

**KORTİKOSTERON İMMUNOASSAY TESTİNİN
KURULMASI VE VARDİYALI ÇALIŞAN KİŞİLERDE
STRES PARAMETRELERİYLE İLİŞKİSİ**

Pınar ÇAKAN

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Sedat YILDIZ
Doktora Tezi – 2018**

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KORTİKOSTERON İMMUNOASSAY TESTİNİN KURULMASI VE
VARDİYALI ÇALIŞAN KİŞİLERDE STRES PARAMETRELERİYLE İLİŞKİSİ**

Pınar ÇAKAN

Fizyoloji Anabilim Dalı

Doktora Tezi

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Sedat YILDIZ

Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi

Tarafından TDK-2017-649 Proje numarası ile desteklenmiştir.

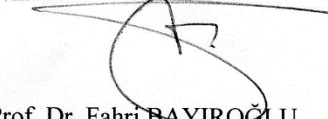
MALATYA

2018

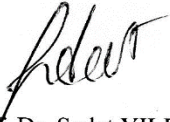
KABUL VE ONAY SAYFASI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan; **Pınar ÇAKAN**'ın "**Kortikosteron İmmunoassay Testinin Kurulması ve Vardiyalı Çalışan Kişilerde Stres Parametreleriyle İlişkisi**" konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28/03/2018



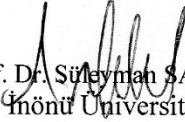
Prof. Dr. Fahri BAYIROĞLU
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Sedat YILDIZ
İnönü Üniversitesi
Tez Danışmanı
Üye



Prof. Dr. Nigar VARDI
İnönü Üniversitesi
Üye



Prof. Dr. Süleyman SANDAL
İnönü Üniversitesi
Üye



Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA
İnönü Üniversitesi
Üye

ONAY

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../2018 tarih ve 2018/..... sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	VI
ABSTRACT.....	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IX
TABLolar DİZİNİ.....	XIII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kortikosteron.....	3
2.1.1. Tükruk ve Salınım Mekanizması.....	6
2.2. Uyku.....	7
2.2.1. Sirkadiyen Ritim.....	8
2.2.2. Vardiya Sistemi.....	12
2.3. Stres.....	13
2.3.1. Stres ve HPA aksı.....	14
2.3.2. HPA Aksı ve Glukortikoit Salınımı.....	15
2.3.3. Stres ve İmmün sistem.....	18
2.3.4. Stres ve Otonom Sinir Sistemi.....	20
2.3.5. Kalp Hızı Değişkenliği.....	21
2.3.6. Alfa Amilaz.....	23
2.3.7. Stres ve Üreme Sistemi.....	23
2.3.8. Stres ve Bilişsel Düzey.....	25
2.4. Tezin Amacı.....	26
3. MATERYAL VE METOT.....	28
3.1. Kortikosteron Testinin İnsan Tükürüğünde Kurulması.....	28
3.1.1. Kimyasallar Maddeler ve Reaktifler.....	28
3.1.2. Tamponlar ve solüsyonlar.....	28
3.1.3. İmmünolojik Reaktifler.....	29
3.1.4. Antikor Saflaştırma.....	29
3.1.5. Biotinli Anti-tavşan Antikorumun Hazırlanması.....	29
3.1.6. Standartların Hazırlanması.....	29
3.1.7. Kortikosteron Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Protokolü.....	29

3.1.8. Validasyon Metotları.....	31
3.2. Kortikosteron Salınım Dinamiklerinin İncelenmesi.....	31
3.3. Deney Grupları.....	32
3.4. Yaşamsal Bulguların Değerlendirilmesi.....	35
3.5. Venöz Kan Alma.....	36
3.6. Kalp Hızı Değişkenliği.....	36
3.7. Kortizol Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Protokolü.....	37
3.8. Alfa Amilaz Protokolü.....	38
3.9. Serum Melatonin, Leptin, Östrojen, Progesteron, TNF-alfa, IL-1 beta ve IL-6 Protokolü.....	38
3.10. STAI-1 ve STAI 2, Dikkat Testi, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Karolinska Uyku Ölçeği.....	39
3.10.1. STAI-1 ve STAI II.....	40
3.10.2. Dikkat Testi (Trail making test).....	40
3.10.3. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi.....	40
3.10.4. Karolinska Uyku Ölçeği.....	41
3.11. İstatistiksel Değerlendirme.....	42
4. BULGULAR.....	43
4.1. Kortikosteron Testinin Kurulması.....	43
4.1.1. Kortikosteron Standart Eğrisi.....	43
4.1.2. Kortikosteron Testinin Performans Özellikleri.....	45
4.2. Deneme I'e İlişkin Bulgular.....	50
4.2.1. Yaşamsal Bulgular.....	51
4.2.2. Hematolojik Bulgular.....	53
4.2.3. KHD Bulguları.....	58
4.2.4. Tükürük Kortikosteron, Kortizol ve Alfa Amilaz Analiz Bulguları.....	60
4.2.5. Plazma Melatonin, leptin, östrojen ve progesteron Analiz Bulguları.....	63
4.2.6. Plazma IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa Analiz Bulguları.....	66
4.2.7. Dikkat Testi, STAI 1 ve STAI 2 Ölçekleri Bulguları.....	69
4.2.8. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Karolinska Uyku Ölçeği Bulguları.....	70
4.2.9. Regresyon Analizleri.....	74
4.3. Deneme II'e İlişkin Bulgular.....	81
4.3.1. Yaşamsal Bulgular.....	82

4.3.2. Hematolojik Bulgular.....	84
4.3.3. KHD Bulguları.....	89
4.3.4. Tükürük Kortikosteron, Kortizol ve Alfa Amilaz Analizleri Bulguları.....	91
4.3.5. Plazma Melatonin, Leptin, Östrojen ve Progesteron Analizleri Bulguları.....	96
4.3.6. Plazma IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa Analizleri Bulguları.....	100
4.3.7. Dikkat Testi, STAI 1 ve STAI 2 Ölçekleri Bulguları.....	103
4.3.8. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Karolinska Uyku Ölçeği Bulguları.....	105
4.3.9. Regresyon Analizleri.....	109
4.4. Deneme III'e İlişkin Bulgular.....	114
4.4.1. Yaşamsal Bulgular.....	114
4.4.2. Hematolojik Bulgular.....	115
4.4.3. KHD Bulguları.....	119
4.4.4. Tükürük Kortikosteron, Kortizol ve Alfa Amilaz Analiz Sonuçları.....	121
4.4.5. Plazma Melatonin, Leptin, Östrojen ve Progesteron Analiz Sonuçları.....	126
4.4.6. Plazma IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa Analiz Sonuçları.....	128
4.4.7. Dikkat Testi, STAI 1 ve STAI 2 Ölçekleri Sonuçları.....	130
4.4.8. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Karolinska Uyku Ölçeği.....	132
4.4.9. Regresyon Analizleri.....	136
5. TARTIŞMA.....	141
5.1. Deneme I: Kadınlarda yarım ya da tam gece vardiyasının etkileri.....	141
5.1.1. Yaşamsal bulgular.....	141
5.1.2. Hematolojik bulgular.....	143
5.1.2.1. Hemogram.....	143
5.1.2.2. Formül lökosit.....	144
5.1.2.3. Sedimantasyon.....	145
5.1.3. Kalp Hızı Değişkenliği Bulguları.....	145
5.1.4. Tükürük stres belirteçleri (Kortikosteron, kortizol ve alfa-amilaz).....	146
5.1.5. Plazma hormon yanıtları (melatonin, leptin, östrojen ve progesteron).....	147
5.1.6. Plazma sitokin yanıtları (IL-6, IL-1beta, TNF-alfa).....	149
5.1.7. Dikkat Testi ve STAI.....	151
5.1.8. Uyku Ölçekleri (Pittsburgh, Karolinska).....	152
5.1.9. Korelasyonlar.....	152

5.2. Deneme 2: Kadınlarda değişken vardiya sisteminin (gece-gündüz, gündüz-gece) etkileri.....	154
5.2.1.Yaşamsal bulgular.....	154
5.2.2. Hematolojik Bulgular.....	155
5.2.2.1. Hemogram.....	155
5.2.2.2. Lökosit sayısı ve formül lökosit.....	155
5.2.2.3. Sedimentasyon.....	156
5.2.3. Kalp Hızı Değişkenliği.....	157
5.2.4.Tükürük stres belirteçleri (Kortikosteron, kortizol ve alfa-amilaz).....	158
5.2.5. Plazma hormon yanıtları (melatonin, leptin, östrojen ve progesteron).....	160
5.2.6. Plazma sitokin yanıtları (IL-6, IL-1beta, TNF-alfa).....	162
5.2.7. Dikkat testi ve STAI.....	163
5.2.8. Uyku ölçekleri (Pittsburgh, Karolinska).....	164
5.2.9. Korelasyonlar.....	164
5.3. Deneme III: Kadınlarda uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminin etkileri.....	166
5.3.1.Yaşamsal bulgular.....	166
5.3.2. Hematolojik bulgular.....	167
5.3.2.1. Hemogram.....	167
5.3.2.2. Lökosit sayısı ve formül lökosit.....	168
5.3.2.3. Sedimentasyon.....	168
5.3.3. Kalp Hızı Değişkenliği.....	168
5.3.4. Tükürük stres belirteçleri (Kortikosteron, kortizol ve alfa-amilaz).....	169
5.3.5. Plazma hormon yanıtları (melatonin, leptin, östrojen ve progesteron).....	170
5.3.6. Plazma Sitokin Yanıtları (IL-6, IL-1beta, TNF-alfa).....	172
5.3.7. Dikkat testi ve STAI.....	173
5.3.8. Uyku ölçekleri (Pittsburgh, Karolinska).....	174
5.3.9. Korelasyonlar.....	174
5.4. Özet Sonuçlar.....	175
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	180
KAYNAKLAR.....	181
EKLER.....	218
EK 1. ÖZGEÇMİŞ.....	218
EK 2: ETİK KURUL ONAYI.....	223
EK 3: UYGULANAN ÖLÇEKLER.....	226

TEŐEKKÜR

Doktora eğitimim süresince, çalıőmamın her aőamasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak yol gösteren, tezimin geekleőmesine ve bilimsel anlamda kendimi geliőtirmeme büyük katkı sağlayan değerli danıőman hocam Sayın Prof. Dr. Sedat Yıldız'a;

Kortizol analizlerinden dolayı Yrd. Doç. Dr. Cihat Uçar'a ve alfa amilaz analizlerinden dolayı Uzman Biyolog Özlem Barutçu'ya;

Çalıőmamın geekleőmesine destekte bulunan İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezin'nde çalışmakta olan hemşire ve doktorlar ile Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü'nde bulunan lisansüstü öğrencilere;

Varlıkları ve destekleriyle hayatıma anlam katan ve bana güç veren canım annem ve ağabeyim Cemal başta olmak üzere tüm aileme;

Çalıőmamın geekleőmesinde maddi desteklerinden dolayı İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne sonsuz teőekkür ve saygılarımı sunarım.

ÖZET

Kortikosteron İmmunoassay Testinin Kurulması ve Vardiyalı Çalışan Kişilerde Stres Parametreleriyle İlişkisi

Tez çalışmasının amacı kortikosteron test kitinin tükürük için validasyonunu yaparak; vardiyalı çalışan kadınlarda kortizol, alfa-amilaz, kalp hızı değişkenliği (KHD) ve anksiyete ölçekleri gibi stres parametreleriyle ilişkisini ortaya koymaktır. Ayrıca vardiyalı çalışmanın vital parametreler, hematolojik parametreler, bazı hormonlar ile sitokin düzeyleri üzerine etkileri de incelenmiştir.

Materyal ve Metot: Kortikosteron testinin tükürükte validasyonundan sonra, vardiyalı çalışan kadın sağlık personelinde değişik deneme düzenlerinde vardiya süresince tükürük ve kan örnekleri alınarak KHD belirlenmiştir (5 dakikalık elektrokardiyogram kaydı). Bu bağlamda, tüm veya yarım gece vardiyasının (Denem I); değişken vardiya sisteminin (gündüz-gece, gece-gündüz, Deneme II) ve uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminin (32 saat, Deneme III) etkileri incelenmiştir. Kanda hematolojik analizlerin yanı sıra hormonların (leptin, melatonin, östrojen, progesteron) ve sitokinlerin (TNF-alfa, IL-1 beta ve IL-6) ölçümü yapılmışken tükürükte de kortikosteron, kortizol, alfa-amilaz ölçümü yapılmıştır. Ayrıca, katılımcılara uyku ve anksiyete ölçekleri ile dikkat testi uygulandı.

Bulgular: Vardiyalı çalışan kadınlarda vardiyanın tipine göre stres belirteçlerinin farklı düzeyde etkilendiği (Deneme I’de kortizol artışı, Deneme II’de kortikosteron artışı, Deneme III’te kortikosteron ve KHD artışı, alfa-amilaz düşüşü); genel olarak formül lökosit, sitokin (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6), leptin ve üreme hormonları düzeyinde değişikliklere yol açtığı; uyku kalitesini olumsuz yönde etkilediği fakat vital bulguları etkilemediği belirlenmiştir. Stres parametreleri arasında belirgin pozitif ilişkiler gözlenmiştir.

Sonuç: Tükürük kortikosteron immunoassay testinin kurulmasının yanı sıra vardiya tipinin vücudu genel olarak olumsuz etkilediği ve kompleks ve interaktif stres sisteminin vardiya tipine bağlı olarak farklı tepkiler gösterdiği belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kortikosteron, kortizol, alfa-amilaz, kalp hızı değişkenliği, vardiyalı çalışma, kadın, sitokin, hormon.

ABSTRACT

Establishment of corticosterone immunoassay test and its correlation with stress parameters in shift workers

Aim: Aim of this thesis is validating corticosterone test for saliva and assess its association with stress parameters including cortisol, alpha-amylase, heart rate variability (HRV) and anxiety questionnaires in shift worker women. Additionally, effects of shift works on vital parameters, hematological parameters, some hormones and cytokine levels were also determined.

Materials and Methods: Following validation of corticosterone test in the saliva, blood and saliva samples were taken and HRV was assessed (by 5 min electrocardiogram recording) in shift worker health care women personnel. In that regards, effects of whole or half-night shifts (Experiment I); alternating shift system (daytime-night, night-daytime, Experiment II) and long uninterrupted shift system (32 h, Experiment III) were investigated. Blood samples were used to analyze hematological parameters in addition to hormones (leptin, melatonin, estrogen, progesterone) and cytokines (TNF-alpha, IL-1beta and IL-6) while saliva samples were used to measure corticosterone, cortisol, alpha-amylase levels. All participants also filled in sleep and anxiety questionnaires and executed an attention test.

Results: In shift worker women, it has been observed that stress parameters were influenced at varying levels depending on the type of shift (increased cortisol in Experiment I, increased corticosterone in Experiment II and increased HRV but decreased alpha-amylase in Experiment III); and that, in general, leucocyte ratio, cytokines (TNF-alpha, IL-1beta, IL-6), leptin and reproductive hormones were altered; and that sleep parameters were negatively influenced but vital parameters were not affected. There were significant positive correlations among the stress parameters.

Sonuç: In addition to validation of salivary corticosterone test, it was revealed that shift types negatively affect the body and, that complex and interactive stress system operates differently depending on the types of shifts.

Key words: Corticosterone, cortisol, alpha-amylase, heart rate variability, shift works, women, cytokine, hormone.

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

HPA	:Hipotalamo-hipofiz-adrenal
CRH	:Kortikotropin serbestleştirici hormon
ACTH	:Adrenokortikotropik hormon
OSS	:Otonom sinir sistemi
SSS	:Sempatik sinir sistemi
sAA	:Tükrük alfa amilaz
PSS	:Parasempatik sinir sistemi
EKG	:Elektrokardiyogram
KHD	:Kalp hızı değişkenliği
PVN	:Paraventriküler çekirdek
CBG	:Kortikosteroid bağlayıcı globülin
SCN	:Suprakiazmatik çekirdek
GC	:Glukokortikoid
MR	:Mineralokortikoid reseptörü
GR	:Glukokortikoid reseptörü
MSS	:Merkezi sinir sistemi
OSS	:Otonom sinir sistemi
SAM	:Sempatoadrenal medüller
HPG	:Hipotalamus-hipofiz-gonadal
GnRH	:Gonadotropin salgılatıcı hormon
LH	:Luteinikal hormon
ELISA	:Enzim bağlı immunosorbent assay
STAI	:Durumluk ve sürekli kaygı envanteri
PUKİ	:Pittsburgh uyku kalitesi indeksi
RBC	:Kırmızı kan hücresi
NRBC	:Çekirdekli alyuvar
WBC	:Beyaz kan hücresi
PLT	:Trombosit
ESR	:Eritrosit çökme hızı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Omurgalılarda kortikosteronun kimyasal yapısı.....	3
Şekil 2.2. İnsan adrenal bezinde kortikosteroid sentezi yolu. CYP11A1: Kolesterol yan zincir bölünmesi.....	4
Şekil 2.3. İnsan plazması ve beyin omorilik sıvısında kortikosteron kortizol oranı.....	5
Şekil 2.4. Değişkenlerin fonksiyonlarına göre zaman sirkadiyen ritim yoğunluk dağılımlar.....	9
Şekil 2.5. Melatonin sentezi için fizyolojik yollar.....	11
Şekil 2.6. Kronik stres ve sistemler.....	14
Şekil 2.7. Hipotalamus-hipofiz-adrenal (HPA) eksenini aracılı stres cevabı.....	16
Şekil 2.8. Adrenal glukokortikoidler (GC) ve onların fizyolojik rollerinin nöroendokrin regülasyonu.....	17
Şekil 2.9. İmmün hücrelerde inflamatuvar gen ekspresyonununun merkezi sinir sistemi (MSS) düzenlemesi.....	19
Şekil 2.10. Efferent otonom yollar.....	21
Şekil 2.11. İnfertilite için potansiyel yollar olarak stres, uyku bozukluğu ve sirkadiyen ritim bozukluğu.....	24
Şekil 3.1. Farklı saatlerde mesai yapan bireylerde kortikosteron ve ilişkili parametrelerin dinamiğinin detaylı araştırılması.....	33
Şekil 3.2. Farklı şekilde mesai yapan bireylerde kortikosteron ve ilişkili parametrelerin araştırılması.....	34
Şekil 3.3. Mesaisi oldukça uzun süren bireylerde kortikosteron ve ilişkili parametrelerin incelenmesi.....	35
Şekil 4.1. Assay solüsyonu içerisinde hazırlanan kortikosteron testi standart eğrisi (optik dansite).....	44
Şekil 4.2. Assay solüsyonu içerisinde hazırlanan kortikosteron testi standart eğrisi (% B/B0).....	44
Şekil 4.3. Kurulan kortikosteron testinin diğer bazı steroidlerle çapraz reaksiyonu....	47

Şekil 4.4. Standartları assay solüsyonu içerisinde hazırlanan 6 testin ortalama kortikosteron ve kortizol standart eğrileri arasındaki çapraz reaksiyon.....	47
Şekil 4.5. Kortikosteron testi doğrusallığı verilerine ilişkin regresyon analizi sonuçları.....	49
Şekil 4.6. Kortikosteron testi paralellik verilerine ilişkin regresyon analizi sonuçları..	50
Şekil 4.7. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda nöbet sonunda çekirdekli alyuvar sayısı ve yüzdesi.....	55
Şekil 4.8. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda nöbet sonunda trombosit sayısı.....	55
Şekil 4.9. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda nöbet başı ve sonunda yüzdelik lenfosit, monosit, nötrofil, bazofil ve eozinofil oranları.....	57
Şekil 4.10. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda kalp hızı değişkenliğine ilişkin SDNN (ms) ve LF/HF değerleri.....	60
Şekil 4.11. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda kortikosteron, kortizol ve alfa amilaz konsantrasyonunun zamana göre değişimi.....	62
Şekil 4.12. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda melatonin ve leptin konsantrasyonlarının zamana göre değişimi.....	65
Şekil 4.13. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda östrojen ve progesteron konsantrasyonlarının zamana göre değişimi.....	66
Şekil 4.14. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa konsantrasyonlarının zamana göre değişimi.....	68
Şekil 4.15. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda dikkat testi.....	69

Şekil 4.16. Ölçümü yapılan stres parametrelerinin, bazı hematolojik parametreler ve bazı kalp hızı değişkenliği parametreleri ile ilişkili regresyon analizleri grafikleri.....	76
Şekil 4.17. Ölçümü yapılan stres parametrelerinin, bazı hematolojik parametreler ve bazı kalp hızı değişkenliği parametreleri ile ilişkili regresyon analizleri grafikleri.....	77
Şekil 4.18. Ölçümü yapılan stres parametrelerin birbirleriyle ve hormonlar sitokinler ile ilişkili regresyon analizlerinde, aralarında anlamlı ilişki görülen parametrelerin grafikleri.....	79
Şekil 4.19. Ölçümü yapılan stres parametrelerin birbirleriyle ve hormonlar sitokinler ile ilişkili regresyon analizlerinde, aralarında anlamlı ilişki görülen parametrelerin grafikleri.....	80
Şekil 4.20. Ölçümü yapılan stres parametrelerin birbirleriyle ve hormonlar, sitokinler ile ilişkili regresyon analizlerinde, aralarında anlamlı ilişki görülen parametrelerin grafikleri.....	81
Şekil 4.21. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda lenfosit akyuvar ve monosit sayıları.....	87
Şekil 4.22. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda yüzdellik lenfosit, monosit, nötrofil, bazofil ve eozinofil oranları.....	88
Şekil 4.23. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda kalp hızı değişkenliğine ilişkin SDNN (ms) ve LF/HF değerleri.....	91
Şekil 4.24. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda kortikosteron, kortizol ve alfa amilaz konsantrasyon değerleri.....	95
Şekil 4.25. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda melatonin ve leptin konsantrasyon değerleri.....	98
Şekil 4.26. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda östrojen ve progesteron konsantrasyon değerleri.....	99
Şekil 4.27. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda melatonin ve leptin konsantrasyon değerleri.....	102
Şekil 4.28. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda dikkat testi.....	105

Şekil 4.29. Ölçümü yapılan stres parametrelerinin, bazı hematolojik parametreler ve bazı kalp hızı değişkenliği parametreleri ile ilişkili regresyon analizleri grafikleri.....	111
Şekil 4.30. Ölçümü yapılan stres parametrelerin birbirleriyle ve hormonlar sitokinler ile ilişkili regresyon analizlerinde aralarında anlamlı ilişki görülen parametrelerin grafikleri.....	113
Şekil 4.31. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda hemoglobın ve hematokrit düzeyleri.....	118
Şekil 4.32. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda yüzdellik lenfosit,monosit, nötrofil, bazofil ve eozinofil oranları.....	118
Şekil 4.33. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda kalp hızı değişkenliğine ilişkin SDNN (ms) ve RMSSD (ms) değerleri.....	121
Şekil 4.34. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda kortikosteron, kortizol ve alfa amilaz konsantrasyon değerleri.....	125
Şekil 4.35. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda melatonin, leptin, östrojen ve progesteron konsantrasyon değerleri.....	127
Şekil 4.36. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa konsantrasyon değerleri.....	129
Şekil 4.37. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda dikkat testi.....	132
Şekil 4.38. Ölçümü yapılan stres parametrelerin birbirleriyle ve hormonlar sitokinler ile ilişkili regresyon analizlerinde, aralarında anlamlı ilişki görülen parametrelerin grafikleri.....	137
Şekil 4.39. Ölçümü yapılan stres parametrelerin birbirleriyle ve hormonlar, sitokinler ile ilişkili regresyon analizlerinde, aralarında anlamlı ilişki görülen parametrelerin grafikleri.....	139
Şekil 4.40. Ölçümü yapılan stres parametrelerinin birbirleriyle ve hormonlar, sitokinler ile ilişkili regresyon analizlerinde, aralarında anlamlı ilişki görülen parametrelerin grafikleri.....	140

TABLolar DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Uyanıklık, NREM ve REM'in karakteristik özellikleri.....	7
Tablo 2.2. Elektroansefalogram dalgaları.....	8
Tablo 4.1. Kortikosteron testi ilişkili hormon konsantrasyonları ve optik dansiteler dansiteler.....	43
Tablo 4.2. Kurduğumuz kortikosteron testinin (plazmada hazırlanan standart) ve diğer bazı firmaların kortikosteron testlerinin steroidlerle olan çapraz reaksiyonları.....	46
Tablo 4.3. Kortikosteron testi deney içi ve deneyler arası varyasyon yüzdeleri.....	48
Tablo 4.4. Kortikosteron testine ilişkin doğrusallık verileri.....	49
Tablo 4.5. Kortikosteron testine ilişkin paralellik verileri.....	50
Tablo 4.6. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00h; 16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda yaşamsal bulgular.....	52
Tablo 4.7. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda hemogram bulguları.....	54
Tablo 4.8. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda lökosit formülü ve sedimentasyon.....	56
Tablo 4.9. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda KHD değerleri.....	59
Tablo 4.10. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h; 16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda kortikosteron, kortizol ve alfa amilaz testi sonuçları.....	61
Tablo 4.11. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h; 16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda melatonin, leptin, östrojen ve progesteron testi sonuçları.....	64
Tablo 4.12. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h; 16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa testi sonuçları.....	67
Tablo 4.13. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h; 16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda dikkat testi, STAI 1, STAI 2 testi sonuçları.....	69

Tablo 4.14. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h; 16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda Pittsburgh Uyku Kalite indeksi parametreleri.....	71
Tablo 4.15. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h; 16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda Karolinska Uyku Günlüğü (dün gece için).....	72
Tablo 4.16. Farklı vardiya sisteminde (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h; 16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda Karolinska Uyku Ölçeği (son 4 haftalık uyku düzeni).....	73
Tablo 4.17. Ölçümü yapılan stres parametrelerinin, bazı hematolojik parametreler ve bazı kalp hızı değişkenliği parametreleri ile ilişkili regresyon analizleri sonuçları.....	75
Tablo 4.18. Ölçümü yapılan stres parametrelerin birbirleriyle ve hormonlar, sitokinler ile ilişkili regresyon analizleri sonuçları.....	78
Tablo 4.19. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda yaşamsal bulgular.....	83
Tablo 4.20. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda hemogram bulguları.....	85
Tablo 4.21. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda lökosit formülü ve sedimentasyon.....	86
Tablo 4.22. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda KHD bulguları.....	90
Tablo 4.23. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda kortikosteron testi sonuçları.....	92
Tablo 4.24. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda kortizol testi sonuçlar...	93
Tablo 4.25. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda alfa amilaz testi sonuçları.....	94
Tablo 4.26. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda melatonin, leptin, östrojen ve progesteron testleri sonuçları.....	97
Tablo 4.27. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa testleri sonuçları.....	101
Tablo 4.28. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda dikkat testi, STAI 1 ve STAI 2 testi sonuçları.....	104
Tablo 4.29. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi.....	106
Tablo 4.30. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda Karolinska Uyku Günlüğü (dün gece için).....	107

Tablo 4.31. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda Karolinska Uyku Ölçeği (son 4 haftalık uyku düzeni).....	108
Tablo 4.32. Ölçümü yapılan stres parametrelerinin, bazı hematolojik parametreler ve bazı kalp hızı değişkenliği parametreleri ile ilişkili regresyon analizleri sonuçları.....	110
Tablo 4.33. Ölçümü yapılan stres parametrelerin birbirleriyle ve hormonlar, sitokinler ile ilişkili regresyon analizleri bulguları.....	112
Tablo 4.34. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda yaşamsal bulgular.....	114
Tablo 4.35. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda hemogram bulguları.....	116
Tablo 4.36. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda lökosit formülü ve sedimantasyon.....	117
Tablo 4.37. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda KHD bulguları.....	120
Tablo 4.38. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda kortikosteron bulguları.....	122
Tablo 4.39. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda kortizol bulguları.....	123
Tablo 4.40. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda alfa amilaz bulguları.....	124
Tablo 4.41. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda melatonin, leptin, östrojen ve progesteron bulguları.....	126
Tablo 4.42. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa bulgular.....	128
Tablo 4.43. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda dikkat testi, STAI 1 ve STAI 2 testi sonuçları.....	131
Tablo 4.44. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi testi sonuçları.....	133
Tablo 4.45. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda Karolinska Uyku Günlüğü (Dün gece için) testi sonuçları.....	134
Tablo 4.46. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda Karolinska Uyku Ölçeği (son 4 haftalık uyku düzeni) testi sonuçları.....	135

Tablo 4.47. Ölçümü yapılan stres parametrelerinin, bazı hematolojik parametreler ve bazı kalp hızı değişkenliği parametreleri ile ilişkili regresyon analizleri sonuçları.....	136
Tablo 4.48. Ölçümü yapılan stres parametrelerin birbirleriyle ve hormonlar, sitokinler ile ilişkili regresyon analizleri sonuçları.....	138

1. GİRİŞ

İnsanlar, normal homeostazı korumak amacıyla karmaşık metabolik bir sisteme sahip olup olaylara karmaşık cevaplar verir (1). Organizmanın karmaşık yanıtlarının en önemlilerinden biri stres yanıtı olup (1,2) bu stres yanıtı (3) adaptif süreçler geliştirebilmektedir. (3) Ancak, şiddetli ve uzamış stres tepkileri sinir sistemi savunma mekanizmasını harekete geçirip (2) organizmaya zarar verebilmektedir (3). Stresin vücuttaki etkileri başlıca hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) aks ile otonom sinir sisteminin aktivasyonu yoluyla oluşur. Bu bağlamda, stresörler hipotalamusu etkileyerek böbreküstü bezinden kortizol salgılanmasına yol açmaktadır. Kortizolün kana karışmasıyla beraber vücutta stres yanıtı meydana gelmektedir. Otonom sinir sistemi (OSS) de gerek sempatik sinir sisteminin (SSS) doğrudan etkisi yoluyla, gerekse böbreküstü bezinden salgılandığı adrenalin ve noradrenalin yoluyla önemli değişikliklere yol açmaktadır. Kana salgılanan adrenalin ve noradrenalin gibi katekolaminler tükürüğe alfa-amilaz enziminin (sAA) salgılanmasını artırmaktadır. Öte yandan kalbin çalışmasını hızlandırırken eşzamanlı olarak da parasempatik sinir sistemi kalbi yavaşlatmaya meyletmektedir. Sempatik ve parasempatik sinir sistemleri (PSS) arasındaki dengenin (otonom denge) belirlenmesinde kalp hızı değişkenliği (KHD)'nden faydalanılmaktadır.

Kortizol ve kortikosteron sırasıyla insanlar ve kemirgenlerde bulunan endojen glukokortikoidler olarak bilinir (4). Glukokortikoidler (GC) çeşitli stresörlere yanıt olarak hipotalamus-hipofiz-adrenal aksından salınırlar (4). İnsanlarda kortizolün sentez ve fonksiyonları hakkında geniş bilgiler varken, kortikosteron ile ilgili bilgiler yok denecek kadar azdır. Bunun en büyük nedeni insanlarda baskın glukokortikoidin kortizol olması ve bu bağlamda kortikosteronun ikinci bir glukokortikoid olduğu için çalışmalarda önemsenmemiş olmasıdır.

İnsanlarda gece uykusu periyodu, HPA ve OSS ile düzenlenmekte olup (5, 6) normal şartlar altında bu durumu kontrol eden bir geri bildirim mekanizması vardır (7). Ancak uzun süreli stres bu geri bildirim mekanizmasının bozulmasına neden olup stresle baş etmede sorunlara neden olabilir (7). Önemli stres faktörlerinden biri vardiya sistemi çalışmadır. Normal saatler dışında ya da vardiya sistemi ile çalışma, günümüz çalışma koşullarında sık karşılaşılan bir durumdur (8-11). Vardiyalı çalışma sistemi, uykusuzluğa neden olan en önemli endojen stres faktörlerinden biri olup (11-13) sirkadiyen ritim (14, 15), uyku ve kişisel yaşam (sosyal, aile) gibi üç faktörü bozarak sağlık üzerinde olumsuz

etkiler oluşturabilmektedir (16). Sirkadiyen ritimlerin kontrolünde merkezi biyolojik ritmin senkronizasyonu aydınlık ve karanlık döngüsü tarafından sağlanmaktadır (17). Biyolojik ritim, organizmanın dış çevresel değişimlere adapte olmasını sağlar (17, 18) ve çevresel döngüler arasındaki zamanlamanın dengede tutulamadığı durumlarda bireylerin sağlığı olumsuz yönde etkilenebilmektedir (19). Bu bağlamda gece vardiyasında çalışan kişilerde, iç sirkadiyen ritim, vardiyalı çalışma programındaki uyku-uyanıklık programına uyum gösteremediği için genellikle bozulur (20). Vardiya sistemi çalışanlar, özellikle gece vardiyasında çalışanlar, uyku yetersizliği, stres, sirkadiyen ritim ve immün fonksiyonlarda değişiklikler, (21) kardiyovasküler hastalıklar, depresyon, anksiyete (22), kanser görülme riski (23-29), gastrointestinal hastalıklar (30, 31), diyabet, hafıza problemleri, üreme problemleri gibi sağlık sorunlarıyla ilişkilendirilmektedirler (31).

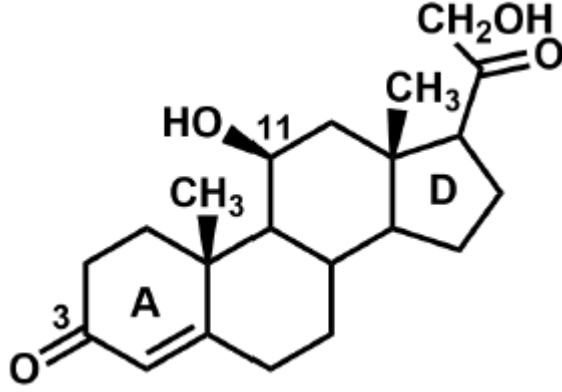
Mevcut tez çalışmasının amacı, öncelikle kortikosteron hormonunun insan stres fizyolojisindeki önemini ortaya koymak üzere, kortikosteronun tükürükte ölçümünün validasyonu yapılacaktır. Daha sonra, farklı vardiya sistemlerinde çalışan kadınlarda stres eksenlerinin aktiviteleri incelenecektir. Bu bağlamda, ülkemizde sağlık çalışanlarının yaygın olarak uyguladıkları farklı vardiya sistemlerinin etkileri farklı (3) deneme düzenlerinde incelenecektir. Bu deneme düzenleri: (I) tam veya yarım gece vardiyasında çalışmak, (II) değişken vardiya sisteminde çalışmak (gündüz-gece, gece-gündüz) ve (III) uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde (32 saat) çalışmayı kapsayacaktır. Deneme düzenlerinin her birinde kontrol grubuyla birlikte deneme grubundan kritik dönemlerde hem kan ve tükürük örnekleri alınarak stres parametreleri (kortikosteron, kortizol, alfa-amilaz), sitokinler (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6), melatonin, steroid üreme hormonları (östrojen ve progesteron) ölçülecek, hem de KHD çekimleri yapılarak vital bulgular kaydedilecek ve uyku ve stres düzeyi ile ilgili ölçek ve testler uygulanacaktır.

Yapılacak bu çalışmayla, tükürük immünoassay testi kurulacak ve vardiya sistemi çalışanların vücut sistemlerinin etkilenme düzeyleri geniş kapsamlı olarak ortaya konulacak, ayrıca kortikosteron ile diğer stres parametreleri arasındaki ilişkiler ilk kez ortaya konulacaktır. Ayrıca vardiyalı çalışan kişilerde uyku düzeninin bozulmasının diğer vücut sistemleri üzerine etkileri de (solunum sayısı, ateş, tansiyon) geniş kapsamlı olarak ortaya konulmuş olacak ve bunların kortikosteron ile ilişkileri de belirlenecektir. Bu sayede küreselleşen dünyada giderek ağırlaşan çalışma koşullarının (vardiyalı çalışma) insan sağlığı üzerine olası etkileri ortaya konularak gerekli tedbirlerin alınmasına dayanak oluşturabilecek verilerin elde edilmesi umulmaktadır.

1. GENEL BİLGİLER

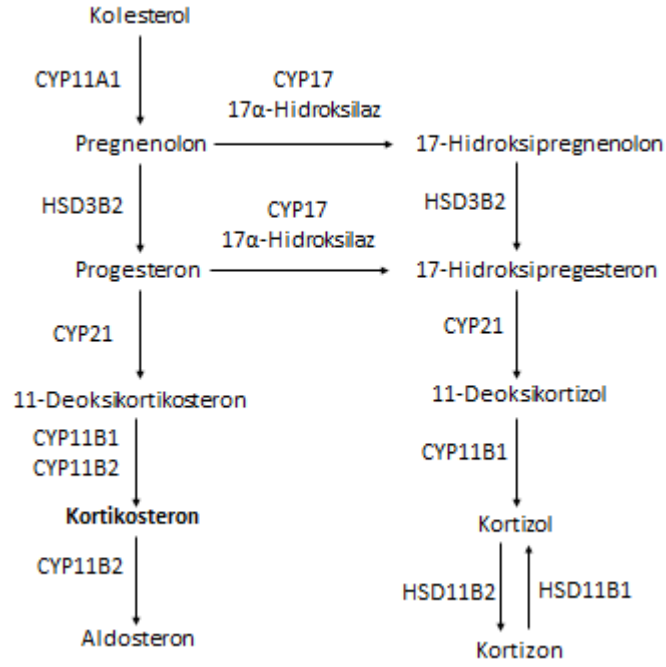
2.1. Kortikosteron

Kortikosteron, 1937 yılında adrenal bezin zona fasikülata tabakasında izole edilen ilk steroid hormondur ve öncü steroidi deoksikortikosterondur (32, 33).



Şekil 2.1. Omurgalılarda kortikosteronun kimyasal yapısı (34).

