısı).*

5. TARTIŞMA

Kritik hastalarda sirkadiyen ritmin değerlendirildiği çalışma sayısı literatürde oldukça sınırlıdır (195). Bilindiği kadarıyla, aralıklı enteral beslenme ve sürekli enteral beslenme protokollerinin sirkadiyen ritim üzerindeki etkilerini karşılaştıran bir çalışma ilk kez gerçekleştirilmiştir. Yapılan çalışmada, yoğun bakıma kabul edilen ve enerji gereksinimlerinin ≥%80'ini karşılayan hastalar rastgele olarak aralıklı veya sürekli enteral beslenme gruplarına atanmış; birinci ve yedinci günlerde sekiz saat arayla sirkadiyen ritim genlerinin (BMAL1, CRY1, PER2) rölatif ekspresyon düzeyleri analiz edilerek her gen için tek harmonikli Fourier-cosinor modeliyle ritim parametreleri hesaplanmıştır. Çalışmanın sonucunda enerji gereksinimleri karşılanan kritik hastalarda her iki beslenme modelinin de sirkadiyen gen ekspresyonunu etkilediği; ancak sürekli enteral beslenmenin özellikle CRY1'in faz zamanlamasında belirgin bir kaymaya ve tüm zaman noktalarında PER2 ekspresyonunun anlamlı bir şekilde baskılanmasına yol açtığı görülmüştür. Dolayısıyla aralıklı enteral beslenmenin sirkadiyen ritmin korunması açısından göreceli olarak daha avantajlı olabileceği düşünülmektedir.

5.1. Hastaların Genel Özelliklerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Aralıklı ve sürekli beslenen hastaların cinsiyet, yaş, sahip olunan hastalıklar, kullandıkları ilaçlar, yoğun bakıma yatış sebebi ve mekanik ventilasyon desteği alma durumu farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) (Tablo 4.1).

Aralıklı beslenme grubunun yaş ortalaması 75,6±11,22 yıl olarak; SB grubunun yaş ortalaması ise 76,0±9,98 yıl olarak belirlenmiştir. Literatürde kritik hastalarla yapılan çalışmalar incelendiğinde, yaş ortalamalarının değişkenlik gösterdiği görülmektedir. Yoğun bakım ünitesi ortamının saat genleri ve kardiyorespiratuar değişkenler üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada hastaların yaş ortalaması 60,8 ±20,07 yıl olarak belirlenmiştir (196). Yoğun bakım ünitesinde sirkadiyen ritmi değerlendiren bir başka araştırmada, çalışmaya dahil edilen 21 hastanın yaş ortalaması 59 ± 11 yıl olarak bildirilmiştir (161). Bahsedilen çalışmaların izlem süresi 24-48 saat ile sınırlıdır. Mevcut çalışmada takip edilen hastaların yaş

ortalamasının literatürdeki benzer çalışmalara kıyasla daha yüksek olmasının temel nedeni, izlem süresinin 10 gün gibi uzun bir süre olmasıdır. Beslenme müdahalesinin sirkadiyen ritim parametreleri üzerindeki etkisini değerlendirebilmek amacıyla, yoğun bakımda en az 10 gün kalacağı öngörülen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Yoğun bakımda yatış süresi uzun olan hastaların ise genellikle daha ileri yaşta olması beklenen bir durumdur.

Aralıklı beslenme grubundaki bireylerin sahip oldukları hastalıklar çoğunlukla hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar olarak sınıflandırılırken, sürekli beslenme grubunda bireylerin sahip oldukları hastalıklar hipertansiyon, diyabet ve kanser olarak belirlenmiştir. Kullanılan ilaçlara bakıldığında AB grubunda en çok kullanılan ilaçlar antihipertansif ilaçlar; SB grubunda ise antikoagülan ilaçlardır (Tablo 4.1). Aralıklı beslenme grubunda başlıca yoğun bakıma yatış endikasyonu nörolojik nedenler, genel durum bozukluğu ve kardiyak nedenler olarak saptanmıştır. Sürekli beslenme grubunda da benzer şekilde nörolojik, solunumsal ve kardiyak nedenlerden ötürü yoğun bakıma yatış sağlanmıştır. Aralıklı beslenme grubundaki hastaların %50'si mekanik ventilasyon desteği alıyorken SB grubunda bu oran %41,7 olarak belirlenmiştir (Tablo 4.1).

Aralıklı ve sürekli beslenme gruplarının SOFA ve APACHE II skorları anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$). Aralıklı beslenen hastaların SOFA skoru 6,9±3,55 olarak; APACHE II skoru 18,4±6,89 olarak belirlenmiştir. Sürekli beslenen hastaların SOFA skoru 5,9±3,67 olarak; APACHE II skoru ise 16,1±5,74 olarak belirlenmiştir (Tablo 4.2). Aralıklı ve sürekli beslenen hastaların SOFA ve APACHE II skorlarının benzer bulunması, grupların klinik özellikleri bakımından homojen bir dağılım gösterdiğini ortaya koymaktadır. Kritik hastalarda sirkadiyen varyasyonun taburculuğa kadar hayatta kalma oranıyla ilişkisinin incelendiği bir çalışmada hastaların %46,2'si mekanik ventilasyon desteği alan hastalardan oluşmaktadır. Ortalama APACHE skoru 66,6±27,3 olarak belirlenmiştir. En sık kullanılan ilaçlar ise sedatif ilaçlar, vasopresör ilaçlar ve inotropik ilaçlardır (162). Ağır travma hastalarıyla yürütülen bir başka çalışmada, en sık görülen komorbiditeler hipertansiyon, dislipidemi ve diyabet olarak belirtilmiş; hastaların SOFA skoru ise 4,0 olarak hesaplanmıştır (8). Kalp atış hızının sirkadiyen ritminin inme geçiren kritik hastalarda

mortalite için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığının araştırıldığı bir çalışmada, en sık görülen komorbiditeler hipertansiyon, diyabet ve atriyal fibrilasyon olarak belirtilmiş; hayatta kalan hastaların APACHE skoru 51,0; hayatını kaybeden hastaların APACHE skoru ise 77,5 olarak belirlenmiştir (197). Kritik hastalarda sirkadiyen ritmin incelendiği bahsedilen çalışmalarda hastaların karakteristik özellikleri mevcut çalışma ile büyük ölçüde benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte bu çalışmalarda daha ağır hasta gruplarının incelendiği görülmektedir. Mevcut çalışmada klinik skorların literatürdeki diğer çalışmalardan hem daha düşük olması hem de iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemesi, sirkadiyen ritimde görülen değişikliklerin ağır hastalık tablosu ve organ disfonksiyonu gibi karıştırıcı faktörlerden ziyade uygulanan beslenme protokollerine bağlı olma olasılığını güçlendirmektedir.

5.2.Hastaların Beslenme Durumlarına İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Aralıklı ve sürekli beslenme gruplarının mNUTRIC skor ve GLIM kriterine göre malnütrisyon varlığı/şiddeti anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.3). Modifiye-NUTRIC skor değerlendirmesine göre AB grubunun %66,7'si ve SB grubunun %50'si yüksek malnütrisyon riski altında olarak belirlenmiştir. GLIM kriterine göre aralıklı beslenen hastaların %50'sinin orta şiddetli malnütrisyon ve %16,7'sinin şiddetli malnütrisyona sahip olduğu; sürekli beslenen hastaların ise %41,7'sinin şiddetli malnütrisyona sahip olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3). Nütrisyonel tarama araçlarının GLIM kriteriyle olan tamamlayıcılığının değerlendirildiği bir çalışmada, tüm kritik hastalar için kapsamlı bir nütrisyonel tarama yapılması gerektiği vurgulanmakta; yoğun bakım ekibinin beslenme taraması yapacağı zaman, NRS-2002'ye kıyasla daha üstün prognostik değer göstermesi nedeniyle mNUTRIC skorun kullanılması ve tüm hastalarda GLIM kriterinin uygulanması önerilmiştir (198). Akut inme tanısıyla yoğun bakımda takip edilen yaş ortalaması 73 olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, kullanılan beslenme tarama araçlarına göre malnütrisyon prevalansı %17,86 ile %28,25 arasında değişmiş olup GLIM ve mNUTRIC skor tarama araçlarının 90 günlük mortalite üzerinde en iyi belirleyici sonuçları gösterdiği saptanmıştır (199). Kritik hastalarda yürütülen bir başka çalışmada, GLIM kriterine göre sürekli beslenen hastaların %5,5'i orta şiddetli ve

%5,5'i şiddetli malnütrisyona; aralıklı beslenen hastaların ise %13,6'sı orta şiddetli malnütrisyona sahip olarak belirlenmiştir (200). Mevcut çalışmanın bulguları, literatürle uyumlu olarak mNUTRIC skorun nütrisyonel riskin belirlenmesinde, GLIM kriterinin ise malnütrisyon şiddetinin sınıflandırılmasında birbirini tamamlayıcı bir rol üstlendiğini ve her iki yaklaşımın birlikte kullanılmasının klinik değerlendirmeyi güçlendirebileceği vurgusunu desteklemektedir.

Aralıklı ve sürekli beslenme gruplarının ulna uzunluğu, üst orta kol çevresi, baldır çevresi, tahmini boy uzunluğu, tahmini vücut ağırlığı ve beden kütle indeksi anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.4). Tahmini boy uzunluğu AB grubunda 168,6±6,43 cm, SB grubunda 168,6±5,91 cm olarak; tahmini vücut ağırlığı AB grubunda 61,5±11,0 kg, SB grubunda 61,7±8,42 kg olarak hesaplanmıştır. Beden kütle indeksi, aralıklı beslenen hastalarda 21,6±3,96 kg/m^2; sürekli beslenen hastalarda 21,7±3,30 kg/m^2 olarak bulunmuştur. Baldır çevresi AB grubunda 33,2±5,39 cm; SB grubunda 33,9±7,50 cm olarak ölçülmüştür (Tablo 4.4). Hrdy ve ark. (201) yaptıkları çalışmada aralıklı enteral beslenen hastaların ortalama vücut ağırlığını 87,8 kg, boy uzunluğunu 173,5 cm, BKİ'yi 29 kg/m^2 ve mNUTRIC skor değerini 8 olarak; sürekli enteral beslenen hastaların ortalama vücut ağırlığını 88,7 kg, boy uzunluğunu 175,1 cm, BKİ'yi 28,89 kg/m^2 ve mNUTRIC skoru 6 olarak bildirmiştir (201). Aralıklı diurnal beslenme ve sürekli beslenmenin metabolik yanıt üzerindeki etkilerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, aralıklı beslenen hastaların vücut ağırlığı 77 kg, boy uzunluğu 174 cm olarak; sürekli beslenen hastaların vücut ağırlığı 75 kg; boy uzunluğu 175 cm olarak belirlenmiştir (202). Yapılan randomize kontrollü bir çalışmada da BKİ medyan değeri aralıklı beslenen hastalarda 27,9[23,4-34,2] kg/m^2 olarak; sürekli beslenen hastalarda 27,2[23,3-30,4] kg/m^2 olarak belirlenmiştir (203). Saiz Vinuesa ve ark. (200) yaptıkları çalışmada aralıklı beslenen hastaların baldır çevresi 34,75 cm; BKİ 28,36 kg/m^2 olarak; sürekli beslenen hastaların baldır çevresi 36 cm; BKİ 27,42 kg/m^2 olarak belirtilmiştir (200). Mevcut çalışmada hastaların antropometrik ölçümleri, literatürdeki benzer çalışmalarla tutarlılık göstermektedir.

Aralıklı ve sürekli beslenme gruplarının günlük alınması hedeflenen ve alınan enerji miktarları ile vücut ağırlığı başına alınan protein miktarı benzer bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo 4.5). Aralıklı beslenen hastalarda günlük alınan protein miktarı

1,2±0,10 g/kg olarak; ortalama enerji gereksinimi 1592,5±246,51 kkal/gün olarak; alınan enerji miktarı ise 1516,6±147,45 kkal/gün olarak belirlenmiştir. Sürekli beslenen hastalarda ise günlük alınan protein miktarı 1,2±0,11 g/kg olarak; alınması hedeflenen ortalama enerji miktarı 1542,9±210,70 kkal/gün olarak; alınan enerji miktarı ise 1502,1±178,20 kkal/gün olarak belirlenmiştir (Tablo 4.5). Yapılan bir çalışmada aralıklı beslenen hastalarda BKİ ortalaması 28,5±3,6 kg/m^2 ve hedeflenen enerji ihtiyacı 1664±267 kkal olarak; sürekli beslenen hastalarda BKİ ortalaması 24±4,2 kg/m^2 ve hedeflenen enerji ihtiyacı 1599±328 kkal olarak belirlenmiştir (204). Lee ve ark. (205) yaptıkları prospektif randomize kontrollü çalışmada, aralıklı beslenen hastaların BKİ değerini 22,0±3,9 kg/m^2; sürekli beslenen hastaların BKİ değerini ise 23,3±3,9 olarak belirlemiştir. Bahsedilen çalışmada aralıklı beslenen hastaların hedeflenen enerji gereksinimi 1380±172 kkal/gün; sürekli beslenen hastaların hedeflenen enerji gereksinimi ise 1476±201 olarak belirtilmiştir. Hedeflenen enerji ihtiyacının>%80'inin sağlanabildiği gün sayısı sürekli beslenen hastalarda daha yüksek bulunmuştur (205).

Yapılan bir çalışmada total protein alımı aralıklı beslenen hastalarda 0,90 g/kg; sürekli beslenen hastalarda 0,86 g/kg olarak belirlenmiş olup hedeflenen enerji ve protein gereksinimlerine ulaşma yüzdeleri aralıklı beslenen hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (206). Bir başka çalışmada alınan protein miktarı aralıklı beslenen hastalarda 0,79 g/kg olarak; sürekli beslenen hastalarda 0,75 g/kg olarak belirtilmiştir (207). Bir meta analizde 227 hasta verisini içeren üç çalışmanın bulgularına göre, aralıklı beslenen hastaların sürekli beslenen hastalara kıyasla 184,1 kkal farkla daha fazla kalori aldıkları tespit edilmiştir (160). Hrdy ve ark. (201) yaptıkları çalışmada aralıklı enteral beslenmenin sürekli beslenmeye kıyasla enerji hedeflerine ulaşılmasında daha üstün olduğunu belirtmiştir (201). Yapılan prospektif randomize kontrollü bir çalışmada, aralıklı beslenen hastalar beslenme hedeflerine daha hızlı ulaşmış ve yedinci günde, sürekli beslenen hastalara kıyasla hedeflenen enerji düzeyine ulaşma olasılıkları daha yüksek bulunmuştur (208). Bir başka meta analizin sonuçlarına göre ise beslenme hedeflerine ulaşma bakımından aralıklı ve sürekli enteral beslenme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (209). Bu meta analiz ile tutarlı olarak mevcut çalışmada gruplar arasında alınması gereken enerji miktarı ve alınan enerji miktarı farklılık göstermemiştir.

5.3. Hastaların Biyokimyasal Parametrelerine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi

Yoğun bakım ünitesinde rutin bakılan biyokimyasal parametreler, randomizasyon sonrası birinci gün AB ve SB gruplarında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0,05) (Tablo 4.6). Açlık kan glukozu, AB grubunda 173,2±83,02 mg/dL; SB grubunda 146,2±62,41 mg/dL olarak belirlenmiştir. Çalışmanın başında AB grubunda açlık kan glukozu daha yüksek gibi görünse de bu bulgu anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Serum albümin düzeyi AB grubunda 28,1±7,07 g/L; SB grubunda 28,6±7,48 g/L olarak belirlenmiş olup gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0,05). Total protein düzeyi aralıklı beslenen hastalarda 56,0±8,10 g/L; sürekli beslenen hastalarda 52,6±10,73 g/L olarak ölçülmüş ve arada anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p>0,05). Serum CRP düzeyinin medyan [IQR] değeri aralıklı beslenen hastalarda 69,8[62,48] mg/L; sürekli beslenen hastalarda 36,5[62,53] mg/L olarak belirlenmiş ancak görülen fark anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Bu sonuçlar hem aralıklı hem de sürekli beslenen hastaların malnütrisyon riski altında olduğu bulgularını desteklemektedir. Yapılan bir çalışmada serum albümin düzeyi aralıklı beslenen hastalarda 3,04 g/dL; sürekli beslenen hastalarda 3,16 g/dL olarak, total protein düzeyi aralıklı beslenen hastalarda 5,46 g/dL; sürekli beslenen hastalarda 5,38 g/dL olarak belirlenmiştir (200). Lee ve ark. (205) yaptıkları çalışmanın başında serum glukoz düzeyi aralıklı beslenen hastalarda 167 mg/dL; sürekli beslenen hastalarda 172 mg/dL olarak belirlenmiş ancak görülen farklılık anlamlı bulunmamıştır. Aynı çalışmada serum albümin düzeyi aralıklı beslenen hastalarda 2,8 mg/dL; sürekli beslenen hastalarda 2,6 mg/dL olarak; CRP düzeyi aralıklı beslenen hastalarda 13,4 mg/dL; sürekli beslenen hastalarda 13,3 mg/dL olarak belirlenmiştir (205). Literatürle uyumlu olarak, başlangıçta bakılan biyokimyasal parametrelerin iki grupta anlamlı farklılık göstermemesi, grupların dengeli bir dağılıma sahip olduğunu göstermektedir.