Kortikosteron, pek çok hayvanda adrenal korteksin zona fasikülatasında sentezlenir ve zona glomerulosada 18 hidrokortikosteron vasıtasıyla aldosterona dönüştürülür. Sıçanlar, kuşlar, amfibiyanlar, fareler ve sürüngenler adrenal kortekste 17 α -hidroksilaz aktivitesine sahip değildir (35). Dolayısıyla bu hayvanlarda kortikosteron tek glukokortikoiddir. İnsanlarda ise endojen glukokortikoidler kortikosteron ve kortizoldur (36). Kortikosteron, insanlarda pregnenolondan aldosteron üretmek için reaksiyonun bir ara ürünü olarak önemlidir. Bu nedenle mineralokortikoid için önemli bir biyosentetik yoldur. İnsan adrenal korteksindeki kortikosterondan aldosteronun biyosentezindeki basamaklar sırasıyla CYP11B1 ve CYP11B2 (aldosteron sentez) enzimleri tarafından aracılık edilmektedir (Şekil 2.2.) (35).

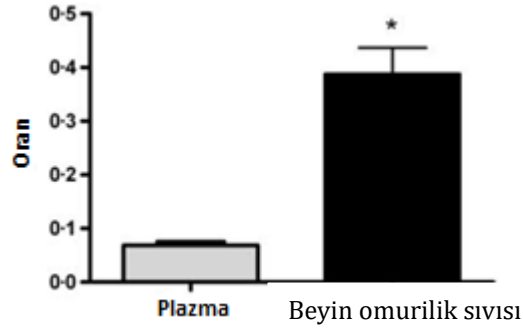


Şekil 2.2. İnsan adrenal bezinde kortikosteroid sentezi yolu. CYP11A1: Kolesterol yan zincir bölünmesi. HSD3B2: Tip 2 3beta-Hidroksisteroid dehidrogenaz, CYP21: 21-hidroksilaz, CYP11B1: 11beta-hidroksilaz, CYP11B2: Aldosteron sentaz, HSD11B1: Tip 1 11beta-hidroksisteroid dehidrojenaz, HSD11B2: Tip 2 11beta-hidroksisteroid dehidrojenaz (37).

Glukokortikoidler; karbonhidrat metabolizması, anti-inflamatuar aktivite, bağışıklığın baskılanması, stres ve duygudurum bozuklukları, kemik metabolizması gibi çok sayıda biyokimyasal olayı kontrol eder. İnsanlarda kortikosteronun mineralokortikoit etkisi kortizole göre daha güçlü iken anti-enflamatuar etki kortizolinkinden daha zayıftır (35, 38). Glukokortikoidlerin dolaşımdaki konsantrasyonlarının düzenlenmesinde HPA aksı birincil rol almaktadır (32, 33). HPA aksı stresöre yanıt olarak dolaşımdaki glukokortikoidlerin seviyesini yükselterek aktive eder. Hipotalamusun paraventriküler çekirdeğindeki (PVN) nöronlar kortikotropin serbestleştirici faktörü (CRH) serbestler ve daha sonra hipotalamusdan hipofizer dolaşım sisteme verilerek ön hipofiz hücrelerinden adrenokortikotropik hormon (ACTH) serbestlenmesi sağlanır ve genel dolaşıma verilir (39). ACTH'da adrenal korteksi uyararak glukokortikoidlerin üretimini uyarır. Tekrarlayan streslerde HPA aksın kontrolünün düzenlenmesi değişir. CRH ve glukokortikoidlerin konsantrasyonu artar (39).

Kortizolün sentez ve fonksiyonları hakkında geniş bilgiler varken, kortikosteron ile ilgili bilgiler yok denecek kadar azdır. Bunun en büyük nedeni insanlarda baskın

glukokortikoidin kortizol olması ve bu bağlamda kortikosteronun ikinci bir glukokortikoid olduğu için çalışmalarda önemsenmemiş olmasıdır. Esasen, insan kanında kortikosteron, kortizole oranla yaklaşık olarak 10-20 kat daha düşüktür. Ancak postmortem beyin örneklerinde kortikosteron yoğunluğu kortizole oranla daha yüksek bulunmuştur. Kemirgen beyinde yapılan in vivo çalışmalarda, glikoprotein zar pompasının kan-beyin-bariyerinin endotel hücrelerinin luminal yüzeyinde yüksek oranda eksprese edilen pompalar aracılığı ile fizyolojik kortizol ve sentetik glukokortikoid deksametazonun geçişini azalttığı görülmüştür (38, 40). Ancak in vivo olarak kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda kortikosteronun mdr1a için bir substrat olmadığı kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçtiği görülmüştür. Dolayısıyla insanlarda yapılan son çalışmalarda beyin omurilik sıvısı ve beyin bölgelerinde kortikosteron konsantrasyonu plazmadaki konsantrasyonuna oranla daha yüksek görülmüştür. Bu durum, kortikosteronun şuna kadar beyinde tanımlanan işlevinden daha belirgin bir etkiye sahip olduğunu düşündürmektedir (Şekil 2.3.) (38, 40).



Şekil 2.3. İnsan plazması ve beyin omurilik sıvısında kortikosteronun kortizole oranı. *p<0.001 (40).

Kortikosteroidler, plazmada kortikosteroid bağlayıcı globüline (CBG) bağlanarak taşınırlar. Yapılan son çalışmalarda CBG'nin kortizole olan afinitesinin kortikosterona olan afinitesinden daha fazla olduğu görülmüştür (41). Ayrıca kortikosteronun tükürüğe de geçtiği ve kortizole benzemeyen bir salınımı düzenine sahip olduğu düşünülmektedir (41). Tükürük glukokortikoid ölçümleri plazmada bağlı olmayan steroidleri yansıtır. Bu nedenle tükürük kortikosteron konsantrasyonu plazmaya oranla yüksek görülmüştür (41).

Son 20 yıldır metot olarak tükürük, çeşitli adrenal hormon değerlerini belirlemede ve stres çalışmalarında plazmaya göre gittikçe artan bir şekilde kabul görmektedir. Tükürük ölçümleri kullanmanın avantajları çoktur. Bu avantajlar; her zaman ve her yerde non-invazif örnek toplama kolaylığı (özellikle sirkadiyen dalgalanmaları ölçmek için iyi), örnek toplamanın strese neden olmaması (42), baskılama (deksametazon) ve uyarılma (ACTH, CRF gibi) testlerinde daha tutarlı olması, ölçülen hormonun aktif (serbest) fraksiyon olması ve oda ısısında stabil olması (43) laboratuvar kullanımı için ideal yapmaktadır (1). Dolayısıyla kortikosteronun tükürüğe salınım dinamiklerinin diürenal incelenerek, diğer stres belirteçleriyle (kortizol, alfa-amilaz, kalp hızı değişkenliği) aralarındaki olası ilişkilerin ortaya konması elzemdir.

2.1.1. Tükürük ve Salınım Mekanizması

Tükürük, açık renkli olup hafif asidik olan egzokrin bir sıvıdır. Tükürük, başlıca, majör ve minör tükürük bezleri ile dişeti oluğu sıvısının karışımından oluşur (44). Farklı salgı bezlerinden oluşan bu sıvıların karışımına tükürük denir (44, 45). Ağızda üç büyük tükürük bezi bulunmaktadır. Bunlar parotid, submandibular ve dilaltı bezleridir. Ayrıca çok sayıda küçük bezler de tükürüğün dışarı akışına katkıda bulunurlar (46). Tükürük bezleri sindirim sisteminin bir parçasıdır. Bezler farklı hücre tiplerinden oluşur. Bunlar asiner hücreler, çeşitli kanal sistemi hücreleri ve miyoepitelial hücrelerdir (46).

Asiner hücreler sempatik ve parasempatik sinirler tarafından uyarılır (47, 48). Bu otonom sinirler hem asiner hem de kanal sistemi hücreleri ile bağlantı yaparlar. Ağız bölgesinin afferent bilgileri fasiyal ve glossosofaringeal sinirler yoluyla medullada tek bir çekirdekte sonlanmaktadır (49). Sublingual ve submandibular bezler için parasempatik eferent yollar, submandibular gangliyon yoluyla fasiyal sinirlerinden; parotid bezler için ise kulak ganglionu aracılığı ile glossosofaringeal sinirler yoluyla gelir. Sempatik postgangliyonik yollar, sempatik zincirin servikal gangliyonundan gelir (49).

Nöronal uyarı nörotransmitter salgısı yoluyla postsinaptik membranı aktive eder. Uyarılan hücre içi ikincil mesajcılar salgı sürecini doğrudan kontrol ederler (49). İkincil mesajcılar, bazolateral membran üzerinden spesifik reseptör proteinlere bağlanarak hücre içerisinde kalsiyumun akut artışına neden olurlar. Bunun sonucunda bol miktarda sıvı oluşumu, elektrolitlerin taşınması ve depolanmış proteinlerin ekzositozu gerçekleşir (49, 50).

Sempatik sinir sisteminin uyarılması α 1-adrenerjik reseptörler yoluyla kalın ve akışmaz tükürük salgısına yol açarken, β -adrenarjik reseptörler yoluyla α -amilaz salgılanmasına yol açmaktadır (49, 50). Parasempatik sinir sistemi ise M1-muskarinik asetil kolin reseptörlerini etkileyerek bol miktarda, sulu ve ince bir tükürük sekresyonuna yol açar. Parasempatik sinir sisteminin α -amilaz salgılanması üzerine bir etkisi yoktur. Norepinefrin, sempatik nöronlardan asiner hücre üzerindeki alfa ve beta adrenerjik reseptörlerin her ikisine de bağlanır (49, 50).

2.2. Uyku

İnsanlar da dâhil olmak üzere birçok memeli türü yaşamının önemli bir kısmını uykuyla geçirir. Uyku ihtiyacı insanlar arasında farklılık göstermekle (51) beraber ortalama 7-8,5 saat arasında değişmektedir (52). Uyku homeostatik ve sirkadiyen süreç ile düzenlenir. Homesostatik süreç uyku ve uyanıklığa bağlıdır. Uyanıklık arttıkça uykuya olan ihtiyaç da artar. İnsan uykusu, hızlı göz hareketinin (NREM) olmadığı uyku dönemi ve hızlı göz hareketinin (REM) olduğu uyku dönemi olarak sınıflandırılır (53). NREM ve REM arasında ultradiyan döngüde gece boyunca yaklaşık olarak 4-5 kez ve 90 dakika süren döngüler oluşur (54). Bu döngüler sırasında, belirli fizyolojik olaylar meydana gelir. Örneğin delta uykusu sırasında HPA ekseninin en düşük aktivitesi gözlenirken büyüme hormonunun salınması da bu fazda gerçekleşmektedir (55).

İnsan uykusu, uykunun başlangıcında daha derindir. REM uyku dönemi uykunun büyük bir kısmını kapsamaktadır. Her uyku dönemi; azalmış vücut hareketi ve dış uyaranlara karşı azalmış tepki, kapalı gözler, azalmış solunum oranları, değişmiş vücut pozisyonu ve beyin dalgaları polisomnografi ile değerlendirilen fizyolojik özelliklere dayandırılır (Table 2.1.) (54).

Tablo 2.1. Uyanıklık, NREM ve REM'in karakteristik özellikleri (54).

Uyanıklık	NREM	REM
Artmış hareket aktivitesi	Hareket aktivitesinde azalma	Hareket aktivitesinde azalma
Açık gözler	Kapalı gözler	Kapalı gözler (hızlı göz hareketleri)
Dış uyaranlara artmış yanıt	Dış uyaranlara azalmış yanıt	Dış uyaranlara azalmış yanıt
Değişken vücut konumu	Yatay vücut pozisyonu	Yatay vücut pozisyonu
Değişken solunum oranı	Düzenli solunum oranı	Değişken solunum oranı

Uykunun tanımlanması, elektroansefalogramdan (EEG) elde edilen elektriksel beyin sinyalleriyle bağlantılı aktivite ve metabolizma esasına dayanır. Elektriksel beyin aktivitesi, kısmen, nöronlardaki iyonik akım değişimlerinden ve bazı glia türlerinden oluşur (54, 56). EEG sinyallerinin büyük bir kısmı ise piramidal nöronların apikal dendritleri tarafından üretilen senkronize sinaptik akımların ürünüdür (57). Nöronal elektrik aktiviteleri yani EEG frekans bantları ise, beyin bölgelerinin uyanıklığı ve uyku aşamaları hakkında bilgi verir (54). EEG delta, teta, alfa ve beta dalgalarından oluşur (58). Her birinin karakteristik özellikleri Tablo 2.2.'de sunulmuştur.

Tablo 2.2. Elektroansefalogram dalgaları (54).

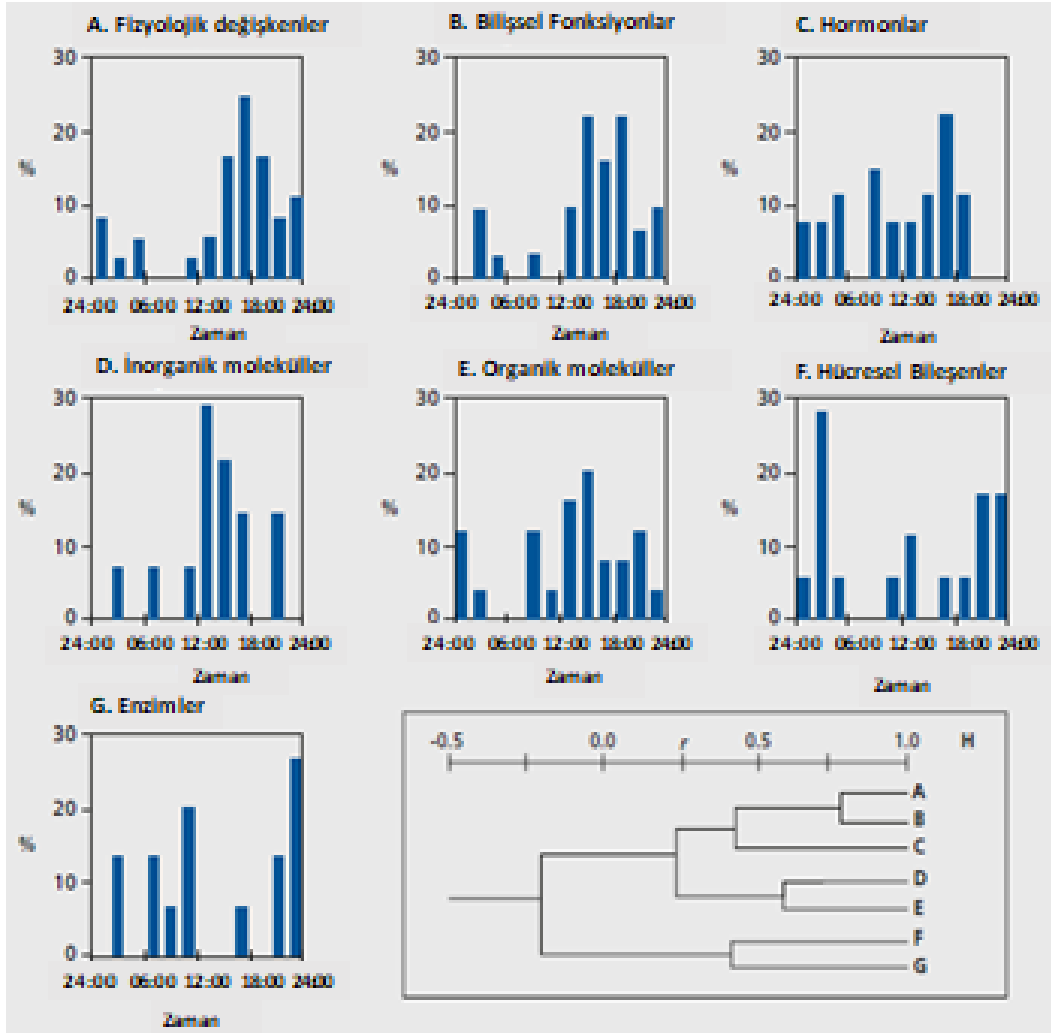
Dalga	Frekans aralığı	Baskın uyku evresi	Düzenleyici baskın beyin bölgesi	İlişkili fonksiyonlar
Delta	0.5-4.0 Hz	NREM	Korteks, talamus, hipotalamus, bazal önbeyin	Yavaş-dalga uykusu, sinaptik homeostaz, sağlık, hafıza
Teta	4.0-9.0 Hz	Uyanık REM	Hipokampus, medial septum, beyin sapı, hipotalamus	Biliş, hafıza, hareket etkinliği, REM, gelişim
Alfa	9.0-15.0 Hz	Uyanık	Talamus, oksipital lobuda içeren korteks	Görsel aktivite ve biliş
Beta	15.0-30.0 Hz	Uyanık	Korteks	Endişeli düşünme, uyanıklık ve eleştirel akıl yürütme
Gama	>30.0 Hz	Uyanık REM	Neokorteks, korteks ve bazal önbeyin	Duyusal processing, hafıza, biliş

Uyku; gelişim, enerji tasarrufu, beynin atıklardan temizlenmesi, immün yanıtların düzenlenmesi gibi fonksiyonları etkiler (55). Uyku-uyanama döngüsü, homeostatik ve sirkadiyen mekanizmalar tarafından hassas bir etkileşimle düzenlenir. Gün içinde sirkadiyen sistem, gündüzleri aktif olarak uyanıklığa teşvik ederken geceleri pineal bezden melatonin sekresyonu evresinde uykuya teşvik eder (59).

2.2.1. Sirkadiyen Ritim

İnsanlar da diğer canlılar gibi enzim ve hormon salgılanması, organ aktivitesi ve enerji düzeyinin ayarlanması gibi eşzamanlı ve ritmik olarak düzenlenen döngüsel fizyolojik sistemlere sahiptirler (60). Bu ritmik döngü biyolojik ritim olarak isimlendirilir. Biyolojik ritimler insan yaşam döngüsünde önemli bir rol oynamaktadır (61). Bir biyolojik ritim kendi kendine yetebilen devir, faz ve büyüklük gibi özelliklere sahiptir.

Ritmin tek bir tekrarını tamamlayabilmesi için belli bir süre gereklidir. Eğer bu süre yaklaşık olarak 24 saat ise sirkadiyen, 24 saatten kısa ise ultradian, 24 saatten uzun ise infradiyen olarak isimlendirilir (62-64). Ultradian ritme kalp hızı, infradiyen ritme menstrual döngüyü örnek verebiliriz. Sistemlerin çoğu ise sirkadiyen bir ritim gösterir (64). Memelilerde, uyku-uyanıklık döngüsü, vücut ısısı, renal plazma akışı, kardiyovasküler aktivite, endokrinoloji, gastrointestinal sistem ve hepatik metabolizma dahil olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçler sirkadiyen regülasyondan etkilenir (Şekil 2.4.) (65).

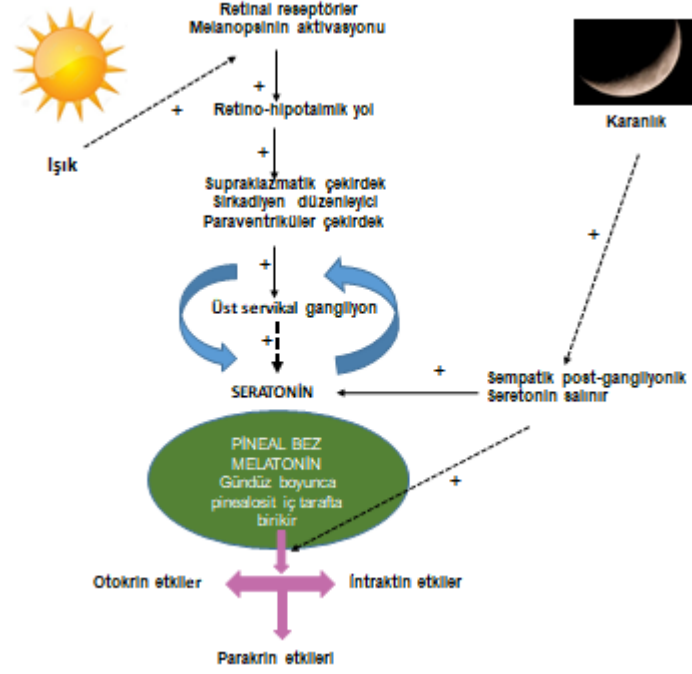


Şekil 2.4. Değişkenlerin fonksiyonlarına göre zaman sirkadiyen ritim yoğunluk dağılımları (62).

H; fizyolojik değişkenler arasındaki zaman sirkadiyen ritim yoğunluğundaki benzerlikler (en büyük benzerlikler öğleden sonra görülmekte), A; fizyolojik değişkenler, B; bilişsel fonksiyonlar, C; hormonlar, D; inorganik moleküller, E; organik moleküller, F; hücresel bileşenler, G; enzimler. Sirkadiyen ritim yoğunluk dağılımlarının en fazla olduğu zamanlar gece yarısı civarlarında seyretmekte A-G şekilleri 24 saatlik sirkadiyen ritmin en yoğun olduğu zaman frekans dağılımını, H şekli ise korelasyon skalası (r) ölçeğinde gruplar arasındaki benzerliği göstermektedir (62).

Sirkadiyen ritim, yaygın çevresel uyarılara organizmanın temel adaptasyonudur (60). İnsanlarda sirkadiyen ritim, vücut ısısı, idrar üretimi, hormon, bilişsel fonksiyon, kısa süreli hafıza, uyku refahı ve uyku yapısı gibi fizyolojik ve davranışsal değişkenler olarak tanımlanır (66). Bu ritim organizmanın dış ortamla iletişimini sağlarken aynı zamanda dış ortama uygun yanıtın verilmesinde ve organizmanın iç dengesinin korunmasında rol oynar. Sirkadiyen bir ritme sahip olan fizyolojik sistemler, gece-karanlık döngüsü veya mevsimsel değişimlerden etkilenir (64).

Memelilerde, hipotalamusta optik kiazma üzerinde yer alan suprakiazmatik çekirdek (SCN) sirkadiyen ritmin esas düzenleyicisidir (67, 68). SCN saati, retinada kodlanan çevresel ışık seviyeleri (69) ve pineal bezden salgılanan melatonin gibi SCN dışındaki sinyaller tarafından da düzenlenmektedir (70). Dışarıdan alınan bilgiler retinal gangliyon hücrelerinin ayrı bir alt kümesinden, ışığın varlığı ve yoğunluğu hakkında bilgi retinohipotalmik yolla (67) SCN'ye iletilir. SCN aynı zamanda beynin diğer bölgelerinden de fotojenik olmayan bilgiler alır (60, 71, 72). Bu ana saat, vücut sıcaklığı, humoral haberciler ve metabolik faktörler dahil olmak üzere çeşitli sinyaller vasıtasıyla vücudun tamamında bulunan periyodik saatler arasında senkronizasyonu korur (73). Bu bilgilerin ışığında SCN ritmik uyarılarla uyku-uyanıklık, fizyolojik ve endokrin gibi birçok fonksiyonların düzenlenmesi için sinyal gönderir (60, 71, 72). Uyku ritminin sirkadiyen ritimle düzenlenmesinde en önemli endojenlerden biri melatonindir (74, 75). Melatonin (N-asetil-5-metoksitriptamin) esas olarak pineal bez tarafından karanlığa yanıt olarak bir nörohormon olarak salgılanır (Şekil 2.4.) Sirkadiyen ritmin düzenlenmesi, antioksidan ve anti-inflamatuar gibi çok sayıda farklı fizyolojik işlevlerde rol almaktadır (Şekil 2.5.) (76-79).



Şekil 2.5. Melatonin sentezi için fizyolojik yollar.

Doğrudan ışık, melanopsini (retinadaki bir foto pigmenti, ışığa duyarlı) aktive eder. Bu pigmentin aktivasyonu pupilla daralır ve melatoninin serbestlenmesi baskılanır (80). Bunun bir sonucu olarak da sirkadiyen ritim de baskılanmış olur. Işık, pineal bezden melatoninin salınmasını ve karanlık dönemler sırasında melatoninin oluştuktan sonra depolanmasını engeller. Karanlık, pineal bezden melatoninin salınmasını doğrudan uyaran post gangliyon serotoninini uyarır (80).

Sirkadiyen ritmin, fizyoloji ve davranışları etkileyen nöronal veya hormonal sinyallere dönüştüğü düşünülmektedir. Stres ve sirkadiyen girdinin sonucu olarak olarak hipotalamusa nörokimyasal sinyaller ulaşır ve HPA eksenin de stres yanıtı oluşur (81). HPA eksenin stres sisteminin önemli bir nöroendokrin devresidir ve adrenal glukokortikoid sentez ve salgılanması hipotalamus ve hipofiz hormonları tarafından sıkı bir şekilde düzenlenmektedir (81). Uyku, HPA aksı gibi psikolojik durum dahil olmak üzere pek çok hayati fonksiyon için gereklidir (54). Dolayısıyla uyku kalitesi ve düzenini bozan vardiya sistemi gibi çalışma koşulları sağlığı olumsuz yönde etkileyebilmektedir (8, 9). Gece vardiya sisteminde çalışanların sirkadiyen ritimleri, gece çalışma, gündüz uyuma programına uyum için faz kayması yapamamaktadır. Dolayısıyla uyku ve çalışma programı arasındaki uyumsuzluk nedeni ile sirkadiyen ritim genellikle bozulmaktadır (82).

2.2.2. Vardiya Sistemi

Normal saatler dışında, uzun süreli ya da vardiya sistemi ile çalışmak günümüz çalışma koşullarında sık karşılaşılan bir durumdur (8, 9). Vardiyalı çalışma sistemi, uykusuzluğa neden olan en önemli endojen stres faktörlerinden biridir. Vardiyalı çalışma, sayısız olumsuz etkilerle ilişkilendirilmektedir. Bu olumsuz etkilerin en belirgin nedeni ise bozulmuş uykudur (12, 83). Vardiyalı çalışanlarda uyku problemleri gündüz çalışanlara göre daha fazla rapor edilmiştir. Bu durumun nedenleri farklı olmakla beraber en önemlisi vardiya zamanlamasına bağlı olup sabah, öğleden sonra ve akşamları uyku düzenindeki kaymalarla ilişkilendirilmektedir (84). Vardiyalı çalışma ekonomik avantajlar sağlamasına rağmen sirkadiyen ritim bozukluğu, azalmış uyku süresi ve kalitesi, artmış yorgunluk gibi nedenlerden dolayı iyi düşünülmesi gereken bir durumdur (9).

Gece vardiyasında çalışan kişilerde, iç sirkadiyen ritim, vardiyalı çalışma programındaki uyku-uyanıklık programına uyum gösteremediği için uykuya dalma güçlüğü yaşarlar. Çünkü bunlarda sirkadiyen ritim genellikle bozulur (20). Bunun nedeni de, gece vardiyasında çalışan kişilerde, vücudun uyku için hazırlandığı zamanlarda çalışmak zorunda olması fakat fizyolojik olarak uyanık olması gerekirken de uyumaya zorlanmasıdır. Gece vardiyasında çalışan kişilerin gündüz uykusu, gece uykularından daha kısa ve daha az dinlendiricidir (85). Gündüz uykusunun 2 hatta 4 saatinin gece uykusunun 1 saatine eşit olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Ayrıca yapılan çalışmalarda gündüz uykusuyla gece uykusu karşılaştırıldığında; uykunun 2. aşamasının ve REM uykusunun kısaldığı ve uykunun 1. aşamasının arttığı görülmüştür (85). Vardiyalı sistemde çalışan kişilerde; kan basıncı artışı ve kalp atış hızında azalma (86), kardiyovasküler morbidite ve mortalite ve gastrointestinal hastalık görülme oranlarında artış görülmüştür (87). Ayrıca gece vardiyasında çalışan kişilerde uyku düzeni ve üreme işlevi bozuklukları (87), daha düşük çalışma performansı ve iş kazası görülme riski de yüksek bulunmuştur (88). Sıçanlar üzerinde uyku yoksunluğu oluşturularak yapılan çalışmanın sonucunda sıçanlar ölmüş olup uykunun niçin bu kadar önemli olduğu ise tam olarak belirlenememiştir (89).

Vardiya sistemi gibi uyku-uyanıklık döngüsünün etkilendiği durumlarda sirkadiyen ritimde bozukluklar görülebilmektedir. Akşamları parlak ışığa maruz kalmak sirkadiyen saatte bir faz gecikmeye neden olurken benzer şekilde gecenin geç saatleri de

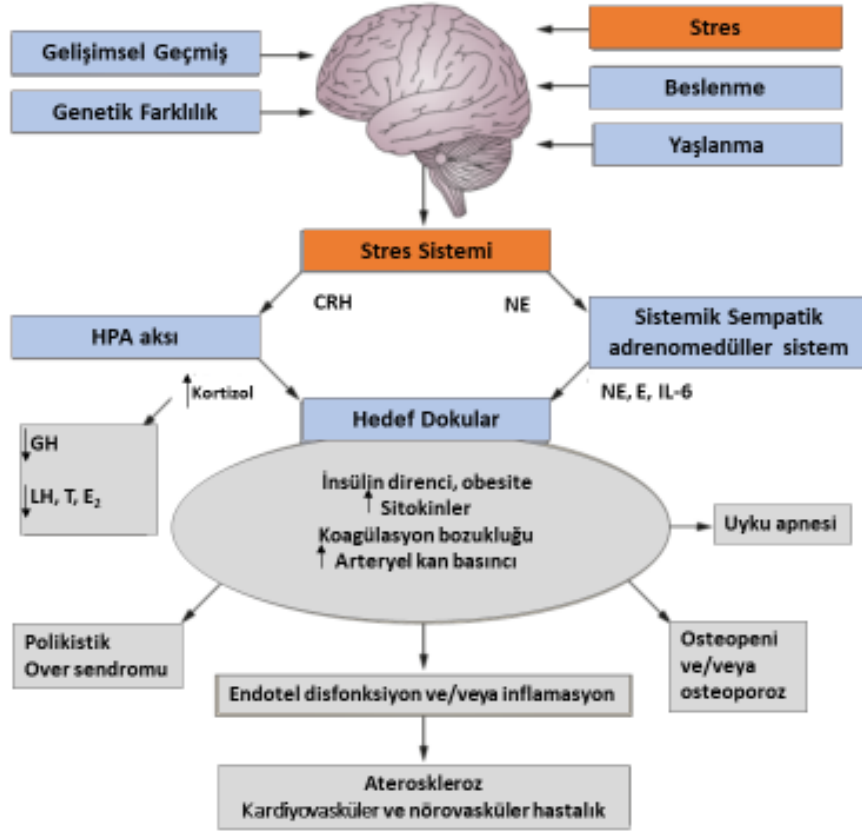
sirkadiyen saatte bir faz ilerlemeye neden olur (90). Gece vardiyaları vücut ısısı, iştah, ruh hali, enerji seviyesi, dış uyaranlara yanıt, uyanıklık, hafıza zayıflığı ve odaklanma üzerinde negatif etki oluşturan ritim bozukluklarına neden olur. Bu nedenle gece vardiyasından oluşan sorunlar, vardiyalı çalışma uyku bozukluğu olarak da tanımlanmıştır (SWSD, shift work sleep disorder) (91, 92). Vardiya sistemi ile çalışan kişilerde sirkadiyen ritim bozukluklarının sık görülmesi nedeniyle (93) bu kişilerde psikosomatik, psikonörotik (94) ve göğüs kanseri görülme riski yüksektir (95, 96).

Uyku sorunları strese neden olabildiği gibi stresin bir sonucu da olabilir. Uyku stres sistemlerinin baskılarken, uykusuzluk ve uyarılma stres sistemlerinin aktivasyonuna neden olur (97).

2.3. Stres

Stres, Hans Selye tarafından 1974 yılında “Herhangi bir talebe karşı vücudun spesifik olmayan yanıtı” olarak tanımlanmıştır (98). Stres, modern toplumlarda ve 21. yüzyıldaki en önemli sağlık problemlerinden biridir (99). Stres günlük yaşamda çok sık karşılaşılan bir durumdur (100) ve psikolojik, fizyolojik, akut veya kronik gibi farklı formlarda olabilir (98). Akut streste (saatler içerisinde), glukokortikoidler direk olarak HPA aksının aktivitesi inhibe eder (101). Kronik streste (günler boyunca) ise steroidler direk olarak beyin üzerinde uyarıcı etki gösterirler (101, 102). Akut stres, daha çok astım, egzama, ürtiker gibi alerjik reaksiyonları, hipertansif veya hipotansif atakları, farklı ağrı türlerini, hazımsızlık gibi gastrointestinal semptomları ve panik atak gibi psikotik atakları tetiklemektedir (103). Kronik stres ise, anksiyete ve depresyon gibi psikolojik davranışlara, bilişsel fonksiyon bozukluklara, hipertansiyon gibi kardiyovasküler hastalıklara, obezite ve diyabet gibi metabolik hastalıklara, kas ve kemik problemlerine ve uykusuzluk ile gündüz aşırı uyuma gibi uyku bozukluklarına sebep olabilmektedir (103).

Strese verilen fizyolojik yanıt, en zorlu koşullar dâhil olmak üzere fizyolojik bütünlüğü korumayı amaçlayan etkili ve yüksek oranda birbirine bağlı sistemlerden oluşmaktadır (104). İnsan stres yanıtları çok boyutludur. Bu yanıt, gelişimsel geçmiş, genetik farklılık, beslenme ve yaşlanma gibi süreçlerin stresle etkileşimiyle oluşmaktadır (103).



Şekil 2.6. Kronik stres ve sistemler (103). Noradrenalin; E, epinefrin; IL-6, interlökin 6; LH, luteinizan hormon; GH, büyüme hormonu; E₂, östradiol; T, testosteron.

Strese yanıtta temelde iki sistem aktive olmaktadır. Bunlar HPA aksı ve sempatik adrenomedüller sistemidir (104). HPA aksının aktivasyonu, dolaşımdaki glukokortikoid düzeyini etkilerken (36) sempatik sistemin aktivasyonu ise NE, E ve IL-6 düzeyini etkilemektedir. HPA aksın ve sempatik sistemin aktivasyonu, kardiyovasküler (105) (106), immün ve üreme sistemi başta olmak üzere vücut sistemlerini farklı düzeylerde etkileyebilmektedir (Şekil 2.6.) (107).

2.3.1. Stres ve HPA aksı

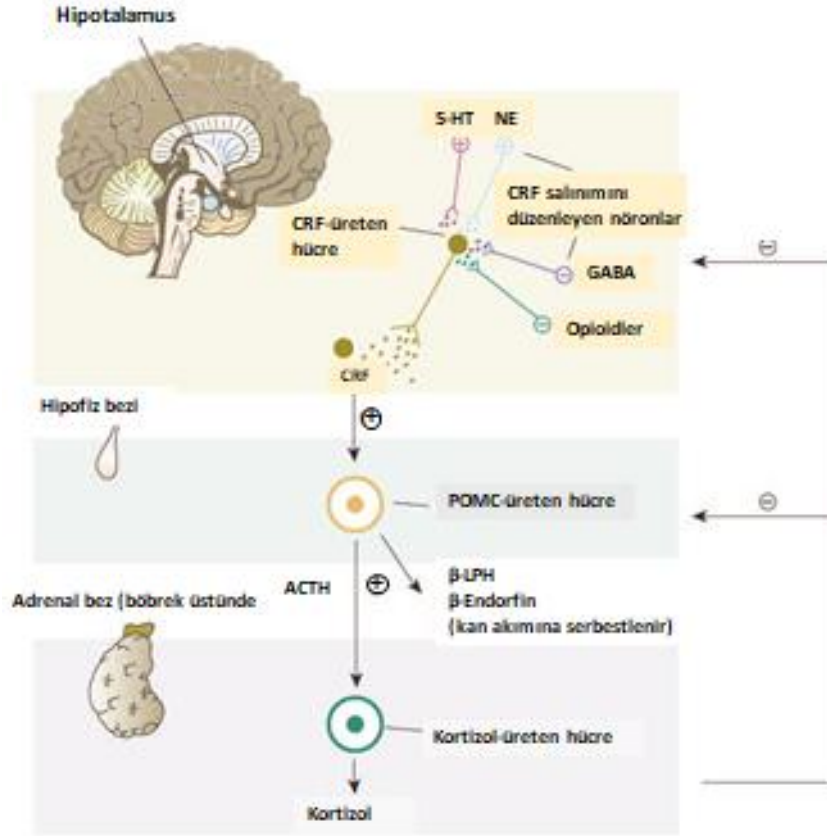
HPA aksı, organizmaya içten veya dıştan gelen uyarılara uygun yanıtın verilmesinde önemli bir role sahiptir. HPA aksının stres yanıtı, adrenal bez tarafından glukokortikoidlerin serbestlenmesiyle (108-110) beraber vücudun tüm bölgelerine enerji kaynaklarının hareket etmesidir (111). Stres yanıtını oluşturmak üzere, HPA aksının aktive olması sonucunda hipotalamustaki paraventricüler çekirdekten CRH ve bunu da takiben hipofiz bezinin ön lobuna ACTH serbestlenir (112). Sonuç olarak adrenal korteksten kan dolaşımına glukokortikoidler geçerek vücudu stresin olumsuz etkilerine

karşı korur. Stres sona erdiğinde hormon seviyeleri HPA aksı üzerinden glukokortikoidlerin negatif geri bildirim mekanizmasıyla homeostatik dengeye geri döner (112). HPA aksı, vücudun stresli olaylara hızlı tepki verebilmesini ve aynı şekilde hızlı olarak normale dönmesini sağlamak için sıkı bir şekilde düzenlenir (110).

Stresin kronikleşmesi durumunda ise olumsuz sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu tarz durumlarda stres, depresyon, immün yanıtın azalması (IL-1beta, TNF-alfa ve IL-6 artışı gibi), kan basıncının yükselmesi, kan glikozu yapımında artış ve metabolik sendrom gibi sorunlara yol açabilmektedir (32, 33, 113). Kronik strese maruziyet, nöroendokrin ve immün sistem fonksiyonlarında bozukluklara yol açmakta ve böylece immün aracılı hastalıklara ve enfeksiyona yatkınlığı artırabilmektedir (114-116). Nitekim sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, stres uygulamasından sonra yükselen kortikosteron yoğunluğunun nörolojik işlevlerde zayıflamaya yol açtığı görülmüştür (39).