Randomizasyon sonrası yedinci gün, serum ürik asit, AST ve ALT düzeyleri sürekli beslenen grupta, aralıklı beslenen gruba kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (p<0,05) (Tablo 4.7). Aralıklı beslenen hastalarda açlık kan glukozu daha düşük görülmüş ancak bu bulgu anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Yedinci günde SB grubunda ürik asit, AST ve ALT değerlerindeki düşüş, klinik stabilizasyon ile uyumlu

bir bulgu olarak nitelendirilebilir. Yoğun bakım hastalarında ilaç tedavisi, hemodinamik durum ve enfeksiyon yükü gibi etmenler bahsedilen parametreler üzerinde belirgin bir etkiye sahip olduğundan görülen farklılık beslenme müdahalesine özgü bir etki olarak yorumlanmamıştır.

Grup içi karşılaştırmalara bakıldığında, AB grubunda açlık kan glukozu, albümin ve hemoglobin düzeyleri, bir haftalık müdahalenin sonunda anlamlı derecede azalırken BUN ve lenfosit düzeyleri anlamlı derecede artmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.8). Sürekli beslenme grubunda ise bir haftalık müdahalenin ardından serum kreatin kinaz ve total biluribin düzeyleri anlamlı derecede azalırken serum kalsiyum, lökosit ve platelet düzeyleri anlamlı derecede artmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.9). Sürekli beslenen hastalarda bir haftanın sonunda hemoglobin ve albümin düzeylerinde düşüş; açlık kan glukozu düzeyinde ise artış görülse de bu durum istatistiksel öneme sahip bulunmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.9). Aralıklı beslenen hastalarda SB grubuna kıyasla daha iyi bir glisemik kontrol sağlandığı gözlenmiştir. Aralıklı beslenme grubunda albümin ve hemoglobin düzeyindeki düşüş ve BUN düzeyindeki artış, izlem süresinin 7 gün ile sınırlı olduğu göz önüne alındığında beslenme müdahalesinden ziyade inflamatuar yanıt, katabolik stres ve sıvı dengesi değişikliklerinin bir yansıması olarak değerlendirilebilir. Sürekli beslenen hastalarda yedinci günde kreatin kinaz ve total biluribin düzeyinde görülen değişimler doku hasarı ve hepatobiliyer stresin zaman içinde gerilemesi ile; lökosit ve platelet düzeyindeki artış ise devam eden enfeksiyon yükü ile ilişkilendirilebilir.

Sürekli beslenme ve gece beslenmenin durdurulduğu aralıklı beslenme modellerinin septik kritik hastalarda glisemik kontrol üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, aralıklı enteral beslenmenin daha iyi glisemik kontrol sağladığı belirlenmiştir (204). Beattie ve ark. (202) yaptıkları çalışmada aralıklı diurnal beslenen hastalarda sürekli infüzyonla beslenen hastalara kıyasla pik plazma insülin konsantrasyonunun anlamlı derecede daha yüksek bulmuşlardır. Aynı çalışmada plazma glukoz konsantrasyonu ise gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Yazarlar aralıklı beslenmenin daha fizyolojik bir insülin yanıtına yol açtığını ve iki beslenme modelinin de iyi bir şekilde tolere edilebildiğini belirtmiştir (202). Yapılan bir başka çalışmada, aralıklı beslenen hastalarda üre/kreatinin oranı

daha az artış gösterirken sürekli beslenen hastalarda üre/kreatinin oranındaki artışın daha belirgin düzeyde olduğu saptanmıştır. Bu durum aralıklı beslenen hastalarda katabolizmanın belirli bir ölçüde önlenmiş olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (207). Dong ve ark. (158) yaptığı gözlemsel çalışmada, yedi gün süreyle uygulanan beslenme desteği sonrasında biyokimyasal parametrelerden serum hemoglobin, albümin, prealbümin ve açlık kan glukozu değerleri aralıklı ve sürekli beslenme grupları arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (158). Aralıklı ve sürekli beslenmenin kas kaybı üzerindeki etkilerinin incelendiği tek kör randomize kontrollü bir çalışmada, 10 günün sonunda rektus femoris kasının kesitsel alanındaki değişim ile değerlendirilen kas kaybı ve serum dallı zincirli amino asit konsantrasyonu iki grupta da benzer bulunmuştur. Aynı çalışmada serum glukoz konsantrasyonlarına ait varyasyon katsayısı, aralıklı beslenme grubunda sürekli beslenme grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır. Ancak hipoglisemi bildirilen gün sayısı ve insülin kullanımı açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır (206). Yapılan bir sistematik derleme ve meta analizin bulgularına göre, aralıklı ve sürekli beslenen hastalarda glisemik değişkenlik anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bununla birlikte yazarlar, analize dahil edilen çalışmalarda glisemik değişkenliğin değerlendirilmesinde farklı yöntemler kullanıldığına dikkat çekmiştir (210). Mevcut çalışmada, aralıklı beslenme modelinin daha iyi bir glisemik kontrolün sağlanmasında etkili olabileceği görülmüştür. Sürekli beslenmeye kıyasla aralıklı beslenme, glikoz intoleransını ve insülin direncini azaltabilir ki bu durum, %75'inde stres kaynaklı hiperglisemi görülen kritik hastalar için oldukça önemlidir (211). Ayrıca insülin, yakın zamanda sirkadiyen bir senkronizatör olarak tanımlanmıştır ve bu özelliğiyle vücuttaki hücresel saatlere beslenme zamanını bildiren temel sinyallerden biri olarak görev yapmaktadır (212). Bu nedenle aralıklı beslenme, glisemik kontrolün optimize edilmesine ek olarak sirkadiyen ritimlerin korunması veya yeniden hizalanması açısından etkili bir strateji olarak görünmektedir (213).

5.4. Müdahale Sonrası Klinik Sonuçların Değerlendirilmesi

Beslenme müdahalesi sonrası klinik sonuçlar değerlendirildiğinde, aralıklı ve sürekli beslenen hastaların yoğun bakımda kalış süreleri ve yedi günlük mortalite sıklığı anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.10). Yapılan randomize

kontrollü çalışmaların bir meta analizde, aralıklı ve sürekli enteral beslenme karşılaştırıldığında yoğun bakımda kalış süresinin aralıklı beslenen hastalarda daha uzun olduğu; yoğun bakım mortalitesi için ise istatistiksel olarak önemli bir farklılığın olmadığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte yazarlar, randomize kontrollü çalışmalardan bir tanesinin analiz dışı bırakıldığı durumda yoğun bakımda kalış süresine ilişkin farkın istatistiksel anlamlılığını kaybettiğini ve bu sonucun yeterince güvenilir olmadığını belirtmiştir (209). Yapılan prospektif randomize kontrollü bir çalışmada yoğun bakımda kalış süresi aralıklı beslenen hastalarda 21,2 ± 2,0 gün; sürekli beslenen hastalarda 20,1± 1,7 gün olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada mortalite oranı aralıklı beslenen hastalarda %13,9 olarak; sürekli beslenen hastalarda %7,4 olarak belirlenmiştir. Grupların yoğun bakımda kalış süresi ve mortalite oranları anlamlı bir farklılık göstermemiştir (208). Yapılan 13 randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde ise, sürekli beslenen hastalarda mortalite oranı, aralıklı beslenen hastalara kıyasla daha düşük bulunmuştur (214). Yapılan bir başka meta analize göre, mevcut çalışmanın bulgularıyla tutarlı olarak yoğun bakımda kalış süresi ve mortalite oranları aralıklı ve sürekli beslenen hastalarda anlamlı bir farklılık göstermemiştir (210).

5.5. Aralıklı ve Sürekli Beslenen Hastaların Sirkadiyen Ritim Gen Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi

Aralıklı ve sürekli beslenen hastalarda bir haftalık müdahale sonrasında BMAL1 rölatif ekspresyon düzeyinde ve hesaplanan ritim parametrelerinde anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır ($p>0,05$). İnsanlarda sirkadiyen saat, transkripsiyon-translasyon geri bildirim döngüsü ile düzenlenmektedir ve BMAL1, diğer saat genlerinin çalışmasını sağlayan aktivasyon kolunda görev alarak PER ve CRY genlerinin transkripsiyonunu başlatmaktadır (26). Kritik hastalık durumunda inflamasyon, metabolik stres ve sürekli besin sağlanması gibi faktörlerin periferal saat genlerini baskılayabildiği bildirilmiş olmakla birlikte, çekirdek saat genlerinin daha dirençli bir yapıda olabileceği öne sürülmektedir (215). Bu doğrultuda, AB ve SB gruplarında BMAL1 ekspresyonunda anlamlı bir değişiklik görülmemesi, bir haftalık beslenme müdahalesinin merkezi osilatör düzeyinde belirgin bir bozulmaya yol açmadığı bulgusunu desteklemektedir.

CRY1 geni rölatif ekspresyon düzeyi AB grubunda yedinci gün sabah 08:00'da anlamlı derecede baskılanmış ($p<0,05$); ritim parametrelerinden ise yalnızca mesor değeri azalmıştır. Bu bulgular, AB grubunda CRY1 geni ortalama ekspresyon seviyesinde bir baskılanma olmasına rağmen ritmin zamanlamasının korunduğunu düşündürmektedir. Buna karşın, sürekli beslenen hastalarda CRY1 gen ekspresyon düzeyinde anlamlı bir değişiklik görülmezken akrofaz değerinde yaklaşık 6 saatlik bir gecikme tespit edilmiştir ($p<0,05$). Akrofaz kayması, sirkadiyen ritmin faz organizasyonunda bir bozulmaya işaret etmekte olup, SB grubunda periferik saat ile çevresel sinyaller arasındaki senkronizasyonun zayıfladığını düşündürmektedir.

Beslenme-açlık döngüsü, özellikle metabolik olarak aktif dokularda periferal sirkadiyen osilatörler için başlıca sinyallerden biridir (216). Aralıklı beslenme, besin alımına bağlı insülin sekresyonu vb. metabolik sinyallerin ritmini korurken organizmaya sürekli besin sağlanması bu ritmi baskılamaktadır (175). Özellikle beslenme-açlık döngüsünün kaybı ile orantılı olarak hücresel enerji düzeyindeki dalgalanmaların yokluğunda, AMPK aktivasyonu baskılanmakta ve bu durum CRY1 faz zamanlamasını olumsuz etkilemektedir. Besin kaynaklı metabolik sinyallerin periferik saatleri SCN'den bağımsız olarak etkileyebildiği göz önüne alındığında, sürekli besin maruziyeti SB grubunda CRY1 akrofazındaki gecikmeye katkı sağlamış olabilir (217).

Bir haftalık müdahale sonrasında aralıklı beslenen hastalarda PER2 rölatif ekspresyon düzeyinde belirli zaman noktalarında azalma görülmüş, ancak ritmin zamanlamasını yansıtan akrofaz ve amplitüd parametrelerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir ($p>0,05$). Bu durum, AB grubunda PER2 geninin ortalama ekspresyon seviyesinde bir düşüş olmasına rağmen ritmik organizasyonun büyük ölçüde korunduğunu göstermektedir. Buna karşın sürekli beslenen hastalarda PER2 ekspresyonu tüm ölçüm zamanlarında anlamlı derecede baskılanmış ve mesor değerinde belirgin bir azalma görülmüştür ($p<0,05$). PER2 geni, CRY ile kompleks oluşturarak BMAL1-CLOCK aktivitesini baskılamakta ve ritmin stabilitesinin korunmasında kritik rol oynamaktadır (26). Beslenme-açlık döngüsünün ortadan kalkması, SB grubunda AMPK aktivasyonunu azaltmış, enerji dalgalanmalarını düzleştirmiş ve böylece negatif geri bildirim döngüsünde yer alan PER2 ekspresyonun baskılanmasına yol açmış gibi görünmektedir (217).

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda sirkadiyen ritim bozukluğuna yol açan çok sayıda faktör bulunmaktadır. Kullanılan ilaçlar, sürekli bakım uygulamaları, tanısal ve terapötik girişimler, mekanik ventilasyon, sürekli beslenme uygulamaları, gürültü ve aydınlık/karanlık döngüsünün yeterli ve doğru oranda sağlanamaması gibi koşullar sirkadiyen ritimdeki değişikliklere katkıda bulunmaktadır (218). Mevcut çalışmanın başında, hastaların kullandıkları ilaçlar, mekanik ventilasyon durumu ve sirkadiyen ritmi etkileyebilecek diğer çevresel faktörler gruplar arasında farklılık göstermemiştir (Tablo 4.1). Ayrıca, sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde bütüncül bir yaklaşım sergilenebilmesi adına aralıklı beslenen hastaların odalarında gece ışıklar kapatılmış, sürekli beslenen hastalarda ise standart prosedür uygulanmış ve ışıklar açık bırakılmıştır (Şekil 3.1). Işık, en önemli zeitgeber olarak sirkadiyen ritmin düzenlenmesi için yapılan müdahalelerin ayrılmaz bir parçası olarak nitelendirilmektedir (28). Gerçekten de yapılan pilot bir çalışmada, yoğun bakım odalarına yeterli ışık şiddetine sahip dinamik bir aydınlatma sisteminin entegre edilmesinin, sirkadiyen melatonin ritmini düzenleyerek deliryum insidansı ve şiddetini azaltabileceği görülmüştür (219). Randomize kontrollü bir çalışmada, uygun zamanlamayla uygulanan ışık tedavisinin kritik hastalarda idrar 6-sülfatoksimelatonin ritmini normalize ettiği gösterilmiştir (174). Bununla birlikte, yapılan sistematik bir derlemeye göre ise, hastanede yatan bireylerde ışık tedavisinin yararlı olduğu görünmekle birlikte, sirkadiyen ritim değerlendirilmesinde standart bir yöntemin bulunmaması ve örneklem büyüklüklerinin küçük olması nedeniyle ışık müdahalesinin terapötik bir yöntem olarak önerilmesini destekleyecek yeterli veri bulunmadığı belirtilmiştir (220).

Literatür incelendiğinde, kritik hastalarda sirkadiyen gen ekspresyonunun değerlendirildiği çalışmaların oldukça sınırlı olduğu görülmektedir. Diaz ve ark. (163) yaptıkları çalışmada nöroloji yoğun bakım ünitesinde takip edilen 11 hastanın altı saatte bir alınan kan örneklerinden CLOCK, BMAL1, CRY1 ve PER2 ekspresyon düzeylerini değerlendirmişler ve bir haftalık izlem süresinin sonunda bakılan dört genin ritmik ekspresyonunun tamamen ortadan kaybolduğunu görmüşledir (163). Bir başka çalışmada ise yoğun bakıma yatıştan sonraki ikinci ve dördüncü günlerde dört saatte bir alınan kan örneklerinden BMAL1, PER2 ve PER3 genlerinin ritmi değerlendirilmiş ve sepsis geliştiren hastalar ile sepsis geliştirmeyen hastalar

karşılaştırılmıştır. Buna göre mesor, amplitüd ve akrofaz açısından değerlendirildiğinde BMAL1 ekspresyonu sepsisli ve sepsisi olmayan hastalar arasında benzer bulunurken PER2 ve PER3'ün mesor değerinin sepsisli hastalarda sepsisi olmayan hastalara kıyasla azaldığı belirlenmiştir (8). Kritik durumdaki hastalar ve sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise 24 saat içerisinde iki saatte bir alınan kan örnekleri analiz edilmiş ve sağlıklı bireylerde bakılan saat genleri sirkadiyen ritim sergilerken kritik hastalarda ritmik gen ekspresyonunda bozulma olduğu bildirilmiştir (10).

Aralıklı beslenmenin sirkadiyen ritim üzerindeki etkilerinin incelendiği sınırlı sayıdaki insan çalışmalarına bakıldığında, obezitesi olan erkekler ile yürütülen bir çalışmada zaman kısıtlı beslenmenin kas dokusunda saat genlerinin ekspresyon düzeyini değiştirmediği ancak amino asitler dahil metabolitlerin sirkadiyen düzenlenmesinde değişiklikler olduğu gözlenmiştir (221). Bir başka çalışmada zaman kısıtlı beslenmenin saat genlerinde farklı zaman noktalarında değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir. Bahsedilen çalışmada, saat 08:00-14:00 arasında uygulanan zaman kısıtlı beslenme, akşam saatlerinde PER1 ekspresyonu azaltırken sabah saatlerinde CRY1, CRY2 ve RORα ekspresyonunu arttırmıştır (222). Tip 2 diyabeti olan bireylerle yürütülen bir çalışmada ise, 12 saat içerisinde üç öğün tüketen bireylerde, 15 saat içerisinde altı öğün tüketenlere kıyasla beyaz kan hücrelerinde BMAL1, CRY1, PER2 ve RORα amplitüdünde artış olduğu bildirilmiştir (223). Bununla birlikte, bilindiği kadarıyla aralıklı enteral beslenme stratejilerinin kritik hastalarda sirkadiyen ritmi nasıl etkilediğine dair yalnızca bir araştırmanın henüz devam ediyor olduğu görülmektedir. Protokolü açıklanan Hollanda merkezli bu randomize kontrollü çalışmada, hastalar sürekli beslenme ve saat 08:00-20:00 arasında aralıklı beslenme gruplarına atanarak çekirdek vücut sıcaklığı, kalp atım hızı, ortalama kan basıncı, melatonin ve saat genlerinin ekspresyonu üçüncü ve dördüncü günlerde alınan kan örnekleri ile analiz edilecektir (224).

Mevcut çalışmada hem aralıklı hem de sürekli beslenen hastalarda BMAL1 ekspresyonu ile mesor, amplitüd ve akrofaz parametrelerinin bir hafta sonunda değişmemiş olması, BMAL1 geninin ritminin kısa süreli müdahalelere karşı daha stabil kalabildiğini göstermiştir. Aralıklı beslenen hastalarda gece karanlığın

korunması ve gün içerisinde daha belirgin bir beslenme-açlık döngüsü oluşturulmuş olması, bu grupta belirgin bir faz gecikmesi/kayması olmamasının temel sebebi gibi görünmektedir (225). Öte yandan bu grupta görülen CRY1 ve PER2'deki mesor düşüşü, bir haftalık yoğun bakım sürecinde görülen fizyolojik stres ile ilişkilendirilebilir. Bu bağlamda kritik hastalığın kendisi, etkili bir non-fotik zeitgeber olarak nitelendirilebilir (10). Sürekli beslenme grubunda hem gece ışık maruziyeti hem de sürekli beslenme uyarısı periferik saatlerin yeniden hizalanması ve ritmin organizasyonunun bozulmasına yol açmış gibi görünmektedir. Özellikle CRY1 ekspresyon düzeyi değişmeden akrofazın gecikmesi, genin toplam düzeyinden ziyade zamanlama bilgisinin bozulduğunu göstermektedir. Ayrıca ALT düzeyindeki haftalık değişim ile CRY1 akrofazındaki değişim arasında saptanan güçlü korelasyon da karaciğerde metabolik stresin negatif geri bildirim döngüsünün zamanlamasını etkileyebileceğini düşündürmektedir (Tablo 4.24). Sürekli beslenen hastalarda gün boyu kesintisiz beslenme; postprandiyal insülin, glukoz ve amino asit sinyallerinin fizyolojik ritmini ortadan kaldırarak CRY1 tepe zamanının gecikmesine neden olmuş olabilir (96). CRY1 negatif geri bildirim döngüsünde CLOCK-BMAL1 kompleksini baskılayan temel genlerden biri olması sebebiyle, bu gene ait faz kayması, sirkadiyen döngünün zamanlamasında desenkronizasyona işaret etmektedir (226). PER2 geninin üç zaman noktasında baskılanmış olması da bu grupta çevresel faktörlerin daha belirgin bir downregülasyon yaratmış olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum metabolik sinyallerin sürekli beslenme durumunda kalması, açlık-tokluk geçişlerinin ortadan kalkması ve glukoz-insülin salınımı ritmikliğinin kaybı gibi mekanizmalarla açıklanabilir (227). İki grupta da BMAL1 genine ait ritim parametrelerinin daha stabil kaldığı göz önüne alındığında, bu bulgular literatürle uyumlu olarak beslenme modelinin merkezi saatten ziyade negatif geri bildirimde görevli CRY1 ve PER2 genlerini daha belirgin şekilde etkilediğini göstermektedir (32, 228).

Mevcut literatürde enteral beslenme modellerinin çoğunlukla klinik sonlanımlar, glisemik kontrol ve beslenme toleransı üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği göz önüne alındığında bu çalışmanın gücü, aydınlık/karanlık döngüsü ve farklı enteral beslenme modellerinin sirkadiyen gen ekspresyonu üzerindeki etkilerini bütüncül bir yaklaşımla ele alan ilk çalışma olmasıdır. Sürekli enteral beslenmenin sirkadiyen saat genleri üzerindeki baskılayıcı etkisi glukoz

metabolizması, hormon salınımı ve inflamatuvar yanıt gibi süreçler üzerinde dolaylı olarak olumsuz etkiler yaratabilir (225, 229, 230).

Bu çalışmadan elde edilen verilere göre yoğun bakım ortamının biyolojik ritimle uyumlu olarak optimize edilmesi ve aralıklı enteral beslenme müdahalesinin; besin girdilerinin zamansal organizasyonunu da düzenleyerek kritik hastalarda hem sirkadiyen ritmin korunması hem de glisemik kontrol açısından daha avantajlı olabileceği görülmüştür. Bu çalışmanın sınırlılıkları örneklem büyüklüğünün 24 hasta ile sınırlı olması, sirkadiyen ritim parametrelerinin yalnızca üç zaman noktasında değerlendirilmiş olması, merkezi saat ile ilişkili belirteçlere bakılamamış olması, ışık maruziyetinin lux cinsinden objektif olarak ölçülememiş olması ve araştırmanın tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Gelecekte planlanacak araştırmaların bu hususlara dikkat edilerek tasarlanması ve yürütülmesi literatüre önemli katkılar sağlayacaktır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

Bu çalışma, yoğun bakımda takip edilen 24 kritik hasta ile yürütülmüştür. Yoğun bakıma kabulün ardından 48 saat içerisinde sürekli infüzyonla enteral beslenmeye başlayan hastalar, enerji gereksinimlerinin ≥%80'ine ulaşılmasının ardından rastgele olarak aralıklı enteral beslenme ve sürekli enteral beslenme gruplarına atanmışlardır. Aralıklı beslenen hastalar sabah saat 08:00'da beslenmeye başlanmış ve günlük alınması gereken total enteral beslenme dozu gün içinde eşit aralıklarla günde beş kez verilmiştir. Gece saat 00:00'da beslenme durdurulmuş ve gece açlığı sağlanmıştır. Sürekli beslenen hastalar için ise beslenme 20 saat boyunca sağlanmıştır. Aralıklı beslenen hastaların odalarında gece ışıklar kapatılmış, sürekli beslenen hastaların odalarında ise standart protokol uygulanarak gece ışıklar açık bırakılmıştır. Hastaların klinik öyküsü ve beslenme durumu yoğun bakıma yatışın ardından ilk gün değerlendirilmiştir. Sirkadiyen ritim değerlendirmesi için, randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci günlerde, saat 08:00, 16:00 ve 00:00'da alınan kan örnekleri ile BMAL1, CRY1 ve PER2 genlerinin rölatif ekspresyon düzeyi analiz edilmiş ve her gen için tek harmonikli Fourier-cosinor modeliyle sirkadiyen ritim parametrelerinden mesor, amplitüd ve akrofaz değerleri hesaplanmıştır. Yapılan araştırma ile farklı enteral beslenme stratejilerinin kritik hastalarda sirkadiyen ritim üzerindeki etkilerinin incelenmesi amaçlanmış ve elde edilen sonuçlar aşağıda sıralanmıştır:

1. Aralıklı beslenme grubunun %50'si kadın hastalardan %50'si erkek hastalardan oluşmaktadır ve yaş ortalaması 75,6±11,22 yıl olarak belirlenmiştir. Sürekli beslenme grubunun %33,3'ü kadın hastalardan ve %66,7'si erkek hastalardan oluşmaktadır ve yaş ortalaması 76,0±9,98 yıl olarak belirlenmiştir. Gruplar, yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı bakımından anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).
2. Aralıklı beslenme grubunda takip edilen hastalarda en sık görülen komorbiditeler hipertansiyon (%91,7), diyabet (%50) ve kardiyovasküler hastalıklar (%33,3) olarak belirlenmiştir. Sürekli beslenme grubunda takip edilen hastalarda da hipertansiyon (%66,7), diyabet (%58,3), kanser ve

solunum sistemi hastalıkları (%33,3) en sık görülen komorbiditeler arasındadır. Komorbiditelere göre karşılaştırma yapıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0,05).

3. Kullanılan ilaçlara bakıldığında, AB grubunda en çok kullanılan ilaçlar antihipertansif (%58,3) ve antitrombotik (%33,3) ilaçlar olarak belirlenmiştir. Sürekli beslenen hastalarda ise antikoagülan ilaçlar (%50) en çok kullanılan ilaçtır. Kullanılan ilaçlar bakımından gruplar arasında farklılık görülmemektedir (p>0,05).
4. Aralıklı beslenen hastaların yoğun bakıma yatış endikasyonlarına bakıldığında, nörolojik nedenler (%50), solunumsal ve kardiyak nedenler (%16,7) ile genel durum bozukluğu (%16,7) en sık görülen endikasyonlar arasında belirlenmiştir. Sürekli beslenen hastalarda da nörolojik nedenler (%25), kardiyak nedenler (%25) ve solunumsal nedenler (%25) en sık görülen yoğun bakıma yatış endikasyonlarıdır. Yoğun bakıma yatış sebepleri gruplar arasında benzer bulunmuştur (p>0,05).
5. Mekanik ventilasyon desteği alan hasta oranı AB grubunda %50 iken SB grubunda bu oran %41,7 olup gruplar arasında mekanik ventikasyon desteği alma oranı anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0,05).
6. Klinik skorlara bakıldığında, AB grubunun SOFA skoru 6,9±3,55 olarak; SB grubunun SOFA skoru 5,9±3,67 olarak hesaplanmıştır. Grupların SOFA skoru ortalamaları anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p>0,05).
7. Hastalık şiddetinin göstergesi olan APACHE II skoru aralıklı beslenen hastalarda 18,4±6,89 olarak; sürekli beslenen hastalarda ise 16,1±5,74 olarak hesaplanmıştır. Grupların APACHE II skoru ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0,05).
8. Hastaların beslenme durumuna ait parametreler incelendiğinde, mNUTRIC skor değerlendirmesine göre AB grubunun %66,7'si ve SB grubunun %50'sinin yüksek malnütrisyon riski altında olduğu belirlenmiştir. Malnütrisyon riski bakımından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0,05).
9. Malnütrisyon tanısı ve şiddetinin değerlendirmesinde kullanılan GLIM kriterine göre, aralıklı beslenen hastaların %50'sinin orta şiddetli

malnütrisyon ve %16,7'sinin şiddetli malnütrisyona sahip olduğu tespit edilmiştir. Sürekli beslenen hastaların ise %41,7'sinde orta şiddetli malnütrisyon varlığı belirlenmiştir. GLIM kriteri değerlendirmesi gruplar arasında farklılık göstermemektedir (p>0,05).

10. Ulna uzunluğu aralıklı beslenen hastalarda 28,8±3,02 cm, sürekli beslenen hastalarda 27,9±1,62 cm olarak ölçülmüş olup gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0,05).

11. Üst orta kol çevresi AB grubunda 28,3±5,15 cm; SB grubunda 29,2±3,36 cm olarak belirlenmiştir. Üst orta kol çevresi gruplar arasında farklılık göstermemektedir (p>0,05).

12. Baldır çevresi aralıklı beslenen hastalarda 33,2±5,39 cm olarak; sürekli beslenen hastalarda 33,9±7,50 cm olarak ölçülmüştür. Grupların baldır çevresi ölçümleri benzer bulunmuştur (p>0,05).

13. Aralıklı beslenen hastaların tahmini boy uzunluğu 168,6±6,43 cm, tahmini vücut ağırlığı 61,5±11,0 kg ve BKİ 21,6±3,96 kg/m^2 olarak belirlenmiştir. Sürekli beslenen hastaların tahmini boy uzunluğu 168,6±5,91 cm, tahmini vücut ağırlığı 61,7±8,42 kg ve BKİ 21,7±3,30 kg/m^2 olarak hesaplanmıştır. Grupların antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0,05).

14. Aralıklı beslenme grubunda hedeflenen enerji ihtiyacı 1592,5±246,51 kkal/gün olarak belirlenmiş, alınan enerji miktarının ise 1516,6±147,45 kkal/gün olduğu görülmüştür. Sürekli beslenme grubunun hedeflenen enerji ihtiyacı 1542,9±210,70 kkal/gün olarak hesaplanmış, alınan enerji miktarı ise 1502,1±178,20 kkal/gün olarak tespit edilmiştir. Grupların hedeflenen enerji ihtiyacı ve alınan enerji miktarı ortalamaları anlamlı bir farklılık göstermemektedir (p>0,05).

15. Alınan protein miktarına bakıldığında, aralıklı beslenen hastalar vücut ağırlığı başına 1,2±0,10 g/kg protein almıştır. Sürekli beslenen hastalar da vücut ağırlığı başına 1,2±0,11 g/kg protein almıştır. Grupların aldıkları protein miktarları benzer bulunmuştur (p>0,05).

16. Randomizasyon sonrası birinci gün ölçülen biyokimyasal parametrelerin gruplar arası karşılaştırmasına bakıldığında, açlık kan glukozu aralıklı

beslenen hastalarda 173,2±83,02 mg/dL, sürekli beslenen hastalarda 146,2±62,41 mg/dL olarak; total protein düzeyi aralıklı beslenen hastalarda 56,0±8,10 g/L, sürekli beslenen hastalarda 52,6±10,73 g/L olarak; serum albümin düzeyi aralıklı beslenen hastalarda 28,1±7,07 g/L, sürekli beslenen hastalarda 28,6±7,48 g/L olarak; hemoglobin düzeyi aralıklı beslenen hastalarda 10,5±2,34 g/dL, sürekli beslenen hastalarda9,3±1,89 g/dL olarak belirlenmiş ancak görülen farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Birinci gün bakılan diğer parametreler de gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

17. Randomizasyon sonrası yedinci gün ölçülen biyokimyasal parametrelerin gruplar arası karşılaştırmasına bakıldığında, serum ürik asit düzeyi aralıklı beslenen grupta anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (aralıklı beslenen hastalarda 6,0±2,27 mg/dL ve sürekli beslenen hastalarda 4,1±1,92 mg/dL; $p<0,05$). Serum AST ve ALT değerleri, AB grubunda SB grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (AST; aralıklı beslenen hastalarda 40,0[53,0] U/L, sürekli beslenen hastalarda 19,0[23,0] U/L olarak; ALT, aralıklı beslenen hastalarda 24,0[26,75] U/L olarak, sürekli beslenen hastalarda 13,5[13,75] U/L olarak belirlenmiştir; $p<0,05$). Yedinci gün bakılan diğer biyokimyasal parametreler gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p>0,05$).