2.3.2. HPA Aksı ve Glukortikoit Salınımı

HPA aksı stres yanıtının ana bileşenidir. Stres, hipotalamustaki sinir hücrelerini kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) üretimi ve salınımı için indükler. CRH, Serotonin (5-HT), norepinefrin (NE), γ -aminobütirikasit (GABA) veya endojen opioidler gibi nöronların da etkisiyle salınımı düzenlenir ve ön hipofiz bezine taşınır (110). CRF, ön hipofizde stres ilişkili birçok hormon için temel oluşturan proopiymelanokortin (POMC) üretimini uyararak ACTH salınımına ve sonunda adrenal bezden stres hormonu olan kortizolün sentez ve salınımına yol açar (110). Kortizol düzeyi belli bir seviyeye ulaştığı zaman negatif geribildirim mekanizması ile CRF ve ACTH salınımı azalır.

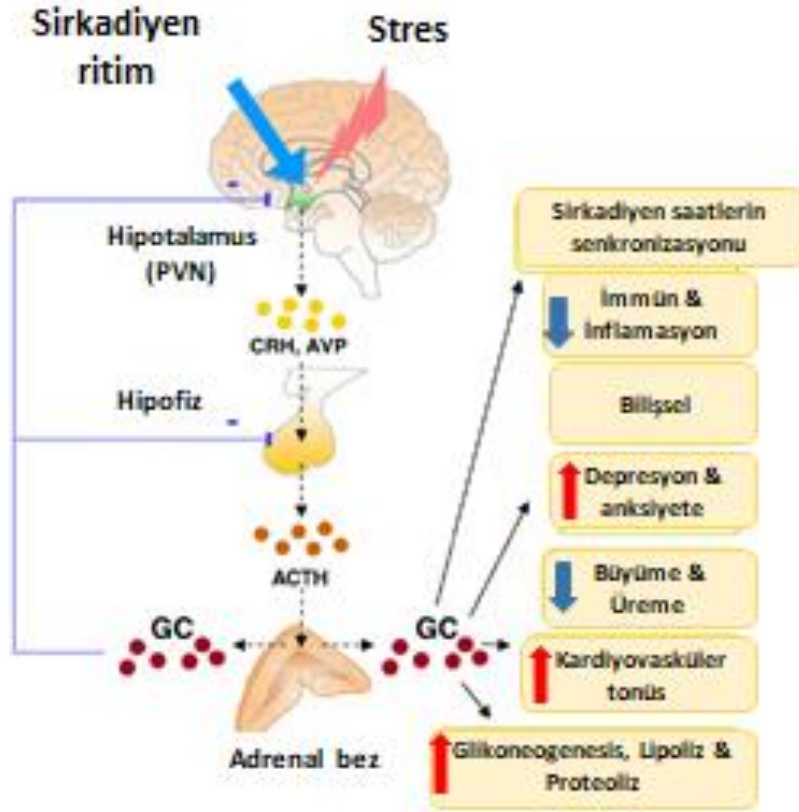


Şekil 2.7. HPA eksenini aracılı stres yanıtı (110). NE, norepinefrin; GABA, γ -aminobütirik asit; 5-HT, serotonin; β -LPH, β -lipotropin.

Kortizol seviyesinin çok düşük ya da çok yüksek olmaması gerekir. Kortizol konsantrasyonunun düşük olması durumunda strese karşı vücut savunması güçleşirken, konsantrasyonunun yüksek düzeyde olması durumunda da zararlı etkiler ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle, hem bazal hem de stres kaynaklı kortizol seviyeleri sıkı kontrol altındadır. Sağlıklı bir stres tepkisi, kortizol seviyelerinde hızlı bir yükselişle karakterizedir. Ancak stresli olayın sona ermesiyle kortizol seviyelerinde hızlı bir düşüş görülür. Stres yükü çok arttığı zaman, glukokortikoidlerin katabolik etkilerine, stres peptitlerine ve proinflatuar sitokinlere aşırı maruziyet sonucu organizmada aşınma ve yıpranma görülür (110).

HPA aksının son ürünü, insanlarda kortizol kemirgenlerde ise kortikosterondur (117). İnsanlarda kortizol salınımı sirkadiyen bir ritme sahiptir olup sabah saatlerinde kortizol düzeyi pik yapmaktadır (36). Bu sirkadiyen ritim sayesinde glukokortikoid seviyelerinde artış sağlanarak günlük aktivite öncesinde, insanlarda gündüz kemirgenlerde de gece enerji sağlanmaktadır (81). Anormal glukokortikoid salgısı

diyabet, hipertansiyon, obezite ve majör depresyon gibi birçok hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (Şekil 2.8.) (81). Glukokortikoidler vücutta farklı fizyolojik homeostazislerin restore edilmesi ve sürdürülmesinde geniş fonksiyonlara sahiptirler (81).



Şekil 2.8. Adrenal glukokortikoidler ve onların fizyolojik rollerinin nöroendokrin regülasyonu (81).

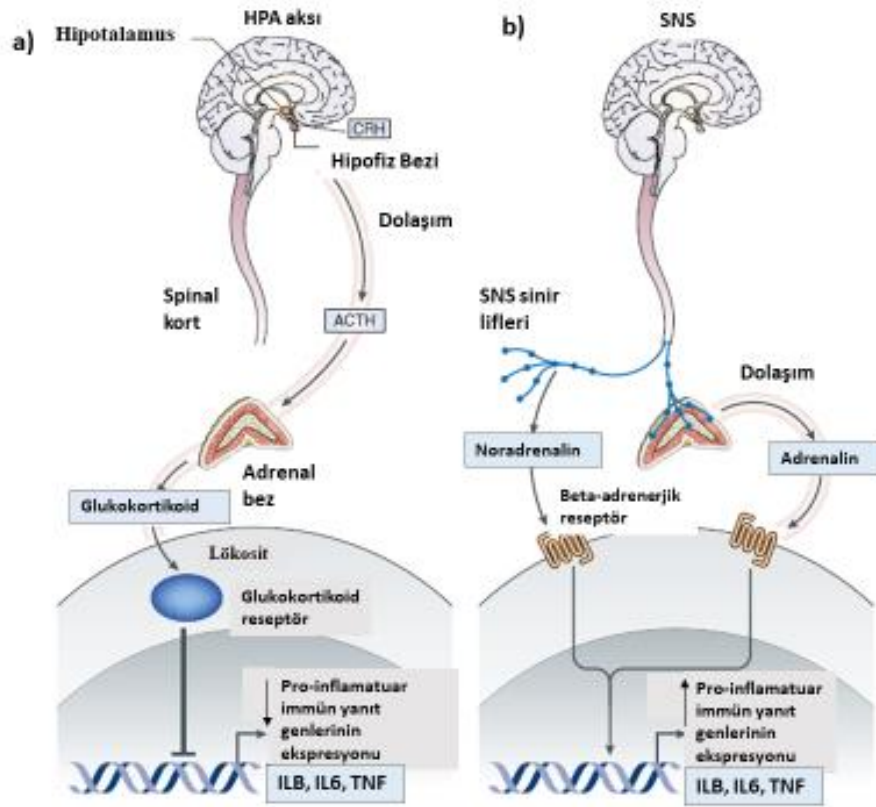
Kortizol, stres çalışmalarında 30 yıldan daha uzun süredir hedef hormon haline gelmiştir (118). Kortizol, adrenal korteks tarafından üretilen ana glukokortikoid hormondur. Kortizolün sentezi, CRH ve ACTH tarafından uyarılarak, salınımının düzenlenmesi ise kendisi tarafından geri bildirim mekanizması ile gerçekleşmektedir (119). Kortizol geniş sirkadiyen varyasyonlara sahiptir. Sabahları yüksek seviyelerde, gece yarısı ise en düşük seviyelerde seyretmektedir (120). Kortizolün taşınması, CBG ve albümin gibi spesifik taşıyıcı proteinlere bağlanarak gerçekleşmektedir. Biyolojik olarak aktif serbest fraksiyon toplam hormon konsantrasyonunun sadece % 2-5 kadardır (119). Tükrük kortizolu, stres yanıtında önemli bir HPA aksı belirteçidir (121, 122) ve çok sayıda avantaj sağlamaktadır. Ölçümler için numunelerin toplanması girişimsel işlemler

olup stres oluşturmamaktadır. Bu nedenle stres çalışmalarında güvenle kullanılmaktadır. Kortizol, pasif difüzyonla tükürüğe geçmektedir. Kortizol konsantrasyonu, tükürük akış hızından etkilenmemektedir. Ayrıca, asiner hücreler tükürük bezinde protein ve protein bağlı moleküllerin tükürüğe geçmesini engeller (42). Dolayısıyla tükürük kortizolü, plazma kortizolünün ultrafiltrasyonudur ve biyolojik olarak aktiftir yani plazma kortizolünün proteine bağlanmamış fraksiyonudur. Tükürük kortizolü, oda ısısında 1-2 gün, buzdolabı sıcaklığında ise bir hafta stabildir (119). İnsanlarda, kortikosteronun da kana karışarak tükürüğe geçtiğine ilişkin kanıtlar bulunduğundan, hem kortizolün hem de kortikosteronunun insan tükürüğünde non-invazif olarak incelenmesi stres eksenin anlaşılmasına önemli katkılar sağlayacaktır.

2.3.3. Stres ve İmmün sistem

HPA aksın ürettiği glukokortikoidler, fizyolojik stres yanıtlarının bir parçası olarak PSS ve MSS'nin immün yanıtlarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynarlar (123). Mikroglialar, HPA aksın fonksiyonları ve sekrete edilen sitokinlerle ilişkili tüm beyin dokularında bulunurlar (124). Glukokortikoid salınımı mikroglialardan proinflamatuvar sitokinlerin, özellikle de interlökin 1 (IL-1), interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekroz faktörün (TNF- α), stres ve immün yanıt boyunca salgılanmasını sağlarlar (125). Glukokortikoidler, merkezi sinir sistemi hücreleri ve timüs ile dalak gibi immün dokulardaki hücrelerde yer alan spesifik mineralokortikoid reseptörler (MR) ve glukokortikoid resptörlere (GR) bağlanırlar (126). Noradrenalin gibi katekolaminlerin antikor üretimi ve kazanılmış bağışıklık üzerine etkileri olduğuna dair çok sayıda çalışma da mevcuttur (127).

Merkezi sinir sistemi (MSS), hormonal ve nöronal yollarla doğal immün yanıtı düzenler. Genel olarak nöroendokrin stres yanıtı, sempatik ve parasempatik sinir sistemi sistemik ve bölgesel seviyelerde doğal immün yanıtı inhibe ederken, periferik sinir sistemi doğal immün yanıtı artırma eğilimindedir (127). Bu bağlamda uykunun da genel olarak immün sistem üzerinde onarıcı bir etkiye sahip olduğu kabul edilir. Bu nedenle uyku yoksunluğu yalnızca davranışsal performansı düşürmez aynı zamanda immün fonksiyonları da azaltır (Şekil 2.9.) (128).



Şekil 2.9. İmmün hücrelerde inflamatuvar gen ekspresyonunun MSS düzenlemesi (129). **a)** HPA aksının aktivasyonu pro-inflamatuvar gen ağlarını bastırır (örneğin IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi). **b)** SNS aktivasyonu, primer ve sekonder lenfoid organlara, diğer önemli organ sistemlerine ve pro-inflamatuvar reaksiyonların meydana geldiği birçok periferik dokuya nörotransmitter noradrenalin (SNS sinir liflerinden) serbestlenmesine neden olur. SNS sinir lifleri, depolanan adrenalini sistemik dolaşıma bırakmak için adrenal bezleri uyarabilir. Bu nöromedyatörlerin her ikisinde pro-inflamatuvar sitokin yanıtlarını artırabilirler (129).

Stres altındaki hastalar üzerinde yapılan çalışmada IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar belirteçlerin seviyelerinde yükselme görülmüştür (130). Plazma IL-6 ve TNF- α düzeyleri, tüm gece uykusuz bırakılanlarda, düzenli olarak gece uyuyanlara oranla yüksek bulunmuştur (131). Born ve arkadaşları uyku yoksunluğu yaşayan kişilerle normal uyku uyumuş kişileri karşılaştırarak yaptıkları çalışmada uyku yoksunluğu yaşayan kişilerde; monosit, doğal katil hücreler, tüm lenfositlerin alt gruplarında, lökosit, alyuvar, trombosit sayıları ile hemogloblin ve hematokrit düzeylerinde artış görmüşlerdir (128).

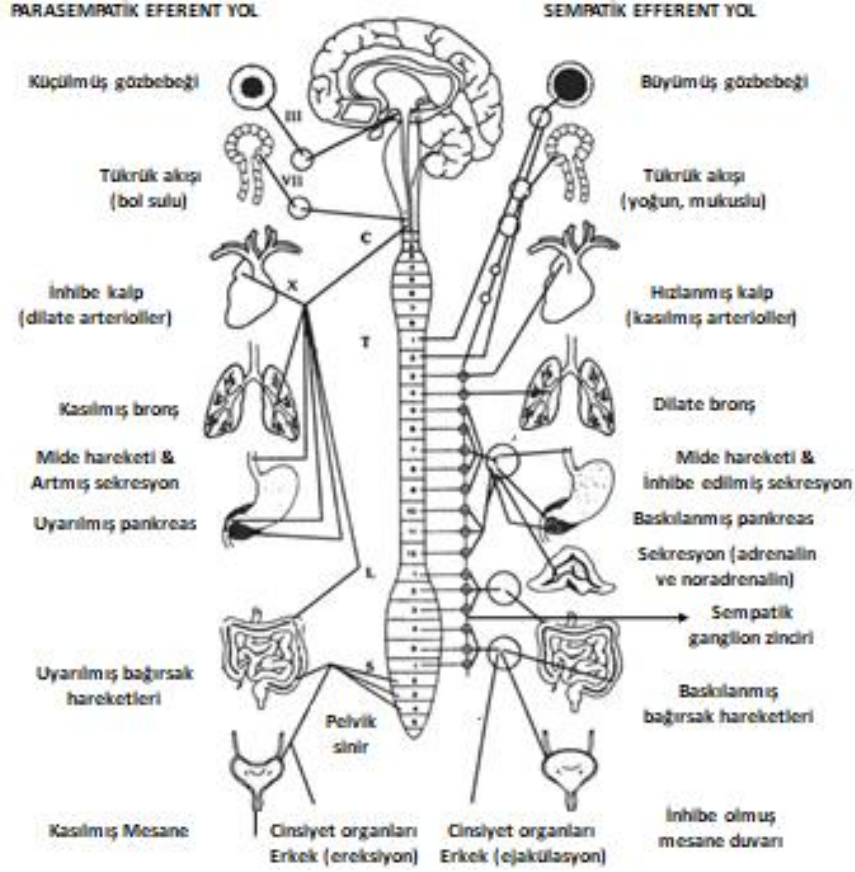
Leptin, ağırlıklı olarak beyaz adipoz doku tarafından üretilen ve salınan bir proteindir (132). Özellikle enerji alımı ve metabolizması ile ilgili fonksiyonları ve HPA

aksın aktivitesini kontrol eder. Bunlar; iştah merkezini inhibe etmek, lipogenezi baskılamak, T hücre aktivitesi ve memelilerin ovulasyon döngüsünü modüle etmek, kemik metabolizması ve HPA aksı üzerinden stres yanıtı oluşturmak gibi fonksiyonlardır (132). Leptin, stresli uyarımlarla HPA aksının aktivasyonunu inhibe ederken, adrenal glukokortikoidler adiposit tarafından leptin üretimini uyarırlar (133). Campbell ve ark. ise yaptıkları çalışmada kortizolün, visseral yağ ve lipolitik aktiviteyi artırabileceğini görmüşlerdir (134). Açlık durumu, plazmadaki leptin düzeyinin düşmesine, HPA aksın ise aktivasyonuna neden olur (135).

Leptin, glukokortikoid üzerinde kuvvetli bir baskılayıcı etkiye sahiptir (136). Bornstein ve ark. yaptıkları çalışmada leptinin adrenokortikal hücrelerde kortizol üretimini inhibe ettiğini açıkça göstermişlerdir ve bu nedenle adrenal bez üzerinde doğrudan etki eden metabolik bir sinyal gibi görünmektedir (137).

2.3.4. Stres ve Otonom Sinir Sistemi

Otonom sinir sistemi, stres tarafından aktive edilen en önemli nöronal yollardan biridir (138). OSS, kalp, düz kaslar, endokrin ve ekzokrin bezler gibi farklı fizyolojik sistemlerin kontrolünde önemli bir rol oynamaktadır (139) ve SSS ve PSS olarak ikiye ayrılır. SSS ve PSS birbirlerine zıt çalışmakta olup SSS stres reaksiyonlarından, PSS ise rahatlatıcı (dinlenme) reaksiyonlardan sorumludur (140). Sempatik sistemin fazik aktivasyonu, stres tarafından (pozitif ve negatif) tetiklenir ve kardiyomiyositlerde adreno reseptörlere NE bağlanması yoluyla kalp hızı ve kontraktilesini artırır (141, 142). Parasempatik sistem ise, kardiyomiyositlerde muskarinik reseptörlere ve aynı zamanda postsinaptik nöronlarda nikotinik reseptörlere direk olarak asetilkolinin bağlanmasıyla homeostatik kalp hızı ve kontraksiyonlarında tonik aktiviteyi düşürür (Şekil 2.10.) (143).



Şekil 2.10. Efferent otonom yollar.

Otonom sinir sisteminin parasempatik ve sempatik aktivitesinin bozulması kardiyovasküler sistemdeki patolojik değişikliklere işaret eder (144). KHD bu gibi düzenleyici süreçlerin değerlendirilmesi için önemli bir kardiyovasküler parametredir (139, 145). Birçok araştırma, sempatik tonüsteki artmanın parasempatik tonüsdeki azalmayla ilişkili olduğuna ya da bunun tersi olduğunu bildirmektedir. KHD ayrıca beyin ve kardiyovasküler sistem arasındaki karmaşık etkileşimin bir parametresi olarak görülmektedir (140). Sempatoadrenal medüller (SAM) aktivitenin değerlendirilmesinde iki önemli yöntemden biri KHD diğeri ise tükrük sAA konsantrasyonu ölçümüdür.

2.3.5. Kalp Hızı Değişkenliği

Kalp hızı değişkenliği, OSS durumunu ve kalp üzerindeki regülasyonunu değerlendirmek için kullanılan invaziv olmayan bir yöntemdir (146). KHD kayıt süresi, 5 dakikadan saatlere kadar süren değişkenlik göstermektedir. Stres çalışmalarında hızlı fizyolojik yanıt süresi nedeniyle ≤ 5 dakika gibi kısa vadeli analizler avantajlı görülmektedir (147). KHD ilkeleri basittir. Yeterli bir donanıma sahip cihaz aracılığı ile elektrokardiyogram sinyalleriyle kalp atımı ölçülür. Minimum örnekleme oranı en az 250

ve 500 Hz arasında önerilmektedir (139). KHD cihazları R dalgalarını, sinüs atımlarından ve sinüs dışı atımlardan ayırt edebilmektedir. Analizde sadece sinüs atımları bulunmaktadır. Ardışık normal (N) (sinüs ritmi) R dalgaları arasındaki zaman aralığı yazılım tarafından ölçülür ve NN aralığı olarak bilinir (148). RR (QRS mesafeleri) normal-normal (NN) olarak isimlendirilir ve ventriküler ile supraventriküler ekstrasistoller tanımlandıktan sonra ölçülür (139). RR aralıklarının değişkenliği, kalp periyodunun otonomik kontrolü hakkında önemli bilgiler verir. Bu değişkenlik zaman alanı ve frekans alanı olarak değerlendirilmektedir. Sıklıkla frekans bağımlı parametreler, non-parametrik olarak hızlı Fourier dönüşümü ile yapılır. En çok kullanılan parametreler toplam güçlerdir. Bunlar; çok düşük frekans (VLF, < 0.003-0.04), düşük frekanslı güç (LF, 0.04-0.15 Hz), yüksek frekanslı güç (HF, 0.15-0.4 Hz), LF/HF oranı (148) ve dakikada atım sayısı (HR, atım/dakika) olarak adlandırılmaktadır (149). HF oranı PNS değerlendirilmesi için kullanılmaktadır. HF, solunum sıklığından ve solunumun patolojik formlarından etkilenmektedir. Bu nedenle normal solunumla değerlendirilmelidir (148). Yüksek LF değeri genellikle sempatik aktivitenin arttığını gösterir. LF/HF oranı, sempatik/vagal dengeyi yansıtabilir. VLF muhtemelen, renin-anjiyotensin sistemden etkilenir ve sempatik aktivite ile de ilişkilidir (150). Zaman bağımlı parametreler ise SDNN: NN aralıklarının standart sapması, RMSSD: ardışık farklılıkların ortalama karekökü, pNN50: ardışık RR aralıkları arasındaki farkın en az 50 ms olma yüzdesi şeklindedir. pNN50 ve RMSSD'nin her biri solunuma yanıt olarak kalp döngüsünün vagal kontrolü hakkında bilgi vermektelerdir (148). Amirian ve ark. (2014) gece vardiyasında çalışan cerrahlar üzerinde yaptıkları çalışmada sempatik aktivitenin baskınlığını gösteren KHD'de belirgin bir düşüş, kalp atım hızında ise belirgin bir artış görmüşlerdir (151). KHD parametrelerinde yükselme, parasempatik aktivitenin baskın olduğunu gösterirken bu parametrelerde düşüş de sempatik aktivitenin baskın olduğunu göstermektedir (152). Bazı çalışmalarda gece vardiyasında çalışmanın, hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır (153, 154). Ancak Sfredo ve arkadaşları gece vardiyasında çalışan hemşireler üzerinde yaptıkları çalışmanın sonucunda, kan basıncı açısından çalışma grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (155).

2.3.6. Alfa Amilaz

Tükürük alfa amilaz (a-1, 4-a-D-glukan 4-glukanohidrolaz; EC 3.2.1.1), tükürükteki en önemli enzimlerden biri olup ilk kez 1831 yılında Leuchs tarafından tanımlanmıştır (49). sAA, lokal olarak tükürük bezlerinde üretilir ve otonom sinir sistemi tarafından kontrol edilir (156). Tükürük amilazın üç boyutlu anatomik yapısı, bu enzimin yapı-fonksiyon ilişkilerini anlamayı kolaylaştırmaktadır. Bu yapı, 496 aminoasit kalıntısı, bir kalsiyum iyonu, bir klorür iyonu ve 170 su molekülü içerir (157).

sAA, hem psikolojik hem de fizyolojik stresörlerin her ikisine de otonom sinir sistemi yanıtının önemli bir belirteçidir (49, 122, 158). Tükürük proteini alfa amilaz, SAM aktivitesinin bir indeksi olarak kullanılabilir. Bu hipotezin temelinde ise tükürük bezlerinin OSS'nin dalları olan sempatik ve parasempatik sinirler tarafından inerve edilmesi yatmaktadır (47). Kısacası, sempatik uyarı tükürük protein salınımını artırırken (159), parasempatik uyarı tükürük akış hızını artırır (47). Asiner hücreler üzerindeki beta adrenerjik reseptörler, hücre içerisindeki noradrenalin ile aktive edilir. Bunu takiben tükürük proteinleri ağız boşluğuna salınır (160). Otonom sinir sistemi, protein salınımını uyaran sempatik sinirler ile artmış tükürük akışı oranına neden olan parasempatik sinirler gibi farklı fonksiyonları düzenler (161). İnsanlarda strese tepki olarak tükürük alfa amilaz düzeyinin arttığı bildirilmiştir (162). Tükürük biyobelirteçleri, kolayca elde edildiklerinden dolayı özel ilgi görmüşlerdir. sAA aktivitesinin ölçümü, sempatik sinir sisteminin aktivitesini yansıtan, vücuttaki stresle ilişkili değişiklikler hassas olarak ortaya koyan bir biyolojik belirteç olarak kabul edilmektedir. Ayrıca bir parametre olarak geçerlilik ve güvenilirliğine dair çalışmalar da giderek artmaktadır (49). İnsanlarda, fizyolojik ve psikolojik stres yanıtlarında sAA düzeylerinde artış görülmüştür (121).

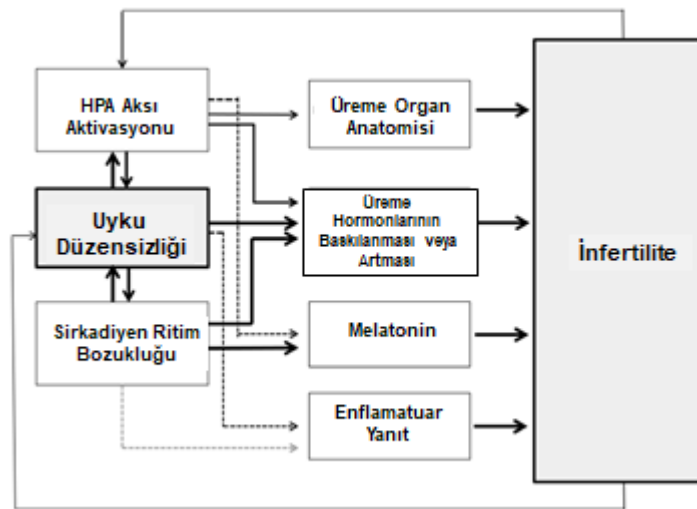
2.3.7. Stres ve Üreme Sistemi

Dişi memelilerde hipotalamus-hipofiz-gonadal (HPG) aks üreme sikluslarını düzenler. Hipotalamustan salınan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), hipofizden LH salınımını uyarır. Bu da yumurtalıkları uyarak östrojen hormonu salgısını sağlar (163). Saat gen ifadesi SCN, GnRH nöronları ve dişi üreme organlarında da bulunur. Östrojen bazı dokularda gen ekspresyonunu etkileyebilir. Östrojen aynı zamanda aktivite ve vücut ısısı gibi saat kontrollü çıktıkların ritmik kontrolünü de sağlar (163). Progesteron ise luteal fonksiyon ile ilgili olup implantasyonun başarıya ulaşması için gereklidir. Progesteron seviyesindeki düşüş luteal fazda bozukluklara neden olabilmektedir (22).

Ayrıca progesteron seviyesinin düşük olması polikistik over sendromlu kadın sayısında artışa neden olabilmektedir. Nakamura ve arkadaşları yaptıkları çalışmada stres nedenli progesteron salgısındaki değişimin düşük riskini artırabileceğini bulmuşlardır (105).

Bazı nörobiyolojik yollar stresin bir kadının infertilite riskini nasıl artırabileceğini gösterebilmektedir (164). Uyku bozukluğunun infertiliteye yol açabileceğine dair en az 3 yol öngörülmektedir. Bunlardan birincisi, uyku bozukluğu nedeniyle HPA aksın aktifleşmesinin üremeye engel olabilmesidir. İkincisi uyku süresi ve/veya uyku düzensizliği kendisi direk olarak ya da dolaylı yoldan HPA aksın aktifleşmesiyle üremeye engel olabilir. Üçüncüsü sirkadiyen ritim bozukluğu HPA aksın aktifleşmesi ile ya da bağımsız olarak, uyku süresi ve/veya uyku düzensizliği ile beraber infertiliteye neden olabilir (22).

Uyku ve uyku bozukluğu, gittikçe artan bir şekilde kadın sağlığı ve refahı üzerinde özellikle de menstrual döngü, gebelik ve menopozda belirleyici olarak önem kazanmaktadır (22). Uyku ve üreme sağlığı arasında bir ilişki olduğu bilinmesine rağmen etkilenme mekanizması büyük oranda bilinmemektedir (22). Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, vardiya sistemi çalışanlarda uyku bozukluğu ile azalmış üreme kapasitesi arasında önemli bir ilişki görülmüştür (163, 165, 166). Üreme ile ilgili bu olumsuz sonuçlar, menstrual düzensizlik, dismenore (167, 168), hamilelik oranında azalma, abortlar ve düşük doğum ağırlığı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu problemlerin temelinde ise HPA aksın aktifleşmesi, sirkadiyen bozukluklar ve/veya vardiya sistemi çalışmanın olumsuz etkileri görülmektedir (Şekil 2.11.) (22).



Şekil 2.11. İnfertilite için potansiyel yollar olarak stres, uyku bozukluğu ve sirkadiyen ritim bozukluğu (22).

HPA aksı direk olarak üreme hormonları üzerinde etkili olabilmektedir (164). Ancak diğer sistemlerle etkileşim yoluyla da bunu yapabilmektedir. Beyin seviyesinde, stres hormonlarının eylemlerinin bir sonucu olarak özellikle de hipotalamus-hipofiz ve dışı üreme organlarındaki etkilerinin sonucunda stres ve infertilite arasında bir etkileşim gerçekleşir (164). Katekolaminler (adrenalin, noradrenalin ve dopamin) gibi stres hormonları ve hipotalamus-hipofiz aksı normal ovulasyon döngüsünden sorumlu olan hormonlarla (GnRH, prolaktin, folikül stimüle edici hormon, LH gibi) etkileşim içerisindedirler. CRH, noradrenerjik aktiviteyi uyarır (164). Sempatik uyarılma dışı üreme sisteminde cinsiyet organları düzeyinde infertiliteyi etkileyebilmektedir (164).

Diğer bazı hormonlar da üreme sistemi üzerinde etkili olabilmektedir. Endojen melatonin salgısı stresle değişir ve ovulasyonu etkiler (164). Artan melatonin seviyeleri amenore ile (164) değişmiş melatonin salgısı GnRH baskılanması ve değişmiş ovulasyon ile ilişkilendirilmektedir (169). Oral kontraseptif kullanan kadınlarda melatonin düzeyi, kullanmayanlara oranla daha düşük bulunmuştur (170).

Uyku kaybı ve uykusuzluk immüniteyi ve dolayısıyla da üremeyi de etkileyebilmektedir (22). Uykusuzluk ile ilişkili olarak yapılan bazı çalışmalarda enflamatuvar yanıt belirteçleri olan TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerin düzeyinde artış görülmüştür (171, 172). İnfertil kadınlarla doğurgan kadınların karşılaştırılarak yapıldığı çalışmada, IL-6 (173) ve TNF- α (174) düzeyi infertil kadınlarda anlamlı düzeyde yüksek görülmüştür (174).

2.3.8. Stres ve Bilişsel Düzey

Bilişsel bozukluklara, azalmış dikkat ve uyarılabilirlik, yavaşlamış yanıtlar ve uyanıklık durumunun değişken olması aracılık eder. Uyku yoksunluğu süresince bilişsel performansta azalmanın esas nedeni ise dikkat eksikliğidir. Uyku eksikliği özellikle gençlerde performansı bozmaktadır (51). Uyku eksikliği yaşayan bireyler, uykuya dalma eğiliminde artış, bilişsel ve motor yetenekte azalma, performanstaki bozulma nedeniyle yavaşlama ve dikkatte genel bir düşüş görülmektedir (175). Bilişsel performansın neden uzun süre uyanık kalmaya karşı savunmasız olduğunu açıklamak için bazı hipotezler önerilmektedir. Bunlar genel olarak uyku yoksunluğunun, dikkat ve uyarılabilirlik üzerine olan genel etkileri veya beynin bazı yapı ve fonksiyonları üzerine olan seçici etkileri olarak sınıflandırılabilir. Bu hipotezlere göre uyku yoksunluğunun genel etkileri uykunun zamanlaması ve uyanıklık süresi ile ilişkilidir (176). Ayrıca bireysel

farklılıkların önemi de vurgulanmıştır. Uykunun en önemli fonksiyonlarından biri uzun süreli hafızanın oluşmasını sağlamaktır (55). Yapılan son çalışmalarda, bildirimsel bellek materyalinin uyku esnasında depolanmasının, yüksek glukokortikoid konsantrasyonu nedeniyle ciddi şekilde bozulduğu gösterilmiştir (177). Depresyonlu hastalar üzerinde yapılan çalışmada plazma kortizol düzeyleri yüksek görülmüştür (178). Dolu ve arkadaşları vardiyalı çalışan hemşirelerle gündüz mesaisinde çalışan hemşireleri karşılaştırarak yaptıkları çalışmada, gruplar arasında dikkat düzeyleri açısından bir farklılık görmemişlerdir. Hormon değerlerinin karşılaştırılmasında da gece çalışan hemşirelerin kortizol düzeyleri, gündüz çalışanlara göre yüksek bulunmuştur (179). Vardiya sistemi uzun saatler çalışmayı gerektirdiği için çalışanlar üzerinde, iş kazaları sayısında artma, uyku süresi ve kalitesinde azalma, artan yorgunluk gibi olumsuz etkilerde artmaktadır (152). Vardiya sistemi çalışanlarda kötü uyku kalitesi, şeker hastalığı ve hipertansiyon riski yüksektir (180). Uyku yoksunluğunun endokrin bozukluklar ve kaygı gibi sağlık üzerinde birçok olumsuz etkileri olabilir (181-183). Vardiyalı çalışma, özellikle de gece dönen vardiyalı çalışma, biyolojik ritim (184, 185) ve melatonin salınımındaki azalma nedeniyle direk olarak uyku kalitesini düşürebilir (186). Vardiyalı çalışanlar çalışma saatlerinin de sık sık değişmesi nedeniyle yatağa gitme zamanlarını sıklıkla değiştirmek zorunda kalırlar (187). Bu nedenle endojen sirkadiyen ritim ve çalışma saatleri arasında uyumsuzluk olduğu için uyku problemleri yaşarlar (188). Vardiya sistemi ile çalışanların uyku yoksunluğu yaşamalarının nedenlerinden biri de, gündüz saatlerinde uykuya dalmaya çalıştıklarında uykularının gürültü ve ışıkla rahatsız edilmesi olabilir (189). Bazı çalışmalarda vardiyalı çalışmanın Japon toplumu için şeker hastalığının başlangıcı açısından bir risk faktörü olduğu vurgulanmıştır (190, 191).

2.4. Tezin Amacı

Mevcut tez çalışmasının amaçları:

1. Kortikosteronun tükürük için validasyonunu yaparak bilim ve teknolojiye katkılar yapmak ve ülkemiz için katma değer oluşturmak,
2. Kortikosteronun değişimi ile ilgili ilk fizyolojik bulguları elde etmek,
3. Vardiyalı çalışan kişilerde uyku düzeninin bozulmasının HPA aksı (kortikosteron ve kortizol) ve otonom sinir sistemi üzerine (KHD, alfa amilaz) etkilerini ortaya koymak ve bunların kortikosteron ile ilişkilerini belirlemek,
4. Vardiyalı çalışan kişilerde uyku düzeninin bozulmasının diğer vücut sistemleri üzerine etkilerini de (solunum sayısı, ateş, tansiyon, kan sayımı, melatonin, TNF-alfa, IL-1beta, IL-6, leptin, östrojen ve progesteron) geniş kapsamlı olarak ortaya koymak ve bunların kortikosteron ile ilişkilerini belirlemektir.

Yapılacak bu çalışmayla, günümüzde giderek yaygınlaşan gece vardiya sisteminin vücut sistemleri üzerindeki etkileri geniş kapsamlı olarak ortaya konulmuş olunacaktır. Böylece, vardiyalı çalışma koşulları ve düzeni konusuna yeni öneriler getirilerek, konuya farklı bakış açısı oluşturulacaktır.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kortikosteron Testinin İnsan Tükürüğünde Kurulması

Kortikosteronu antijenik hale getirerek kendisine karşı ürettiğimiz antikörlerin, solid faz ve likit fazdaki kortikosterone karşı yarışmaları sağlanarak ve biyotin ile işaretlenmiş ikinci antikörler kullanılarak kantifikasyon yapıldı. İnsan tükürüğünde testin davranışı incelendi ve validasyonu yapıldı.

3.1.1. Kimyasallar Maddeler ve Reaktifler

Kortikosteron, kortizol, hidrokortizon asetat, kolesterol, prednizolon, kortizon, estron, dehidroepiandrosteron, aldosteron, progesteron, deksametazon, östriol, metilprednizolon, testosteron ve 17β -estradiol, metanol, kloroform, sodyum asetat, etil asetat, karboksimetil metoksiamin, N-hidroksisüksinimid, 1-etil-3- (3-dimetilaminopropil) karbodiimid-HCl, dimetilformaldehit, susuz sodyum sülfat ve sığır serum albümin (BSA) kimyasalları Sigma'dan alındı. ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) İmmüno pleytler ise Thermo Scientific Nunc (Danimarka) marka olarak satın alındı.

3.1.2. Tamponlar ve solüsyonlar

1. Fosfat tamponlu tuz çözeltisi (PBS): $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ve NaCl distile suya eklenerek oluşturuldu.
2. Kaplama solüsyonu: Distile suyun içine $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ve NaHCO_3 eklenerek oluşturuldu.
3. Assay solüsyonu: Fosfat tamponu içerisine sığır serum albümini (BSA) eklenerek oluşturuldu.
4. Substrat A: Hidrojen peroksit, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ve sitrik asit distile suya eklenerek oluşturuldu.
5. Substrat B: 3', 5, 5'-Tetramethly-Benzidine (TMB), dimetil sülfoksit (DMSO) ve sitrik asit distile suya eklenerek oluşturuldu.
6. Bloklama solüsyonu: Fosfat tamponu içerisine BSA eklenerek oluşturuldu.
7. Yıkama solüsyonu: Fosfat tamponu içerisine tween eklenerek hazırlandı.
8. Stop solüsyonu: H_2SO_4 ve H_2O karıştırılarak oluşturuldu.

3.1.3. İmmünolojik Reaktifler

Kortikosteron-3-karboksimetiloksim-BSA (3-CMO-BSA) konjugasyonun oluşturulması: Kortikosteron-CMO-BSA konjugasyonu Tintos ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadan modifiye edilerek oluşturulmuştur (192).

Anti-kortikosteron antikorlarının üretimi: Laboratuvarımızda oluşturmuş olduğumuz kortikosteron-3-CMO-BSA konjugasyonu 4 adet Yeni Zellanda türü tavşana Howard ve Bethell tarafından belirlenmiş protokole uygun olarak immünizasyon enjeksiyonları yapıldı (193). Bu protokole uygun olarak 1. gün: kortikosteron-3CMO:BSA ile aynı hacimde complete Freud's adjuvanı süspanse edilerek tavşanlara deri altı yoluyla enjekte edildi. Protokolün 21, 42, 63 ve 84. günleri ise kortikosteron-3CMO:BSA ile aynı hacimde incomplete Freud's adjuvanı süspanse edilerek ve tavşanlara deri altı yoluyla enjekte edildi. Son dozdan 10 gün sonra tavşanlardan kan alınarak antikor taraması yapıldı.

3.1.4. Antikor Saflaştırma

Kortikosteron-3-CMO-BSA tavşanlara enjekte edilerek poliklonal antikorlar elde edildi. Kortikosteron antikoru saflaştırma işlemini Delves'in daha önceden belirlemiş olduğu protokole uygun olarak gerçekleştirdik (194).

3.1.5. Biotinli Anti-tavşan Antikorumun Hazırlanması

Biotinli anti-tavşan antikoru Mao ve arkadaşlarına göre modifiye edilerek hazırlandı (195).

3.1.6. Standartların Hazırlanması

Bütün standartlar Sigma (USA)'dan satın alındı. Steroidler etanol içerisinde çözülerek assay solüsyonu içerisinde hazırlandı. Kortikosteron standartı assay solüsyonu içerisinde 1000, 100, 40, 20, 10, 5, 1 ve 0 ng/ml oranında hazırlandı.

3.1.7. ELISA Protokolü

1. Kortikosteron-3-CMO-BSA konjugatı, 1 µg/ml olacak şekilde kaplama solüsyonu içerisinde çözüldü ve 200 µl/kuyucuk olacak şekilde 96-kuyucuklu mikroyuvarlar,

(Nunc, Roskilde, Denmark) kaplanarak gece boyu +4 ° C’de inkübe edildi. İnkübasyon işleminin ardından mikropleyt 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkanarak ters çevrilip havluya vurularak kurutuldu.

2. Pleyt, antijen bağlanmamış boş alanlarının bloklanması amacıyla bloklama solüsyonu ile 200 µl/kuyucuk olacak şekilde kaplandı ve 2 saat 37 ° C’de etüvde (Oven, Şimşek Laboratuar) inkübe edildi. İnkübasyondan sonra mikropleyt 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkanarak ters çevrilip havluya vurularak kurutuldu
3. Kortikosteron standartı assay solüsyonu içerisinde 1000, 100, 40, 20, 10, 5,1 ve 0 ng/ml oranında hazırlandı.
4. Standart/numune/kontrolün her birinden 100 µl alınıp taşıyıcı (boş) immunopleytlere aktarıldı ve her birinin üzerine 100 µl 1. antikor solüsyonu eklenerek 37 ° C’de etüvde 45 dakika preinkübasyona alındı.
5. Preinkübasyonun sonunda her kuyucuktan kaplı mikropleyde 80 µl olacak şekilde iki kuyucuğa aktararak dublike çalışıldı. Kaplı immünopleyt 30 dakika 37 ° C’de inkübe edildi. İnkübasyonun sonunda mikropleyt 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkanarak ters çevrilip havluya vurularak kurutuldu.
6. Assay buffer solüsyonu içerisinde hazırlanan biyotinli antikor (goat anti-rabbit IgG) solüsyonu pleytlere 100 µl/kuyucuk olacak şekilde pipetlendi ve 37 ° C’de 30 dakika etüvde inkübe edildi. İnkübasyonun sonunda mikropleyt 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkanarak ters çevrilip havluya vurularak kurutuldu.
7. Assay buffer solüsyonu içerisinde hazırlanan streptavidin-peroksidaz konjugat solüsyonu (Sigma-Aldrich, Taufkirchen, Germany)100 µl/kuyucuk olacak şekilde pleytlere pipetlendi ve +4 ° C’de 15 dakika inkübe edildi. İnkübasyonun sonunda mikropleyt 4 kez yıkama solüsyonu ile yıkanarak ters çevrilip havluya vurularak kurutuldu.
8. Substrat A ve substrat B solüsyonu eşit oranda karıştırılarak pleytlere 150 µl/kuyucuk olacak şekilde pipetlendi ve 10 dakika oda sıcaklığında karanlıkta inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda mavi renk oluşunca her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu. Böylece mavi rengin sarıya dönüşmesi sağlandı.
9. İmmünopleytlar 450 nm dalga boyunda immünopleyt okuyucu (Biotek, Synergy HT, USA) ile optik dansiteler ölçülerek standart eğri oluşturuldu ve numune konsantrasyonları belirlendi.

3.1.8. Validasyon Metotları

Çapraz Reaksiyon: Kortikosteron antikoru ile kortizol, hidrokortizon asetat, kolesterol, prednizolon, kortizon, estron, dehidroepiandrosteron, aldosteron, progesteron, deksametazon, östriol, metilprednizolon, testosteron ve 17 β -estradiol arasında çapraz reaksiyon bakıldı. Yüzde, kortikosterona kıyasla % 50 yer değiştirmede çapraz reaksiyonu belirlemede kullanıldı.

Deney içi ve deneyler arası varyasyon: Kortikosteron testinde deney içi ve deneyler arası varyasyon düşük, orta ve yüksek 3 tükruk numunesinin 4 farklı pleytte 100 kez tekrarlanması ile belirlendi. Deney içi ve deneyler arası varyasyonlarda değişim katsayısı (CV) aşağıda verilen hesaplama göre yapılmıştır.

% CV: (Kortikosteron konsantrasyonu standart hatası / kortikosteron konsantrasyonu) x 100

Doğrusallık: Testin doğrusallığı tükruk numunesine (20 ng/ml) farklı konsantrasyonlarda (sırasıyla 1, 5, 10, 20, 40 ng/ml) kortikosteron hormonu eklenerek belirlendi.

Paralellik: Kortikosteron testinin paralelligi, yüksek konsantrasyonlu (100 ng/ml) tükruk numunesinin sırasıyla 1/5, 1/10, 1/20, 1/40, 1/80 oranında dilüsyonu ile gerçekleştirildi.

3.2. Kortikosteron Salınım Dinamiklerinin İncelenmesi

Bu amaçla aşağıdaki denemeler yapılacaktır. Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra çalışma Malatya İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi (TÖTM)'n de en az 5 yıldır çalışmakta olan bayan hemşire ve doktorlar ile Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü'nde bulunan bayan lisansüstü öğrenciler üzerinde yapılmıştır. Folliküler veya luteal fazda olan katılımcılar çalışmaya dâhil edildi ve gruplar oluşturulurken fazlar eşleştirildi. Çalışmaya katılım kriterleri aşağıda belirtildiği üzere düzenlenmiştir.

Çalışmaya dâhil edilme ve edilmeme kriterleri:

1. Sağlıklı olmak, kronik bir hastalığı olmamak
2. 18-40 yaş aralığında olmak
3. Sigara içmemek
4. Ağrı kesici kullanmamak
5. Antidepresan kullanmamak
6. İlaç kullanmamak
7. Menstruasyon döneminde olmamak

3.3. Deney Grupları

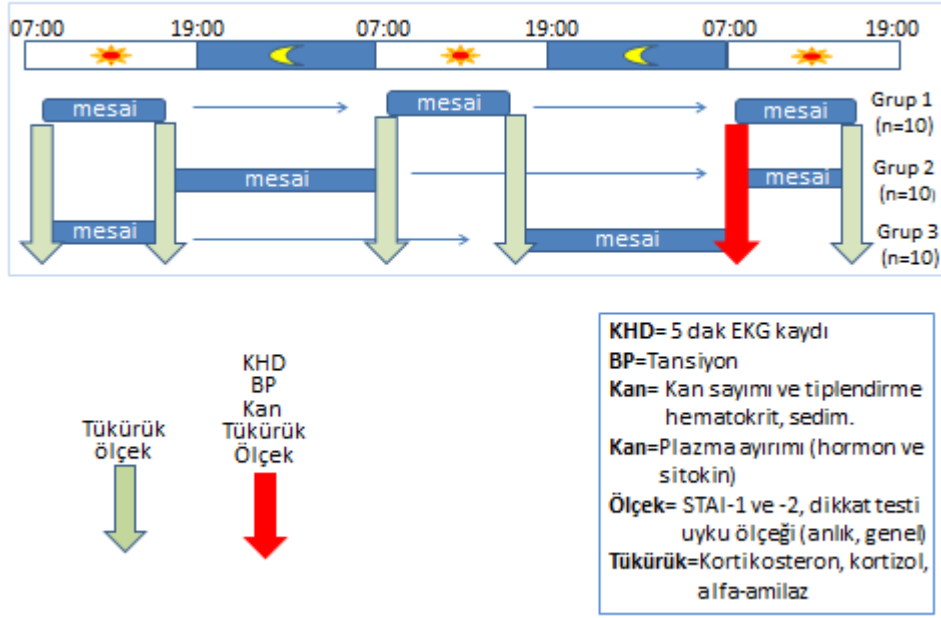
Çalışma protokolüne uygun olarak 3 farklı deneme oluşturuldu. Her deneme de kendi içerisinde farklı gruplara ayrıldı.

Deneme I: Deneme I' de, normal gündüz mesaisi yapan sağlık çalışanları (grup 1, n=20) ile 16:00-08:00 arası gece mesaisi yapan hemşireler (grup 2, n=20) ve 16:00-24:00 arası mesai yapan hemşireler (grup 3, n=20) karşılaştırıldı. Bu amaçla, mesai süresince tükürük örnekleri alındı (4-8 saat aralıklarla) ve kortikosteron, kortizol ve alfa-amilaz analizleri yapıldı. Mesai sonunda ve başında da kan örnekleri alınarak kan parametreleri incelendi (tam kan sayımı, sedimentasyon, glikoz, östrojen, progesteron, leptin, melatonin, TNF-alfa, IL-1 beta ve IL-6 ölçümü). Ayrıca ölçekler Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanteri (STAI-1, STAI-2) Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi (PUKİ) ve Karolinska Uyku Ölçeği (dün gece ve son dört haftalık uyku düzeni)) ile dikkat testi (1-25 arası sayıların dağınık olarak serpiştirildiği A4 kâğıdında bunları sırasıyla ve en hızlı olarak bulma süresi) uygulandı. Yaşamsal bulgular; tansiyon, nabız ve vücut ısısı kaydedildi. Kan alınma sürecinde KHD ölçüldü. Denemenin tasarımı aşağıda şekilsel olarak sunulmuştur.



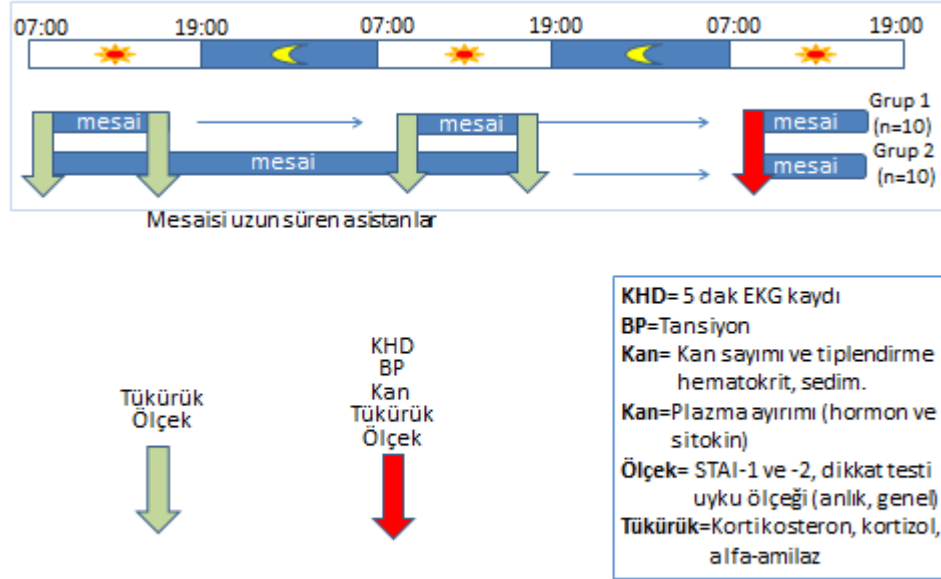
Şekil 3.1. Farklı saatlerde mesai yapan bireylerde kortikosteron ve ilişkili parametrelerin dinamiğinin detaylı araştırılması.

Deneme II: Deneme II' de, normal gündüz mesaisi yapan sağlık çalışanları (grup 1, n=10) ile mesailerini dönüşümlü olarak 16:00-08:00 arası 08:00-16:00 arasında yapan sağlık çalışanları iki gruba ayrıldı. Sonrasında en son gece mesaisini 16:00-08:00 arası yapanlar (grup 3, n=10) ile 16:00-08:00 mesaisini 24 saat önce tamamlamış olan sağlık çalışanları (grup 2, n=10) karşılaştırıldı. Bu amaçla, mesai süresince tükürük örnekleri alındı (8 veya 16 saat aralıklarla) ve kortikosteron, kortizol ve alfa-amilaz analizleri yapıldı. Mesai sonunda da kan örnekleri alınarak kan parametreleri incelendi (tam kan sayımı, sedimentasyon, glikoz, östrojen, progesteron, leptin, melatonin, TNF-alfa, IL-1 beta ve IL-6 ölçümü). Ayrıca ölçekler STAI-1 ve 2, uyku ölçekleri PUKİ ve Karolinska Uyku Ölçeği (dün gece ve son dört haftalık uyku düzeni)) ile dikkat testi (1-25 arası sayıların dağımik olarak serpiştirildiği A4 kâğıdında bunları sırasıyla ve en hızlı olarak bulma süresi) uygulandı. Yaşamsal bulgular; tansiyon, nabız ve vücut ısısı kaydedildi. Kan alınma sürecinde KHD de ölçüldü. Denemenin tasarımı aşağıda şekilsel olarak sunulmuştur.



Şekil 3.2. Farklı şekilde mesai yapan bireylerde kortikosteron ve ilişkili parametrelerin araştırılması.

Deneme III: Deneme III' te, normal gündüz mesaisi yapan sağlık çalışanları (grup 1, n=10) ile 32-36 saat ara vermeksizin nöbet tutan pediatri uzmanlık öğrencileri (grup 2, n=10) karşılaştırıldı. Bu amaçla, mesai süresince tükürük örnekleri alındı (8-16 saat aralıklarla) ve kortikosteron, kortizol ve alfa-amilaz analizleri yapıldı. Mesai sonunda da kan örnekleri alınarak kan parametreleri incelendi (tam kan sayımı, sedimentasyon, glikoz, östrojen, progesteron, leptin, melatonin, TNF-alfa, IL-1 beta ve IL-6 ölçümü). Ayrıca ölçekler STAI-1 ve 2, uyku ölçekleri (Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Karolinska Uyku Ölçeği (dün gece ve son dört haftalık uyku düzeni)) ile dikkat testi (1-25 arası sayıların dağınık olarak serpiştirildiği A4 kâğıdın da bunları sırasıyla ve en hızlı olarak bulma süresi) uygulandı. Yaşamsal bulgular; tansiyon, nabız ve vücut ısısı da kaydedildi. Kan alınma sürecinde KHD'de ölçüldü. Denemenin tasarımı aşağıda şekilsel olarak sunulmuştur.



Şekil 3.3. Mesaisi oldukça uzun süren bireylerde kortikosteron ve ilişkili parametrelerin incelenmesi.

Tüm denemelerde katılımcıların kan basıncı ve KHD ölçümlerinin yapıldığı zamanlarda ateş ve solunum sayısı da belirlendi.

3.4. Yaşamsal Bulguların Değerlendirilmesi

Solunum (sayı/dakika): Katılımcılara 5 dakikalık dinlenme zamanı verildi. Böylece bireyler dinlenmiş ve sakin bir durumdayken oturur pozisyonda 15 saniye süreyle solunumları sayılıp, bulunan rakam 4 ile çarpılarak dakikadaki solunum sayısı hesaplandı.

Nabız (atım/dakika): Katılımcılara 5 dakikalık dinlenme zamanı verildi. Böylece bireyler dinlenmiş ve sakin bir durumdayken oturur pozisyonda 15 saniye süreyle radial nabızları sayılıp, bulunan rakam 4 ile çarpılarak dakikadaki nabız sayısı hesaplandı.

Arteriyel kan basıncının indirekt (dolaylı) ölçümü: Katılımcılara 5 dakikalık dinlenme zamanı verildi. Böylece bireyler dinlenmiş ve sakin bir durumdayken oturur pozisyonda sol kol kalp seviyesinde tutularak dijital aletle (Omron M6 Comfort, Çin) arteriyel kan basıncı ölçümü yapıldı.

Vücut Isısı Ölçümü (°C): Ateş ölçümü dijital aletlerle alından temas etmeden non-invazif olarak ölçüldü.

Glikoz ölçümü (mg/dL): Ana öğün öncesinde kan şekeri ölçüm cihazı (glukometre) kullanılarak venöz kandan ölçüm yapıldı.

3.5. Venöz Kan Alma

Katılımcılar rahat bir koltuğa oturtulup 5 dakikalık dinlenme zamanı verildi. Kan alınacak venin yaklaşık 10 cm üst kısmına turnike bağlanarak damar içi basıncı artırılıp venin daha kolay tespit edilmesi sağlandı. Venöz kan alımı yapılacak bölge % 70'lik alkol ile silinerek bu bölgenin kuruması beklendi. 10 ml'lik (20 gauge) enjektörler ile venöz kan alındıktan sonra enjektör ucundaki iğne çıkartılarak kanın bir kısmı tam kan sayımı için K3 EDTA' lı tüpün, bir kısmı da sedimantasyon ölçümü için sodyum sitratlı tüpün duvarına doğru yavaşça aktarıldı. Ardından tüpler yavaşça birkaç kez ters çevrilerek içerisindeki katkı maddesi ile kanın karışması sağlandı. Daha sonra tüpler bekletilmeden laboratuvara götürüldü. Tam kan sayımı ve sedimantasyon analizleri cihazlar aracılığı ile otomatik olarak yapıldı. Kan örneğinin bir kısmı da 4000 rpm' de 10 dakika santrifüj edildi ve ve godeler içerisinde -40 °C' de donduruldu. Bu numunelerde uygun bir zamanda TNF-alfa, IL-1 beta, IL-6, melatonin, leptin, östrojen ve progesteron analizleri için kullanıldı.

3.6. Kalp Hızı Değişkenliği

KHD'nin belirlenmesinde kalbin elektriksel aktivitelerini farklı açılardan kaydetmek için ekstremiteler ve göğüs derivasyonları olmak üzere 2 tip derivasyon kullanılır. Ancak biz mevcut fiziksel koşulların yetersizliği ve katılımcıların zaman sınırlaması nedeniyle sadece ekstremiteler derivasyonlarını aldık.

1. Tüm katılımcılardan KHD çekiminden önce yaklaşık 2 saat boyunca çay ve kahve gibi uyarıcı içecekler tüketmemeleri istendi.
2. Üzerinde metal eşya (demir para, kemer, saat, telefon vb.) bulunan bireylerden bunların çıkartılması istendi.
3. Katılımcıların KHD çekim öncesi çok hareketli aktivite yapmamış (dinlenmiş) olmalarına dikkat edildi. Yorgun görünen katılımcıların yaklaşık 5 dakika dinlenmeleri sağlandı.
4. Kol ve bacak bileklerini açarak sırt üstü uzanmaları istendi.

5. Çekim esnasında hareket edilmemesi ve göz kapaklarının kapatılmaması söylendi.
6. Deri direncini azaltmak için elektrotların yerleştirileceği yüzeye elektrot jeli sürüldü.
7. Kol ve bacak bileklerine uygun derivasyonlar takıldı.
8. Cihazın çekim ayarı kontrol edildikten sonra Poly-Spectrum EKG cihazı ile 5 dakika boyunca Neurosoft programı kullanılarak kayıt alındı.

3.7. Kortizol ELISA Protokolü

1. Kortizol antikoru BSA solüsyonu ile 100 ng/ml olacak şekilde dilüe edilerek pleytin tüm kuyucuklarına 200 µl eklendi. Pleyt tüm gece +4 °C' de inkübasyona alındı ve sabah pleyt yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı.
2. Yıkanan pleytin tüm kuyucuklarına % 1' lik BSA (Fosfat Buffer Solusyonu içinde) solüsyonu 200 µl olacak şekilde aktarıldı ve ardından 2 saat 37 °C'de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra pleyt yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı.
3. Standart solüsyonu 1000-100-40-20-10-5-1-0 ng/ml olacak şekilde hazırlandı. Tükürük numuneleri ise 1/3 oranında dilüe edildi. Uygun kuyucuklara standart ve tükürük numuneleri 40 µl olacak şekilde koyuldu ve ardından tüm pleyte dilüe edilmiş birinci antikor (antiserum) 40 µl oranında eklendi. Pleyt 45 dakika 37 °C' de inkübe edildi. İnkübasyon sonunda pleyt yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı.
4. Yıkanan pleytin tüm kuyucuklarına biyotin ile işaretlenmiş ikinci antikor (anti-tavşan) 100 µl olarak eklendi. Pleyt 37 °C'de 30 dakika inkübe edildikten sonra pleyt yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı.
5. Yıkanan pleytin tüm kuyucuklarına 100 µl streptavidin peroksidaz eklenerek +4 °C' de 15 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda pleyt yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı.
6. Pleytin kuyucuklarının tümüne 150 µl substrat solüsyonu eklenerek 10 dakika boyunca ışık almayan karanlık bir ortamda inkübasyona alındı.
7. İnkübasyon süresi tamamlandıktan sonra tüm kuyucuklara 50 µl stop solüsyonu eklenerek 450 nanometre de mikropleyt okuyucuda (Biotek, Synergy HT, USA) okundu.

3.8. Alfa Amilaz Protokolü

Tükürük numunelerinde alfa amilaz aktivite ölçümü;

CNPG3 kromojeni ticari olarak pazarlanan bir substrattır. PBS içerisinde direkt çözünür ve açık sarı bir renk oluşturur. Testin uygulanabilmesi için bir standart eğri oluşturuldu. Bu standart eğriye göre numuneler yarı yarıya seyreltilerek okundu. Okunmayan numuneler farklı oranlarda tekrar seyreltilerek okundu.

Tükürük örneklerinde α -amilaz aktivasyonunu belirleyebilmek için CNPG3 yöntemi kullanıldı. Bu yöntemin çalışma protokolü aşağıda özetlenmiştir;

- 175 μ l PBS solüsyonu her kuyucuğa pipetlendi.
- Tüm kuyucukların üzerine 5 μ l tükürük (α -amilaz) eklendi. (5-10 saniye hafifçe çalkalandı.)
- 1 saat (37 °C) inkübe edildi.
- Tüm kuyucuklara 20 μ l CNPG3 solüsyonu eklendi.
- 1 saat (37 °C) inkübe edildi.
- Plak okuyuculu spektrofotometrede (Biotek, Synergy HT, USA) 405 nm'de okundu.

3.9. Serum Melatonin, Leptin, Östrojen, Progesteron, TNF-alfa, IL-1 beta ve IL-6 Protokolü

Serum Leptin, TNF-alfa, IL-1 beta ve IL-6 konsantrasyonları Fine Test ticari kiti kullanılarak ölçüldü. Protokol aşağıda özetlenmiştir.

1. Daha önceden kaplanmış olan pleyt iki kez yıkandı. Standart, numune ve kontrol 100 μ l/kuyucuk olacak şekilde pleytin kuyucuklarına eklendi.
2. Pleyt 37 °C'de 90 dakika inkübe edildi.
3. İnkübasyon süresi sonunda pleytler ters çevrilerek boşaltıldı ve emici kâğıt havluya vurularak kısmen kurutuldu.
4. Pleytin tüm kuyucuklarına biyotin ile işaretlenmiş ikinci antikor 100 μ l/kuyucuk olacak şekilde pipetlendi. Pleyt 37 °C'de 60 dakika inkübe edildikten sonra yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı.
5. Pleytin tüm kuyucuklarına 100 μ l streptavidin peroksidaz eklenerek 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi.

6. İnkübasyon süresi sonunda pleyt, her yıkamada, yıkama solüsyonun kuyucuklarda 1-2 dakika kalması sağlanarak yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı.

7. Pleytin tüm kuyucuklarına 90 µl substrat solüsyonu eklenerek 37 °C'de karanlık ortamda 15-30 dakika inkübe edildi.

8. İnkübasyon süresi sonunda pleytin tüm kuyucuklarına 50 µl stop solüsyonu eklenerek rengin sarıya dönüşmesi sağlandı. Ardından pleyt 450 nanometre de mikroye okuyucuda (Biotek, Synergy HT, USA) okundu.

Serum Melatonin, Östrojen ve Progesteron konsantrasyonları Fine Test ticari kiti kullanılarak ölçüldü. Protokol aşağıda özetlenmiştir.

Daha önceden kaplanmış olan pleyt iki kez yıkandı. Standart, numune ve kontrol 50 µl/kuyucuk olacak şekilde pleytin kuyucuklarına eklendi. Hemen ardından 50 µl biyotin ile işaretlenmiş ikinci antikor üzerine eklendi.

2. Pleyt 37 °C'de 45 dakika inkübe edildi.

3. İnkübasyon süresi sonunda pleytler ters çevrilerek boşaltıldı ve 3 kez yıkanarak emici kâğıt havluya vurularak kısmen kurutuldu.

4. Pleytin tüm kuyucuklarına 100 µl streptavidin peroksidaz eklenerek 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi.

5. İnkübasyon süresi sonunda pleyt, her yıkamada, yıkama solüsyonun kuyucuklarda 1-2 dakika kalması sağlanarak yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkandı.

6. Pleytin tüm kuyucuklarına 90 µl substrat solüsyonu eklenerek 37 °C'de karanlık ortamda 15-20 dakika inkübe edildi.

7. İnkübasyon süresi sonunda pleytin tüm kuyucuklarına 50 µl stop solüsyonu eklenerek rengin sarıya dönüşmesi sağlandı. Ardından pleyt 450 nanometre de mikroye okuyucuda (Biotek, Synergy HT, USA) okundu.

3.10. STAI-1 ve STAI 2, Dikkat Testi, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Karolinska Uyku Ölçeği

Aşağıda, STAI-1 ve STAI 2, Dikkat Testi, Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Karolinska Uyku Ölçeği uygulamaları ve değerlendirmelerine ilişkin yöntemler sunulmuştur.

3.10.1. STAI-1 ve STAI 2

STAI 1970 yılında Speilberger ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Ölçeğin Türkçe'ye uyarlanması, geçerlik ve güvenirlik çalışmaları ise 1983 yılında Öner ve Le Comte tarafından yapılmıştır. Her ölçek 20' şer sorudan oluşmaktadır. Bir formda 3' den fazla soruya cevap verilmemişse form geçersiz sayılır ve puanlama yapılmaz. Ölçeklerde doğrudan ve tersine dönmüş şeklinde iki farklı ifade bulunur. Doğrudan ifadeler, olumsuz duyguları; tersine dönmüş ifadeler ise olumlu duyguları yansıtır. Tersine dönmüş ifadelerde 1 değeri 4' ü yansıtırken, 4 değeri de 1' i yansıtır. Doğrudan ifadelerde 4 kaygının yüksek olduğunu gösterirken tersine dönmüş ifadelerde 1 rakamı kaygının yüksek olduğunu gösterir.

Durumluk Kaygı Ölçeği'nde tersine dönmüş ifadeler 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19 ve 20 nolu maddeler iken, Sürekli Kaygı Ölçeği'nde ise 21, 26, 27, 30, 33, 36 ve 39. nolu maddelerdir (196).

Puanlama yapılırken doğrudan ve tersine dönmüş ifadeler ayrı ayrı toplanır. Tersine ifadelerin toplama işlemi yapılırken 1, 2, 3, 4 şeklinde olan puanlama 4, 3, 2, 1 haline dönüştürülür. Doğrudan ifadeler için elde edilen toplam puandan tersine dönmüş ifadelerin toplam puanı çıkarılır. Durumluk Kaygı Ölçeği için elde edilen sayıya 50 eklenir ve elde edilen bu puan kaygı puanıdır. Sürekli Kaygı Ölçeği için elde edilen değere ise 35 eklenir ve elde edilen bu değer bu kaygı ölçeği puanı olarak kabul edilir.

Her iki ölçek ile elde edilen puanlar 20 ile 80 arasında değişir. Büyük puan yüksek kaygıyı yansıtırken küçük puan da düşük kaygıyı yansıtır.

3.10.2. Dikkat Testi (Trail making test)

1-25 arası sayıların dağınık olarak serpiştirildiği A4 kâğıdında, katılımcının bunları sırasıyla ve en hızlı olarak bulması istendi. Kronometre, "başla" komutuyla başlatıldı ve 25 sayısı da katılımcı tarafından bulununca kronometre durduruldu. Elde edilen süre, dikkat süresi olarak uygulandı. Adaptasyonun gelişmemesi için uygulamadan önce katılımcılara test gösterilmedi. Uygulamanın yapılacağı anda test hakkında bilgi verilerek uygulama yapıldı ve test biter bitmez uygulayıcı tarafından geri alındı (197).

3.10.3. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi

PUKİ, Buysse ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir (198). İndeksin, Türkçe' ye uyarlanması ile geçerlilik ve güvenirlik çalışmaları Ağargün ve arkadaşları

tarafından yapılmıştır (199). Ölçek bir aylık zaman dilimindeki uyku kalitesi ve bozukluğunun değerlendirilmesinde kullanılır. Ölçeğin 18 sorusu farklı 7 bileşenden oluşmaktadır. Bunlar; sübjektif uyku kalitesi, uyku gecikmesi, uyku süresi, uyku kalitesi, uyku ilacı kullanımı, uyku bozukluğu ve gündüz işlev bozukluğudur. Her bir sorunun cevabı görülme sıklığına göre 0-3 arasında puanlanmaktadır (198, 199). Toplam uyuma saati, toplam yatakta kalma süresine bölünerek 100 ile çarpılır. Ardından çıkan sonuç >85% ise 0 puan, 75%-84% aralığında 1 puan, 65%-74% aralığında 2 puan, <65% ise 3 puan olarak değerlendirilir. Sorulara verilen yanıtlar geçen ay boyunca hiç olmamışsa 0, haftada bir defadan daha az olmuşsa 1 puan, haftada 1 veya iki kez olmuşsa 2 puan, haftada 3 veya daha fazla olmuşsa 3 puan olarak değerlendirilir. Uykuya dalma süresi ≤ 15 dakika ise 0 puan, 16-30 dakika ise 1 puan, 31-60 dakika ise 2 puan, >60 dakika ise 3 puan olarak değerlendirilir. Bunların toplamı; 0 ise 0 puan, 1-2 aralığında ise 1 puan, 3-4 aralığında ise 2 puan, 5-6 aralığında ise 3 puan olarak değerlendirilir. Uyku kalitesinin değerlendirilmesi ise; çok iyi 0 puan, nispeten iyi 1 puan, nispeten kötü 2 puan, çok kötü 3 puan şeklinde değerlendirilmektedir. Yedi bileşenin toplamı ölçeğin toplam puanını verir ve bu toplam puan 0-21 arasında değişir. Puanın $5 \leq$ olması iyi uyku kalitesi olduğu anlama gelirken $5 \geq$ olması ise kötü uyku kalitesine işaret etmektedir. Dolayısıyla toplam PUKİ puanının yüksek oluşu kötü uyku kalitesi anlamına gelmektedir.

3.10.4. Karolinska Uyku Ölçeği

Karolinska Uyku Ölçeği uyku düzeyini ölçmek için kullanılır. Son dört haftalık uyku düzeninin ve günlük uyku düzeninin değerlendirilmesine ilişkin 2 farklı skaladan oluşmaktadır. Son dört haftalık uyku düzeninin değerlendirilmesinde puanlama 1-5 rakamları arasında yapılmaktadır. 1 puan uyku düzeninin kötü olduğunu gösterirken, 5 puan uyku düzeninin iyi olduğunu göstermektedir. Aynı skalada uyku kalitesinin değerlendirilmesinde ise 1 puan uyku kalitesinin iyi olduğunu gösterirken, 5 puan uyku kalitesinin kötü olduğunu göstermektedir. Günlük uyku düzeninin belirlenmesinde de puanlama 1-5 rakamları ile yapılmaktadır. Ancak bu skalada 1 puan uyku düzeninin iyi olduğunu gösterirken, 5 puan uyku düzeninin kötü olduğunu göstermektedir (200).

3.11. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler Minitab 17 paket programı kullanılarak yapıldı. Zaman kovaryant olarak kullanıldı. Verilerin normal dağılımını Anderson-Darling testi ile analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen veriler, log 10 skalasına dönüştürülerek normal dağılım göstermeleri sağlandı. Normal dağılım gösteren verilere General Linear Model (GLM) uygulandı. Gruplar arasında istatistiksel farklılık belirlendiğinde Tukey-t testi kullanılarak hangi grubun farklı olduğu belirlendi. Log 10 skalasına rağmen normal dağılım göstermeyen veriler Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. Kruskal Wallis testinde gruplar arasında farklılık belirlendiğinde farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek için Mann-Whitney U testi yapıldı. Tekrarlı ölçümlerde gruplar arasındaki farklılığı görebilmek için ANOVA One-way testi kullanıldı. Korelasyon analizleri için normal dağılım gösteren verilere Pearson testi, normal dağılım göstermeyen verilere ise Spearman rho testi uygulandı.

4. BULGULAR

4.1. Kortikosteron Testinin Kurulması

Aşağıda, kurulan kortikosteron testine ilişkin standart eğri ve performans özellikleri bulguları sunulmuştur.

4.1.1. Kortikosteron Standart Eğrisi

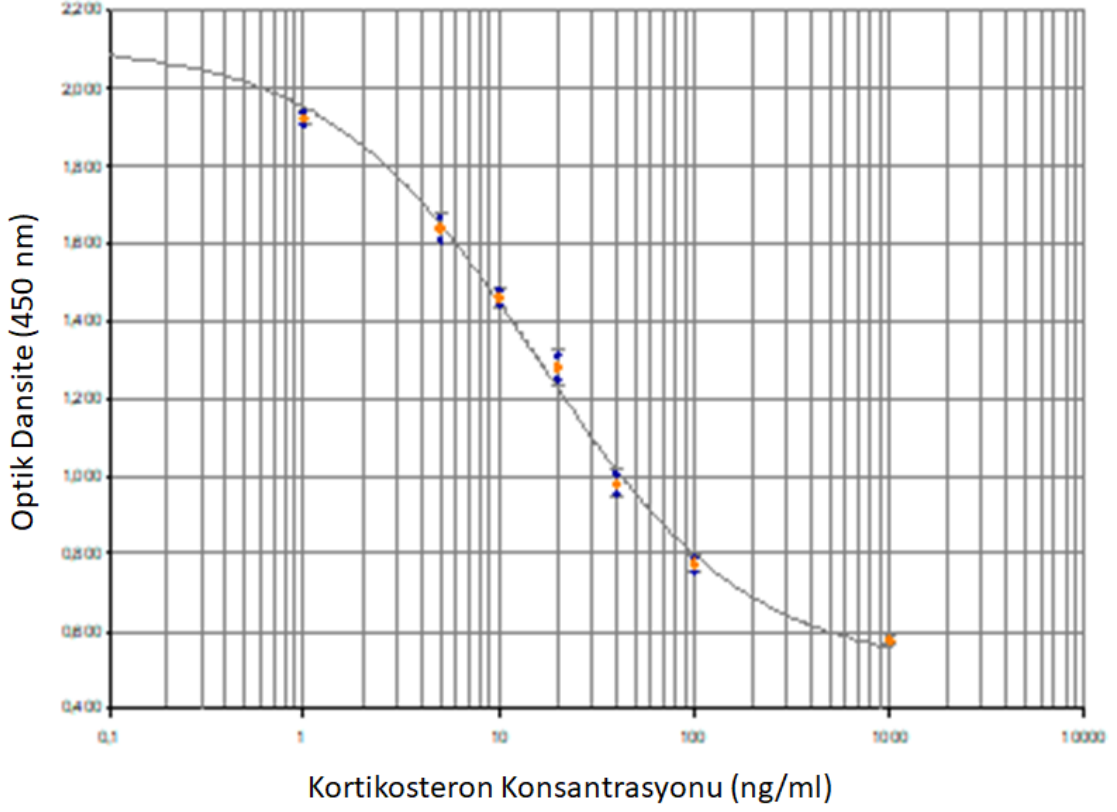
Çalışmada, pleyt kaplamalarında farklı konsantrasyonlarda kortikosteron-3-CMO-BSA ve standart eğri oluşturmada da farklı konsantrasyonlarda kortikosteron hormonu kullanılarak aşağıda sunulmuş olunan standart eğri oluşturulmuştur.

Aşağıda kortikosteron testine ilişkin standart eğri optik dansitesi ve kortikosteron hormon konsantrasyonları Tablo 4.1. ve Şekil 4.1.'de, kortikosteron standart eğrisi ayrıca Şekil 4.2.'de sunulmuştur.

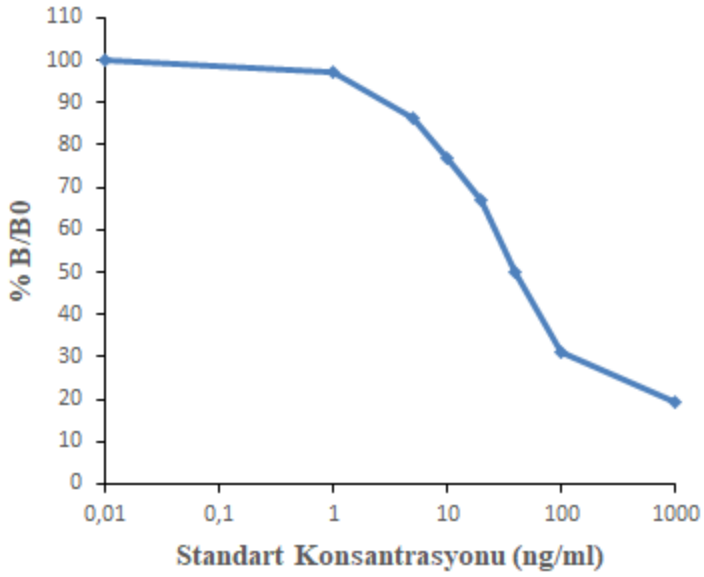
Tablo 4.1. Kortikosteron testine ilişkin hormon konsantrasyonları ve optik dansiteler.