18. Grup içi karşılaştırmalara bakıldığında, aralıklı beslenen hastalarda randomizasyon sonrası birinci gün ölçülen açlık kan glukozu değeri 173,2±83,02 mg/dL, yedinci gün ölçülen açlık kan glukozu değeri ise 153,6±67,79 mg/dL olup aralıklı beslenen hastalarda bir haftanın sonunda açlık kan glukozu ortalamasının anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir ($p<0,05$).

19. Aralıklı beslenen hastalarda randomizasyon sonrası birinci gün kan üre azotu yedinci güne kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (sırasıyla birinci gün 68,2±29,25 mg/dL; yedinci gün 103,7±46,72 mg/dL; $p<0,05$). Serum albümin düzeyi birinci gün 28,1±7,07 g/L; yedinci gün 24,1±4,75 g/L olarak belirlenmiş ve yedinci gün ölçülen albümin düzeyinin anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

20. Aralıklı beslenen hastalarda hemoglobin düzeyi ortalaması birinci gün 10,5±2,34 g/dL; yedinci gün ise 9,3±1,79 g/dL olarak belirlenmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Lenfosit düzeyi birinci gün yedinci güne kıyasla anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (birinci gün 0,8±0,60 10^9/L; yedinci gün 1,2±1,00 10^9/L; p<0,05). Diğer biyokimyasal parametreler bir haftanın sonunda anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0,05).

21. Sürekli beslenen hastalarda randomizasyon sonrası birinci gün ölçülen açlık kan glukozu değeri, 146,2±62,41 mg/dL; yedinci gün ölçülen açlık kan glukozu değeri 167,4±68,52 mg/dL olarak belirlenmiş olup yedinci gün ölçülen değer daha yüksek bulunmasına karşın görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

22. Serum kreatin kinaz düzeyi sürekli beslenen hastalarda randomizasyon sonrası birinci gün anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (birinci gün 94,5[115,25] U/L; yedinci gün 43,5[64,75] U/L, p<0,05). Sürekli beslenen hastalarda total biluribin düzeyi birinci gün 0,6[1,13] mg/dL; yedinci gün 0,4[0,71] mg/dL olarak belirlenmiş olup görülen fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Serum kalsiyum düzeyi ortalaması sürekli beslenen hastalarda birinci gün 7,9±0,69 mg/dL; yedinci gün 8,3±0,92 mg/dL olarak belirlenmiş olup görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,05).

23. Sürekli beslenen hastalarda serum lökosit düzeyi randomizasyon sonrası birinci gün anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (birinci gün 8,9±3,36 10^9/L; yedinci gün 12,8±4,77 10^9/L; p<0,05). Serum trombosit düzeyi ortalaması birinci gün 196,1±120,65 10^9/L; yedinci gün 265,1±99,74 10^9/L olarak belirlenmiş olup görülen farklılık anlamlı bulunmuştur (p<0,05). Bakılan diğer biyokimyasal parametreler birinci gün ve yedinci gün anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0,05).

24. Aralıklı beslenme grubunda takip edilen hastaların yoğun bakımda kalış süresi 15,8±5,11 gün; SB grubunda takip edilen hastaların yoğun bakımda kalış süresi 15,6±4,83 gün olarak belirlenmiştir. İki grupta takip edilen

hastaların yoğun bakımda kalış süreleri anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0,05).

25. Aralıklı beslenen hastaların yedi günlük mortalite sıklığı %16,7 olarak; sürekli beslenen hastaların yedi günlük mortalite sıklığı %12,5 olarak belirlenmiştir. Yedi günlük mortalite sıklığı gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0,05).

26. Aralıklı beslenen hastaların randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün sekiz saat arayla alınan kan örneklerinden sirkadiyen ritim gen ekspresyonları değerlendirilmiştir. Buna göre, BMAL1 geni rölatif ekspresyon düzeyi ortalaması saat 08:00'da birinci gün -0,3±2,34 ve yedinci gün -0,8±2,06 olarak; saat 16:00'da birinci gün -0,3±2,71 ve yedinci gün 0,7±2,20 olarak; gece saat 00:00'da birinci gün 1,8±3,23 ve yedinci gün -0,7±3,13 olarak belirlenmiş olup ölçülen değerlerde anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0,05).

27. Aralıklı beslenen hastalarda BMAL1 geni için tek harmonikli Fourier-cosinor modeliyle sirkadiyen ritim parametrelerinden amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri hesaplanmıştır. Buna göre, birinci gün belirgin bir şekilde görülen BMAL1 ritmi yedinci gün düzleşme eğilimi göstermiş ancak amplitüd değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (amplitüd değeri birinci gün 2,1±1,68; yedinci gün 1,8±1,49; p>0,05). BMAL1 geni için hesaplanan mesor değeri birinci gün ve yedinci gün anlamlı bir farklılık göstermemiştir (mesor değeri birinci gün -0,8±2,13; yedinci gün -0,7±1,82; p>0,05). Birinci gün BMAL1 geni için ritmin tepe zamanı birinci gün saat 11,9±5,64 civarında; yedinci gün ise saat 12,1±7,01 civarında belirlenmiş olup akrofaz değeri anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0,05).

28. Aralıklı beslenen hastalarda sabah saat 08:00'da CRY1 geni rölatif ekspresyon düzeyi ortalaması yedinci gün anlamlı derecede azalmıştır (birinci gün -0,1±1,81 ve yedinci gün -2,6±1,52; p<0,05). Saat 16:00'da CRY1 gen ekspresyon düzeyi birinci ve yedinci günler anlamlı bir farklılık göstermemiştir (birinci gün -1,4±2,66 ve yedinci gün 2,4±1,97; p>0,05). Gece saat 00:00'da CRY1 rölatif ekspresyon düzeyi ortalaması birinci gün -

1,1±2,20 ve yedinci gün -3,4±2,98 olarak belirlenmiş olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

29. Yapılan Cosinor analizi sonuçlarına göre aralıklı beslenen hastalarda CRY1 geni için hesaplanan mesor değeri birinci gün -0,9±1,69 düzeyindeyken yedinci gün anlamlı derecede azalmış ve -2,8±1,71 düzeyine gerilemiştir (p=0,027). CRY1 geni amplitüd değeri birinci ve yedinci gün sırasıyla 2,1±0,66 ve 1,7±1,20 olarak bulunmuş olup genin salınım gücü birinci gün ve yedinci gün anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p>0,05). CRY1 geni için hesaplanan akrofaz değeri birinci ve yedinci gün anlamlı derecede değişmemiştir (birinci gün 13,9±5,99 ve yedinci gün 12,8±6,42; p>0,05). Bu bulgular, aralıklı beslenen hastalarda CRY1 ritminin zamanlamasının korunduğunu ancak sabah saatlerinde ekspresyon düzeyinin baskılandığını göstermiştir.

30. Aralıklı beslenen hastalarda randomizasyon sonrası birinci gün sabah saat 08:00'da PER2 geni rölatif ekspresyon düzeyi ortalaması 0,2±2,38 iken randomizasyon sonrası yedinci gün anlamlı derecede azalmış ve -2,9±1,67 düzeyine gerilemiştir (p=0,016). Saat 16:00'da PER2 ortalama ekspresyon seviyesi birinci gün -0,3±3,81 ve yedinci gün -2,8±1,95 olarak belirlenmiş olup görülen fark anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Birinci gün gece saat 00:00'da PER2 geni ortalama ekspresyon düzeyi 0,3±2,31 iken yedinci gün anlamlı derecede azalmış ve -2,9±1,79 düzeyinde ölçülmüştür (p=0,005).

31. Aralıklı beslenen hastalarda PER2 geni için yapılan Cosinor analizine göre, mesor değeri birinci gün -0,1±2,07'den yedinci gün -2,9±1,44 düzeyine gerilemiş ve anlamlı derecede azalmıştır (p=0,006). PER2 geni için hesaplanan amplitüd değeri bir haftanın sonunda anlamlı bir değişiklik göstermemiştir (birinci gün 2,1±2,00 ve yedinci gün 1,1±1,00; p>0,05). PER2 geni için hesaplanan akrofaz değeri de birinci ve yedinci günlerde anlamlı bir farklılık göstermemiştir (birinci gün 10,9±6,92 ve yedinci gün 10,7±7,42; p>0,05). Bu bulgular, aralıklı beslenen hastalarda PER2 geni rölatif ekspresyon düzeyinin sabah ve gece saatlerinde baskılandığını ancak ritmin zamanlamasının korunduğunu göstermektedir.

32. Sürekli beslenen hastaların randomizasyon sonrası birinci gün ve yedinci gün sekiz saat arayla alınan kan örneklerinden sirkadiyen ritim gen ekspresyonları değerlendirilmiştir. Buna göre, BMAL1 geni rölatif ekspresyon düzeyi ortalaması saat 08:00'da randomizasyon sonrası birinci gün 0,3±3,78 düzeyindeyken yedinci gün baskılanma eğilimi göstermiş ve -1,5±1,71 düzeyine gerilemiştir. Ancak görülen farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Saat 16:00'da BMAL1 geni rölatif ekspresyon düzeyi ortalaması birinci gün -0,8±3,29 olarak; yedinci gün -2,5±2,23 olarak belirlenmiş ancak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0,05). Gece saat 00:00'da BMAL1 geni rölatif ekspresyon düzeyi ortalaması birinci gün ve yedinci günler anlamlı bir farklılık göstermemiştir (birinci gün -1,3±2,49; yedinci gün -2,6±1,30; p>0,05).

33. Sürekli beslenen hastalarda BMAL1 geni için tek harmonikli Fourier-cosinor modeliyle sirkadiyen ritim parametrelerinden amplitüd, mesor ve akrofaz değerleri hesaplanmıştır. Buna göre BMAL1 geni için mesor değeri bir haftanın sonunda azalma eğilimi göstermiş ancak görülen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Amplitüd değeri birinci gün 1,8±1,59 olarak, yedinci gün 1,6±1,05 olarak belirlenmiş ancak anlamlı bir değişim görülmemiştir (p>0,05). BMAL1 geni için akrofaz değerleri birinci ve yedinci günler benzer bulunmuştur (birinci gün 12,1±6,01; yedinci gün 12,9±6,36; p>0,05).

34. Sürekli beslenen hastalarda sabah saat 08:00'da CRY1 geni rölatif ekspresyon düzeyi ortalaması birinci gün ve yedinci gün sırasıyla 0,1±2,08 ve - 0,5±1,81 olarak belirlenmiş olup anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0,05). Saat 16:00'da CRY1 geni rölatif ekspresyon seviyesi ortalaması birinci gün 0,3±4,15 iken yedinci gün -1,4±2,00 düzeyine gerilemiş ancak görülen farklılık anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Gece saat 00:00'da CRY1 geni rölatif ekspresyon düzeyi ortalaması birinci gün ve yedinci gün anlamlı bir değişim göstermemiştir (sırasıyla birinci gün 0,8±2,75; yedinci gün -0,1±1,52; p>0,05).

35. Sürekli beslenen hastalarda CRY1 geni için yapılan Cosinor analizi sonuçlarına göre, amplitüd değeri birinci gün ve yedinci gün benzer

bulunmuştur (birinci gün 2,2±1,83; yedinci gün 1,6±1,10; p>0,05). Mesor değeri bir haftanın sonunda azalma eğilimi göstermiş ancak istatistiksel bir öneme sahip bulunmamıştır (p>0,05). Buna karşın CRY1 geninin akrofaz değerinin birinci günden yedinci güne doğru anlamlı derecede değiştiği saptanmıştır. Birinci gün tepe noktası yaklaşık olarak saat 09:00 civarındayken yedinci gün 6 saat gecikerek saat 15:00 civarında belirlenmiştir (p=0,038).

36. Sürekli beslenen hastalarda saat 08:00'da PER2 geni rölatif ekspresyon düzeyi ortalaması bir haftanın sonunda anlamlı derecede azalmıştır (birinci gün 0,2±2,25; yedinci gün-2,6±1,86; p=0,013). Birinci gün saat 16:00'da PER2 ekspresyon seviyesi ortalaması 0,3±2,46 iken yedinci gün anlamlı derecede baskılanmış ve- 2,9±2,64 düzeyine gerilemiştir (p=0,039). Gece saat 00:00'da PER2 ekspresyon seviyesi ortalaması bir haftanın sonunda anlamlı derecede azalmıştır (birinci gün 0,6±2,14; yedinci gün -2,5±2,24; p=0,014).

37. Yapılan Cosinor analizi sonuçlarına göre, sürekli beslenen hastalarda PER2 geninin mesor değeri birinci günden yedinci güne doğru anlamlı bir biçimde azalmıştır (sırasıyla 0,4±2,1 ve -2,6±2,09; p=0,015). Amplitüd değeri birinci gün 1,1±0,49 olarak, yedinci gün 0,9±0,68 olarak belirlenmiş ancak anlamlı bir farklılık görülmemiştir (p>0,05). Akrofaz değeri bir haftanın sonunda yaklaşık 4 saatlik bir gecikme eğilimi göstermiş ancak bu eğilim istatistiksel öneme sahip bulunmamıştır (birinci gün 10,1±7,28; yedinci gün 14,6±6,77; p>0,05).

38. Aralıklı beslenen hastalarda CRP düzeyindeki artış ile BMAL1 amplitüdündeki artış arasında pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır (r=0,627; p=0,029).

39. Aralıklı beslenen hastalarda açlık kan glukozundaki değişim ile mNUTRIC skor arasında istatistiksel olarak anlamlı güçlü bir korelasyon tespit edilmiştir (r=0,793; p=0,002).

40. Aralıklı beslenen hastalarda mNUTRIC skor ile APACHE II skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır (r=0,754; p=0,005).

41. Sürekli beslenen hastalarda serum total protein düzeyindeki değişim ile hastaların yoğun bakımda kalış süreleri arasında negatif yönlü bir ilişki tespit edilmiştir (r=-0,591; p=0,043).

42. Sürekli beslenen hastalarda ALT düzeyindeki değişim ile CRY1 akrofaz değişimi arasında güçlü, pozitif yönlü bir ilişki saptanmıştır (r=0,807, p=0,002).

6.2. Öneriler

Sirkadiyen ritim; insanların yaklaşık 24 saatlik aydınlık karanlık döngüsüne uyum sağlayarak metabolizma, hormon salınımı, uyku-uyanıklık döngüsü ve bağışıklık yanıtı gibi fizyolojik süreçleri zamansal olarak düzenleyen biyolojik bir sistemdir. Kritik hastalık durumunda fizyolojik strese verilen yanıt, çoklu organ disfonksiyonu ve yoğun bakım ortamına özgü çevresel faktörler sirkadiyen ritmin bozulmasına yol açmaktadır. Çevresel faktörler ve biyolojik ritim arasında görülen senkronizasyon bozuklukları, özellikle metabolik sinyallerin ritminin ortadan kalkmasına ve organizmanın zamansal uyarılara yanıt verme kapasitesinin azalmasına yol açmaktadır. Bu bağlamda sirkadiyen ritim bozukluğu, yalnızca kritik hastalığın bir sonucu olarak değil, aynı zamanda hastalık sürecini olumsuz yönde etkileyebilecek bir bileşen olarak değerlendirilmelidir. Dolayısıyla kritik durumdaki hastalarda sirkadiyen ritmin korunması, tedavi sürecini destekleyecek potansiyel bir hedef olarak öne çıkmaktadır. Aydınlık-karanlık döngüsünün düzenlenmesi, bakım ve tedavi girişimleri ile beslenmenin mümkün olduğunca biyolojik ritimle uyumlu hale getirilmesi, sirkadiyen sistemin düzenlenmesine katkı sağlayabilecek önemli stratejilerdir. Yapılan çalışmada, aralıklı enteral beslenme yönteminin kritik durumdaki hastaların sirkadiyen ritmi üzerindeki etkileri değerlendirilmiş ve aralıklı beslenmenin; sürekli beslenmeye kıyasla sirkadiyen ritmin korunması açısından daha avantajlı olabileceği görülmüştür. Bu doğrultuda kritik hastalarda enteral beslenme uygulamalarının multidisipliner bir yaklaşımla yalnızca enerji ve besin ögesi yeterliliği açısından değil, aynı zamanda beslenme sinyallerinin zamansal organizasyonu ve sirkadiyen ritimle uyumu açısından da değerlendirilmesi önerilmektedir. Yoğun bakım ortamının biyolojik ritimle uyumlu olarak düzenlenmesi; özellikle gece saatlerinde ışık maruziyetinin azaltılması ve beslenme zamanlarının diurnal ritim sergileyen insan fizyolojisine uygun olarak

planlanması periferik saatlerin merkezi saatle uyumlu olarak çalışmasına katkı sağlayabilir. Bununla birlikte sürekli enteral beslenme, uygulama kolaylığı ve beslenme intoleransı riski yüksek hastalarda daha düşük infüzyon hızının uygulanabilmesine olanak tanıması nedeniyle önemli bir beslenme yöntemidir. Bu nedenle, optimal aydınlık karanlık döngüsünün sağlanması ve klinik olarak uygun hastalarda aralıklı enteral beslenme protokollerinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

Literatürde, kritik hastalarda beslenme müdahalelerinin sirkadiyen ritim üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmanın henüz yapılmadığı görülmektedir. Sirkadiyen ritmin doğrudan ölçümü mümkün olmadığından kritik hasta popülasyonunda biyolojik ritmin değerlendirildiği sınırlı sayıdaki araştırmalardan elde edilen verilerin yorumlanması oldukça güçtür. Gelecekte, melatonin metabolitleri gibi merkezi sirkadiyen saate ilişkin belirteçlerin de analiz edildiği ve örneklem sayısının daha yüksek olduğu araştırmaların bu alana önemli katkılar sağlayacağı düşünülmektedir. Bu çalışmada, kritik hastalarda beslenme yönetiminin yalnızca miktar ve içerik açısından değil, zamanlama ve biyolojik ritme uygunluğunun da ele alınmasının önemi vurgulanmakta; aralıklı enteral beslenme ve çevresel faktörlerin bütüncül bir yaklaşımla düzenlenmesine yönelik girişimlerin sirkadiyen ritim üzerindeki olumlu etkisine dikkat çekilmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Neves AR, Albuquerque T, Quintela T, Costa D. Circadian rhythm and disease: Relationship, new insights, and future perspectives. J Cell Physiol. 2022;237(8):3239-56.
2. Husse J, Eichele G, Oster H. Synchronization of the mammalian circadian timing system: Light can control peripheral clocks independently of the SCN clock: alternate routes of entrainment optimize the alignment of the body's circadian clock network with external time. Bioessays. 2015;37(10):1119-28.
3. Herzog ED, Hermanstyne T, Smyllie NJ, Hastings MH. Regulating the Suprachiasmatic Nucleus (SCN) Circadian Clockwork: Interplay between Cell-Autonomous and Circuit-Level Mechanisms. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2017;9(1).
4. Scheiermann C, Gibbs J, Ince L, Loudon A. Clocking in to immunity. Nat Rev Immunol. 2018;18(7):423-37.
5. Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. Nat Rev Genet. 2017;18(3):164-79.
6. Korencic A, Kosir R, Bordyugov G, Lehmann R, Rozman D, Herzel H. Timing of circadian genes in mammalian tissues. Sci Rep. 2014;4:5782.
7. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. Metabolism. 2018;84:11-27.
8. Coiffard B, Diallo AB, Culver A, Mezouar S, Hammad E, Vigne C, et al. Circadian Rhythm Disruption and Sepsis in Severe Trauma Patients. Shock. 2019;52(1):29-36.
9. Beyer SE, Salgado C, Garcao I, Celi LA, Vieira S. Circadian rhythm in critically ill patients: Insights from the eICU Database. Cardiovasc Digit Health J. 2021;2(2):118-25.
10. Maas MB, Iwanaszko M, Lizza BD, Reid KJ, Braun RI, Zee PC. Circadian Gene Expression Rhythms During Critical Illness. Crit Care Med. 2020;48(12):e1294-e9.
11. Diaz E, Diaz I, Del Busto C, Escudero D, Perez S. Clock Genes Disruption in the Intensive Care Unit. J Intensive Care Med. 2020;35(12):1497-504.
12. Felten M, Dame C, Lachmann G, Spies C, Rubarth K, Balzer F, et al. Circadian rhythm disruption in critically ill patients. Acta Physiol (Oxf). 2023;238(1):e13962.
13. Jobanputra AM, Scharf MT, Androulakis IP, Sunderram J. Circadian Disruption in Critical Illness. Front Neurol. 2020;11:820.
14. Baez-Ruiz A, Guerrero-Vargas NN, Cazarez-Marquez F, Sabath E, Basualdo MDC, Salgado-Delgado R, et al. Food in synchrony with melatonin and corticosterone relieves constant light disturbed metabolism. J Endocrinol. 2017;235(3):167-78.
15. West AC, Bechtold DA. The cost of circadian desynchrony: Evidence, insights and open questions. Bioessays. 2015;37(7):777-88.
16. Moran-Ramos S, Baez-Ruiz A, Buijs RM, Escobar C. When to eat? The influence of circadian rhythms on metabolic health: are animal studies providing the evidence? Nutr Res Rev. 2016;29(2):180-93.
17. Chaix A, Manoogian ENC, Melkani GC, Panda S. Time-Restricted Eating to Prevent and Manage Chronic Metabolic Diseases. Annu Rev Nutr. 2019;39:291-315.

18. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr. 2019;38(1):48-79.
19. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016;40(2):159-211.
20. Doğanay M AaK, Çil T, et al. . Kepan Enteral Beslenme (Eb) Rehberi. Clin Scinutr. 2023;5:1-29.
21. Ichimaru S. Methods of Enteral Nutrition Administration in Critically Ill Patients: Continuous, Cyclic, Intermittent, and Bolus Feeding. Nutr Clin Pract. 2018;33(6):790-5.
22. Sun X, Dang F, Zhang D, Yuan Y, Zhang C, Wu Y, et al. Glucagon-CREB/CRTC2 signaling cascade regulates hepatic BMAL1 protein. J Biol Chem. 2015;290(4):2189-97.
23. Dang F, Sun X, Ma X, Wu R, Zhang D, Chen Y, et al. Insulin post-transcriptionally modulates Bmal1 protein to affect the hepatic circadian clock. Nat Commun. 2016;7:12696.
24. Fishbein AB, Knutson KL, Zee PC. Circadian disruption and human health. J Clin Invest. 2021;131(19).
25. Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. Nat Rev Neurosci. 2003;4(8):649-61.
26. Kanarskii MM NJ, Kurova NA, et al. Mechanisms of Circadian Rhythm Regulation in Humans. Hum Physiol. 2022;48:328-39.
27. Kervezee L, Shechter A, Boivin DB. Impact of Shift Work on the Circadian Timing System and Health in Women. Sleep Med Clin. 2018;13(3):295-306.
28. Paul KN, Saafir TB, Tosini G. The role of retinal photoreceptors in the regulation of circadian rhythms. Rev Endocr Metab Disord. 2009;10(4):271-8.
29. Albrecht U. Molecular Connections Between Circadian Clocks and Mood-related Behaviors. J Mol Biol. 2020;432(12):3714-21.
30. Buijs R, Salgado R, Sabath E, Escobar C. Peripheral circadian oscillators: time and food. Prog Mol Biol Transl Sci. 2013;119:83-103.
31. Challet E, Caldelas I, Graff C, Pevet P. Synchronization of the molecular clockwork by light- and food-related cues in mammals. Biol Chem. 2003;384(5):711-9.
32. Damiola F, Le Minh N, Preitner N, Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. Genes Dev. 2000;14(23):2950-61.
33. Barclay JL, Husse J, Bode B, Naujokat N, Meyer-Kovac J, Schmid SM, et al. Circadian desynchrony promotes metabolic disruption in a mouse model of shiftwork. PLoS One. 2012;7(5):e37150.
34. Lucas RJ, Lall GS, Allen AE, Brown TM. How rod, cone, and melanopsin photoreceptors come together to enlighten the mammalian circadian clock. Prog Brain Res. 2012;199:1-18.
35. Han H, Dou J, Hou Q, Wang H. Role of Circadian Rhythm and Impact of Circadian Rhythm Disturbance on the Metabolism and Disease. J Cardiovasc Pharmacol. 2022;79(3):254-63.

36. Lee C, Etchegaray JP, Cagampang FR, Loudon AS, Reppert SM. Posttranslational mechanisms regulate the mammalian circadian clock. Cell. 2001;107(7):855-67.
37. Rey G, Reddy AB. Connecting cellular metabolism to circadian clocks. Trends Cell Biol. 2013;23(5):234-41.
38. Goriki A, Hatanaka F, Myung J, Kim JK, Yoritaka T, Tanoue S, et al. A novel protein, CHRONO, functions as a core component of the mammalian circadian clock. PLoS Biol. 2014;12(4):e1001839.
39. Koronowski KB, Sassone-Corsi P. Communicating clocks shape circadian homeostasis. Science. 2021;371(6530).
40. Lee Y, Field JM, Sehgal A. Circadian Rhythms, Disease and Chronotherapy. J Biol Rhythms. 2021;36(6):503-31.
41. Fagiani F, Di Marino D, Romagnoli A, Travelli C, Voltan D, Di Cesare Mannelli L, et al. Molecular regulations of circadian rhythm and implications for physiology and diseases. Signal Transduct Target Ther. 2022;7(1):41.
42. Sinturel F, Petrenko V, Dibner C. Circadian Clocks Make Metabolism Run. J Mol Biol. 2020;432(12):3680-99.
43. Krishnaiah SY, Wu G, Altman BJ, Growe J, Rhoades SD, Coldren F, et al. Clock Regulation of Metabolites Reveals Coupling between Transcription and Metabolism. Cell Metab. 2017;25(4):961-74 e4.
44. Kennaway DJ, Owens JA, Voultsios A, Varcoe TJ. Functional central rhythmicity and light entrainment, but not liver and muscle rhythmicity, are Clock independent. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2006;291(4):R1172-80.
45. Harfmann BD, Schroder EA, Kachman MT, Hodge BA, Zhang X, Esser KA. Muscle-specific loss of Bmal1 leads to disrupted tissue glucose metabolism and systemic glucose homeostasis. Skelet Muscle. 2016;6:12.
46. Dyar KA, Hubert MJ, Mir AA, Ciciliot S, Lutter D, Greulich F, et al. Transcriptional programming of lipid and amino acid metabolism by the skeletal muscle circadian clock. PLoS Biol. 2018;16(8):e2005886.
47. Nagoshi E, Saini C, Bauer C, Laroche T, Naef F, Schibler U. Circadian gene expression in individual fibroblasts: cell-autonomous and self-sustained oscillators pass time to daughter cells. Cell. 2004;119(5):693-705.
48. Reinke H, Asher G. Crosstalk between metabolism and circadian clocks. Nat Rev Mol Cell Biol. 2019;20(4):227-41.
49. Cedernaes J, Huang W, Ramsey KM, Waldeck N, Cheng L, Marcheva B, et al. Transcriptional Basis for Rhythmic Control of Hunger and Metabolism within the AgRP Neuron. Cell Metab. 2019;29(5):1078-91 e5.
50. Storch KF, Lipan O, Leykin I, Viswanathan N, Davis FC, Wong WH, et al. Extensive and divergent circadian gene expression in liver and heart. Nature. 2002;417(6884):78-83.
51. Sahar S, Sassone-Corsi P. Regulation of metabolism: the circadian clock dictates the time. Trends Endocrinol Metab. 2012;23(1):1-8.
52. Doi R, Oishi K, Ishida N. CLOCK regulates circadian rhythms of hepatic glycogen synthesis through transcriptional activation of Gys2. J Biol Chem. 2010;285(29):22114-21.
53. Zhang EE, Liu Y, Dentin R, Pongsawakul PY, Liu AC, Hirota T, et al. Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. Nat Med. 2010;16(10):1152-6.

54. Toledo M, Batista-Gonzalez A, Merheb E, Aoun ML, Tarabra E, Feng D, et al. Autophagy Regulates the Liver Clock and Glucose Metabolism by Degrading CRY1. Cell Metab. 2018;28(2):268-81 e4.
55. Aviram R, Manella G, Kopelman N, Neufeld-Cohen A, Zwighaft Z, Elimelech M, et al. Lipidomics Analyses Reveal Temporal and Spatial Lipid Organization and Uncover Daily Oscillations in Intracellular Organelles. Mol Cell. 2016;62(4):636-48.
56. Adamovich Y, Rousso-Noori L, Zwighaft Z, Neufeld-Cohen A, Golik M, Kraut-Cohen J, et al. Circadian clocks and feeding time regulate the oscillations and levels of hepatic triglycerides. Cell Metab. 2014;19(2):319-30.
57. Liu C, Li S, Liu T, Borjigin J, Lin JD. Transcriptional coactivator PGC-1alpha integrates the mammalian clock and energy metabolism. Nature. 2007;447(7143):477-81.
58. Zhang Y, Fang B, Emmett MJ, Damle M, Sun Z, Feng D, et al. GENE REGULATION. Discrete functions of nuclear receptor Rev-erbalpha couple metabolism to the clock. Science. 2015;348(6242):1488-92.
59. Le Martelot G, Claudel T, Gatfield D, Schaad O, Kornmann B, Lo Sasso G, et al. REV-ERBalpha participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis. PLoS Biol. 2009;7(9):e1000181.
60. Lee J, Moulik M, Fang Z, Saha P, Zou F, Xu Y, et al. Bmal1 and β-cell clock are required for adaptation to circadian disruption, and their loss of function leads to oxidative stress-induced β-cell failure in mice. Mol Cell Biol. 2013;33(11):2327-38.
61. Rakshit K, Hsu TW, Matveyenko AV. Bmal1 is required for beta cell compensatory expansion, survival and metabolic adaptation to diet-induced obesity in mice. Diabetologia. 2016;59(4):734-43.
62. Perrin L, Loizides-Mangold U, Skarupelova S, Pulimeno P, Chanon S, Robert M, et al. Human skeletal myotubes display a cell-autonomous circadian clock implicated in basal myokine secretion. Mol Metab. 2015;4(11):834-45.
63. Guo H, Brewer JM, Lehman MN, Bittman EL. Suprachiasmatic Regulation of Circadian Rhythms of Gene Expression in Hamster Peripheral Organs: Effects of Transplanting the Pacemaker. The Journal of Neuroscience. 2006;26(24):6406-12.
64. Opperhuizen AL, Wang D, Foppen E, Jansen R, Boudzovitch-Surovtseva O, de Vries J, et al. Feeding during the resting phase causes profound changes in physiology and desynchronization between liver and muscle rhythms of rats. Eur J Neurosci. 2016;44(10):2795-806.
65. Stenvers DJ, Scheer F, Schrauwen P, la Fleur SE, Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(2):75-89.
66. Dyar KA, Ciciliot S, Wright LE, Biensø RS, Malagoli Tagliazucchi G, Patel VR, et al. Erratum to "Muscle insulin sensitivity and glucose metabolism are controlled by the intrinsic muscle clock" [Mol Metab 3 (2014) 29-41]. Mol Metab. 2014;3(9):857.
67. Lekkas D, Paschos GK. The circadian clock control of adipose tissue physiology and metabolism. Auton Neurosci. 2019;219:66-70.
68. Grimaldi B, Bellet MM, Katada S, Astarita G, Hirayama J, Amin RH, et al. PER2 controls lipid metabolism by direct regulation of PPARγ. Cell Metab. 2010;12(5):509-20.
69. Aggarwal A, Costa MJ, Rivero-Gutiérrez B, Ji L, Morgan SL, Feldman BJ. The Circadian Clock Regulates Adipogenesis by a Per3 Crosstalk Pathway to Klf15. Cell Rep. 2017;21(9):2367-75.