Standart	Absorbans (nm)
Standart 0 (0 ng/ml)	2.152
Standart 1 (1 ng/ml)	1.912
Standart 2 (5 ng/ml)	1.611
Standart 3 (10 ng/ml)	1.481
Standart 4 (20 ng/ml)	1.251
Standart 5 (40 ng/ml)	1.006
Standart 6 (100 ng/ml)	0.790
Standart 7 (1000 ng/ml)	0.584

Kortikosteron Standart Eğrisi



Şekil 4.1. Assay solüsyonu içerisinde hazırlanan kortikosteron testi standart eğrisi (optik dansite).



Şekil 4.2. Assay solüsyonu içerisinde hazırlanan kortikosteron testi standart eğrisi (% B/B0).

4.1.2. Kortikosteron Testinin Performans Özellikleri

Kortikosteron Testinin Analitik Duyarlılığı: Kurmuş olduğumuz kortikosteron testi, konsantrasyonları 1 ng/ml ile 100 ng/ml arasında seyreden tükürük numunelerinin ölçümüne duyarlıdır.

Analitik Özgüllük: Aşağıda, kortikosteron testi ile bazı steroidler çapraz reaksiyon açısından karşılaştırılmıştır. Yüzdeler, kortikosteronla kıyaslamalarda % 50 yer değiştirmede çapraz reaksiyonu göstermektedir.

Aşağıda kurduğumuz kortikosteron testinin (plazmada hazırlanan standart) ve diğer bazı firmaların kortikosteron testlerinin steroidlerle olan çapraz reaksiyonları Tablo 4.2.'de, kurduğumuz testin diğer steroidlerle çapraz reaksiyonu ayrıca Şekil 4.3.'de ve kortikosteron testinin (assay solüsyonu içinde hazırlanan standart eğri) kortizol ile çapraz reaksiyonu Şekil 4.4.'de sunulmuştur.

Tablo 4.2. Kurduğumuz kortikosteron testinin (plazmada hazırlanan standart) ve diğer bazı firmaların kortikosteron testlerinin steroidlerle olan çapraz reaksiyonları.

Steroidler	% Çapraz Reaksiyon					
	Kurduğumuz Test	DRG	Abcam	Alpco	Oxford	Arbor Assays
Kortikosteron	100	100	100	100	100	100
H.C.asetat	46.8	-	-	-	-	-
Kolesterol	<0.29	-	-	-	< 0.01	-
Prednizolon	72.5	-	-	-	1.5	-
Kortizon	<0.29	-	< 0.1	< 0.03	0.27	< 0.08
Estron	<0.29	-	-	-	-	-
DHEA	<0.29	<0.2	-	-	-	-
Aldosteron	<0.29	0.2	< 2	0.18	0.13	0.62
Progesteron	<0.29	0.7	< 2	1.7	5.1	0.24
Deksametazon	<0.29	-	-	-	0.03	0.12
Estriol	<0.29	0.2 <	< 0.1	-	0.01	-
Metilprednizolon	<0.29	-	-	-	-	-
Kortizol	41	0.3	< 0.1	0.046	1.1	0.38
Testosteron	<0.29	0.2 <	-	0.13	0.12	-
17 β -Estradiol	<0.29	0.2 <	< 0.1	< 0.03	< 0.01	< 0.08
11-Deoksikortikosteron	-	2.4	< 30	< 0.03	38.0	12.30
Dehidroepiandrosteron	-	0.2 <	-	-	-	-
17-Hidroksiprogesteron	-	0.2 <	< 0.1	-	0.12	-
Estradiol	-	0.2 <	< 0.1	< 0.03	< 0.01	< 0.08
Pregnonol	-	0.2 <	-	< 0.03	0.85	-

(-): Bakılmadı

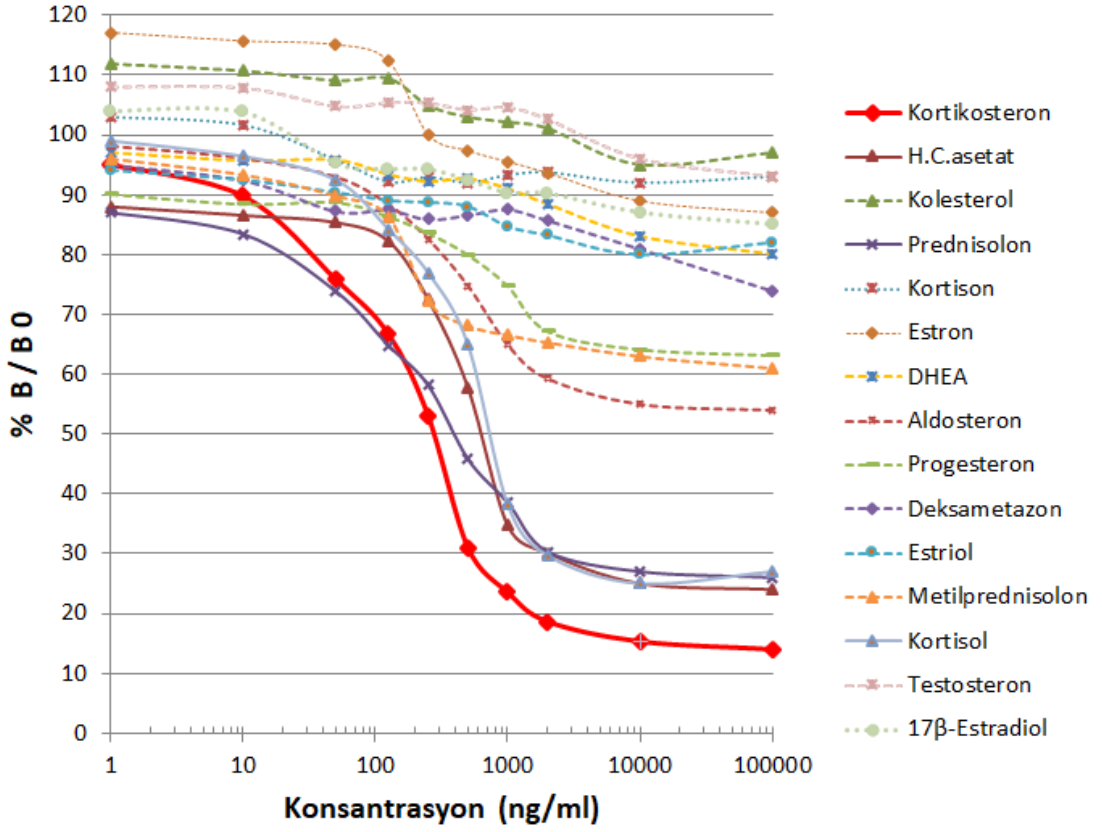
DRG (PA, USA): <http://www.corp@drg-international.com> (2013, EIA-5186)

Abcam (United Kingdom): <http://www.abcam.com/-Versin> (2017, ab108821)

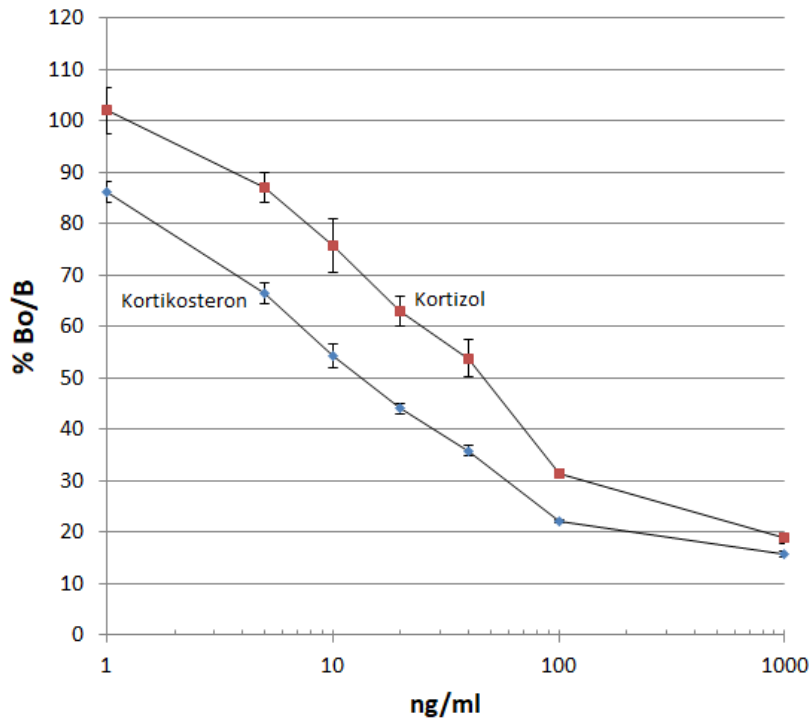
Alpco (NH, USA): <http://www.alpco.com/-version> (2014, 74-CORMSU-E01)

Oxford (USA, MI): <http://www.info@oxfordbiomed.com> (2008, EA66.081118)

Arbor Assays (USA): <http://www.ArborAssays.com> (2016, 161026)



Şekil 4.3. Kurulan kortikosteron testinin diğer bazı steroidlerle çapraz reaksiyonu.



Şekil 4.4. Standartları assay solüsyonu içerisinde hazırlanan 6 testin ortalama kortikosteron ve kortizol standart eğrileri arasındaki çapraz reaksiyon (26.1 %).

Deney İçi ve Deneyler Arası Varyasyon: Kortikosteron testinde deney içi ve deneyler arası varyasyon düşük, orta ve yüksek 3 tükruk numunesinin 4 farklı pleytte 100 kez tekrarlanması ile belirlendi.

Aşağıda, kortikosteron testi deney içi ve deneyler arası varyasyon verileri Tablo 4.3.'de sunulmuştur.

Tablo 4.3. Kortikosteron testi deney içi ve deneyler arası varyasyon yüzdeleri.

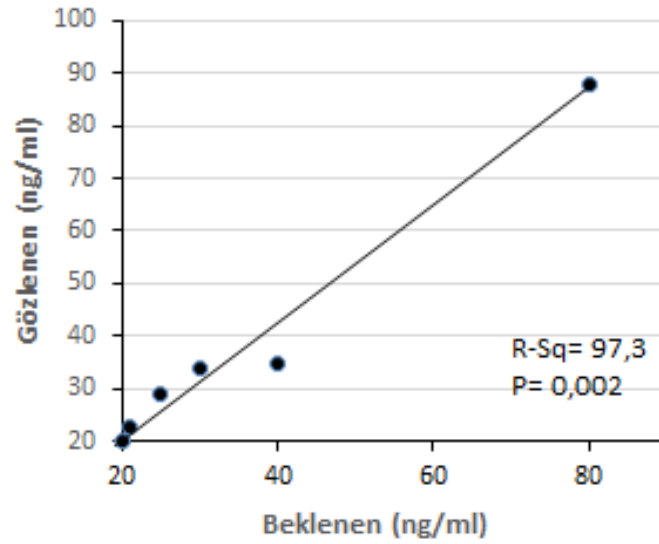
Varyasyon Deney içi varyasyon	n	Ortalama±standart hata	CV (%)
Düşük numune	100	5,22±0,73	14
Orta numune	100	12,25±1,67	13,9
Yüksek numune	100	23,64±2,23	9,4
Deneyler arası varyasyon			
Düşük numune	100	5,22±0,56	10.7
Orta numune	100	12,25±1,57	13
Yüksek numune	100	23,64±2,04	8.6

Doğrusallık: Kortikosteron testinin doğrusallığı tükruk numunesine (20 ng/ml) farklı konsantrasyonlarda (sırasıyla 1, 5, 10, 20, 40 ng/ml) kortikosteron hormonu eklenerek belirlendi

Aşağıda, kortikosteron testinin doğrusallığına ilişkin veriler Tablo 4.4.'de ve Şekil 4.5.'de verilmiştir.

Tablo 4.4. Kortikosteron testine ilişkin doğrusallık verileri.

Eklenen hormon (ng/ml)	Gözlenen (G, ng/ml)	Beklenen (B, ng/ml)	G/B %
-	20	-	-
1	23	21	87
5	29	25	116
10	34	30	113
20	35	40	88
40	88	80	110



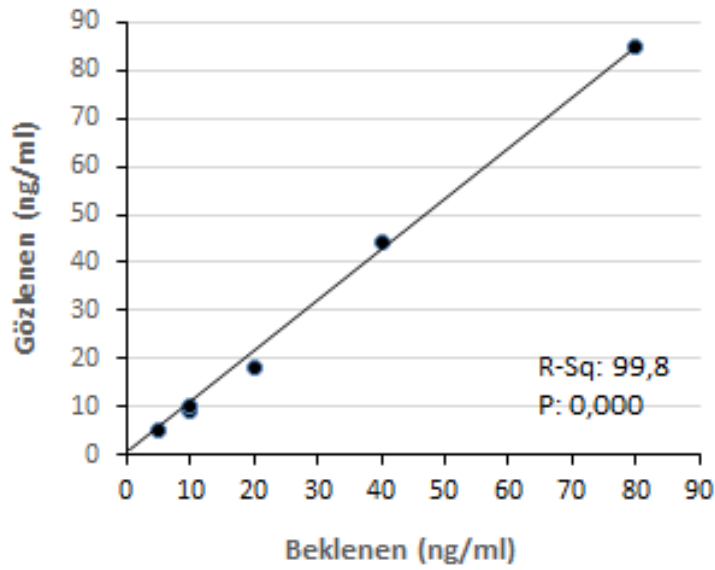
Şekil 4.5. Kortikosteron testi doğrusallığı verilerine ilişkin regresyon analizi sonuçları.

Paralellik: Kortikosteron testinin paralellik düzeyinin belirlenmesi, yüksek konsantrasyonlu (100 ng/ml) tükürük numunesinin sırasıyla 8/10, 4/10, 2/10, 1/10 ve 1/20 oranında dilüsyonu ile gerçekleştirildi.

Aşağıda, kortikosteron testine ilişkin paralellik verileri Tablo 4.5’de, teste ilişkin regresyon analizi ise Şekil 4.6.’da sunulmuştur.

Tablo 4.5. Kortikosteron testine ilişkin paralellik verileri.

Dilüsyon	Gözlenen (G, ng/ml)	Beklenen (B, ng/ml)	G/B %
-	100	-	-
1/5	85	80	106
3/5	44	40	110
4/5	18	20	90
9/10	9	10	90
19/20	5	5	100



Şekil 4.6. Kortikosteron testi paralellik verilerine ilişkin regresyon analizi sonuçları.

4.2. Deneme I'e İlişkin Bulgular

Aşağıda deneme I'e ilişkin demografik özellikler, yaşamsal bulgular, hematolojik parametreler, otonom sinir sistemi dengesi (KHD, alfa-amilaz), hipotalamo-pituiter-adrenal eksen aktivitesi, yangısal sitokin yanıtları ve metabolik ve üreme hormon düzeylerine ilişkin bulgular, dikkat testi bulguları, stres ve uyku parametreleri ile regresyon analiz değerleri sunulmuştur.

Katılımcıların demografik özellikleri:

Grup 1: Yaş 33 ± 1 min-max (27-39); kilo 64 ± 3 min-max (44-82); boy 161 ± 2 min-max (135-175)

Grup 2: Yaş 32 ± 1 min-max (24-39); kilo 64 ± 2 min-max (49-93); boy 163 ± 1 min-max (151-174)

Grup 3: Yaş 29 ± 0 min-max (23-37); kilo 62 ± 3 min-max (45-93); boy 161 ± 1 min-max (153-168)

4.2.1. Yaşamsal Bulgular

Çalışmada yarım ya da tam gece vardiyasında (grup 1: 08:00-16:00; grup 2: 16:00-08:00, grup 3: 16:00-24:00) çalışan kadınlarda yaşamsal bulgular (solunum (sayı/dakika), nabız (atım/dakika), sistolik kan basıncı (mmHg), diyastolik kan basıncı (mmHg), glikoz (mg/dL), vücut ısısı (°C) değerlendirildi. Gruplar karşılaştırıldığında solunum, nabız, sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi. Glikozda gruplar arasında interaksiyon görülürken vücut ısısında ise gruplar arasında ve interaksiyonda anlamlı bir fark görüldü.

Aşağıda deneme 1'e ilişkin yaşamsal bulgular Tablo 4.6.'da sunulmuştur.

Tablo 4.6. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda yaşamsal bulgular. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

YAŞAMSAL BULGULAR	Grup 1 (08:00-16:00)		Grup 2 (16:00-08:00)		Grup 3 (16:00-24:00)		P		
	<u>Nöbet Başı</u>	<u>Nöbet sonu</u>	<u>Nöbet Başı</u>	<u>Nöbet sonu</u>	<u>Nöbet Başı</u>	<u>Nöbet sonu</u>	G	N	G*N
Solunum (sayı/dakika)	21 \pm 1	22 \pm 1	21 \pm 1	20 \pm 1	22 \pm 1	21 \pm 1	0.271	0.515	0.208
Nabız (atım/dakika)	78 \pm 2	79 \pm 2	75 \pm 2	76 \pm 2	79 \pm 2	76 \pm 2	0.439	0.673	0.635
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	99 \pm 2	98 \pm 2	103 \pm 2	96 \pm 2	101 \pm 2	98 \pm 2	0.635	0.087	0.238
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	69 \pm 2	69 \pm 2	71 \pm 2	69 \pm 2	71 \pm 1	69 \pm 2	0.778	0.322	0.766
Glikoz (mg/dl)	104 \pm 6	115 \pm 2	111 \pm 2	107 \pm 3	116 \pm 4	109 \pm 3	0.999	0.593	0.010
Vucut Isısı (°C)	36.4 \pm 0.1	36.4 \pm 0.1	36.6 \pm 0.1	36.4 \pm 0.1	36.5 \pm 0.1	36.5 \pm 0.1	0.014	0.973	0.037

*G: Grup, N: Nöbet Başı - Nöbet Sonu, G*N: İnteraksiyon

4.2.2. Hematolojik Bulgular

Kan numunesi katılımcılardan hematolojik parametreleri değerlendirmek için nöbet başında ve sonunda alındı. Çalışmada farklı vardiya sisteminde (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h; 16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda hematolojik bulgular (tablo 4.2: akyuvar sayısı ($10^9/L$), alyuvar sayısı ($10^{12}/L$), hemoglobin (g/dL), hematokrit (%), MCH (ortalama alyuvar hemoglobini, pg), MCHC (ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonu, g/dL), RDW (alyuvar dağılım bandı, %), PCT (Platekrit, %), MPV (Ortalama trombosit hacmi, fL), PDW (trombosit dağılım bandı, %), NRBC (çekirdekli alyuvar) sayısı, NRBC (çekirdekli alyuvar, %), MCV (ortalama eritrosit hacmi, fL); tablo 4.3.: lenfosit sayısı ($10^9/L$), lenfosit (%), monosit sayısı ($10^9/L$), monosit (%), nötrofil sayısı ($10^9/L$), nötrofil (%), bazofil sayısı ($10^9/L$), bazofil (%), eozinofil sayısı ($10^9/L$), eozinofil (%), trombosit sayısı ($10^9/L$) ve sedimantasyon (mm/saat)) değerlendirildi. Tablo 4.2.'de gruplar karşılaştırıldığında akyuvar ve alyuvar sayısı, hemoglobin, hematokrit, MCH, RDW, MPV, PDW ve MCV açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmezken MCHC, PCT, NRBC sayısı ve NRBC % açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görüldü. Tablo 4.3.' de ise lenfosit, nötrofil, bazofil ve eozinofil sayısı ile yüzde monosit ve yüzde bazofilde gruplar arası anlamlı bir fark görülmezken yüzde lenfosit, yüzde nötrofil, yüzde eozinofil, trombosit ve sedimantasyonda gruplar arası monosit sayısında da nöbetler arası anlamlı fark görüldü.

Aşağıda deneme 1'e ilişkin hematolojik bulgular Tablo 4.7., Tablo 4.8. ve Şekil 4.7., Şekil 4.8. ve Şekil 4.9.' da sunulmuştur.

Tablo 4.7. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda hemogram bulguları.
Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

HEMOGRAM BULGULARI	Grup 1 (08:00-16:00)		Grup 2 (16:00-08:00)		Grup 3 (16:00-24:00)		P		
	Nöbet Başı	Nöbet sonu	Nöbet Başı	Nöbet sonu	Nöbet Başı	Nöbet sonu	G	N	G*N
Akyuvar # ($10^9/L$)	7.0 \pm 0.3	8.0 \pm 0.5	7.7 \pm 0.4	7.8 \pm 0.3	8.6 \pm 0.4	8.7 \pm 0.4	0.367	0.102	0.033
Alyuvar # ($10^{12}/L$)	4.5 \pm 0.1	4.5 \pm 0.1	4.4 \pm 0.0	4.5 \pm 0.0	4.5 \pm 0.1	4.4 \pm 0.1	0.937	0.450	0.632
Hemoglobin (g/dL)	12.6 \pm 0.2	12.3 \pm 0.2	12.4 \pm 0.2	12.5 \pm 0.2	12.5 \pm 0.3	12.1 \pm 0.3	0.980	0.686	0.930
Hematokrit (%)	38.5 \pm 0.7	37.8 \pm 0.5	37.4 \pm 0.4	38.1 \pm 0.6	39.2 \pm 0.7	37.8 \pm 0.7	0.225	0.974	0.929
MCH (pg)	28.0 \pm 0.5	27.6 \pm 0.5	28.1 \pm 0.5	27.8 \pm 0.4	27.5 \pm 0.6	27.7 \pm 0.6	0.943	0.952	0.743
MCHC (g/dL)	32.8 \pm 0.3	32.5 \pm 0.3	33.2 \pm 0.4	32.7 \pm 0.3	31.7 \pm 0.3	32.1 \pm 0.3	0.047	0.434	0.919
RDW (%)	14.0 \pm 0.4	13.8 \pm 0.4	13.2 \pm 0.3	13.3 \pm 0.2	13.3 \pm 0.4	13.3 \pm 0.4	0.117	0.691	0.858
PCT (%)	0.3 \pm 0.0	0.3 \pm 0.0	0.3 \pm 0.0	0.3 \pm 0.0	0.3 \pm 0.0	0.3 \pm 0.0	0.000	0.736	0.733
MPV (fL)	10.9 \pm 0.2	10.8 \pm 0.2	11.2 \pm 0.2	11.3 \pm 0.2	11.0 \pm 0.2	10.8 \pm 0.1	0.091	0.541	0.789
PDW (%)	13.1 \pm 0.4	12.8 \pm 0.4	13.7 \pm 0.4	14.0 \pm 0.5	13.0 \pm 0.4	12.8 \pm 0.3	0.070	0.800	0.758
NRBC #	0.0005 \pm 0.000 5	0.0025 \pm 0.001 0	0.0025 \pm 0.001 0	0.0050 \pm 0.001 2	0.0005 \pm 0.000 5	0.0020 \pm 0.001 0	0.012	0.084	0.641
NRBC %	0.0050 \pm 0.005	0.0250 \pm 0.001 0	0.035 \pm 0.015	0.0600 \pm 0.015 2	0.005 \pm 0.005	0.0250 \pm 0.012 3	0.006	0.160	0.770
MCV (fL)	85.2 \pm 1.1	84.9 \pm 1.1	84.6 \pm 1.1	85.0 \pm 1.3	86.6 \pm 1.4	86.1 \pm 1.4	0.181	0.466	0.722
Trombosit # ($10^9/L$)	280.2 \pm 13.2	293 \pm 13.7	236 \pm 10.6	236 \pm 9.66	308 \pm 16.7	297 \pm 16.6	0.000	0.598	0.733

*G: Grup, N: Nöbet Başı - Nöbet Sonu, G*N: İnteraksiyon

*MCH: Mean corpuscular hemoglobin, ortalama alyuvar hemoglobini (OAHb)

*MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration, ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonu (OAHbK)

*RDW: Red cell distribution width, alyuvar dağılım bandı

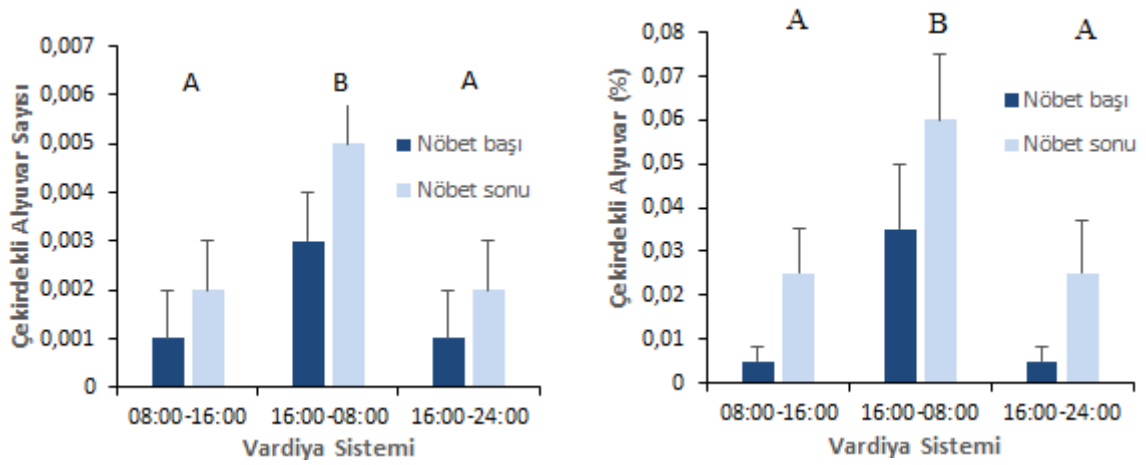
*PCT: Platecrit, Platekrit

*MPV: Mean platelet volüme, Ortalama trombosit hacmi

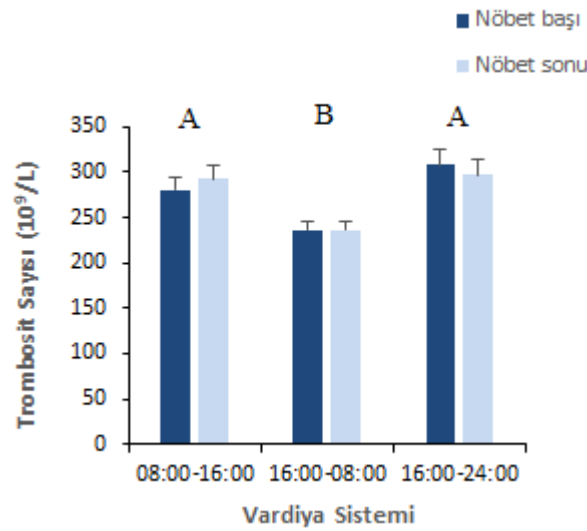
*PDW: Platelet distribution width, trombosit dağılım bandı

*NRBC: Nucleated red blood cell, çekirdekli alyuvar

*MCV: Mean Corpuscular Volume, ortalama eritrosit hacmi



Şekil 4.7. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda nöbet sonunda çekirdekli alyuvar sayısı (NRBC) ve yüzdesi. 16:00-08:00 vardiya sisteminde çalışan kadınlarda çekirdekli alyuvar sayısı diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. 16:00-08:00 vardiya sisteminde çalışan kadınlarda yüzde çekirdekli alyuvarlar diğer gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.

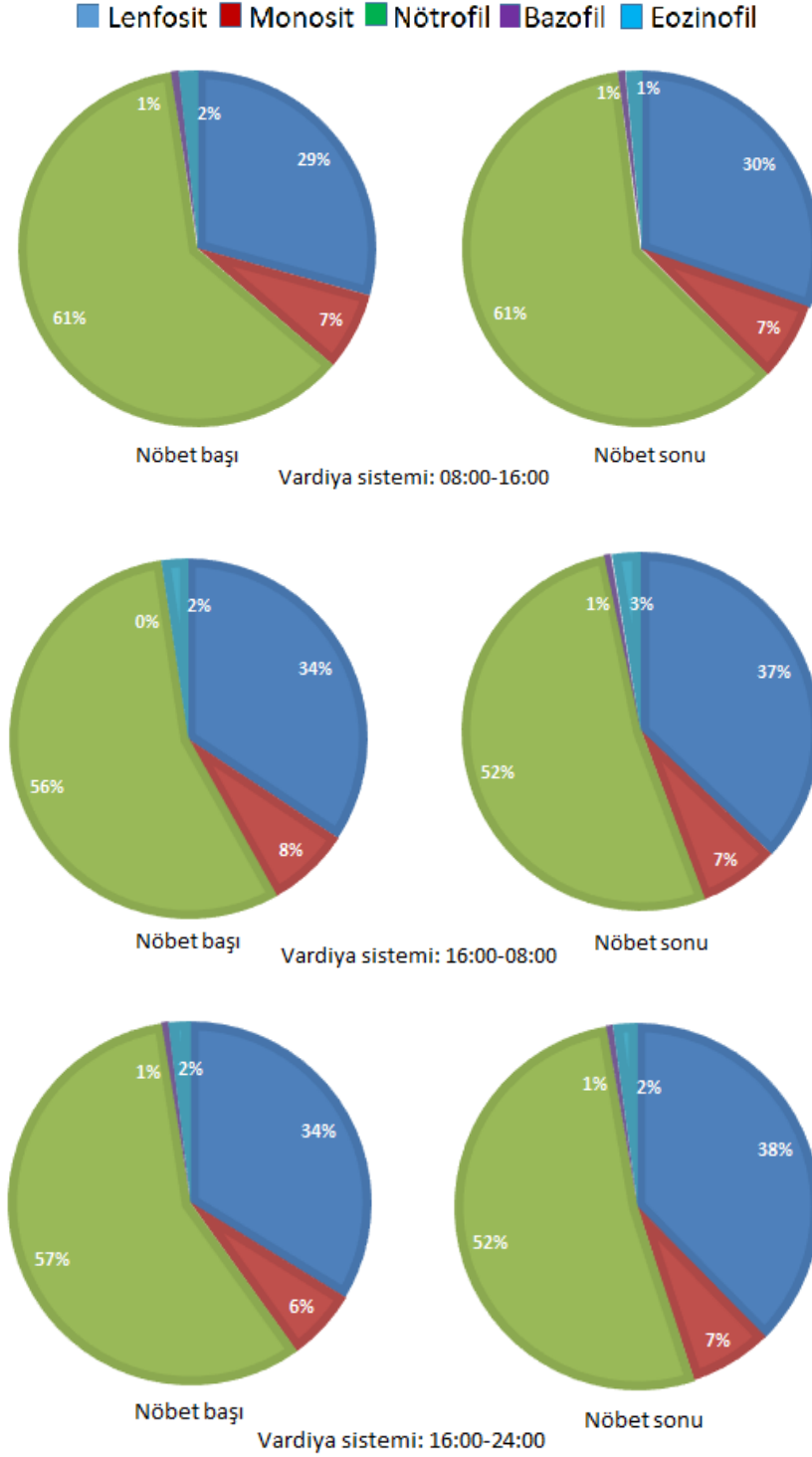


Şekil 4.8. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda nöbet sonunda trombosit sayısı. 16:00-08:00 vardiya sisteminde çalışan kadınlarda trombosit sayısı diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.

Tablo 4.8. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda lökosit formülü ve sedimentasyon. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

LÖKOSİT FORMÜLÜ VE SEDİMENTASYON	Grup 1 (08:00-16:00)		Grup 2 (16:00-08:00)		Grup 3 (16:00-24:00)		P		
	<u>Nöbet Başı</u>	<u>Nöbet sonu</u>	<u>Nöbet Başı</u>	<u>Nöbet sonu</u>	<u>Nöbet Başı</u>	<u>Nöbet sonu</u>	G	N	G*N
Lenfosit sayısı ($10^9/L$)	2.0 \pm 0.1	2.70 \pm 0.18	2.55 \pm 0.15	2.82 \pm 0.14	2.89 \pm 0.18	4.63 \pm 1.28	0.739	0.405	0.953
Lenfosit (%)	29.2 \pm 1.5	30.3 \pm 1.6	34.1 \pm 1.8	37.0 \pm 1.9	33.7 \pm 1.4	37.7 \pm 1.4	0.002	0.485	0.458
Monosit sayısı ($10^9/L$)	0.5 \pm 0.0	0.62 \pm 0.04	0.56 \pm 0.04	0.56 \pm 0.03	0.54 \pm 0.02	0.63 \pm 0.03	0.804	0.024	0.212
Monosit (%)	7.2 \pm 0.4	7.1 \pm 0.4	7.5 \pm 0.4	7.3 \pm 0.3	6.4 \pm 0.3	7.3 \pm 0.3	0.664	0.428	0.343
Nötrofil sayısı ($10^9/L$)	4.4 \pm 0.3	5.5 \pm 0.4	4.32 \pm 0.35	4.18 \pm 0.33	5.0 \pm 0.30	4.55 \pm 0.23	0.079	0.381	0.041
Nötrofil (%)	61.3 \pm 1.6	60.7 \pm 1.8	55.4 \pm 2.0	52.6 \pm 2.1	57.5 \pm 1.6	52.4 \pm 1.7	0.001	0.495	0.489
Bazofil sayısı ($10^9/L$)	0.1 \pm 0.01	0.05 \pm 0.01	0.04 \pm 0.00	0.04 \pm 0.00	0.05 \pm 0.01	0.05 \pm 0.01	0.501	0.395	0.501
Bazofil (%)	0.71 \pm 0.07	0.6 \pm 0.1	0.6 \pm 0.0	0.6 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1	0.264	0.104	0.245
Eozinofil sayısı ($10^9/L$)	0.11 \pm 0.02	0.12 \pm 0.02	0.18 \pm 0.02	0.20 \pm 0.03	0.16 \pm 0.04	0.18 \pm 0.05	0.081	0.736	0.951
Eozinofil (%)	1.6 \pm 0.2	1.4 \pm 0.2	2.4 \pm 0.3	2.6 \pm 0.4	1.8 \pm 0.5	2.1 \pm 0.6	0.031	0.985	0.769
Nötrofil/lenfosit oranı	2.27 \pm 0.18	2.17 \pm 0.17	1.81 \pm 0.19	1.60 \pm 0.20	1.84 \pm 0.18	1.36 \pm 0.13	0.000	<u>0.030</u>	0.281
Sedimentasyon (mm/saat)	9.9 \pm 2.3	8.7 \pm 1.4	5.3 \pm 0.7	5.2 \pm 0.7	7.0 \pm 1.7	9.7 \pm 2.6	0.046	0.509	0.445

*G: Grup, N: Nöbet Başı - Nöbet Sonu, G*N: İnteraksiyon



Şekil 4.9. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda nöbet başı ve sonunda yüzdelerik lenfosit, monosit, nötrofil, bazofil ve eozinofil oranları. 16:00-08:00 ve 16:00-24:00 vardiya sisteminde çalışan kadınlarda yüzde lenfosit ve eozinofil sayısı 08:00-16:00 vardiya sisteminde çalışan kadınlara göre yüksek bulunurken yüzde nötrofil sayısı daha düşük bulunmuştur. $p < 0.05$

4.2.3. KHD Bulguları

Çalışmada yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda KHD parametreleri (Frekans bağımlı parametreler: TP (ms^2), TPav (ms^2/Hz), VLF (ms^2), VLF (%), LF (ms^2), LF (%), HF (ms^2), HF (%), LFnorm n.u., HFnorm. n.u., LF/HF, HR (atım/dak); Zaman bağımlı parametreler : SDNN (ms), RMSSD (ms) ve pNN50. %) değerlendirildi. Gruplar karşılaştırıldığında TP (ms^2), TPav (ms^2/Hz), VLF (ms^2), VLF (%), LF (ms^2), LF (%), HF (ms^2), HF (%), LFnorm n.u., HFnorm. n.u., LF/HF, SDNN (ms), RMSSD (ms) ve pNN50. % açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmezken HR (atım/dak)' de gruplar arasında anlamlı bir fark görüldü.

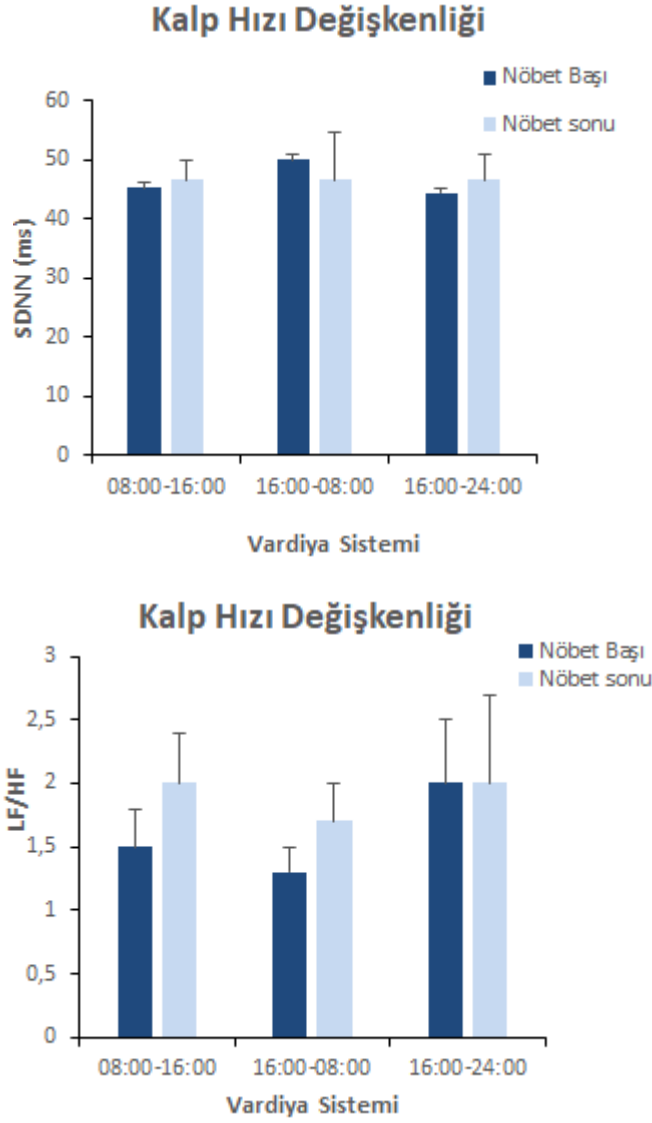
Aşağıda deneme 1'e ilişkin KHD bulguları Tablo 4.9.ve Şekil 4.10.'da sunulmuştur.