70. Kalsbeek A, Fliers E, Romijn JA, La Fleur SE, Wortel J, Bakker O, et al. The suprachiasmatic nucleus generates the diurnal changes in plasma leptin levels. Endocrinology. 2001;142(6):2677-85.
71. Adlanmerini M, Carpenter BJ, Remsberg JR, Aubert Y, Peed LC, Richter HJ, et al. Circadian lipid synthesis in brown fat maintains murine body temperature during chronic cold. Proc Natl Acad Sci U S A. 2019;116(37):18691-9.
72. Narasimamurthy R, Hatori M, Nayak SK, Liu F, Panda S, Verma IM. Circadian clock protein cryptochrome regulates the expression of proinflammatory cytokines. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(31):12662-7.
73. Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, Zilberman-Schapira G, Suez J, Tengeler AC, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. Cell. 2014;159(3):514-29.
74. Brooks JF, 2nd, Behrendt CL, Ruhn KA, Lee S, Raj P, Takahashi JS, et al. The microbiota coordinates diurnal rhythms in innate immunity with the circadian clock. Cell. 2021;184(16):4154-67.e12.
75. Zhang C, Liu X. Fundamental crosstalk between circadian rhythm and the intestine in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2023;47(9):102214.
76. Keller M, Mazuch J, Abraham U, Eom GD, Herzog ED, Volk HD, et al. A circadian clock in macrophages controls inflammatory immune responses. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(50):21407-12.
77. Wang X, Xu Z, Cai Y, Zeng S, Peng B, Ren X, et al. Rheostatic Balance of Circadian Rhythm and Autophagy in Metabolism and Disease. Front Cell Dev Biol. 2020;8:616434.
78. Downton P, Early JO, Gibbs JE. Circadian rhythms in adaptive immunity. Immunology. 2020;161(4):268-77.
79. Taleb Z, Carmona-Alcocer V, Stokes K, Haireek M, Wang H, Collins SM, et al. BMAL1 Regulates the Daily Timing of Colitis. Front Cell Infect Microbiol. 2022;12:773413.
80. Bechtel W. Hierarchy or Heterarchy of Mammalian Circadian Timekeepers? J Biol Rhythms. 2024;39(6):513-34.
81. Reppert SM, Duncan MJ, Goldman BD. Photic influences on the developing mammal. Ciba Found Symp. 1985;117:116-28.
82. Vasey C, McBride J, Penta K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin. Nutrients. 2021;13(10).
83. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. Life Sci. 2017;173:94-106.
84. Kuse Y, Ogawa K, Tsuruma K, Shimazawa M, Hara H. Damage of photoreceptor-derived cells in culture induced by light emitting diode-derived blue light. Sci Rep. 2014;4:5223.
85. Wahl S, Engelhardt M, Schaupp P, Lappe C, Ivanov IV. The inner clock-Blue light sets the human rhythm. J Biophotonics. 2019;12(12):e201900102.
86. Touitou Y, Coste O, Dispersyn G, Pain L. Disruption of the circadian system by environmental factors: Effects of hypoxia, magnetic fields and general anesthetics agents. Adv Drug Deliv Rev. 2010;62(9-10):928-45.

87. Min A, Seo J, Kang M, Hong HC. Sleep Deprivation and Fatigue among Nurses Working Consecutive Night Shifts: A Prospective Observational Study. J Korean Acad Nurs. 2024;54(2):139-50.
88. Herxheimer A. Jet lag. BMJ Clin Evid. 2014;2014.
89. Russart KLG, Nelson RJ. Light at night as an environmental endocrine disruptor. Physiol Behav. 2018;190:82-9.
90. Cho Y, Ryu SH, Lee BR, Kim KH, Lee E, Choi J. Effects of artificial light at night on human health: A literature review of observational and experimental studies applied to exposure assessment. Chronobiol Int. 2015;32(9):1294-310.
91. Shafi AA, Knudsen KE. Cancer and the Circadian Clock. Cancer Res. 2019;79(15):3806-14.
92. Kamdar BB, Needham DM, Collop NA. Sleep deprivation in critical illness: its role in physical and psychological recovery. J Intensive Care Med. 2012;27(2):97-111.
93. Wyse CA, Celis Morales CA, Graham N, Fan Y, Ward J, Curtis AM, et al. Adverse metabolic and mental health outcomes associated with shiftwork in a population-based study of 277,168 workers in UK biobank<sup/>. Ann Med. 2017;49(5):411-20.
94. Shan Z, Li Y, Zong G, Guo Y, Li J, Manson JE, et al. Rotating night shift work and adherence to unhealthy lifestyle in predicting risk of type 2 diabetes: results from two large US cohorts of female nurses. Bmj. 2018;363:k4641.
95. Lal H, Verma SK, Wang Y, Xie M, Young ME. Circadian Rhythms in Cardiovascular Metabolism. Circ Res. 2024;134(6):635-58.
96. Potter GD, Cade JE, Grant PJ, Hardie LJ. Nutrition and the circadian system. Br J Nutr. 2016;116(3):434-42.
97. Lamia KA, Sachdeva UM, DiTacchio L, Williams EC, Alvarez JG, Egan DF, et al. AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation. Science. 2009;326(5951):437-40.
98. Asher G, Gatfield D, Stratmann M, Reinke H, Dibner C, Kreppel F, et al. SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. Cell. 2008;134(2):317-28.
99. Kalsbeek A, van Heerikhuize JJ, Wortel J, Buijs RM. A diurnal rhythm of stimulatory input to the hypothalamo-pituitary-adrenal system as revealed by timed intrahypothalamic administration of the vasopressin V1 antagonist. J Neurosci. 1996;16(17):5555-65.
100. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106(11):4453-8.
101. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW. Circadian timing of food intake contributes to weight gain. Obesity (Silver Spring). 2009;17(11):2100-2.
102. Yamazaki S, Numano R, Abe M, Hida A, Takahashi R, Ueda M, et al. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats. Science. 2000;288(5466):682-5.
103. Brown SA. Circadian Metabolism: From Mechanisms to Metabolomics and Medicine. Trends Endocrinol Metab. 2016;27(6):415-26.

104. Dibner C, Schibler U, Albrecht U. The mammalian circadian timing system: organization and coordination of central and peripheral clocks. Annu Rev Physiol. 2010;72:517-49.
105. Hofstra WA, de Weerd AW. How to assess circadian rhythm in humans: a review of literature. Epilepsy Behav. 2008;13(3):438-44.
106. Zhang R, Lahens NF, Ballance HI, Hughes ME, Hogenesch JB. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(45):16219-24.
107. Leng Y, Blackwell T, Cawthon PM, Ancoli-Israel S, Stone KL, Yaffe K. Association of Circadian Abnormalities in Older Adults With an Increased Risk of Developing Parkinson Disease. JAMA Neurol. 2020;77(10):1270-8.
108. Musiek ES, Holtzman DM. Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. Science. 2016;354(6315):1004-8.
109. Videnovic A, Zee PC. Consequences of Circadian Disruption on Neurologic Health. Sleep Med Clin. 2015;10(4):469-80.
110. Loh DH, Jami SA, Flores RE, Truong D, Ghiani CA, O'Dell TJ, et al. Misaligned feeding impairs memories. Elife. 2015;4.
111. Emens JS, Berman AM, Thosar SS, Butler MP, Roberts SA, Clemons NA, et al. Circadian rhythm in negative affect: Implications for mood disorders. Psychiatry Res. 2020;293:113337.
112. Murray JM, Sletten TL, Magee M, Gordon C, Lovato N, Bartlett DJ, et al. Prevalence of Circadian Misalignment and Its Association With Depressive Symptoms in Delayed Sleep Phase Disorder. Sleep. 2017;40(1).
113. Walker WH, 2nd, Walton JC, DeVries AC, Nelson RJ. Circadian rhythm disruption and mental health. Transl Psychiatry. 2020;10(1):28.
114. Daou M, Telias I, Younes M, Brochard L, Wilcox ME. Abnormal Sleep, Circadian Rhythm Disruption, and Delirium in the ICU: Are They Related? Front Neurol. 2020;11:549908.
115. Pearson A, de Vries A, Middleton SD, Gillies F, White TO, Armstrong IR, et al. Cerebrospinal fluid cortisol levels are higher in patients with delirium versus controls. BMC Res Notes. 2010;3:33.
116. Knutson KL, Wu D, Patel SR, Loredo JS, Redline S, Cai J, et al. Association Between Sleep Timing, Obesity, Diabetes: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL) Cohort Study. Sleep. 2017;40(4).
117. Turek FW, Joshu C, Kohsaka A, Lin E, Ivanova G, McDearmon E, et al. Obesity and metabolic syndrome in circadian Clock mutant mice. Science. 2005;308(5724):1043-5.
118. Parsons MJ, Moffitt TE, Gregory AM, Goldman-Mellor S, Nolan PM, Poulton R, et al. Social jetlag, obesity and metabolic disorder: investigation in a cohort study. Int J Obes (Lond). 2015;39(5):842-8.
119. Reutrakul S, Hood MM, Crowley SJ, Morgan MK, Teodori M, Knutson KL, et al. Chronotype is independently associated with glycemic control in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2013;36(9):2523-9.
120. Yang X, Di W, Zeng Y, Liu D, Han M, Qie R, et al. Association between shift work and risk of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021;31(10):2792-9.

121. Alonso-Vale MI, Borges-Silva CN, Anhê GF, Andreotti S, Machado MA, Cipolla-Neto J, et al. Light/dark cycle-dependent metabolic changes in adipose tissue of pinealectomized rats. Horm Metab Res. 2004;36(7):474-9.
122. Liu K, Yu W, Wei W, Zhang X, Tian Y, Sherif M, et al. Melatonin reduces intramuscular fat deposition by promoting lipolysis and increasing mitochondrial function. J Lipid Res. 2019;60(4):767-82.
123. Sato T, Sato S. Circadian Regulation of Metabolism: Commitment to Health and Diseases. Endocrinology. 2023;164(7).
124. Leproult R, Holmbäck U, Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. Diabetes. 2014;63(6):1860-9.
125. McHill AW, Melanson EL, Higgins J, Connick E, Moehlman TM, Stothard ER, et al. Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014;111(48):17302-7.
126. Lecarpentier Y, Schussler O, Hébert JL, Vallée A. Molecular Mechanisms Underlying the Circadian Rhythm of Blood Pressure in Normotensive Subjects. Curr Hypertens Rep. 2020;22(7):50.
127. Sűdy Á R, Ella K, Bódizs R, Káldi K. Association of Social Jetlag With Sleep Quality and Autonomic Cardiac Control During Sleep in Young Healthy Men. Front Neurosci. 2019;13:950.
128. Morris CJ, Purvis TE, Mistretta J, Hu K, Scheer F. Circadian Misalignment Increases C-Reactive Protein and Blood Pressure in Chronic Shift Workers. J Biol Rhythms. 2017;32(2):154-64.
129. Corella D, Asensio EM, Coltell O, Sorlí JV, Estruch R, Martínez-González M, et al. CLOCK gene variation is associated with incidence of type-2 diabetes and cardiovascular diseases in type-2 diabetic subjects: dietary modulation in the PREDIMED randomized trial. Cardiovasc Diabetol. 2016;15:4.
130. Amano H, Fukuda Y, Yokoo T, Yamaoka K. Interleukin-6 Level among Shift and Night Workers in Japan: Cross-Sectional Analysis of the J-HOPE Study. J Atheroscler Thromb. 2018;25(12):1206-14.
131. Rizza S, Longo S, Piciucchi G, Romanello D, Mavilio M, Montagna M, et al. Carotid intimal medial thickness in rotating night shift is related to IL1β/IL6 axis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020;30(10):1826-32.
132. Hoyle NP, Seinkmane E, Putker M, Feeney KA, Krogager TP, Chesham JE, et al. Circadian actin dynamics drive rhythmic fibroblast mobilization during wound healing. Sci Transl Med. 2017;9(415).
133. Montaigne D, Marechal X, Modine T, Coisne A, Mouton S, Fayad G, et al. Daytime variation of perioperative myocardial injury in cardiac surgery and its prevention by Rev-Erbα antagonism: a single-centre propensity-matched cohort study and a randomised study. Lancet. 2018;391(10115):59-69.
134. Zaaqoq AM, Namas RA, Abdul-Malak O, Almahmoud K, Barclay D, Yin J, et al. Diurnal Variation in Systemic Acute Inflammation and Clinical Outcomes Following Severe Blunt Trauma. Front Immunol. 2019;10:2699.
135. Sharma K, Mogensen KM, Robinson MK. Pathophysiology of Critical Illness and Role of Nutrition. Nutr Clin Pract. 2019;34(1):12-22.
136. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med. 2003;348(2):138-50.

137. Cuthbertson DP. POST-SHOCK METABOLIC RESPONSE. The Lancet. 1942;239(6189):433-7.
138. Zhang JM, An J. Cytokines, inflammation, and pain. Int Anesthesiol Clin. 2007;45(2):27-37.
139. Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management. Bmj. 2016;353:i1585.
140. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. Crit Care Clin. 2001;17(1):107-24.
141. Hoffer LJ. Human Protein and Amino Acid Requirements. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016;40(4):460-74.
142. Liebau F, Norberg Å, Rooyackers O. Does feeding induce maximal stimulation of protein balance? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2016;19(2):120-4.
143. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1999;340(6):448-54.
144. Preiser JC, Ichai C, Orban JC, Groeneveld AB. Metabolic response to the stress of critical illness. Br J Anaesth. 2014;113(6):945-54.
145. Detsky AS, Baker JP, Mendelson RA, Wolman SL, Wesson DE, Jeejeebhoy KN. Evaluating the accuracy of nutritional assessment techniques applied to hospitalized patients: methodology and comparisons. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1984;8(2):153-9.
146. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. Nutrition. 1999;15(2):116-22.
147. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr. 2003;22(3):321-36.
148. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. Clin Nutr. 2017;36(1):49-64.
149. Jensen GL, Cederholm T, Correia M, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2019;43(1):32-40.
150. Theilla M, Rattanachaiwong S, Kagan I, Rigler M, Bendavid I, Singer P. Validation of GLIM malnutrition criteria for diagnosis of malnutrition in ICU patients: An observational study. Clin Nutr. 2021;40(5):3578-84.
151. Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, Day AG. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. Crit Care. 2011;15(6):R268.
152. McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, Warren MM, Johnson DR, Braunschweig C, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016;40(2):159-211.
153. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr M, et al. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. Clin Nutr. 2023;42(9):1671-89.

154. Frankenfield DC, Ashcraft CM. Estimating energy needs in nutrition support patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2011;35(5):563-70.
155. Compher C, Bingham AL, McCall M, Patel J, Rice TW, Braunschweig C, et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2022;46(1):12-41.
156. Ichimaru S, Amagai T. Intermittent and Bolus Methods of Feeding in Critical Care. In: Rajendram R, Preedy VR, Patel VB, editors. Diet and Nutrition in Critical Care. New York, NY: Springer New York; 2015. p. 533-48.
157. Patel JJ, Rosenthal MD, Heyland DK. Intermittent versus continuous feeding in critically ill adults. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2018;21(2):116-20.
158. Dong J, Liu R, Li L, Yao L. [Effects of intermittent feeding and continuous feeding on muscle atrophy and nutritional status in critically ill patients]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2021;33(7):844-8.
159. Ren CJ, Yao B, Tuo M, Lin H, Wan XY, Pang XF. Comparison of sequential feeding and continuous feeding on the blood glucose of critically ill patients: a non-inferiority randomized controlled trial. Chin Med J (Engl). 2021;134(14):1695-700.
160. Ma Y, Cheng J, Liu L, Chen K, Fang Y, Wang G, et al. Intermittent versus continuous enteral nutrition on feeding intolerance in critically ill adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Nurs Stud. 2021;113:103783.
161. Gazendam JAC, Van Dongen HPA, Grant DA, Freedman NS, Zwaveling JH, Schwab RJ. Altered circadian rhythmicity in patients in the ICU. Chest. 2013;144(2):483-9.
162. Beyer SE, Salgado C, Garçao I, Celi LA, Vieira S. Circadian rhythm in critically ill patients: Insights from the eICU Database. Cardiovasc Digit Health J. 2021;2(2):118-25.
163. Diaz E, Diaz I, Del Busto C, Escudero D, Pérez S. Clock Genes Disruption in the Intensive Care Unit. J Intensive Care Med. 2020;35(12):1497-504.
164. Yang Z, Xie X, Zhang X, Li L, Bai R, Long H, et al. Circadian rhythms of vital signs are associated with in-hospital mortality in critically ill patients: A retrospective observational study. Chronobiol Int. 2023;40(3):262-71.
165. Sagun E, Akyol A, Kaymak C. Chrononutrition in Critical Illness. Nutr Rev. 2025;83(3):e1146-e57.
166. Knauert MP, Ayas NT, Bosma KJ, Drouot X, Heavner MS, Owens RL, et al. Causes, Consequences, and Treatments of Sleep and Circadian Disruption in the ICU: An Official American Thoracic Society Research Statement. Am J Respir Crit Care Med. 2023;207(7):e49-e68.
167. Danielson SJ, Rappaport CA, Loher MK, Gehlbach BK. Looking for light in the din: An examination of the circadian-disrupting properties of a medical intensive care unit. Intensive Crit Care Nurs. 2018;46:57-63.
168. Honarmand K, Rafay H, Le J, Mohan S, Rochwerg B, Devlin JW, et al. A Systematic Review of Risk Factors for Sleep Disruption in Critically Ill Adults. Crit Care Med. 2020;48(7):1066-74.
169. Umbrello M, Sorrenti T, Mistraletti G, Formenti P, Chiumello D, Terzoni S. Music therapy reduces stress and anxiety in critically ill patients: a systematic review of randomized clinical trials. Minerva Anestesiol. 2019;85(8):886-98.

170. Fang CS, Wang HH, Wang RH, Chou FH, Chang SL, Fang CJ. Effect of earplugs and eye masks on the sleep quality of intensive care unit patients: A systematic review and meta-analysis. J Adv Nurs. 2021;77(11):4321-31.
171. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Crit Care Med. 2018;46(9):e825-e73.
172. Hamidi A, Roberts RJ, Weinhouse GL, Szumita PM, Degrado JR, Dube KM, et al. Characterization of Nocturnal Neuroactive Medication Use and Related Sleep Documentation in Critically Ill Adults. Crit Care Explor. 2021;3(3):e0367.
173. van Maanen A, Meijer AM, van der Heijden KB, Oort FJ. The effects of light therapy on sleep problems: A systematic review and meta-analysis. Sleep Med Rev. 2016;29:52-62.
174. Gehlbach BK, Patel SB, Van Cauter E, Pohlman AS, Hall JB, Zabner J. The Effects of Timed Light Exposure in Critically Ill Patients: A Randomized Controlled Pilot Clinical Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(2):275-8.
175. Sunderram J, Sofou S, Kamisoglu K, Karantza V, Androulakis IP. Time-restricted feeding and the realignment of biological rhythms: translational opportunities and challenges. J Transl Med. 2014;12:79.
176. Cheng H, Liu Z, Wu G, Ho C-T, Li D, Xie Z. Dietary compounds regulating the mammal peripheral circadian rhythms and modulating metabolic outcomes. Journal of Functional Foods. 2021;78:104370.
177. Abe T, Kazama R, Okauchi H, Oishi K. Food deprivation during active phase induces skeletal muscle atrophy via IGF-1 reduction in mice. Arch Biochem Biophys. 2019;677:108160.
178. Alibhai FJ, Tsimakouridze EV, Reitz CJ, Pyle WG, Martino TA. Consequences of Circadian and Sleep Disturbances for the Cardiovascular System. Can J Cardiol. 2015;31(7):860-72.
179. Cuesta M, Boudreau P, Dubeau-Laramée G, Cermakian N, Boivin DB. Simulated Night Shift Disrupts Circadian Rhythms of Immune Functions in Humans. J Immunol. 2016;196(6):2466-75.
180. Johnston JD. Physiological responses to food intake throughout the day. Nutr Res Rev. 2014;27(1):107-18.
181. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13(10):818-29.
182. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med. 1996;22(7):707-10.
183. Tarnowski MS, Rabito EI, Fernandes D, Rosa M, Oliveira ML, Hirakata VN, et al. Height Prediction From Ulna Length of Critically Ill Patients. Nutr Clin Pract. 2018;33(6):887-92.
184. Bernal-Orozco MF, Vizmanos B, Hunot C, Flores-Castro M, Leal-Mora D, Cells A, et al. Equation to estimate body weight in elderly Mexican women using anthropometric measurements. Nutr Hosp. 2010;25(4):648-55.
185. Rahman A, Hasan RM, Agarwala R, Martin C, Day AG, Heyland DK. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy:

Further validation of the "modified NUTRIC" nutritional risk assessment tool. Clin Nutr. 2016;35(1):158-62.
186. Kurik G, Kelly-Bissue C, Lõhmus A, Muhhamedjanov K, Ilves N, Forbes A. Standardising and simplifying the Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM) for its more general application. Clin Nutr ESPEN. 2024;62:120-7.
187. Dalvin LA, Fautsch MP. Analysis of Circadian Rhythm Gene Expression With Reference to Diurnal Pattern of Intraocular Pressure in Mice. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(4):2657-63.
188. Scientific TF. NanoDrop 2000/2000c Spectrophotometers User Manual [Available from: https://assets.thermofisher.com/TFS-Assets/CAD/manuals/NanoDrop-2000-User-Manual-EN.pdf.
189. OÜ SB. SOLIScript® RT cDNA synthesis KIT Data Sheet Revised Dec 18, 2025 [Available from: https://www.bio-rad.com/en-tr/category/cdna-synthesis-kits?ID=M87EPGE8Z.
190. Pérez S, Murias L, Fernández-Plaza C, Díaz I, González C, Otero J, et al. Evidence for clock genes circadian rhythms in human full-term placenta. Syst Biol Reprod Med. 2015;61(6):360-6.
191. Laboratories B-R. CFX96™ Real-Time PCR Detection System Installation Quick Guide [Available from: https://www.bio-rad.com/webroot/web/pdf/lsr/literature/10016715.pdf.
192. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. Methods. 2001;25(4):402-8.
193. RJ M. Handbook of Fourier Analysis and Its Applications.
: Oxford, CT: Oxford University Press; 2009.
194. M H. Sağlık araştırmaları için temel istatistik. 2 ed: Omega Araştırma, Ankara,Türkiye 2018.
195. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. Cell Metab. 2018;27(6):1212-21.e3.
196. Jiménez-Pastor JM, Rodríguez-Cortés F, López-Soto P, López-Coleto L, Cruz MME. Cardiorespiratory and circadian clock markers in intensive care unit patients. Dent Med Probl. 2024;61(5):797-801.
197. Yang Z, Li Z, He X, Yao Z, Xie X, Zhang S, et al. The impact of heart rate circadian rhythm on in-hospital mortality in patients with stroke and critically ill: Insights from the eICU Collaborative Research Database. Heart Rhythm. 2022;19(8):1325-33.
198. Foletto E, Bernardes S, Milanez DSJ, Razzera EL, Silva FM. Complementarity of nutrition screening with Global Leadership Initiative on Malnutrition criteria for diagnosing malnutrition in critically ill patients: A comparison study of Nutritional Risk Screening 2002 and modified Nutrition Risk in the Critically Ill Score. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2024;48(4):440-8.
199. Li J, Li X, Yang J, Wang Y, Gong W. Performance of GLIM with different nutrition risk screening tools in predicting 90-day mortality in critically ill adults with acute stroke: A comparison study. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2025;49(3):332-40.
200. Saiz-Vinuesa MD, Rodriguez-Moreno E, Calero-Yánez F, Piqueras-Carrión AM, Carrilero-López C, Murcia-Sáez I, et al. Safety of intermittent versus continuous

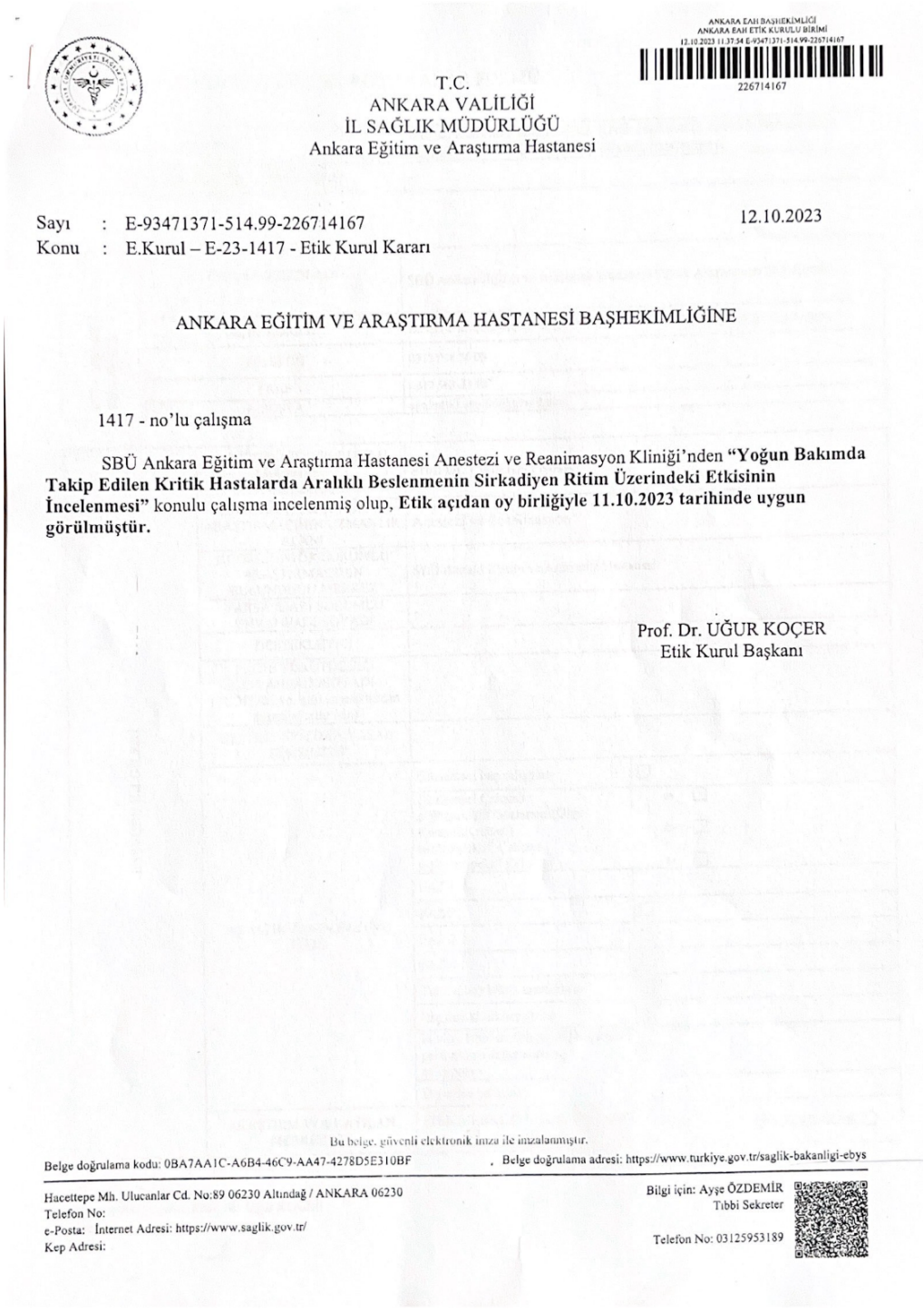
enteral nutrition in critically ill patients. Randomized clinical trial. Enferm Intensiva (Engl Ed). 2025;36(4):500561.
201. Hrdy O, Vrbica K, Duba J, Slezak M, Strazevska E, Agalarev V, et al. Intermittent enteral nutrition shortens the time to achieve nutritional goals in critically ill patients. Sci Rep. 2025;15(1):2242.
202. Beattie CE, Borislava B, Smith HA, Ambler MT, White P, Milne D, et al. Does Intermittent Nutrition Enterally Normalise hormonal and metabolic responses to feeding in critically ill adults? The DINE-normal proof-of-concept study. Clin Nutr. 2025;55:81-9.
203. Panwar R, Poulter AL, Nourse M, Rai S, van Haren FMP, Ellem K, et al. A multicenter randomized controlled trial comparing three-times-a-day intermittent enteral postural feeding to continuous enteral feeding among mechanically ventilated patients in intensive care. Clin Nutr. 2024;43(9):2149-55.
204. Goksu S, Tuncel Z. Which is better for glycemic control? bolus, intermittent (nocturnal pause) or continuous enteral feeding in septic critically ill patients. Sci Prog. 2025;108(4):368504251392606.
205. Lee HY, Lee JK, Kim HJ, Ju DL, Lee SM, Lee J. Continuous versus Intermittent Enteral Tube Feeding for Critically Ill Patients: A Prospective, Randomized Controlled Trial. Nutrients. 2022;14(3).
206. McNelly AS, Bear DE, Connolly BA, Arbane G, Allum L, Tarbhai A, et al. Effect of Intermittent or Continuous Feed on Muscle Wasting in Critical Illness: A Phase 2 Clinical Trial. Chest. 2020;158(1):183-94.
207. Flower L, Haines RW, McNelly A, Bear DE, Koelfat K, Damink SO, et al. Effect of intermittent or continuous feeding and amino acid concentration on urea-to-creatinine ratio in critical illness. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2022;46(4):789-97.
208. MacLeod JB, Lefton J, Houghton D, Roland C, Doherty J, Cohn SM, et al. Prospective randomized control trial of intermittent versus continuous gastric feeds for critically ill trauma patients. J Trauma. 2007;63(1):57-61.
209. Qu J, Xu X, Xu C, Ding X, Zhang K, Hu L. The effect of intermittent versus continuous enteral feeding for critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Front Nutr. 2023;10:1214774.
210. Thong D, Halim Z, Chia J, Chua F, Wong A. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous vs intermittent enteral nutrition in critically ill adults. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2022;46(6):1243-57.
211. Plummer MP, Bellomo R, Cousins CE, Annink CE, Sundararajan K, Reddi BA, et al. Dysglycaemia in the critically ill and the interaction of chronic and acute glycaemia with mortality. Intensive Care Med. 2014;40(7):973-80.
212. Crosby P, Hamnett R, Putker M, Hoyle NP, Reed M, Karam CJ, et al. Insulin/IGF-1 Drives PERIOD Synthesis to Entrain Circadian Rhythms with Feeding Time. Cell. 2019;177(4):896-909.e20.
213. Kouw IWK, Heilbronn LK, van Zanten ARH. Intermittent feeding and circadian rhythm in critical illness. Curr Opin Crit Care. 2022;28(4):381-8.
214. Wu JY, Liu MY, Liu TH, Kuo CY, Hung KC, Tsai YW, et al. Clinical efficacy of enteral nutrition feeding modalities in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Clin Nutr. 2023;77(11):1026-33.
215. Schrader LA, Ronnekleiv-Kelly SM, Hogenesch JB, Bradfield CA, Malecki KM. Circadian disruption, clock genes, and metabolic health. J Clin Invest. 2024;134(14).

216. Oike H, Oishi K, Kobori M. Nutrients, Clock Genes, and Chrononutrition. Curr Nutr Rep. 2014;3(3):204-12.
217. Lee Y, Kim E-K. AMP-activated protein kinase as a key molecular link between metabolism and clockwork. Experimental & Molecular Medicine. 2013;45(7):e33-e.
218. Perry H, Alight A, Wilcox ME. Light, sleep and circadian rhythm in critical illness. Curr Opin Crit Care. 2024;30(4):283-9.
219. Spies C, Piazena H, Deja M, Wernecke KD, Willemeit T, Luetz A. Modification in ICU Design May Affect Delirium and Circadian Melatonin: A Proof of Concept Pilot Study. Crit Care Med. 2024;52(4):e182-e92.
220. Lindskov FO, Iversen HK, West AS. Clinical outcomes of light therapy in hospitalized patients - A systematic review. Chronobiol Int. 2022;39(2):299-310.
221. Lundell LS, Parr EB, Devlin BL, Ingerslev LR, Altıntaş A, Sato S, et al. Time-restricted feeding alters lipid and amino acid metabolite rhythmicity without perturbing clock gene expression. Nat Commun. 2020;11(1):4643.
222. Jamshed H, Beyl RA, Della Manna DL, Yang ES, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves 24-Hour Glucose Levels and Affects Markers of the Circadian Clock, Aging, and Autophagy in Humans. Nutrients. 2019;11(6).
223. Jakubowicz D, Landau Z, Tsameret S, Wainstein J, Raz I, Ahren B, et al. Reduction in Glycated Hemoglobin and Daily Insulin Dose Alongside Circadian Clock Upregulation in Patients With Type 2 Diabetes Consuming a Three-Meal Diet: A Randomized Clinical Trial. Diabetes Care. 2019;42(12):2171-80.
224. Hiemstra FW, van Gent MF, de Jonge E, van Westerloo DJ, Kervezee L. Effect of cyclic daytime versus continuous enteral nutrition on circadian rhythms in critical illness (CIRCLES): Study protocol for a randomized controlled trial. Contemp Clin Trials. 2025;154:107927.
225. Panda S. Circadian physiology of metabolism. Science. 2016;354(6315):1008-15.
226. Ukai-Tadenuma M, Yamada RG, Xu H, Ripperger JA, Liu AC, Ueda HR. Delay in feedback repression by cryptochrome 1 is required for circadian clock function. Cell. 2011;144(2):268-81.
227. Sato S, Solanas G, Peixoto FO, Bee L, Symeonidi A, Schmidt MS, et al. Circadian Reprogramming in the Liver Identifies Metabolic Pathways of Aging. Cell. 2017;170(4):664-77.e11.
228. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. Nature. 2002;418(6901):935-41.
229. Logan RW, Sarkar DK. Circadian nature of immune function. Mol Cell Endocrinol. 2012;349(1):82-90.
230. Chiu YH, Sharma A, Dashti HS. Circadian rhythms, metabolism, and nutrition support in critically ill adult patients: a narrative review. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2025;28(2):134-9.