Tablo 4.9. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda KHD değerleri. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ	Grup 1 (08:00-16:00)		Grup 2 (16:00-08:00)		Grup 3 (16:00-24:00)		P		
	<u>Nöbet Başı</u>	<u>Nöbet sonu</u>	<u>Nöbet Başı</u>	<u>Nöbet sonu</u>	<u>Nöbet Başı</u>	<u>Nöbet sonu</u>	G	N	G*N
Frekans Bağımlı Parametreler									
TP (ms ²)	2096 \pm 354	2297 \pm 411	3144 \pm 1067	3046 \pm 143	2090 \pm 314	2412 \pm 411	0.527	0.556	0.781
TPav (ms ² /Hz)	5.3 \pm 0.9	5.8 \pm 1.1	7.9 \pm 2.7	7.7 \pm 3.6	5.3 \pm 0.8	6.2 \pm 1.0	0.535	0.524	0.768
VLF (ms ²)	775.0 \pm 155	996.0 \pm 149	828 \pm 167	791 \pm 263	879 \pm 147	943 \pm 156	0.485	0.269	0.482
VLF (%)	36.9 \pm 3.4	46.1 \pm 3.3	36.2 \pm 3.5	36.4 \pm 3.3	44.7 \pm 3.9	43.7 \pm 3.6	0.327	0.758	0.231
LF (ms ²)	736.0 \pm 153	760 \pm 213	1007 \pm 348	951 \pm 429	555 \pm 77.5	626 \pm 116	0.666	0.646	0.793
LF (%)	34.6 \pm 2.6	31 \pm 2.7	30.9 \pm 1.5	33.6 \pm 2.1	28.6 \pm 2.0	27.5 \pm 2.2	0.259	0.604	0.372
HF (ms ²)	585.0 \pm 85.7	554 \pm 126	1308 \pm 631	1304 \pm 748	656 \pm 150	844 \pm 212	0.232	0.705	0.879
HF (%)	28.6 \pm 2.7	23 \pm 3	32.9 \pm 3.5	30.0 \pm 3.8	26.7 \pm 4.0	28.8 \pm 3.8	0.235	0.991	0.340
LFnorm n.u.	55.2 \pm 3.2	58.3 \pm 4.1	51.2 \pm 3.5	55.4 \pm 3.9	55.5 \pm 4.3	52.3 \pm 4.4	0.444	0.828	0.400
HFnorm. n.u.	44.8 \pm 3.2	41.7 \pm 4.1	48.8 \pm 3.5	44.6 \pm 3.9	44.5 \pm 4.3	47.7 \pm 4.4	0.444	0.828	0.400
LF/HF	1.5 \pm 0.3	2 \pm 0.4	1.3 \pm 0.2	1.7 \pm 0.3	2.0 \pm 0.5	2.0 \pm 0.7	0.843	0.926	0.648
HR (atım/dak)	77.6 \pm 1.8	78.7 \pm 1.8	72.0 \pm 1.6	73.3 \pm 2.1	79.6 \pm 1.9	74.3 \pm 1.9	0.011	0.723	0.436
Zaman Bağımlı Parametreler									
SDNN (ms)	45.3 \pm 3.3	46.6 \pm 3.2	50.0 \pm 7.1	46.6 \pm 8.0	44.3 \pm 3.4	46.6 \pm 4.3	0.707	0.479	0.461
RMSSD (ms)	37.7 \pm 3.5	34.8 \pm 4.0	45.4 \pm 8.9	45.1 \pm 10.8	36.1 \pm 4.2	41.7 \pm 3.6	0.382	0.554	0.607
pNN50. %	13.7 \pm 2.8	13.5 \pm 3.0	18.5 \pm 15.7	17.7 \pm 4.6	15.7 \pm 3.6	21.6 \pm 4.4	0.100	0.157	0.171

*G: Grup, N: Nöbet Başı - Nöbet Sonu, G*N: İnteraksiyon

*Toplam güç; TP, çok düşük frekans; VLF (< 0.003-0.04)), düşük frekanslı güç; LF (0.04-0.15 Hz), yüksek frekanslı güç; HF (0.15-0.4 Hz), dakikada atım sayısı; HR (atım/dakika, 60-100), NN aralığı; ardışık normal (N, sinüs ritmi) R dalgaları arasındaki zaman aralığı RR (QRS mesafeleri), SDNN: NN aralıklarının standart sapması, RMSSD: ardışık farklılıkların ortalama karekökü, pNN50: ardışık RR aralıkları arasındaki farkın en az 50 ms olma yüzdesi.



Şekil 4.10. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda kalp hızı değişkenliğine ilişkin SDNN (ms) ve LF/HF değerleri. Gruplar arasında istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır. $p>0.05$

4.2.4. Tükürük Kortikosteron, Kortizol ve Alfa Amilaz Analiz Bulguları

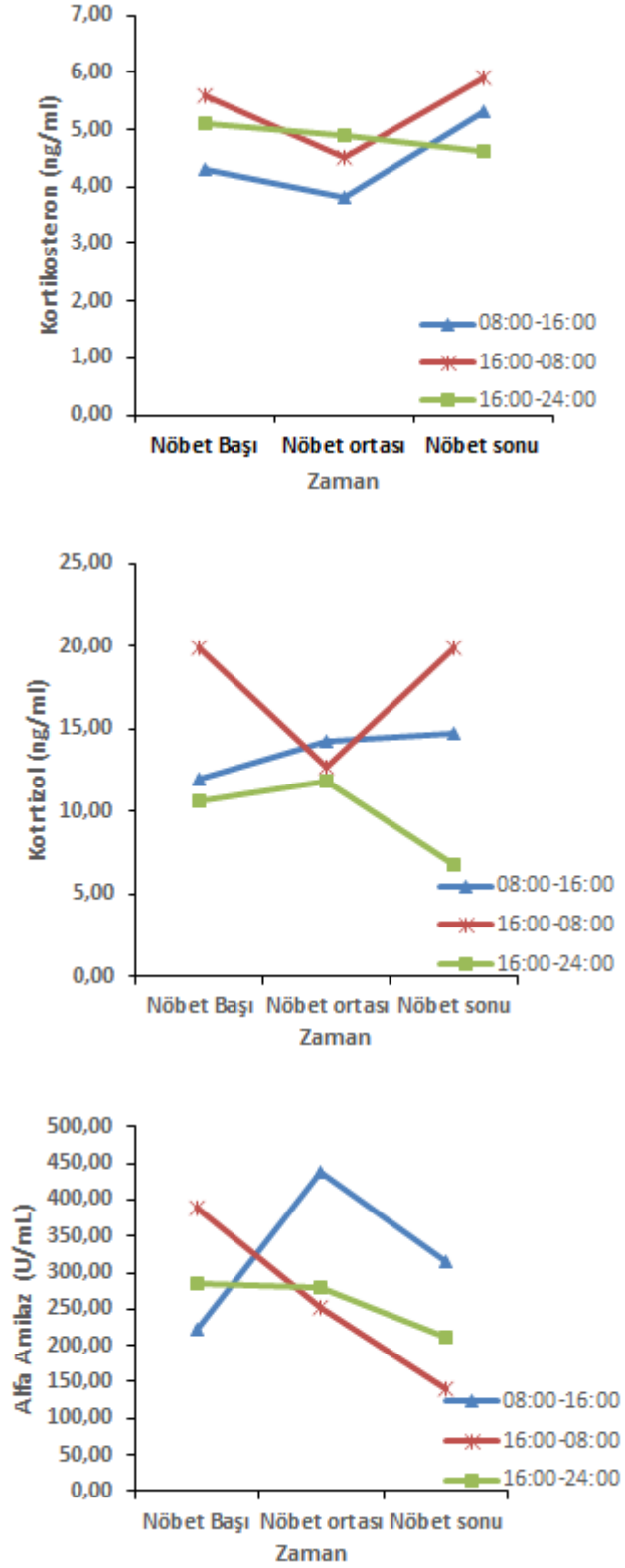
Çalışmada yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda kortikosteron (ng/ml), kortizol (ng/ml) ve alfa amilaz (U/ml) hormonları değerlendirildi. Gruplar bu hormonlar açısından karşılaştırıldığında kortikosteronda gruplar arasında anlamlı bir fark görülmezken kortizolda gruplar arasında alfa amilazda ise interaksiyonda anlamlı bir fark görüldü.

Aşağıda deneme 1'e ilişkin kortikosteron, kortizol ve alfa amilaz testi Tablo 4.10.'da ve Şekil 4.11.'de sunulmuştur.

Tablo 4.10. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda kortikosteron, kortizol ve alfa amilaz testi sonuçları. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

STRES HORMONLARI		Grup 1 (08:00-16:00)	Grup 2 (16:00-08:00)	Grup 3 (16:00-24:00)	G	N	G*N
Kortikosteron (ng/ml)	Nöbet Başı	4.3 \pm 0.6	5.6 \pm 0.9	5.1 \pm 0.9	0.540	0.175	0.702
	Nöbet ortası	3.8 \pm 0.6	4.5 \pm 1.3	4.9 \pm 0.8			
	Nöbet sonu	5.3 \pm 0.8	5.9 \pm 1.0	4.6 \pm 0.7			
Kortizol (ng/ml)	Nöbet Başı	11.6 \pm 1.4	19.9 \pm 4.9	10.6 \pm 2.7	0.043	0.170	0.201
	Nöbet ortası	14.2 \pm 2.6	12.7 \pm 5.2	11.8 \pm 3.5			
	Nöbet sonu	14.7 \pm 2.9	19.9 \pm 4.1	6.8 \pm 1.6			
Alfa Amilaz (U/ml)	Nöbet Başı	223 \pm 38	390 \pm 56	284 \pm 46	0.864	0.236	0.016
	Nöbet ortası	437 \pm 64	251 \pm 39	279 \pm 41			
	Nöbet sonu	315 \pm 48	139 \pm 15	212 \pm 27			

*G: Grup, N: Nöbet Başı - Nöbet Sonu, G*N: İnteraksiyon



Şekil 4.11. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda kortikosteron, kortizol ve alfa amilaz konsantrasyonunun zamana göre değişimi.

4.2.5. Plazma Melatonin, leptin, östrojen ve progesteron Analiz Bulguları

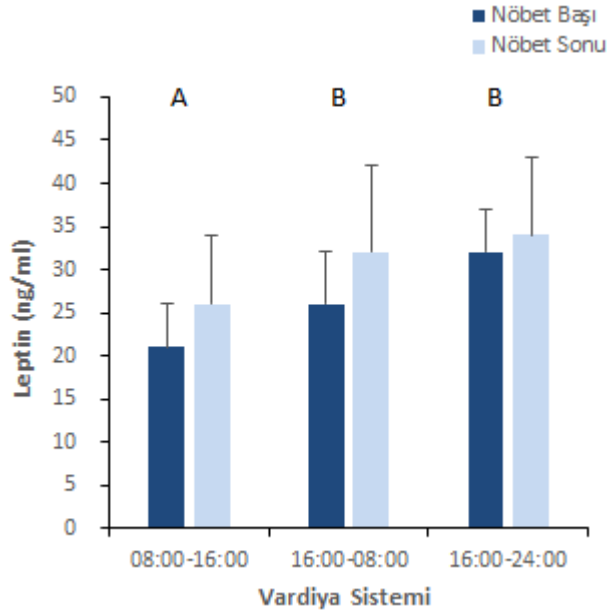
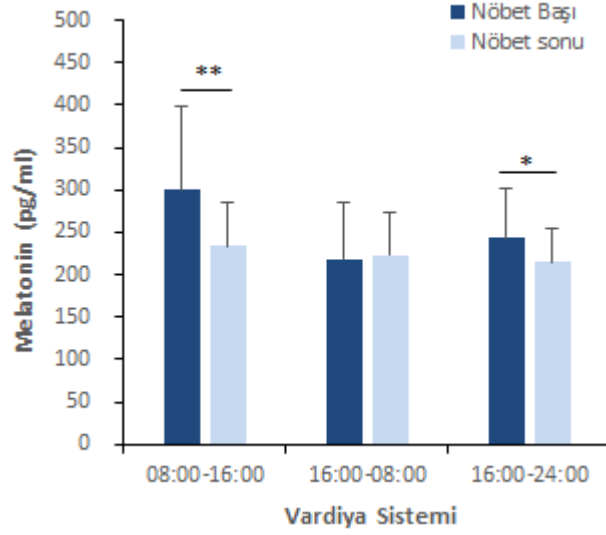
Çalışmada yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda melatonin (pg/ml), leptin (ng/ml), progesteron (ng/ml) ve östrojen (pg/ml) hormonları değerlendirildi. Gruplar bu hormonlar açısından karşılaştırıldığında tüm hormonlarda gruplar arasında interaksiyon görüldü. Ayrıca leptin ve östrojen hormonlarında gruplar arasında, melatonin hormonun da ise nöbet başı ve nöbet sonu arasında da anlamlı fark bulundu.

Aşağıda deneme 1'e ilişkin melatonin, leptin, östrojen ve progesteron testi sonuçları Tablo 4.11. ve Şekil 4.12. ile Şekil 4.13.'de sunulmuştur.

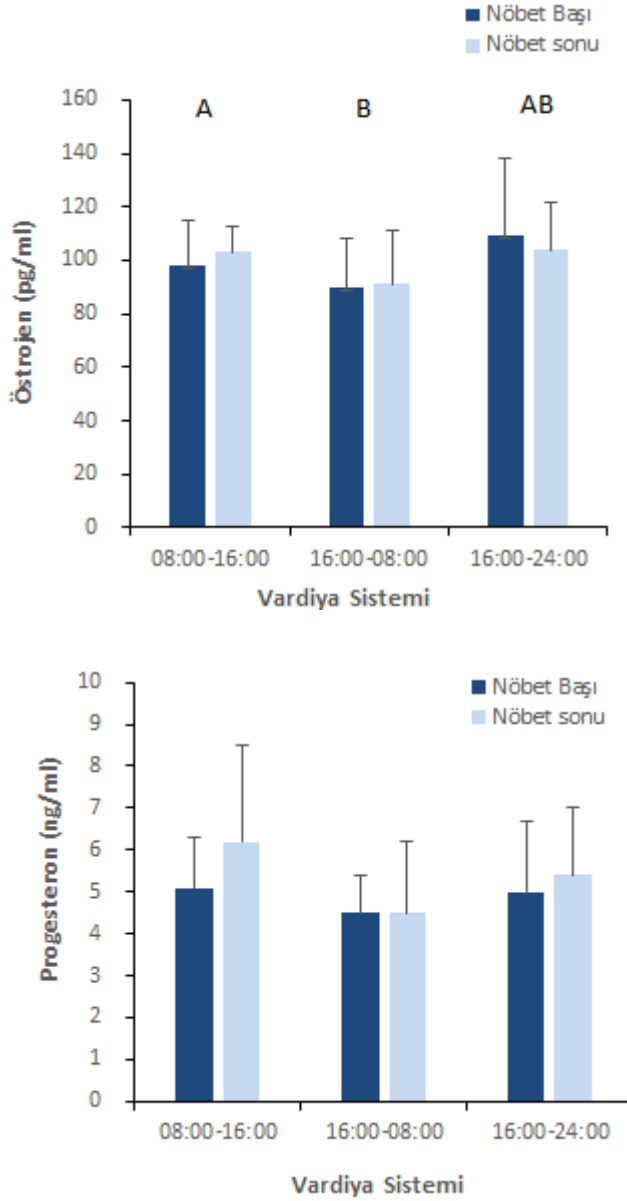
Tablo 4.11. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda melatonin, leptin, östrojen ve progesteron testi sonuçları. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

METABOLİK HORMONLAR		Grup 1 (08:00-16:00)	Grup 2 (16:00-08:00)	Grup 3 (16:00-24:00)	G	N	G*N
Melatonin (pg/ml)	Nöbet Başı	299,5 \pm 99,1	218,2 \pm 68,4	243,6 \pm 59,0	0,397	<u>0,046</u>	<u>0,033</u>
	Nöbet sonu	233,3 \pm 52,4	222,9 \pm 50,8	215,2 \pm 38,8			
Leptin (ng/ml)	Nöbet Başı	20,92 \pm 5,11	26,40 \pm 6,22	32,34 \pm 4,52	<u>0,001</u>	0,965	<u>0,002</u>
	Nöbet sonu	25,67 \pm 7,50	31,53 \pm 10,02	33,73 \pm 9,14			
ÜREME HORMONLARI							
Östrojen (pg/ml)	Nöbet Başı	98,21 \pm 16,6	89,79 \pm 17,66	108,80 \pm 29,32	<u>0,029</u>	0,767	<u>0,056</u>
	Nöbet sonu	102,77 \pm 9,8	90,55 \pm 19,91	103,83 \pm 18,26			
Progesteron (ng/ml)	Nöbet Başı	5,088 \pm 1,22	4,46 \pm 0,94	5,02 \pm 1,72	0,263	0,111	<u>0,028</u>
	Nöbet sonu	6,15 \pm 2,32	4,49 \pm 1,73	5,43 \pm 1,57			

*G: Grup, N: Nöbet Başı - Nöbet Sonu, G*N: İnteraksiyon



Şekil 4.12. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda melatonin ve leptin konsantrasyonlarının zamana göre değişimi. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır. Yıldız bulunan gruplarda nöbet başı-nöbet sonu arasında istatistiksel fark vardır. *P<0.05, **P<0.01.



Şekil 4.13. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda östrojen ve progesteron konsantrasyonlarının zamana göre değişimi. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.

4.2.6. Plazma IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa Analiz Bulguları

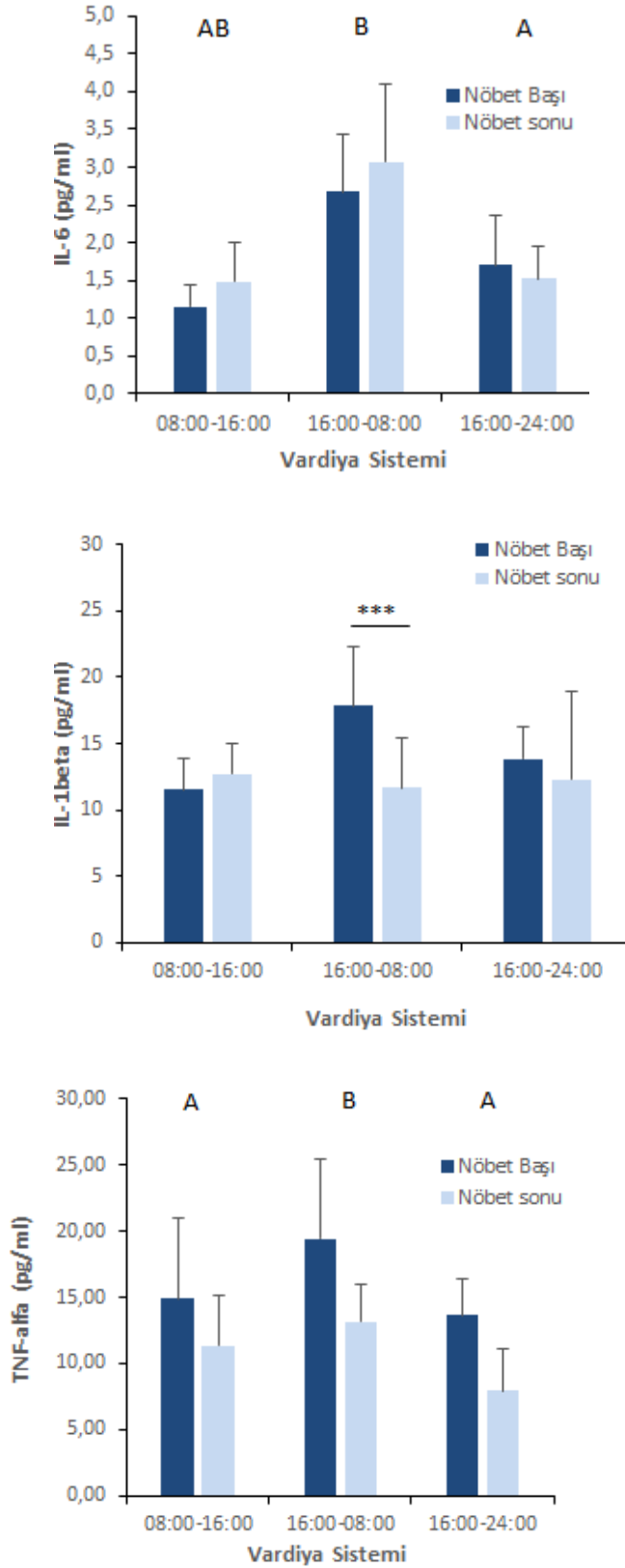
Çalışmada yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda IL-6 (pg/ml), IL-1beta (pg/ml) ve TNF-alfa (pg/ml) sitokinleri değerlendirildi. Gruplar bu sitokinler açısından karşılaştırıldığında tümünde interaksiyon görüldü. Ayrıca IL-6 ve TNF-alfada gruplar arasında, IL-1betada ise nöbet başı ve nöbet sonu arasında da anlamlı fark bulundu.

Aşağıda deneme 1'e ilişkin IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa testi sonuçları Tablo 4.12'de ve Şekil 4.14.'de sunulmuştur.

Tablo 4.12. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa testi sonuçları. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

SİTOKİNLER		Grup 1 (08:00-16:00)	Grup 2 (16:00-08:00)	Grup 3 (16:00-24:00)	G	N	G*N
IL-6 (pg/ml)	Nöbet Başı	1,15 \pm 0,30	2,67 \pm 0,77	1,70 \pm 0,66	<u>0,017</u>	0,901	<u>0,000</u>
	Nöbet sonu	1,48 \pm 0,52	3,07 \pm 1,03	1,53 \pm 0,41			
IL-1beta(pg/ml)	Nöbet Başı	11,54 \pm 2,40	17,84 \pm 4,44	13,82 \pm 2,48	0,507	<u>0,001</u>	<u>0,000</u>
	Nöbet sonu	12,72 \pm 2,77	11,69 \pm 3,74	12,31 \pm 6,65			
TNF-alfa (pg/ml)	Nöbet Başı	14,89 \pm 6,03	19,43 \pm 5,98	13,62 \pm 2,79	<u>0,000</u>	0,192	<u>0,000</u>
	Nöbet sonu	11,33 \pm 3,78	13,12 \pm 2,90	7,95 \pm 3,20			

*G: Grup, N: Nöbet Başı - Nöbet Sonu, G*N: İnteraksiyon



Şekil 4.14. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa konsantrasyonlarının zamana göre değişimi. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır. Yıldız bulunan gruplarda nöbet başı-nöbet sonu arasında istatistiksel fark vardır.***P<0.001.

4.2.7. Dikkat Testi, STAI 1 ve STAI 2 Ölçekleri Bulguları

Çalışmada yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda dikkat testi, STAI 1 ve STAI 2 değerlendirildi. Gruplar bu parametreler açısından karşılaştırıldığında STAI 1’ de gruplar arasında anlamlı bir fark görülmezken dikkat testinde ve STAI 2’de gruplar arasında anlamlı bir fark görüldü.

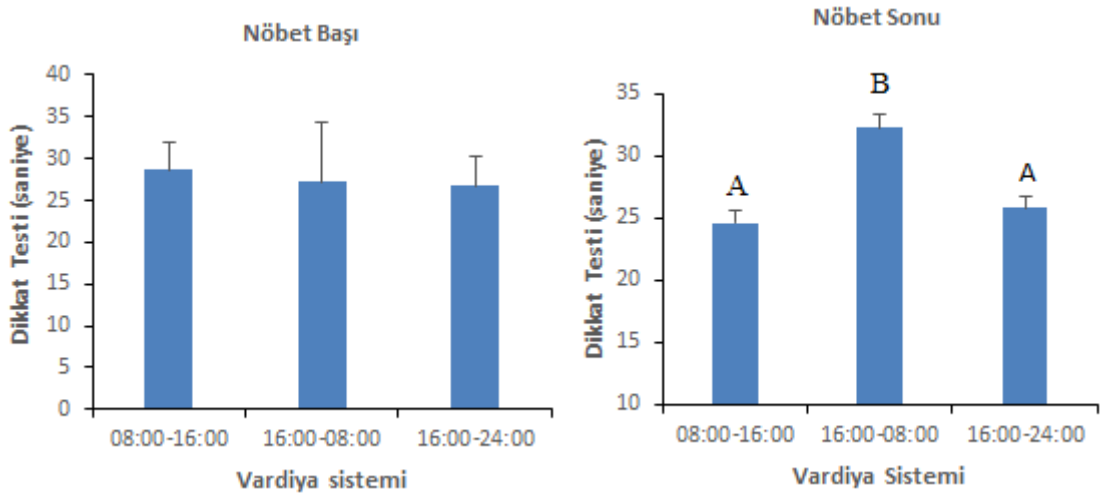
Aşağıda deneme 1’e ilişkin dikkat Testi, STAI 1 ve STAI 2 değerleri Tablo 4.13.’de ve dikkat testi Şekil 4.15.’de sunulmuştur.

Tablo 4.13. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda dikkat testi, STAI 1, STAI 2 testi sonuçları. Değerler dikkat testi için ortalama \pm standart hata olarak, STAI 1 ve STAI 2 değerleri için ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

		Grup 1 (08:00-16:00)	Grup 2 (16:00-08:00)	Grup 3 (16:00-24:00)	P
Dikkat Testi	Nöbet Başı	28.6 \pm 2.4	27.2 \pm 1.9	26.8 \pm 1.2	0.275
	Nöbet sonu	24.6 \pm 2.2	32.3 \pm 2.2	25.8 \pm 1.2	0.035
STAI 1	Nöbet Başı	42(36-51)	36.0(33-45)	38(31-47)	0.204
	Nöbet sonu	38(30-48)	34.5(30-73)	37(27-42)	0.645
STAI 2	Genel	47(38-56)	42.5(38-54)	46(33-54)	0.055

*Dikkat düzeyi yüksek olduğunda dikkat testi daha kısa sürede tamamlanmaktadır.

*Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanteri (STAI): Puanlar 20 ile 80 arasında değişir. Büyük puan yüksek kaygıyı yansıtırken küçük puan da düşük kaygıyı yansıtır.



Şekil 4.15. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) sisteminde çalışan kadınlarda dikkat testi. Nöbet başında gruplar arasında anlamlı bir fark görülmezken nöbet sonunda 16:00-08:00 vardiyası sisteminde çalışan kadınlarda dikkat düzeyi diğer gruplara göre azalmıştır. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.

4.2.8. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Karolinska Uyku Ölçeği Bulguları

Çalışmada yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, Karolinska Uyku Ölçeği (dün gece ve son 4 haftalık uyku düzeni) değerlendirildi. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Karolinska Uyku Ölçeği'nde yer alan maddeler grup bazında karşılaştırıldığında uykuya dalma süresi, genellikle uyanma saati, 30 dakika içinde uykuya dalma, kendini dinlenmiş hissetme, uyanma saati, yetersiz uyku ve uyku bozukluğu sorularında gruplar arasında anlamlı fark bulunurken diğer maddelerde gruplar arasında anlamlı fark görölmedi.

Aşağıda Deneme 1'e ilişkin Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Karolinska Uyku Ölçeği (dün gece ve son 4 haftalık uyku düzeni) bulguları Tablo 4.14., Tablo 4.15., ve Tablo 4.16.'da sunulmuştur.

Tablo 4.14. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi parametreleri. Değerler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

PİTTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ	Grup 1 (08:00-16:00)	Grup 2 (16:00-08:00)	Grup 3 (16:00-24:00)	P
1.Genellikle saat kaçta yatağa girdiniz?	23.30 (22-01)	23.45 (21.30-4.30)	24(22-2.30)	0.149
2. Her gece uykuya dalmanız ne kadar sürdü (dakika olarak)?	10(0.0-120)	28(5-80)	30(1-75)	0.000
3.Sabahları genellikle saat kaçta uyanırsınız?	7.30(06-09)	7.45(5.30-12.30)	8(6-10.30)	0.000
4.Geceleri esasen kaç saat uyursunuz?	7.5(6-8.5)	7.5(4-10)	7.5(6-10)	0.589
5. Geçen ay boyunca hangi sıklıkla aşağıdaki uyku sorunlarını yaşadınız?				
a) 30 dakika içerisinde uykuya dalamadım	1(0-3)	2(0-3)	2(0-3)	0.012
b) Gecenin ortasında veya sabah erken uyandım	2(0-3)	3(0-3)	2(0-3)	0.271
c) Tuvaleti kullanmak için uyandım	2(0-3)	2(0-3)	1.5(0-2)	0.397
d) Rahat nefes alamadım	0(0-2)	0(0-3)	0(0-3)	0.287
e) Sesli bir şekilde horladım veya öksürdüm	0(0-2)	0(0-3)	0(0-2)	0.622
f) Çok üşüdüğümü hissettim	1(0-3)	1(0-2)	1(0-2)	0.703
g) Çok sıcakladığımı hissettim	1(0-3)	1(0-3)	1(0-2)	0.833
h) Kötü rüyalar gördüm	1(0-2)	1(0-3)	1(0-3)	0.290
i) Ağrım oldu	0(0-3)	2(0-3)	1(0-3)	0.107
6. Geçen ay boyunca uyumanıza yardımcı olması için hangi sıklıkla uyku ilacı kullandınız (reçeteli veya reçetesiz)?	0(0-0)	0(0-2)	0(0-0)	0.131
7. Geçen ay boyunca araba kullanırken yemek yerken ya da sosyal etkinlikte bulunurken ne sıklıkla uyanık kalma sorunu yaşadınız?	0.5(0-2)	1(0-3)	0(0-3)	0.145
8. Geçen ay boyunca işlerinizi şevkle yapmak sizin için ne kadar sorun oldu?	2(0-3)	2(0-3)	1(0-3)	0.232
9. Geçen ay için genel uyku kalitenizi nasıl skorlarsınız?	1(0-2)	1(0-3)	1(0-3)	0.568

* Uykuya dalma süresi ≤15 dakika ise 0 puan, 16-30 dakika ise 1 puan, 31-60 dakika ise 2 puan, >60 dakika ise 3 puan olarak değerlendirilir. Bunların toplamı; 0 ise 0 puan, 1-2 aralığında ise 1 puan, 3-4 aralığında ise 2 puan, 5-6 aralığında ise 3 puan olarak değerlendirilir. Sorulara verilen yanıtlar geçen ay boyunca hiç olmamışsa 0, haftada bir defadan daha az olmuşsa 1 puan, haftada 1 veya iki kez olmuşsa 2 puan, haftada 3 veya daha fazla olmuşsa 3 puan olarak değerlendirilir. Uyku kalitesinin değerlendirilmesi ise; çok iyi 0 puan, nispeten iyi 1 puan, nispeten kötü 2 puan, çok kötü 3 puan şeklinde değerlendirilmektedir.

Tablo 4.15. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda Karolinska Uyku Günlüğü (dün gece için). Değerler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

KAROLİNSKA UYKU GÜNLÜĞÜ (DÜN GECE İÇİN)	Grup 1 (08:00-16:00)	Grup 2 (16:00-08:00)	Grup 3 (16:00-24:00)	P
Uykuya dalmanız zor muydu?	2(1-5)	2.5(1-5)	3(1-5)	0.343
Uykunuzda huzursuz muydunuz?	2(1-5)	2.5(1-5)	3(1-5)	0.276
Çok erken uyanıp tekrar uykuya dalamadınız mı?	2(1-5)	2.5(1-5)	3(1-5)	0.115
Gece kaç defa uyandınız?	1.5(0-5)	2(0-5)	2(0-5)	0.547
Uykunuz nasıldı?	3(1-5)	3(0-5)	3(1-5)	0.236
Kendinizi ne kadar dinlenmiş hissediyorsunuz?	3(1-5)	4(1-5)	3(2-5)	<u>0.025</u>
Saat kaçta yatağa girdiniz?	23.30 (22-01)	23.45(21.30-4.30)	24(22-2.30)	0.715
Saat kaçta uyandınız?	7(4.30-8.30)	8.30(3.30-13)	9(5-11)	<u>0.001</u>
Toplam uyuma süresi (saat)	7(4.5-9)	8(4.5-13.5)	8.5(5.5-11)	<u>0.046</u>

*Puanlama 1-5 rakamları ile yapılmaktadır. Skalada 1 puan uyku düzeninin ve uyanma durumunun iyi olduğunu gösterirken, 5 puan kötü olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.16. Yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda Karolinska Uyku Ölçeği (son 4 haftalık uyku düzeni). Değerler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

KAROLİNSKA UYKU ÖLÇEĞİ (SON 4 HAFTALIK UYKU DÜZENİ)	Grup 1 (08:00-16:00)	Grup 2 (16:00-08:00)	Grup 3 (16:00-24:00)	P
Hangi sıklıkla uykunuz yetersiz oldu ve uyku bozukluğu yaşadınız?	3(2-5)	2(1-4)	3(1-5)	0.041
Hangi sıklıkla uykuya dalmakta sorunlarınız oldu?	4(1-5)	4(1-5)	3(1-5)	0.114
Hangi sıklıkla çok erken uyandınız ve tekrar uykuya dalamadınız?	4(1-5)	3(1-5)	3(1-5)	0.178
Hangi sıklıkla defalarca uyandınız ve tekrar uykuya dalamadınız?	4(1-5)	3(1-5)	3(2-5)	0.081
Hangi sıklıkla uyanmakta zorlandınız?	4(1-5)	3(1-4)	3(1-5)	0.141
Hangi sıklıkla uyandığınızda kendinizi tükenmiş hissettiniz?	3(1-5)	2(1-5)	2(1-4)	0.242
Genel uyku kalitenizi nasıl skorlarsınız?	3(1-5)	3(1-5)	3(1-5)	0.741

*Puanlama 1-5 rakamları ile yapılmaktadır. Skalada 1 puan uyku düzeninin ve uyanma durumunun kötü olduğunu gösterirken uyku kalitesinin iyi olduğunu göstermektedir. Beş puan uyku düzeninin ve uyanma durumunun iyi olduğunu gösterirken uyku kalitesinin kötü olduğunu göstermektedir.

4.2.9. Regresyon Analizleri

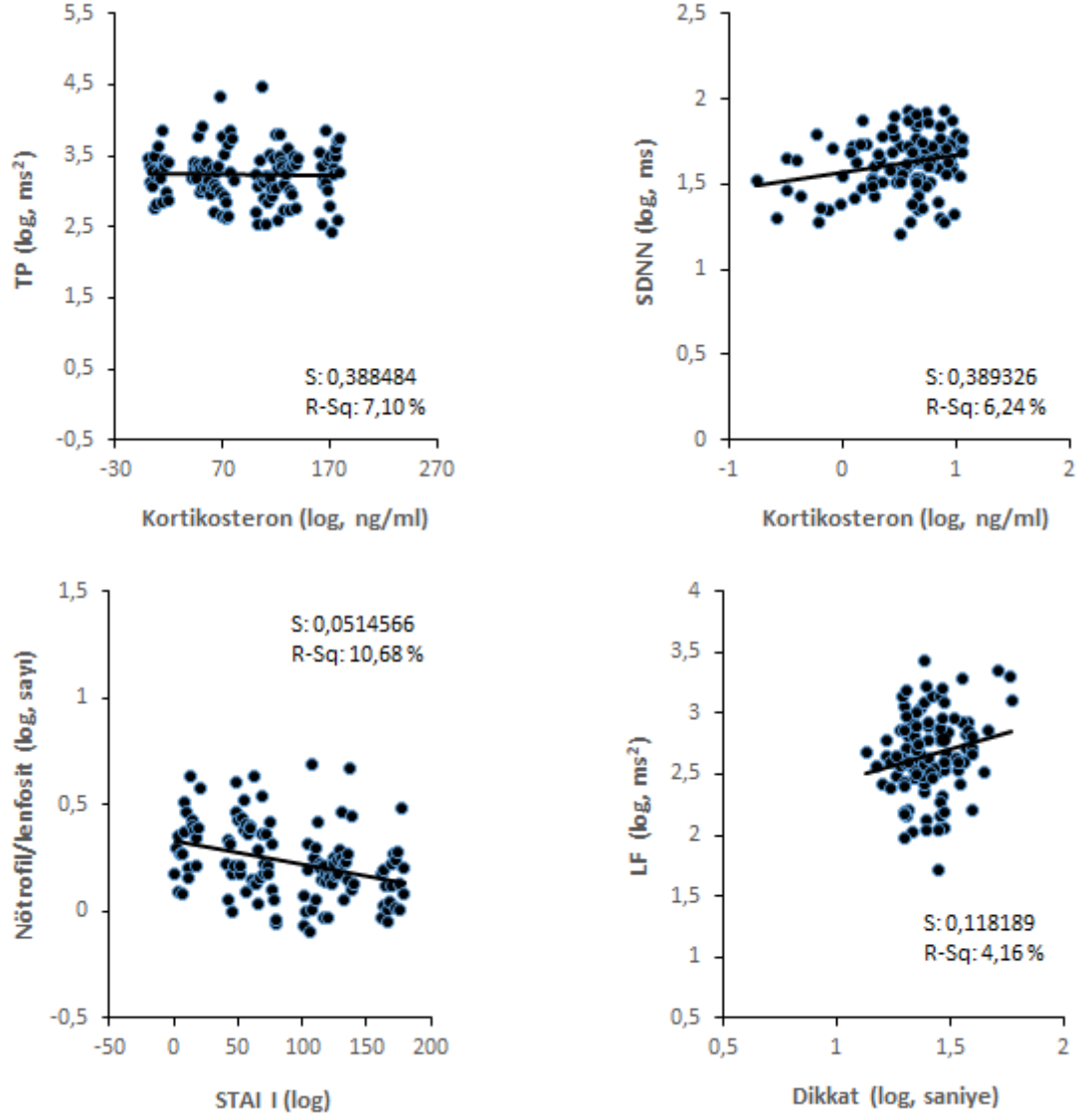
Çalışmada yarım ya da tam gece vardiyasında (08:00-16:00 h; 16:00-08:00 h;16:00-24:00 h) çalışan kadınlarda kortikosteron, kortizol, alfa amilaz, dikkat testi, STAI 1 ve STAI 2'nin çalışmada bakılmış olunan diğer birçok parametrelerle olan regresyon analizleri sonuçları verilmiştir.

Aşağıda deneme 1'e ilişkin regresyon analizleri Tablo 4.17., Tablo 4.18., Şekil 4.16., Şekil 4.17., Şekil 4.18., Şekil 4.19. ve Şekil 4.20.'de sunulmuştur.

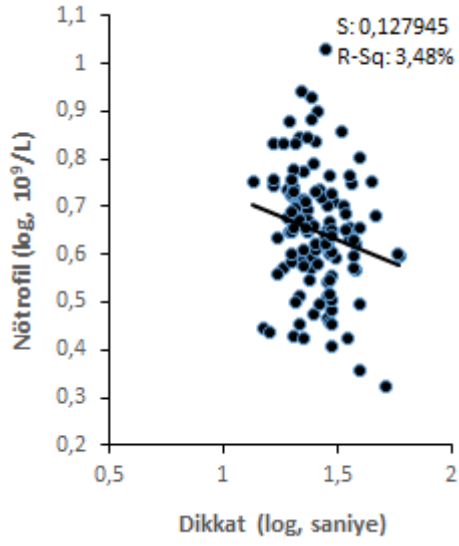
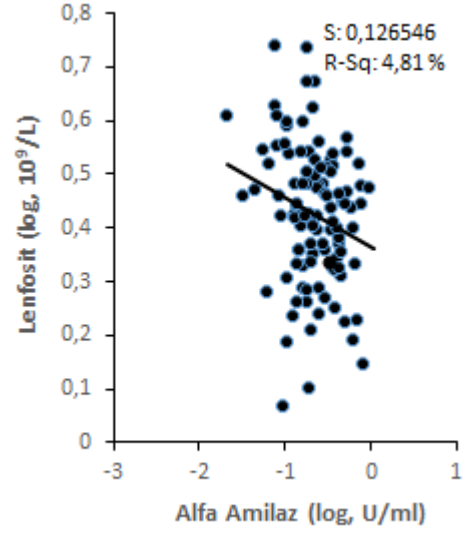
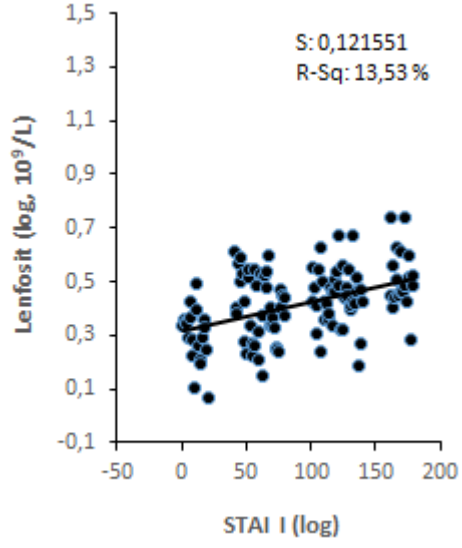
Tablo 4.17. Ölçümü yapılan stres parametrelerinin, bazı hematolojik parametreler ve bazı kalp hızı değişkenliği parametreleri ile ilişkili regresyon analizleri sonuçları.

REGRESYON ANALİZLERİ	Kortikosteron	Kortizol	Alfa Amilaz	STAI-1	Dikkat Testi
Lökosit #	0.127	0.157	-0.153	-0.129	-0.172
	0.183	0.091	0.112	0.163	0.063
Lenfosit #	0.127	-0.052	-0.219	-0.368	-0.102
	0.186	0.579	0.023	0.000	0.274
Nötrofil #	0.078	0.181	-0.060	0.080	-0.198
	0.417	0.051	0.533	0.388	0.032
Nötrofil/lenfosit oranı	-0.061	0.178	0.118	0.327	-0.064
	0.528	0.056	0.226	0.000	0.494
TP, ms²	0.266	0.116	-0.028	0.071	0.126
	0.005	0.217	0.778	0.446	0.178
LF, ms²	0.166	0.068	0.045	0.149	0.204
	0.090	0.478	0.652	0.118	0.030
HF, ms²	0.124	-0.012	0.129	0.132	0.142
	0.206	0.904	0.191	0.165	0.134
LFnorm, n.u.	-0.061	0.055	-0.062	-0.058	0.024
	0.542	0.573	0.539	0.549	0.802
HFnorm, n.u.	0.017	-0.059	0.130	-0.011	0.008
	0.863	0.535	0.186	0.908	0.933
LF/HF	-0.024	0.036	-0.120	-0.005	-0.046
	0.801	0.700	0.220	0.959	0.622
HR, bpm	-0.139	-0.077	-0.126	0.061	-0.013
	0.149	0.414	0.197	0.513	0.893
SDNN, ms	0.250	0.063	0.067	0.133	0.167
	0.009	0.504	0.498	0.160	0.076
RMSSD, ms	0.134	0.007	0.117	0.119	0.180
	0.170	0.943	0.235	0.207	0.056
pNN50, %	0.111	0.052	-0.026	-0.013	0.069
	0.270	0.600	0.800	0.897	0.481

*Hücre içi: Pearson korelasyon
P değeri



Şekil 4.16. Ölçümü yapılan stres parametrelerinin, bazı hematolojik parametreler ve bazı kalp hızı değişkenliği parametreleri ile ilişkili regresyon analizleri grafikleri.

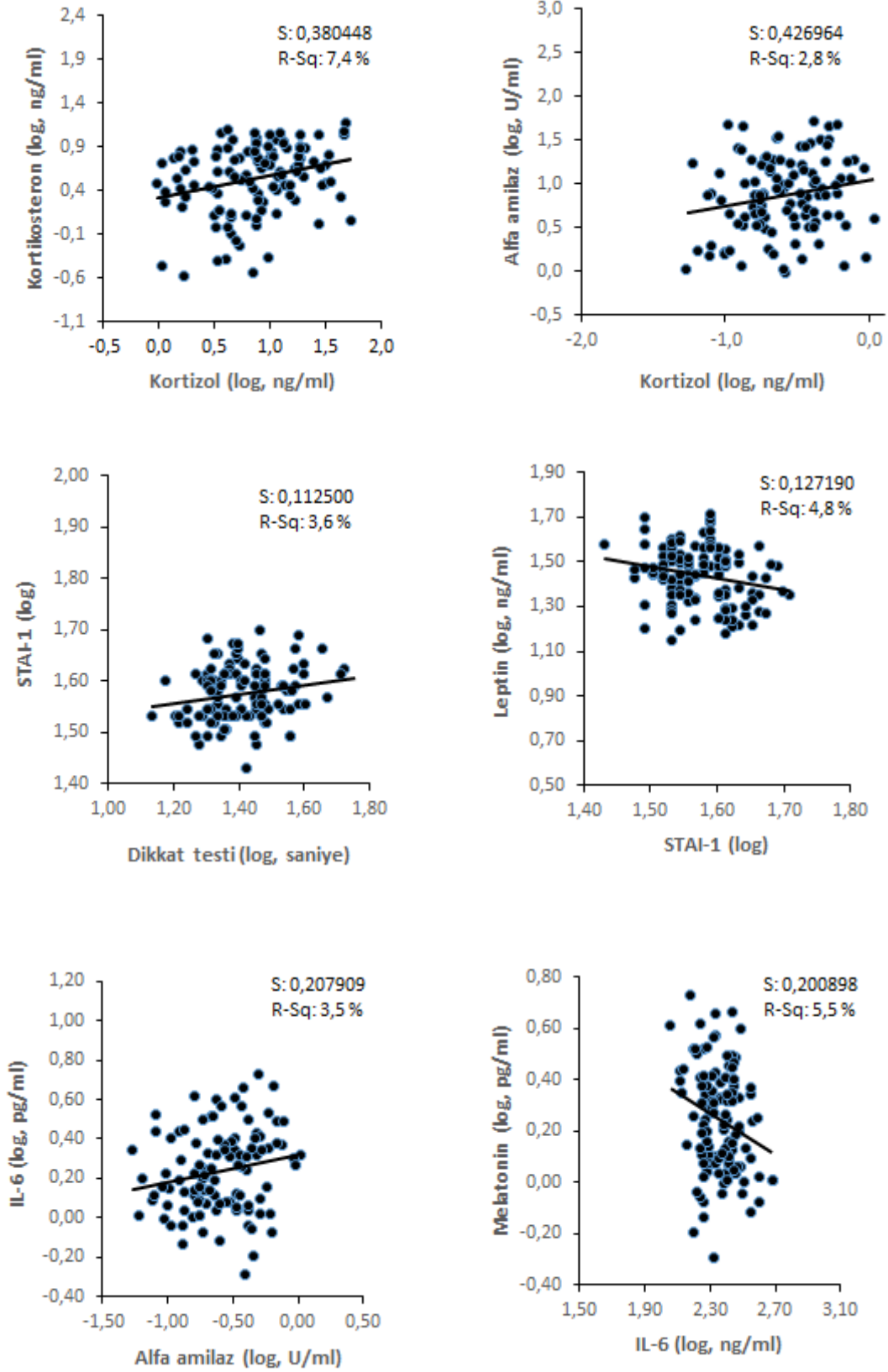


Şekil 4.17. Ölçümü yapılan stres parametrelerinin, bazı hematolojik parametreler ve bazı kalp hızı değişkenliği parametreleri ile ilişkili regresyon analizleri grafikleri.

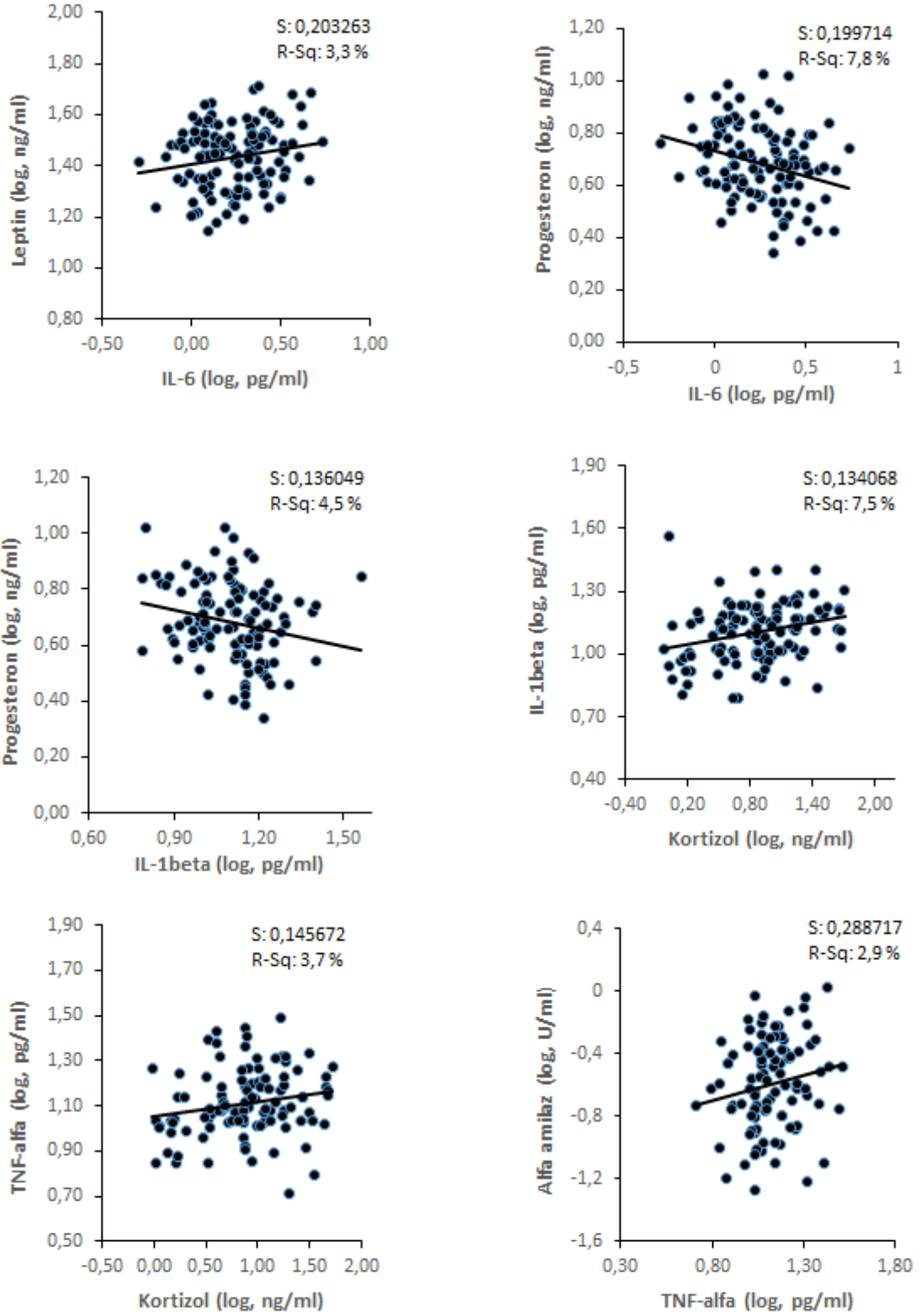
Tablo 4.18. Ölçümü yapılan stres parametrelerin birbirleriyle ve hormonlar, sitokinler ile ilişkili regresyon analizleri sonuçları

REGRESYON ANALİZLERİ	Kortizol	Kortikosteron	Alfa Amilaz	STAI-1	Dikkat Testi	Melatonin	Leptin	Östrojen	Progesteron	IL-6	IL-1beta
Kortikosteon	0.272 <u>0.003</u>										
Alfa Amilaz	0.192 <u>0.046</u>	-0.045 0.645									
STAI-1	0.173 0.064	-0.064 0.502	0.026 0.791								
Dikkat Testi	0.033 0.721	0.090 0.336	-0.021 0.827	0.190 <u>0.041</u>							
Melatonin	-0.001 0.996	0.044 0.646	0.062 0.533	0.008 0.936	-0.086 0.361						
Leptin	-0.164 0.081	-0.049 0.606	0.037 0.707	-0.220 <u>0.019</u>	0.041 0.661	-0.076 0.417					
Östrojen	-0.061 0.522	-0.014 0.885	0.012 0.907	-0.037 0.699	-0.100 0.292	-0.062 0.512	0.052 0.584				
Progesteron	-0.113 0.237	0.043 0.659	-0.071 0.477	-0.056 0.562	0.094 0.323	-0.008 0.936	0.169 0.074	-0.042 0.665			
IL-6	-0.059 0.534	-0.121 0.210	0.188 <u>0.056</u>	-0.056 0.561	0.167 0.078	-0.235 <u>0.012</u>	0.181 <u>0.053</u>	-0.088 0.354	-0.279 <u>0.003</u>		
IL-1beta	0.275 <u>0.004</u>	0.028 0.770	0.133 0.181	0.088 0.358	-0.071 0.457	-0.161 0.089	0.053 0.579	-0.013 0.888	-0.213 <u>0.025</u>	0.052 0.590	
TNF-alfa	0.188 <u>0.046</u>	-0.022 0.820	0.211 <u>0.032</u>	0.284 <u>0.002</u>	0.023 0.805	0.002 0.982	-0.114 0.231	-0.160 0.095	-0.147 0.126	0.183 <u>0.052</u>	0.180 <u>0.057</u>

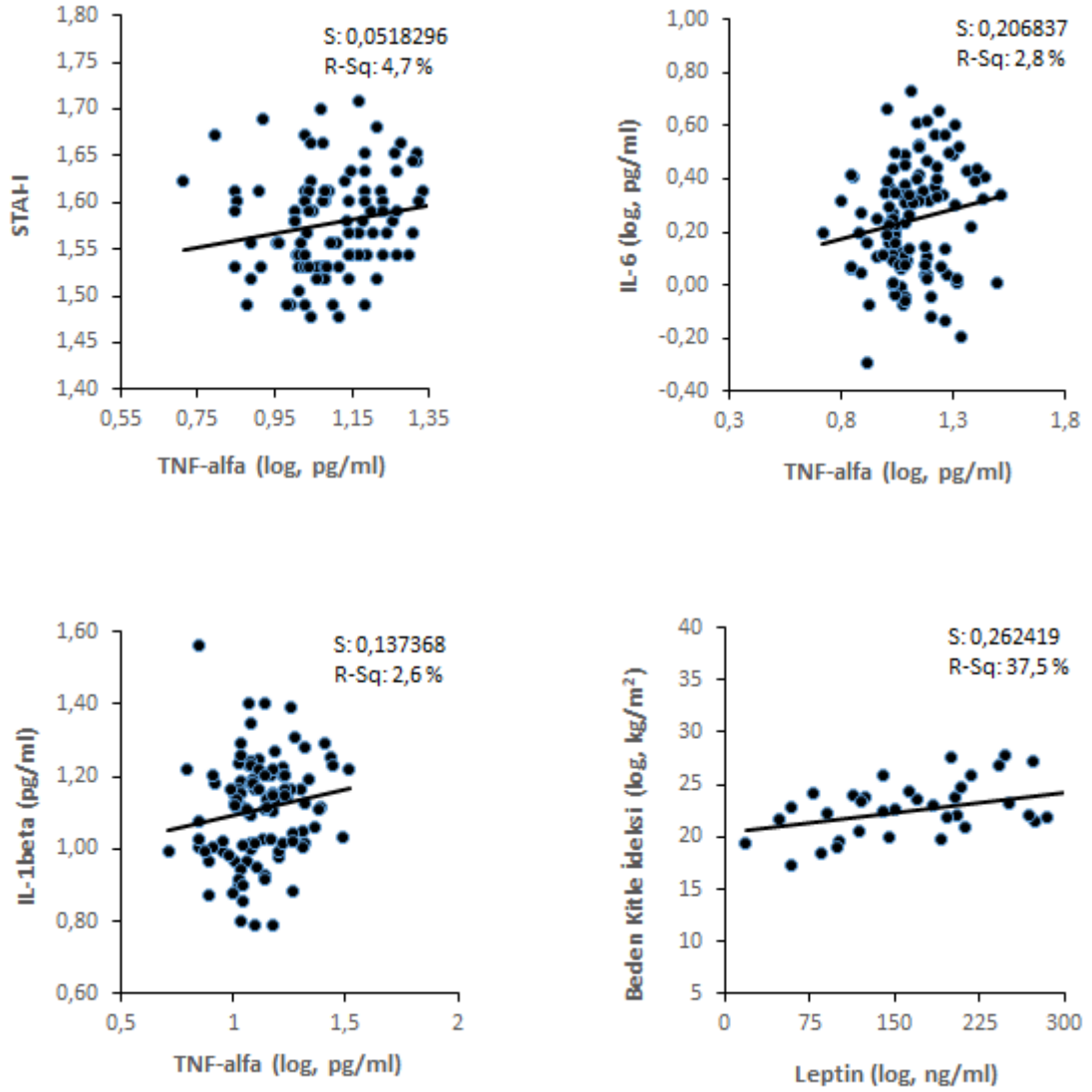
*Hücre içi: Pearson korelasyon
P değeri



Şekil 4.18. Ölçümü yapılan stres parametrelerinin birbirleriyle ve hormonlar, sitokinler ile ilişkili regresyon analizlerinde, aralarında anlamlı ilişki görülen parametrelerin grafikleri



Şekil 4.19. Ölçümü yapılan stres parametrelerin birbirleriyle ve hormonlar, sitokinler ile ilişkili regresyon analizlerinde, aralarında anlamlı ilişki görülen parametrelerin grafikleri



Şekil 4.20. Ölçümü yapılan stres parametrelerinin birbirleriyle ve hormonlar, sitokinler ile ilişkili regresyon analizlerinde, aralarında anlamlı ilişki görülen parametrelerin grafikleri

4.3. Deneme II'e İlişkin Bulgular

Aşağıda deneme II'ye ilişkin demografik özellikler, yaşamsal bulgular, hematolojik parametreler, otonom sinir sistemi dengesi (KHD, alfa-amilaz), hipotalamo-pitüiter-adrenal eksen aktivitesi, yangısal sitokin yanıtları ve metabolik ve üreme hormon düzeylerine ilişkin bulgular, dikkat testi bulguları, stres ve uyku parametreleri ile regresyon analiz değerleri sunulmuştur.

Katılımcıların demografik özellikleri:

Grup 1: Yaş 30 ± 1 min-max (26-35); kilo 64 ± 3 min-max (49-77); boy 163 ± 2 min-max (153-172)

Grup 2: Yaş 30 ± 2 min-max (23-39); kilo 60 ± 2 min-max (46-76); boy 161 ± 2 min-max (152-167)

Grup 3: Yaş 30 ± 2 min-max (22-38); kilo 60 ± 2 min-max (46-68); boy 162 ± 2 min-max (156-168)

4.3.1. Yaşamsal Bulgular

Çalışmada değişken vardiya (grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; grup 2'deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; grup 3'teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir) sisteminde çalışan kadınlarda yaşamsal bulgular (solunum (sayı/dakika), nabız (atım/dakika), sistolik kan basıncı (mmHg), diyastolik kan basıncı (mmHg), glikoz (mg/dL), vücut ısısı (°C)) değerlendirildi. Gruplar bu parametreler açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark görülmedi.

Aşağıda deneme 2'ye ilişkin yaşamsal bulgular Tablo 4.19.' da sunulmuştur.

Tablo 4.19. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda yaşamsal bulgular. Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; Grup 3'teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

YAŞAMSAL BULGULAR	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (16-08 sonrası gün 08-16)	Grup 3 (08-16 sonrası gün 16-08)	P
Solunum (sayı/dakika)	22 \pm 1	23. \pm 1	22 \pm 1	0.656
Nabız (atım/dakika)	83 \pm 4	77 \pm 3	77 \pm 4	0.305
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	102 \pm 2	102 \pm 3	103 \pm 4	0.956
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	73 \pm 2	69 \pm 3	71 \pm 3	0.606
Glikoz (mg/dl)	104 \pm 4	106 \pm 4	101 \pm 4	0.687
Vucut Isısı (°C)	36.4 \pm 0.1	36.5 \pm 0.1	36.3 \pm 0.1	0.124

4.3.2. Hematolojik Bulgular

Kan numunesi katılımcılardan hematolojik parametreleri değerlendirmek için en son çalışılan mesainin başında alındı. Çalışmada değişken vardiya (grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; grup 2'deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; grup 3'teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir) sisteminde çalışan kadınlarda (tablo 4.12.: akyuvar sayısı ($10^9/L$), alyuvar sayısı ($10^{12}/L$), hemoglobin (g/dL), hematokrit (%), MCH (ortalama alyuvar hemoglobini, pg), MCHC (ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonu, g/dL), RDW (alyuvar dağılım bandı, %), PCT (Platekrit, %), MPV (Ortalama trombosit hacmi, fL), PDW (trombosit dağılım bandı, %), NRBC (çekirdekli alyuvar) sayısı, NRBC (çekirdekli alyuvar, %), MCV (ortalama eritrosit hacmi, fL); tablo 4.3.: lenfosit sayısı ($10^9/L$), lenfosit (%), monosit sayısı ($10^9/L$), monosit (%), nötrofil sayısı ($10^9/L$), nötrofil (%), bazofil sayısı ($10^9/L$), bazofil (%), eozinofil sayısı ($10^9/L$), eozinofil (%), trombosit sayısı ($10^9/L$) ve sedimentasyon (mm/saat)) değerlendirildi. Gruplar bu parametreler açısından karşılaştırıldığında akyuvar, lenfosit ve monosit sayıları ile bazofil yüzdesi oranında gruplar arasında anlamlı bir fark görülürken diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Aşağıda deneme 2'ye ilişkin hematolojik bulgular Tablo 4.20., Tablo 4.21. ve Şekil 4.21. ve Şekil 4.22' de sunulmuştur.

Tablo 4.20. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda hemogram bulguları. Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; Grup 3'teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir. Değerler ortalama ± standart hata olarak sunulmuştur.

HEMOGRAM BULGULARI	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (16-08 sonrası gün 08-16)	Grup 3 (08-16 sonrası gün 16-08)	P
Akyuvar sayısı (10 ⁹ /L)	6.3±0.6	7.2±0.5	8.6±0.6	<u>0.023</u>
Alyuvar sayısı (10 ¹² /L)	4.6±0.1	4.7±0.2	4.5±0.1	0.545
Hemoglobin (g/dL)	13.0±0.5	12.8±0.3	12.4±0.3	0.548
Hematokrit (%)	39.1±1.2	39.9±0.8	37.9±0.7	0.321
MCH (pg)	28.2±0.6	27.7±0.8	27.9±0.6	0.899
MCHC (g/dL)	33.1±0.6	32.1±0.4	32.7±0.4	0.299
RDW (%)	13.3±0.3	13.3±0.5	13.1±0.3	0.889
PCT (%)	0.3±0.0	0.3±0.0	0.3±0.0	0.784
MPV (fL)	11.0±0.3	10.4±0.2	10.8±0.1	0.119
PDW%	13.2±0.7	11.9±0.3	12.9±0.3	0.177
NRBC sayısı	0.001±0.001	0.002±0.001	0.001±0.001	0.769
NRBC %	0.02±0.02	0.03±0.02	0.01±0.01	0.733
MCV (fL)	85.0±1.1	86.2±1.8	85.1±1.3	0.806

MCH: Mean corpuscular hemoglobin, ortalama alyuvar hemoglobini (OAHb)

MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration, ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonu (OAHbK)

RDW: Red cell distribution width, alyuvar dağılım bandı

PCT: Platecrit, Platekrit

MPV: Mean platelet volume, Ortalama trombosit hacmi

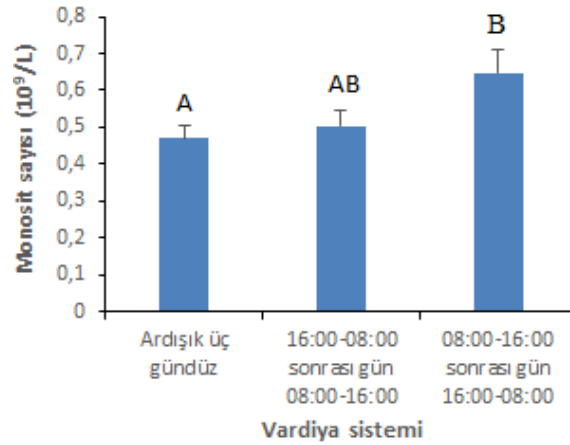
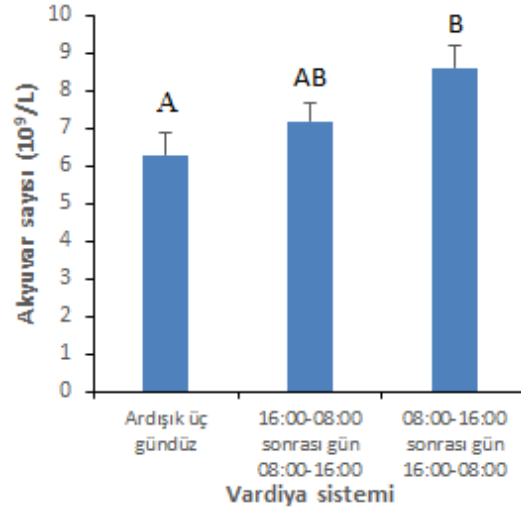
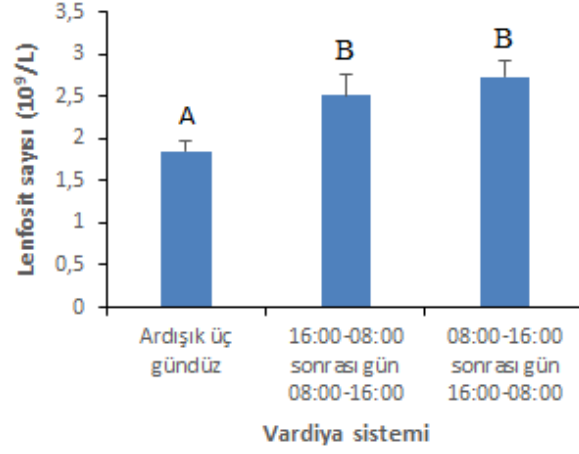
PDW: Platelet distribution width, trombosit dağılım bandı

NRBC: Nucleated red blood cell, çekirdekli alyuvar

MCV: Mean Corpuscular Volume, ortalama eritrosit hacmi

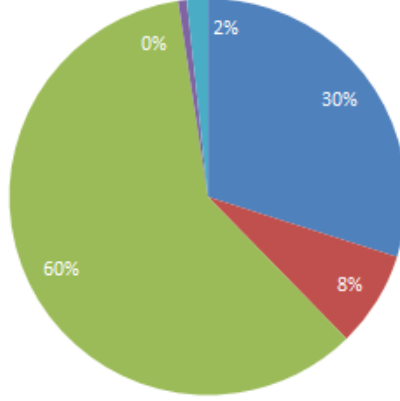
Tablo 4.21. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda lökosit formülü ve sedimentasyon. Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; Grup 3'teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

LÖKOSİT FORMÜLÜ VE SEDİMENTASYON	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (16-08 sonrası gün 08-16)	Grup 3 (08-16 sonrası gün 16-08)	P
Lenfosit sayısı # ($10^9/L$)	1.850 \pm 0.132	2.508 \pm 0.262	2.737 \pm 0.181	<u>0.011</u>
Lenfosit yüzdesi %	29.9 \pm 1.5	34.4 \pm 1.5	32.5 \pm 2.1	0.185
Monosit sayısı # ($10^9/L$)	0.470 \pm 0.035	0.503 \pm 0.043	0.648 \pm 0.064	<u>0.037</u>
Monosit yüzdesi %	7.8 \pm 0.7	7.0 \pm 0.4	7.5 \pm 0.6	0.622
Nötrofil sayısı # ($10^9/L$)	3.845 \pm 0.437	4.048 \pm 0.290	5.030 \pm 0.490	0.116
Nötrofil yüzdesi %	59.9 \pm 2.0	56.4 \pm 1.6	57.6 \pm 2.3	0.458
Bazofil sayısı ($10^9/L$)	0.044 \pm 0.004	0.0390 \pm 0.006	0.0450 \pm 0.005	0.641
Bazofil yüzdesi %	0.7 \pm 0.1	0.5 \pm 0.1	0.5 \pm 0.0	<u>0.022</u>
Eozinofil sayısı # ($10^9/L$)	0.103 \pm 0.027	0.112 \pm 0.017	0.166 \pm 0.029	0.175
Eozinofil yüzdesi %	1.7 \pm 0.4	1.6 \pm 0.3	2.0 \pm 0.4	0.739
Nötrofil/lenfosit oranı	2.1 \pm 0.5	1.7 \pm 0.4	1.9 \pm 0.7	0.283
Trombosit sayısı ($10^9/L$)	274.7 \pm 17.9	301.1 \pm 15.7	272.6 \pm 23.6	0.519
Sedimentasyon (mm/saat)	7.5 \pm 1.7	5.1 \pm 1.3	7.1 \pm 1.2	0.463

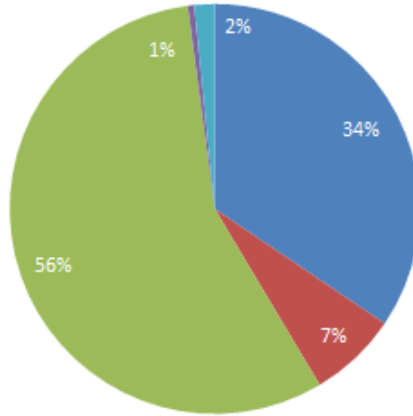


Şekil 4.21. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda lenfosit, akyuvar ve monosit sayıları. Lenfosit sayısı gece vardiya sistemi çalışan kadınlarda gündüz vardiya sistemi çalışan kadınlara göre daha yüksek bulunurken akyuvar ve monosit sayılarında 08:00-16:00 sonrası gün 16:00-08:00 vardiya sistemi çalışan kadınlarda gündüz vardiya sistemi çalışanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.

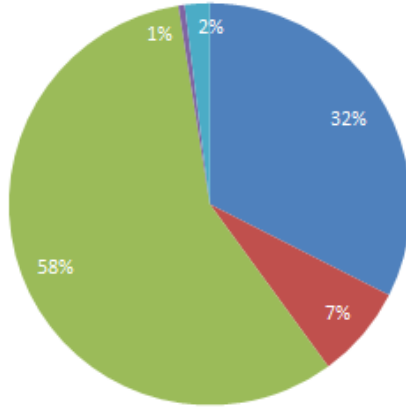
■ Lenfosit ■ Monosit ■ Nötrofil ■ Bazofil ■ Eozinofil



Ardışık üç gündüz



16:00-08:00 sonrası gün 08:00-16:00



08:00-16:00 sonrası gün 16:00-08:00

Şekil 4.22. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda yüzdelerik lenfosit, monosit, nötrofil, bazofil ve eozinofil oranları. Gruplar arasında yüzdelerik lenfosit, monosit, nötrofil ve eozinofil oranları açısından anlamlı bir fark bulunmazken bazofil yüzde oranı nöbet vardiya sistemi çalışanlarda gündüz vardiya sistemi çalışanlara oranla daha düşük bulundu. $p < 0.05$

4.3.3. KHD Bulguları

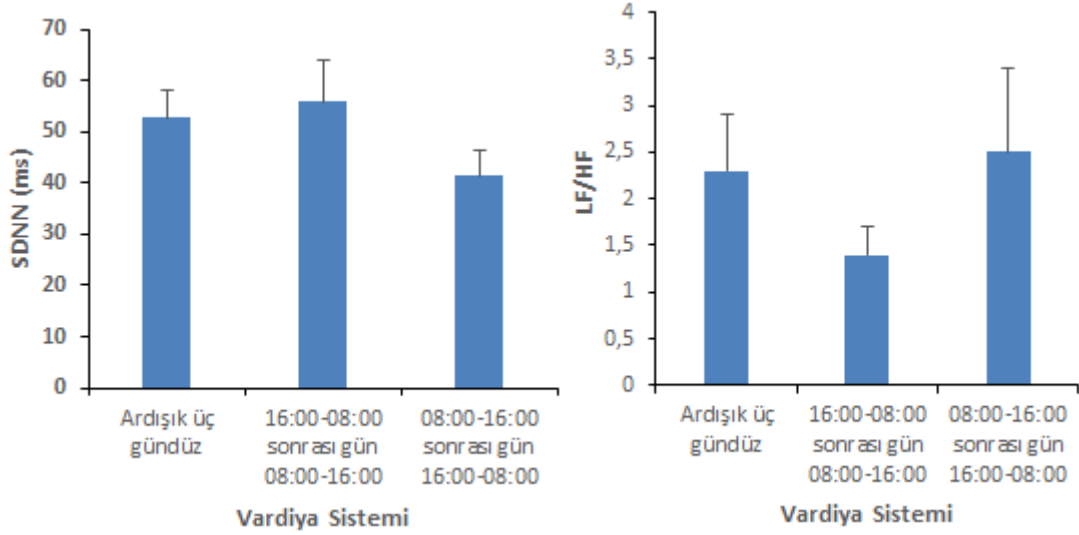
Çalışmada değişken vardiya (grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; grup 2'deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; grup 3'teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir) sisteminde çalışan kadınlarda HRV parametreleri (Frekans bağımlı parametreler: TP (ms^2), VLF (ms^2), VLF (%), LF (ms^2), LF (%), HF (ms^2), HF (%), LFnorm n.u., HFnorm. n.u., LF/HF, HR (atım/dak); Zaman bağımlı parametreler: SDNN (ms), RMSSD (ms) ve pNN50.%) değerlendirildi. Gruplar bu parametreler açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark görülmedi.

Aşağıda deneme 2'ye ilişkin KHD bulguları Tablo 4.22. ve Şekil 4.23.'de sunulmuştur.

Tablo 4.22. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda KHD bulguları. Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; Grup 3'teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (16-08 sonrası gün 08-16)	Grup 3 (08-16 sonrası gün 16-08)	P
Frekans Bağımlı				
Parametreler				
TP. ms ²	2745 \pm 750	4171 \pm 1711	1870 \pm 458	0.349
VLF. ms ²	925 \pm 203	1008 \pm 185	777 \pm 164	0.674
%VLF	37.6 \pm 4.3	37.5 \pm 5.4	45.3 \pm 4.3	0.406
LF. ms ²	993 \pm 337	1752 \pm 946	673 \pm 254	0.435
%LF	36.2 \pm 4.3	33.4 \pm 3.9	30.0 \pm 3.7	0.547
HF. ms ²	827 \pm 417	1412 \pm 645	419 \pm 100	0.304
%HF	26.2 \pm 5.7	29.1 \pm 4.5	24.7 \pm 5.7	0.839
LFnorm n.u.	59.6 \pm 6.5	54.1 \pm 4.7	57.9 \pm 3.6	0.821
HFnorm. n.u.	40.5 \pm 6.5	45.9 \pm 4.7	42.1 \pm 7.4	0.821
LF/HF	2.3 \pm 0.6	1.4 \pm 0.3	2.5 \pm 0.9	0.473
HR. bpm	74.9 \pm 2.8	74.7 \pm 3.0	75.3 \pm 2.3	0.986
Zaman Bağımlı				
Parametreler				
SDNN. ms	52.8 \pm 5.4	55.9 \pm 8.0	41.4 \pm 5.1	0.247
RMSSD. ms	42.1 \pm 7.7	47.9 \pm 9.0	30.1 \pm 4.4	0.229
pNN50. %	15.7 \pm 5.9	25.4 \pm 7.6	12.6 \pm 4.1	0.313

*Toplam güç; TP, çok düşük frekans; VLF (< 0.003-0.04)), düşük frekanslı güç; LF (0.04-0.15 Hz), yüksek frekanslı güç; HF (0.15-0.4 Hz), dakikada atım sayısı; HR (atım/dakika, 60-100), NN aralığı; ardışık normal (N, sinüs ritmi) R dalgaları arasındaki zaman aralığı RR (QRS mesafeleri), SDNN: NN aralıklarının standart sapması, RMSSD: ardışık farklılıkların ortalama karekökü, pNN50: ardışık RR aralıkları arasındaki farkın en az 50 ms olma yüzdesi.