8. EKLER

EK-1: Etik Kurul Onay Belgeleri

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı



ANKARA EAH BAŞHEKİMLİĞİ
ANKARA EAH ETİK KURULU BİRİMİ
12.10.2023 11:37:54 E-93471371-514.99-226714167
226714167

T.C.
ANKARA VALİLİĞİ
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Sayı : E-93471371-514.99-226714167
Konu : E.Kurul – E-23-1417 - Etik Kurul Kararı

12.10.2023

ANKARA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ BAŞHEKİMLİĞİNE

1417 - no'lu çalışma

SBÜ Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anestezi ve Reanimasyon Kliniği'nden **"Yoğun Bakımda Takip Edilen Kritik Hastalarda Aralıklı Beslenmenin Sirkadiyen Ritim Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi"** konulu çalışma incelenmiş olup, **Etik açıdan oy birliğiyle 11.10.2023 tarihinde uygun görülmüştür.**

Prof. Dr. UĞUR KOÇER
Etik Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 0BA7AA1C-A6B4-46C9-AA47-4278D5E310BF , Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Hacettepe Mh. Ulucanlar Cd. No:89 06230 Altındağ / ANKARA 06230
Telefon No:
e-Posta: İnternet Adresi: https://www.saglik.gov.tr/
Kep Adresi:

Bilgi için: Ayşe ÖZDEMİR
Tıbbi Sekreter

Telefon No: 03125953189

Atılım Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 13.12.2024-101298

ATILIM ÜNİVERSİTESİ

T.C.
ATILIM ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
İnsan Araştırmaları Etik Kurulu

Sayı : E-59394181-604.01-101298 13.12.2024
Konu : Arş. Gör. Eylül Sağun Etik Kurul Raporu

Sayın Araş. Gör. Eylül SAĞUN

"Yoğun bakımda takip edilen kritik hastalarda aralıklı beslenmenin sirkadiyen ritim üzerindeki etkisinin incelenmesi" başlıklı bilimsel araştırma proje öneriniz "Atılım Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu" üyeleri tarafından onaylanmıştır.

Bilgilerinize saygılarımla sunarım.

Prof.Dr. Nurhan BAYRAKTAR
Başkan

Ek:
1- Arş. Gör. Eylül Sağun Etik Kurul Raporu (1 Sayfa)
2- Arş. Gör. Eylül Sağun Etik Kurul Başvurusu (23 Sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :BS93ZDV373 Belge Doğrulama Adresi : https://www.turkiye.gov.tr/atilim-universitesi-ebys

Kızılcaşar Mahallesi, 06830 İncek Gölbaşı - Ankara - Türkiye
Telefon No:+90 (312) 586 87 88 Faks No:+90 (312) 586 80 91
Kep Adresi: atilim.rektorluk@hs03.kep.tr

Bilgi için: Çiğdem ÖZBEK
Uzman
Telefon No: 6100

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-2: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Tez Projesi, Doktora

T.C.HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

PROJE ÖZET RAPORU

Proje Yürütücüsü	Prof.Dr. ASLI AKYOL MUTLU		
Proje Kodu	TDK-2025-21986		
Proje Başlığı	Yoğun Bakımda Takip Edilen Kritik Hastalarda Aralıklı Beslenmenin Sirkadiyen Ritim Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi		
Proje Türü	Tez Projesi, Doktora		
Proje Grubu	Tıp Sağlık		
Süresi (Ay)	12		
Proje Durumu	Yürüyen Proje		
Başvuru Tarihi	21.3.2025	Muhtemel Bitiş Tarihi	25.04.2026
Başlangıç Tarihi	25.4.2025	Bitiş Tarihi	
Ek Süre 1 (Ay)		Ek Süre 2 (Ay)	
Onaylanan Bütçesi	₺180.576,00		
Ek Ödenek 1	₺0,00		
Ek Ödenek 2	₺0,00		
Ek Ödenek 3	₺0,00		
Toplam Bütçe	₺180.576,00	Gerçekleşen Harcama	₺180.576,00

Proje Özeti

Sirkadiyen ritimler, 24 saatlik bir zaman diliminde çeşitli fizyolojik süreçlerin düzenlenmesini sağlayan biyolojik ritimlerdir. İnsanlarda en belirgin sirkadiyen ritim uyku-uyanıklık döngüsü olmakla birlikte; sindirim salgıları, kan basıncı, vücut sıcaklığı ve hormon salınımı da sirkadiyen ritim örneklerindendir. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen kritik hastaların sirkadiyen ritim bozuklukları sergilediğine dair önemli kanıtlar bulunmaktadır. Kritik hastalığın kendisi sirkadiyen ritmin bozulmasına neden olabilirken, yoğun bakımda 24 saat sağlanan bakımın da sirkadiyen ritmi bozması muhtemeldir. Sirkadiyen ritmi bozduğu düşünülen faktörler arasında sürekli ışığa maruz kalma, gürültü, ilaçlar ve sürekli infüzyon yoluyla beslenme yer almaktadır. Kritik hastalarla ilgili güncel kılavuzlarda, hastaların sürekli infüzyon yoluyla beslenmesi önerilmekte, ancak aralıklı infüzyon yoluyla beslenmenin daha fizyolojik olduğu gerekçesiyle hastanın durumuna göre karar verilmesi gerektiği belirtilmektedir. Aralıklı beslenmenin, temel olarak besin mevcudiyetine göre ritimler oluşturması sebebiyle daha fizyolojik olduğu düşünülmektedir. Literatür incelendiğinde, aralıklı beslenmenin özellikle sirkadiyen ritim üzerindeki etkisini değerlendirmek için bugüne kadar hiçbir çalışma yapılmadığı görülmektedir. Yapılması planlanan bu çalışmada, enteral yolla beslenecek kritik hastalar, sürekli beslenme yoluyla hedef doza ulaşılmasının ardından rastgele iki gruba ayrılacaktır. Müdahale grubundaki hastalar aralıklı infüzyon yoluyla beslenecek ve gece bulundukları odanın ışığı kapatılacaktır. Kontrol grubunda bulunan hastalar ise sürekli infüzyon yoluyla beslenerek standart bakıma tabii tutulacaktır. Randomizasyon sonrası 1. ve 7. günde hastalardan sekizer saat arayla kan alınacak ve alınan kanlardan sirkadiyen ritim gen ekspresyonu analizi gerçekleştirilecektir. Böylece yoğun bakıma yatışın ardından biyolojik ritimlerin bozulduğu bilinen kritik hasta popülasyonunda aralıklı beslenmenin sirkadiyen ritim üzerindeki etkisi değerlendirilecektir.

Proje Ekibi

Öğrenci Eylül Sağun

EK-3: Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalar ile ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi "Yoğun Bakımda Takip Edilen Kritik Hastalarda Aralıklı Beslenmenin Sirkadiyen Ritim Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi"dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmanın amacı yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastalarda beslenme şeklinin hastaların sirkadiyen ritmi (günlük biyolojik ritim) üzerindeki etkisinin incelenmesidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, çalışmanın başında almanız gereken enerji ve besin ögesi gereksinimleriniz hesaplanacak ve standart bir enteral beslenme solüsyonu ile beslenmeniz sağlanacaktır. Çalışma süresince iki farklı araştırma grubu olacaktır. Eneral beslenme yoluyla hedeflenen enerji miktarının >%80'ine ulaşılmasının ardından rastgele bir şekilde gruplara ayrılacaksınız. Araştırma kapsamında birinci grup aralıklı (öğünler halinde) enteral yolla beslenirken ikinci grup sürekli enteral yolla (damla damla sürekli olarak) beslenecek ve bir haftalık bir süre boyunca herhangi bir müdahale yapılmaksızın takip edilecektir. Aralıklı beslenme grubunda alınması gereken total enteral beslenme dozu, gün içerisinde eşit aralıklarla 4-6 kez 240-720 mL hacimde ve 20-60 dakikada hastalara verilecektir. Ek olarak bu grupta gece saatlerinde odanın ışığı gerekmedikçe kapalı tutulacaktır. Sürekli beslenme grubuna ise standart bakım uygulanacaktır.

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların cinsiyeti, yaşı, medikal öyküsü, ilaç kullanımları ve sahip oldukları hastalıklar, hastaların dosyalarından alınacak ve ayrı bir forma kaydedilecektir. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yoğun bakıma yatışın olduğu birinci gün ve yedinci günde kateter aracılığıyla üçer kez kan örnekleri alınacak ve sirkadiyen ritim genleri analiz edilecektir. Kan örnekleri mevcut kateterden alınacağı için ayrıca iğne batırılmayacaktır.

Bu araştırmada hastalığınınızın tedavi sürecine doğrudan olumlu ya da olumsuz katkı sağlayacak herhangi bir müdahale yapılmayacaktır. Bu çalışma ile yalnızca beslenme şeklinin klinik etkileri değerlendirilecek olup herhangi bir yarar/risk beklenmemektedir. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 24'tür. Araştırmanın devam etmesi için öngörülen süre ise yaklaşık 7 gündür. Bu süre içerisinde beslenme şeklinizin değişmesi veya yoğun bakım ünitesinden taburcu olmanız durumunda çalışmaya katılımınız sona erecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun imzalanmasıyla söz konusu erişime izin verilmis olacaktır. İlgili mevzuat gereğince kimliğinizi ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz. Araştırma konusuyla ilgili veya sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

Araştırma hakkında, kendi haklarınız hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için herhangi bir saatte, Uzm. Dyt. Eylül SAĞUN'u
no'lu telefondan arayabilirsiniz.

ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Hastanın/Vasinin Beyanı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

[Yoğun Bakımda Takip Edilen Kritik Hastalarda Aralıklı Beslenmenin Sirkadiyen Ritim Üzerindeki Etkisinin İncelenmesi] araştırması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan örneği);

☐ Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum
☐ İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum
☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum

Gönüllü
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Yasal Temsilci
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

EK-4: Hasta Takip Formu

Hasta no:	**Çalışma Grubu:** Aralıklı Beslenme / Sürekli Beslenme
Cinsiyeti:	
Yaşı:	
Sahip olunan hastalıklar:	
Kullanılan ilaçlar:	
Beslenme şekli:	
YB yatış sebebi:	
Mekanik ventilasyon desteği (evet/hayır):	
Ortalama hedef kalori (kkal):	
YB kalış süresi (gün):	
Mekanik ventilasyona bağlı olduğu gün sayısı:	
Mortalite:	
Klinik Skorlar:	
SOFA:	
APACHE-II:	
Antropometrik Ölçümler:	
Ulna uzunluğu (cm):	
Üst Orta Kol Çevresi (cm):	
Baldır Çevresi (cm):	
Boy (cm):	
Ağırlık (kg):	
BKİ (kg/m^2):	

BESLENME DURUMU SKORLARI

mNUTRIC SKOR

Değişken	Aralık	Puan
Yaş	<50	0
	50-75	1
	>75	2
APACHE-II	<15	0
	15-20	1
	20-28	2
	>28	3
SOFA	<6	0
	6-10	1
	>10	2
Ek hastalık sayısı	0	0
	>1	1
Yoğun bakıma gelmeden önce hastanede geçirdiği gün sayısı	0	0
	>1	1

Toplam skor:

GLIM KRİTERİ

MUST 1



2. AŞAMA

Fenotipik kriterler			**Etiyolojik kriterler**	
Ağırlık kaybı %	**Düşük BKİ (kg/m²)**	**Azalmış kas kütlesi**	**Azalmış besin alımı/sindirim**	**İnflamasyon**
Son 6 ayda >%5 ağırlık kaybı >6 ayda >%10 ağılık kaybı	<70 yaş için <20 kg/m² veya >70 yaş için <22 kg/m²	Valide edilmiş vücut kompozisyon analizlerine göre azalmış kas kütlesi	>1 hafta boyunca enerji gereksiniminin ≤ %50 alıyor olmak veya besin emilimini etkileyecek gastrointestinal komplikasyon varlığı	Akut hastalık/yara veya kronik hastalıkla ilişkili inflamasyon
	BKI:	Baldır çevresi:		

Malnütrisyon varlığı/şiddeti:

Biyokimyasal Parametreler:

TETKİK ADI	**GÜN 1**	**GÜN 7**
Açlık kan şekeri (mg/dL)		
Kan üre azotu (BUN) (mg/dL)		
Kreatinin (mg/dL)		
Ürik Asit (mg/dL)		
Total Protein (g/L)		
Albümin (g/L)		
Alanin Aminotransferaz (AST) (SGOT) (U/L)		
Aspartat Aminotransferaz (ALT) (SGPT) (U/L)		
LDH (U/L)		
Kreatin Kinaz (CK) (U/L)		
Total Biluribin (mg/dL)		
Direkt Biluribin (mg/dL)		
Magnezyum (mmol/L)		
Kalsiyum (mg/dL)		
Fosfor (mg/dL)		
Sodyum (mmol(L)		
Potasyum (mmol/L)		
C-Reaktif Protein (CRP) (mg/L)		
WBC (10^9/L)		
Hematokrit (HCT) (%)		
Lenfosit (LYM) (10^9/L)		
Hemoglobin (HGB-Hb) (g/dL)		
Platelet (Trombosit) (PLT) (10^9/L)		

EK-5: Tez Çalışması Orijinallik Raporu

turnitin

Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Eylül Sağun
Ödev başlığı:	YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN KRİTİK HASTALARDA ARALIKLI...
Gönderi Başlığı:	YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN KRİTİK HASTALARDA ARALIKLI...
Dosya adı:	Eyl_l_Sa_un_Eti-DOKTORA_TEZ_d_zeltilmi.docx
Dosya boyutu:	6.92M
Sayfa sayısı:	132
Kelime sayısı:	28,563
Karakter sayısı:	203,495
Gönderim Tarihi:	05-Eki-2026 10:20ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	3050994017


T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN KRİTİK HASTALARDA ARALIKLI BESLENMENİN SİRKADİYEN RİTİM ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN İNCELENMESİ

Uzm. Dyt. Eylül SAĞUN ETİ

Beslenme ve Diyetetik Programı
DOKTORA TEZİ

ANKARA
2026

Copyright 2026 Turnitin. Tüm hakları saklıdır.

YOĞUN BAKIMDA TAKİP EDİLEN KRİTİK HASTALARDA ARALIKLI BESLENMENİN SİRKADİYEN RİTİM ÜZERİNDEKİ ETKİSİNİN İNCELENMESİ

ORİJİNALLİK RAPORU

%16	%15	%10	%6
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	openaccess.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	%3
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%2
3	kepan.org.tr İnternet Kaynağı	%1
4	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%1
5	www.atilim.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
6	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
7	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
8	Submitted to Hacettepe University Öğrenci Ödevi	<%1
9	dspace.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
10	6e9ed515-8cbf-4760-8640-9a7779db5794.filesusr.com İnternet Kaynağı	<%1
11	acikerisim.baskent.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
12	openaccess.bezmialem.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
13	acikerisim.baskent.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
14	Özkan, Hatice Dilek. "Kardiyovasküler hastalik tanisiyla hastanede yatan tip 2 diyabetli bireylerin diyabet tedavisine uyumunun değerlendirilmesi.", Üzküdar University (Turkey)	<%1

9. ÖZGEÇMİŞ