Şekil 4.23. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda kalp hızı değişkenliğine ilişkin SDNN (ms) ve LF/HF değerleri. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

4.3.4. Tükürük Kortikosteron, Kortizol ve Alfa Amilaz Analizleri Bulguları

Çalışmada değişken vardiya (grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; grup 2'deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; grup 3'teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir) sisteminde çalışan kadınlarda kortikosteron (ng/ml), kortizol (ng/ml) ve alfa amilaz (U/ml) hormonları değerlendirildi. Gruplar bu parametreler açısından karşılaştırıldığında kortikosteron hormonu konsantrasyonu gruplar arasında, alfa amilaz ise interaksiyonda anlamlı düzeyde farklı bulunurken kortizol hormonu konsantrasyonu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Aşağıda deneme 2'ye ilişkin kortikosteron analiz sonuçları Tablo 4.23'de kortizol analiz sonuçları Tablo 4.24.'de ve alfa amilaz analiz sonuçları Tablo 4.25' de sunulmuştur. Tüm hormonlara ait genel verilerde Şekil 4.24.'de sunulmuştur.

Tablo 4.23. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda kortikosteron testi sonuçları. Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; Grup 3'teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

HORMONLAR	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (16-08 sonrası gün 08-16)	Grup 3 (08-16 sonrası gün 16-08)	G	N	G*N
Ortalama Kortikosteron (ng/ml)	2.4 \pm 0.5	5.1 \pm 1.1	5.7 \pm 1.2	<u>0.012</u>	0.143	0.702
1.Nöbet başı	1.8 \pm 0.6	5.0 \pm 2.3	4.6 \pm 2.1			
1.Nöbet sonu	3.4 \pm 1.7	8.6 \pm 2.4	4.8 \pm 2.2			
2.Nöbet başı	1.0 \pm 0.2	3.0 \pm 1.6	7.0 \pm 3.0			
2.Nöbet sonu	2.9 \pm 1.5	3.9 \pm 2.0	6.6 \pm 2.3			
3.Nöbet başı	2.1 \pm 0.7					
3.Nöbet sonu	3.1 \pm 1.2					

*G: Grup, N: Nöbet Başı - Nöbet Sonu, G*N: İnteraksiyon

Tablo 4.24. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda kortizol testi sonuçları. Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; Grup 3'teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

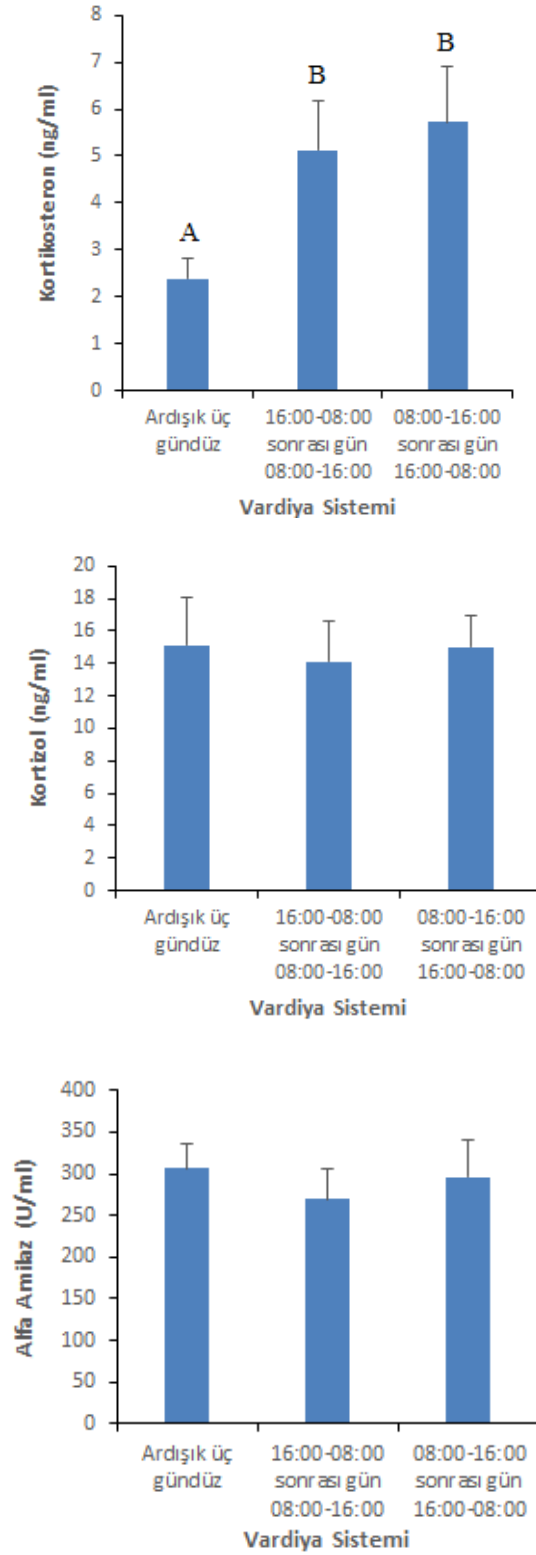
HORMON	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (16-08 sonrası gün 08-16)	Grup 3 (08-16 sonrası gün 16-08)	G	N	G*N
Ortalama Kortizol (ng/ml)	15.1 \pm 3.0	14.1 \pm 2.5	15.0 \pm 2.0	0.632	0.714	0.941
1.Nöbet başı	16.3 \pm 5.6	20.0 \pm 6.9	11.2 \pm 3.2			
1.Nöbet sonu	11.4 \pm 4.9	15.3 \pm 6.4	10.5 \pm 2.6			
2.Nöbet başı	11.8 \pm 2.3	9.6 \pm 3.4	20.8 \pm 5.3			
2.Nöbet sonu	25.5 \pm 14	11.6 \pm 2.1	17.6 \pm 4.2			
3.Nöbet başı	13.2 \pm 4.6					
3.Nöbet sonu	12.3 \pm 5.2					

*Grup, N: Nöbet Başı - Nöbet Sonu, G*N: İnteraksiyon

Tablo 4.25. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda alfa amilaz testi sonuçları. Grup 1’deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2’deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; Grup 3’teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir. Değerler ortalama ± standart hata olarak sunulmuştur.

HORMON	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (16-08 sonrası gün 08-16)	Grup 3 (08-16 sonrası gün 16-08)	G	N	G*N
Ortalama Alfa Amilaz (U/ml)	306±29	269±38	296±45	0.56	0.75	<u>0.01</u>
1.Nöbet başı	316±63	262±48	217±62			
1.Nöbet sonu	338±65	194±54	322±92			
2.Nöbet başı	243±58	262±88	303±72			
2.Nöbet sonu	326±48	358±103	345±130			
3.Nöbet başı	230±56					
3.Nöbet sonu	375±121					

*G: Grup, N: Nöbet Başı - Nöbet Sonu, G*N: İnteraksiyon



Şekil 4.24. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda kortikosteron, kortizol ve alfa amilaz konsantrasyon değerleri. Kortizol ve alfa amilaz konsantrasyonları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken gece vardiya sisteminde çalışan kadınlarda kortikosteron konsantrasyonu gündüz vardiyasında çalışan kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.

4.3.5. Plazma Melatonin, Leptin, Östrojen ve Progesteron Analizleri

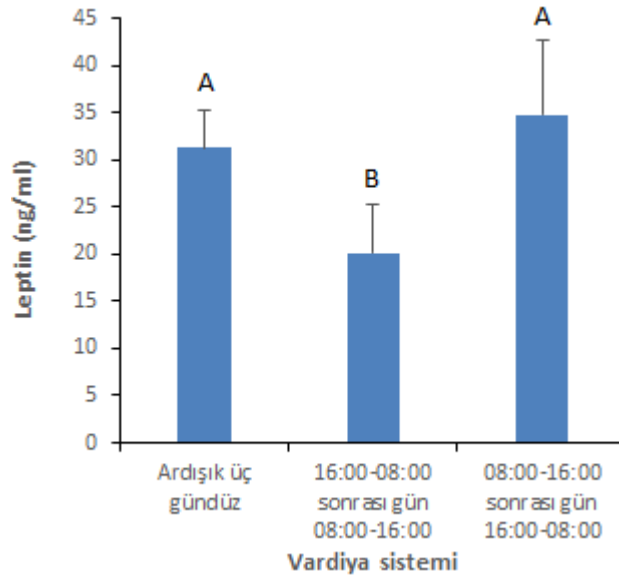
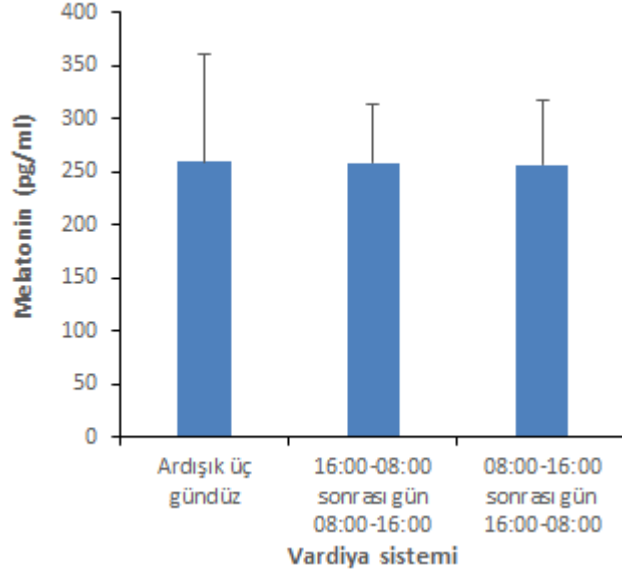
Bulguları

Çalışmada değişken vardiya (grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; grup 2'deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; grup 3'teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir) sisteminde çalışan kadınlarda melatonin (pg/ml), leptin (ng/ml), progesteron (ng/ml) ve östrojen (pg/ml) hormonları değerlendirildi. Gruplar bu parametreler açısından karşılaştırıldığında leptin hormonu konsantrasyonu gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı bulunurken melatonin, östrojen ve progesteron hormonları konsantrasyonları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi.

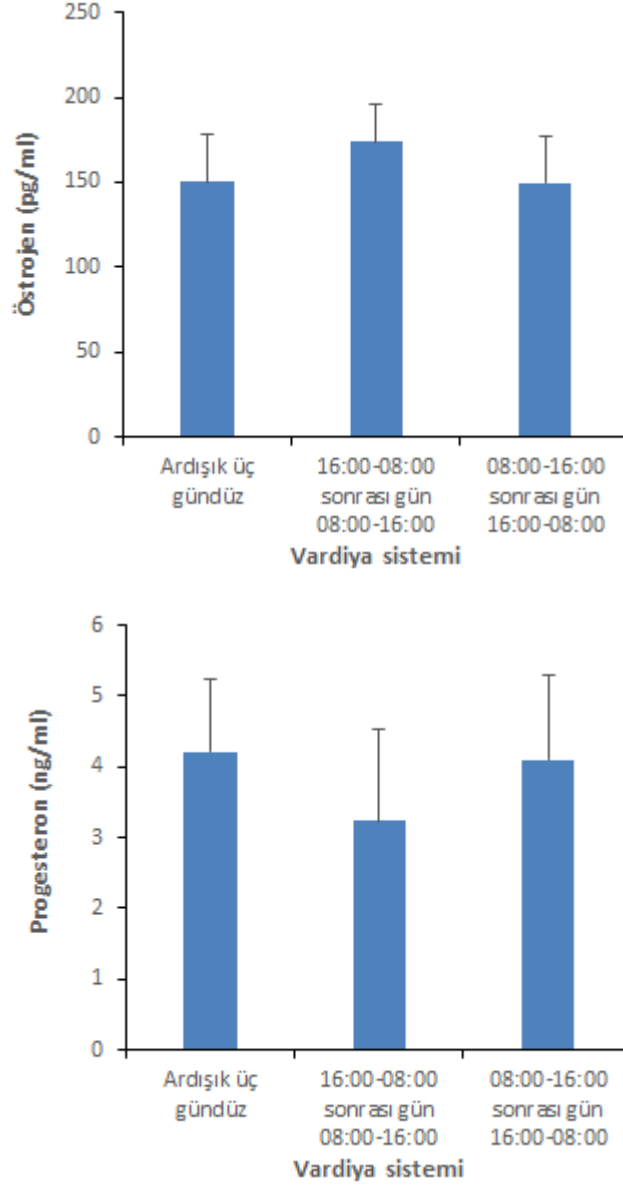
Aşağıda deneme 2'ye ilişkin melatonin, leptin, östrojen ve progesteron analiz sonuçları Tablo 4.26'da sunulmuştur. Tüm hormonlara ait genel verilerde Şekil 4.25. ve Şekil 4.26.'da sunulmuştur.

Tablo 4.26. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda melatonin, leptin, östrojen ve progesteron testleri sonuçları. Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; Grup 3'teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

METABOLİK HORMONLAR	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (16-08 sonrası gün 08-16)	Grup 3 (08-16 sonrası gün 16-08)	P
Melatonin (pg/ml)	259,4 \pm 101	257,9 \pm 55,9	255,9 \pm 60,8	0.946
Leptin (ng/ml)	31,3 \pm 4,05	20,10 \pm 5,09	34,75 \pm 8,01	<u>0.000</u>
ÜREME HORMONLARI				
Östrojen (pg/ml)	150,4 \pm 27,6	173,8 \pm 22,7	149,4 \pm 27,5	0.115
Progesteron (ng/ml)	4,22 \pm 1,03	3,24 \pm 1,31	4,10 \pm 1,19	0.184



Şekil 4.25. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda melatonin ve leptin konsantrasyon değerleri. Melatonin konsantrasyonu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken gece vardiya sisteminde çalışan kadınlarda leptin konsantrasyonu gündüz vardiyasında çalışan kadınlara göre daha düşük bulunmuştur. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.



Şekil 4.26. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda östrojen ve progesteron konsantrasyon değerleri. Östrojen ve progesteron konsantrasyonları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

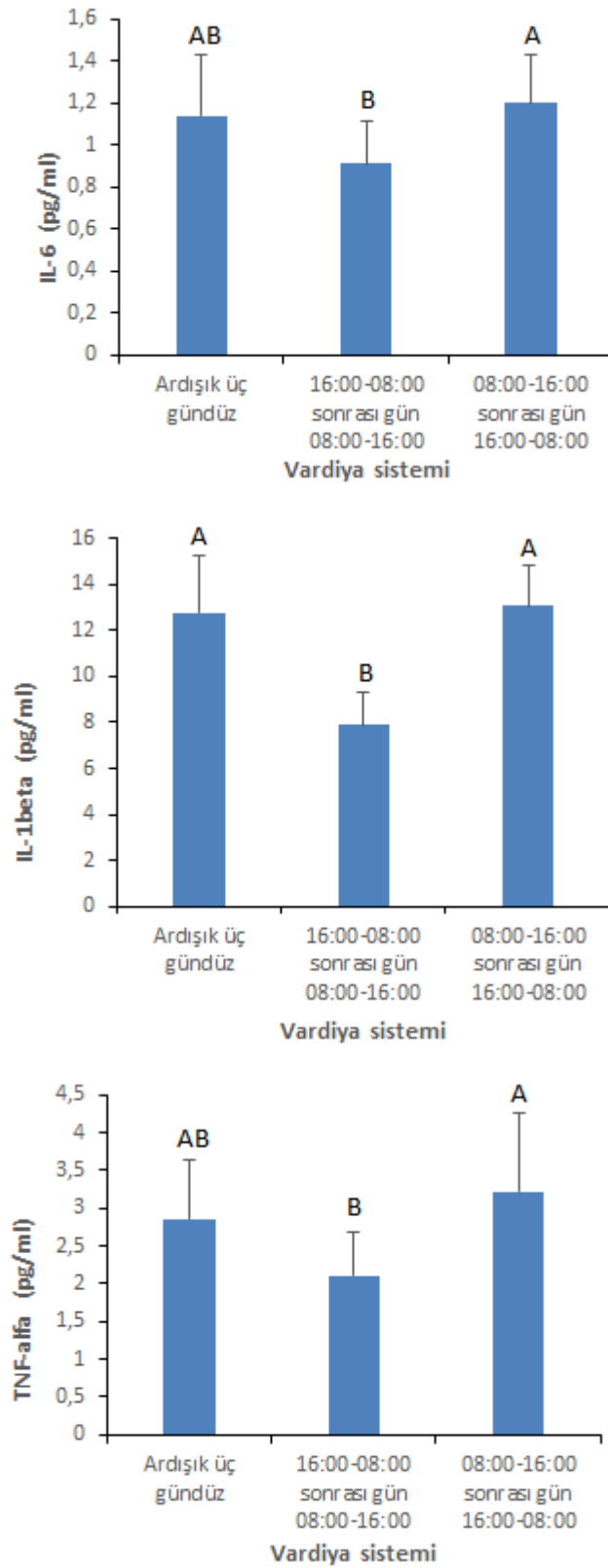
4.3.6. Plazma IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa Analizleri Bulguları

Çalışmada değişken vardiya (grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; grup 2'deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; grup 3'teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir) sisteminde çalışan kadınlarda IL-6 (pg/ml), IL-1beta (pg/ml) ve TNF-alfa (pg/ml) sitokinleri değerlendirildi. Gruplar bu parametreler açısından karşılaştırıldığında TNF-alfa ve IL-1beta konsantrasyonların da gruplar arasında anlamlı düzeyde farklı bulunurken IL-6 konsantrasyonu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Aşağıda deneme 2'ye ilişkin IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa analiz sonuçları Tablo 4.27' de ve Şekil 4.27.'de sunulmuştur.

Tablo 4.27. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa testleri sonuçları. Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; Grup 3'teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

SİTOKİNLER	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (16-08 sonrası gün 08-16)	Grup 3 (08-16 sonrası gün 16-08)	P
IL-6 (pg/ml)	1,14 \pm 0,29	0,91 \pm 0,20	1,20 \pm 0,23	0.052
IL-1beta(pg/ml)	12,8 \pm 2,44	7,91 \pm 1,39	13,1 \pm 1,78	<u>0.000</u>
TNF-alfa (pg/ml)	2,87 \pm 0,79	2,11 \pm 0,57	3,22 \pm 1,04	<u>0.020</u>



Şekil 4.27. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda melatonin ve leptin konsantrasyon değerleri. Melatonin konsantrasyonu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken gece vardiya sisteminde çalışan kadınlarda leptin konsantrasyonu gündüz vardiyasında çalışan kadınlara göre daha düşük bulunmuştur. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.

4.3.7. Dikkat Testi, STAI 1 ve STAI 2 Ölçekleri Bulguları

Çalışmada değişken vardiya (grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; grup 2'deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; grup 3'teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir) sisteminde çalışan kadınlarda dikkat testi, STAI 1 ve STAI 2 değerlendirildi. Gruplar bu parametreler açısından karşılaştırıldığında STAI 1' de gruplar arasında anlamlı bir fark bulunurken dikkat testi ve STAI 2' de gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Aşağıda deneme 2'ye ilişkin dikkat Testi, STAI 1 ve STAI 2 değerleri Tablo 4.28.'de sunulmuştur. Dikkat testine ilişkin veriler ek olarak Şekil 4.28.'de sunulmuştur.

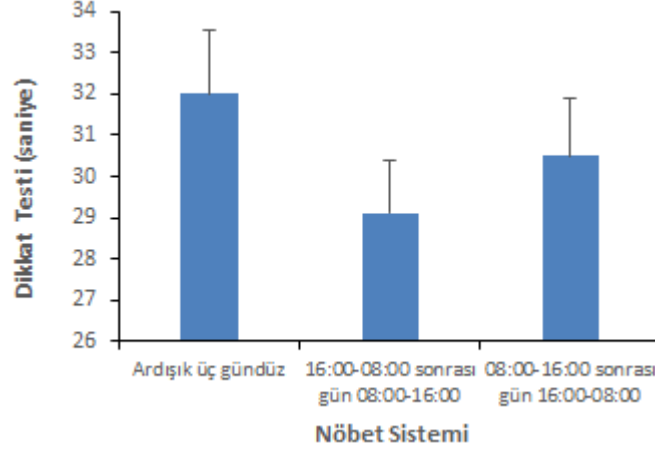
Tablo 4.28. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda dikkat testi, STAI 1ve STAI 2 testi sonuçları. Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; Grup 3'teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir. Değerler dikkat testi için ortalama ± standart hata olarak, STAI 1ve STAI 2 değerleri için ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

HORMONLAR	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (16-08 sonrası gün 08-16)	Grup 3 (08-16 sonrası gün 16-08)	G	N	G*N
Genel Ortalama Dikkat Testi (saniye)	32.±1.53	29.1±1.3	30.5±1.4	0.531	0.821	0.184
1.Nöbet başı	34.8±5.7	31.7±1.6	28.1±2.4			
1.Nöbet sonu	37.0±3.2	30.6±3.3	31.0±2.5			
2.Nöbet başı	31.5±3.5	25.5±2.1	31.8±2.1			
2.Nöbet sonu	32.9±3.7	28.7±2.6	31.2±3.9			
3.Nöbet başı	27.9±3.1					
3.Nöbet sonu	29.0±2.9					
Genel ortalama STAI-1	40(31-53)	38(25-53)	37(30-44)	0.012	0.236	0.341
1.Nöbet başı	40(32-50)	38(32-42)	38(34-43)			
1.Nöbet sonu	40(35-53)	36(45-25)	39(33-43)			
2.Nöbet başı	37(31-53)	42(30-53)	37(31-44)			
2.Nöbet sonu	41(34-53)	36(29-45)	32(30-41)			
3.Nöbet başı	41(32-44)					
3.Nöbet sonu	37(32-44)					
STAI 2 (Genel)	50(35-58)	47(37-53)	50(35-58)	0.203		

*G: Grup, N: Nöbet Başı - Nöbet Sonu, G*N: İnteraksiyon

*Dikkat düzeyi yüksek olduğunda dikkat testi daha kısa sürede tamamlanmaktadır.

*Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanteri (STAI): Puanlar 20 ile 80 arasında değişir. Büyük puan yüksek kaygıyı yansıtırken küçük puan da düşük kaygıyı yansıtır.



Şekil 4.28. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda Dikkat Testi. Gruplar arasında istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır. $P>0.05$

4.3.8. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Karolinska Uyku Ölçeği Bulguları

Çalışmada değişken vardiya (grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; grup 2'deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; grup 3'teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir) sisteminde çalışan kadınlarda Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, Karolinska Uyku Ölçeği (dün gece ve son 4 haftalık uyku düzeni) değerlendirildi. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Karolinska Uyku Ölçeği'nde yer alan maddeler grup bazında karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada genellikle sabahları uyanma saati, geceleri uyuma süresi, sosyal aktivite ya da iş yaparken uyanık kalabilme, uykuya dalma sorunu, gece sık uyanma, sık uyanma ve tekrar uykuya dalma ve uyku kalitesi gibi maddelerde gruplar arasında anlamlı fark bulundu. Diğer maddelerde ise gruplar arasında anlamlı fark görülmedi.

Aşağıda Deneme 2'ye ilişkin Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Karolinska Uyku Ölçeği (dün gece ve son 4 haftalık uyku düzeni) bulguları sırasıyla Tablo 4.29., Tablo 4.30. ve Tablo 4.31.'de sunulmuştur.

Tablo 4.29. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi. Grup 1’deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2’deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; Grup 3’teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir. Değerler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

PİTTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (16-08 sonrası 08-16)	Grup 3 (08-16 sonrası 16-08)	P
1. Genellikle saat kaçta yatağa girdiniz?	23.45(22.30-1)	24(23-2)	23.30(22-1)	0.673
2. Her gece uykuya dalmanız ne kadar sürdü (dakika olarak)?	15(5-55)	30(4-120)	25(0-35)	0.081
3.Sabahları genellikle saat kaçta uyanırsınız?	6.50(6-8)	10(6-14)	9.30(5-10)	0.002
4.Geceleri esasen kaç saat uyursunuz?	6.5(5-7)	8(6-10)	8(7-10)	0.001
5. Geçen ay boyunca hangi sıklıkla aşağıdaki uyku sorunlarını yaşadınız?				
a) 30 dakika içerisinde uykuya dalamadım	1(0-2)	2(0-3)	1(0-2)	0.155
b) Gecenin ortasında veya sabah erken uyandım	1(0-3)	2(0-3)	2(0-3)	0.132
c) Tuvaleti kullanmak için uyandım	1(0-3)	1(0-3)	2(0-3)	0.565
d) Rahat nefes alamadım	0(0-0)	0(0-2)	0(0-3)	0.249
e) Sesli bir şekilde horladım veya öksürdüm	0(0-1)	0(0-3)	0(0-2)	0.358
f) Çok üşüdüğümü hissettim	0(0-2)	0(0-2)	1(0-3)	0.178
g) Çok sıcakladığımı hissettim	0(0-2)	0.5(0-3)	0(0-3)	0.595
h) Kötü rüyalar gördüm	0(0-2)	1(0-3)	1(0-2)	0.256
i) Ağrım oldu	0(0-1)	0(0-3)	1(0-3)	0.137
6. Geçen ay boyunca. uyumanıza yardımcı olması için hangi sıklıkla uyku ilacı kullandınız (reçeteli veya reçetesiz)?	0(0-0)	0(0-0)	0(0-0)	
7. Geçen ay boyunca. araba kullanırken. yemek yerken ya da sosyal etkinlikte bulunurken ne sıklıkla uyanık kalma sorunu yaşadınız?	0(0-1)	1.5(0-3)	1(0-3)	0.012
8.Geçen ay boyunca işlerinizi şevkle yapmak sizin için ne kadar sorun oldu?	1(0-3)	2(0-3)	2(0-3)	0.637
9. Geçen ay için. genel uyku kalitenizi nasıl skorlarsınız?	1(0-3)	1.5(1-3)	1(1-2)	0.606

* Uykuya dalma süresi ≤15 dakika ise 0 puan, 16-30 dakika ise 1 puan, 31-60 dakika ise 2 puan, >60 dakika ise 3 puan olarak değerlendirilir. Bunların toplamı; 0 ise 0 puan, 1-2 aralığında ise 1 puan, 3-4 aralığında ise 2 puan, 5-6 aralığında ise 3 puan olarak değerlendirilir. Sorulara verilen yanıtlar geçen ay boyunca hiç olmamışsa 0, haftada bir defadan daha az olmuşsa 1 puan, haftada 1 veya iki kez olmuşsa 2 puan, haftada 3 veya daha fazla olmuşsa 3 puan olarak değerlendirilir. Uyku kalitesinin değerlendirilmesi ise; çok iyi 0 puan, nispeten iyi 1 puan, nispeten kötü 2 puan, çok kötü 3 puan şeklinde değerlendirilmektedir.

Tablo 4.30. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda Karolinska Uyku Günlüğü (dün gece için). Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; Grup 3'teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir. Değerler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

KAROLİNSKA UYKU GÜNLÜĞÜ (DÜN GECE İÇİN)	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (16-08 sonrası gün 08-16)	Grup 3 (08-16 sonrası gün 16-08)	P
Uykuya dalmanız zor muydu?	1(-13)	3(1-5)	2(1-4)	0.022
Uykunuzda huzursuz muydunuz?	1(1-2)	2(1-5)	2(1-4)	0.111
Çok erken uyanıp tekrar uykuya dalamadınız mı?	1(1-3)	3(1-5)	3(1-5)	0.080
Gece kaç defa uyandırdınız?	0(1-1)	2(1-5)	3(1-4)	0.001
Uykunuz nasıldı?	3(1-3)	3(2-5)	3(1-4)	0.572
Kendinizi ne kadar dinlenmiş hissediyorsunuz?	3(1-5)	4(3-5)	4(2-5)	0.332
Uyanmanız kolay oldu mu?	2(1-4)	4(1-5)	3(1-5)	0.151
Saat kaçta yatağa girdiniz?	24(23.30-3)	24.15(22-3)	24(23-1)	0.601
Saat kaçta uyandırdınız?	7.30(5-10)	8(6.30-13.30)	6.30(5-11)	0.436
Toplam uyuma süresi	6.5(5.5-7.5)	8.5(5-11)	7(5.5-11.5)	0.253

*Puanlama 1-5 rakamları ile yapılmaktadır. Skalada 1 puan uyku düzeninin ve uyanma durumunun iyi olduğunu gösterirken, 5 puan kötü olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.31. Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlarda Karolinska Uyku Ölçeği (son 4 haftalık uyku düzeni). Grup 1’deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2’deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; Grup 3’teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir. Değerler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

KAROLİNSKA UYKU ÖLÇEĞİ (SON 4 HAFTALIK UYKU DÜZENİ)	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (16-08 sonrası gün 08-16)	Grup 3 (08-16 sonrası gün 16-08)	P
Hangi sıklıkla uykunuz yetersiz oldu ve uyku bozukluğu yaşadınız?	4(1-5)	2(1-4)	3(1-4)	0.235
Hangi sıklıkla uykuya dalmakta sorunlarınız oldu?	4(3-4)	3(2-4)	3(2-5)	0.079
Hangi sıklıkla çok erken uyandınız ve tekrar uykuya dalamadınız?	5(4-5)	3(1-5)	3(2-5)	0.011
Hangi sıklıkla defalarca uyandınız ve tekrar uykuya dalamadınız?	5(4-5)	3(1-4)	3(2-5)	0.002
Hangi sıklıkla uyanmakta zorlandınız?	4(1-4)	3(1-4)	3(1-5)	0.498
Hangi sıklıkla uyandıgınızda kendinizi tükenmiş hissettiniz?	3(1-5)	2(1-4)	3(1-5)	0.376
Genel uyku kalitenizi nasıl skorlarsınız?	3(1-4)	4.5(3-5)	3(1-5)	0.004

*Puanlama 1-5 rakamları ile yapılmaktadır. Skalada 1 puan uyku düzeninin ve uyanma durumunun kötü olduğunu gösterirken uyku kalitesinin iyi olduğunu göstermektedir. Beş puan uyku düzeninin ve uyanma durumunun iyi olduğunu gösterirken uyku kalitesinin kötü olduğunu göstermektedir.

4.3.9. Regresyon Analizleri

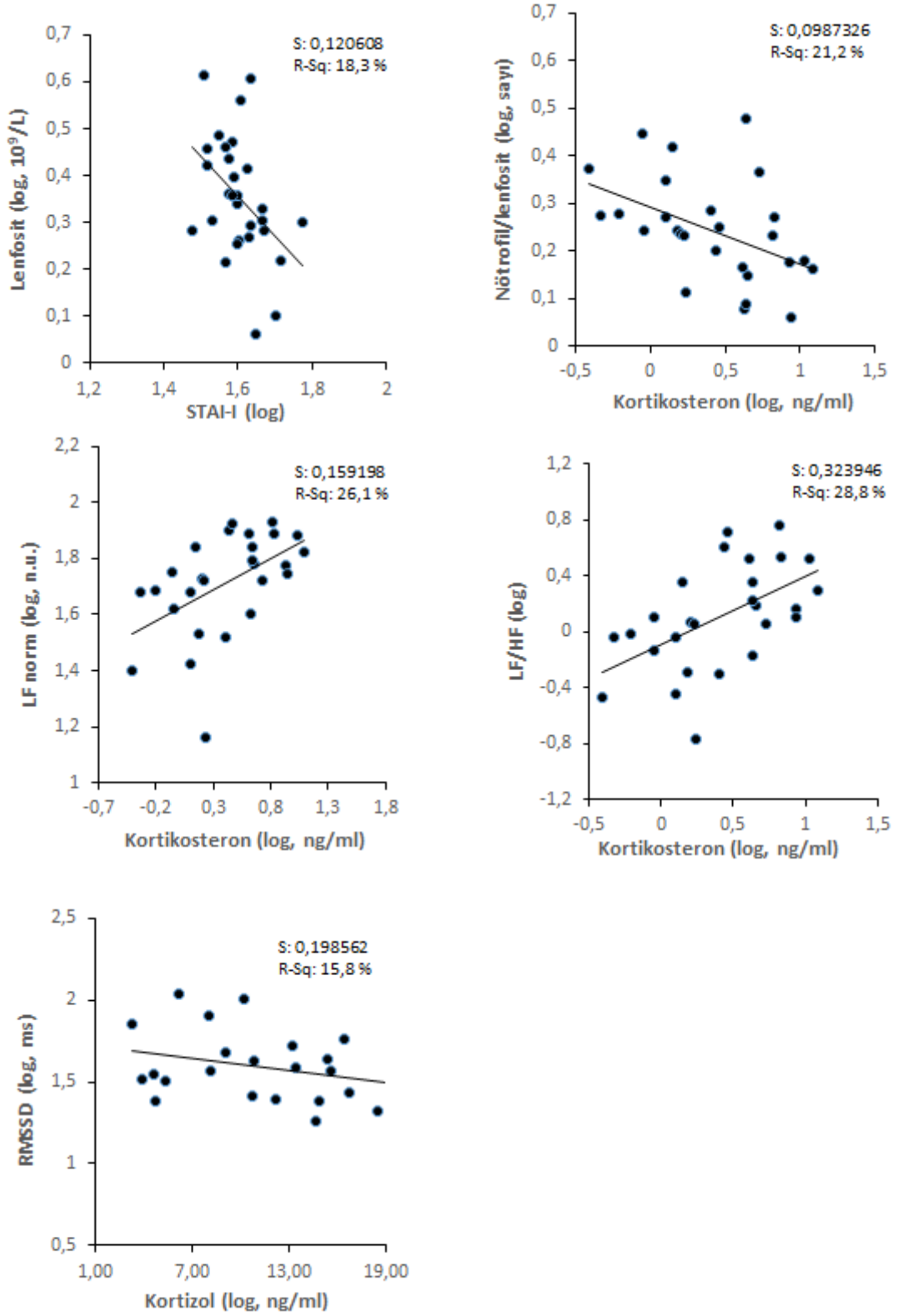
Çalışmada değişken vardiya (grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; grup 2'deki kadınlar gece vardiyası (16:00-08:00) sonrası gündüz vardiyasında (08:00-16:00) takip edilmiş; grup 3'teki kadınlar da gündüz vardiyası (08:00-16:00) sonrasında gece vardiyasında (16:00-08:00) takip edilmişlerdir) sisteminde çalışan kadınlarda kortikosteron, kortizol, alfa amilaz, dikkat testi, STAI 1 ve STAI 2' ye ilişkin regresyon analizleri ve bu parametrelerin çalışmada analizleri yapılan diğer birçok parametreye ilişkin regresyon analizleri sunulmuştur.

Aşağıda deneme 2'ye ilişkin regresyon analizleri bulguları Tablo 4.32., Tablo 4.33., Şekil 4.29. ve Şekil 4.30.'da sunulmuştur.

Tablo 4.32. Ölçümü yapılan stres parametrelerinin, bazı hematolojik parametreler ve bazı kalp hızı değişkenliği parametreleri ile ilişkili regresyon analizleri sonuçları

REGRESYON ANALİZLERİ	Kortikosteron	Kortizol	Alfa Amilaz	STAI-1	Dikkat Testi
Lökosit #	-0.349	-0.164	0.098	0.120	-0.300
	0.080	0.424	0.625	0.543	0.113
Lenfosit #	0.311	0.370	0.090	-0.427	-0.268
	0.115	0.057	0.648	0.021	0.153
Nötrofil #	-0.083	0.272	-0.077	-0.135	-0.303
	0.681	0.170	0.696	0.487	0.104
Nötrofil/lenfosit oranı	-0.461	-0.095	-0.183	0.302	-0.050
	0.016	0.639	0.350	0.111	0.794
TP. ms²	0.039	-0.260	-0.016	0.033	0.173
	0.846	0.190	0.935	0.864	0.360
LF. ms²	-0.211	-0.375	-0.101	0.041	0.144
	0.291	0.054	0.611	0.832	0.447
HF. ms²	-0.211	-0.375	-0.101	0.123	0.144
	0.291	0.054	0.611	0.525	0.447
LFnorm. n.u.	0.511	0.147	0.030	-0.134	0,015
	0.007	0.465	0.878	0.489	0,939
HFnorm. n.u.	0.231	0.315	-0.056	-0.210	-0.213
	0.246	0.110	0.777	0.274	0.259
LF/HF oranı	0.536	0.194	0.123	-0.102	-0.031
	0.004	0.333	0.532	0.598	0.869
HR. bpm	0.231	0.315	-0.056	-0.210	-0.213
	0.246	0.110	0.777	0.274	0.259
SDNN. ms	0.099	-0.351	-0.086	0.113	0.255
	0.624	0.072	0.662	0.561	0.174
RMSSD. ms	-0.104	-0.397	-0.052	0.265	0.223
	0.604	0.040	0.792	0.164	0.236
pNN50. %	-0.145	-0.235	-0.201	0.002	0.190
	0.481	0.248	0.315	0.993	0.334

*Hücre içi: Pearson korelasyon
P değeri

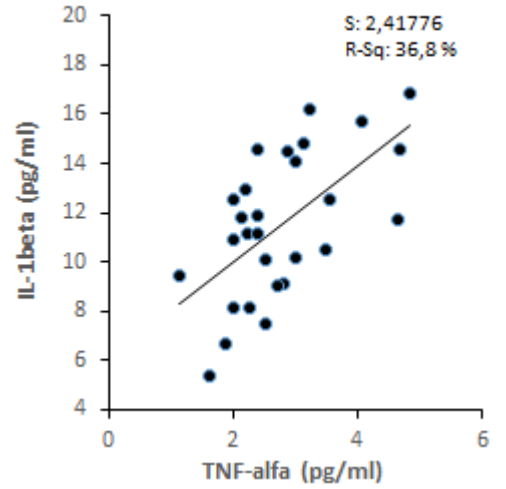
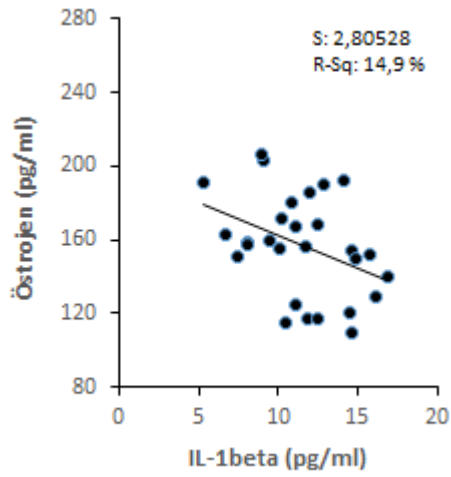
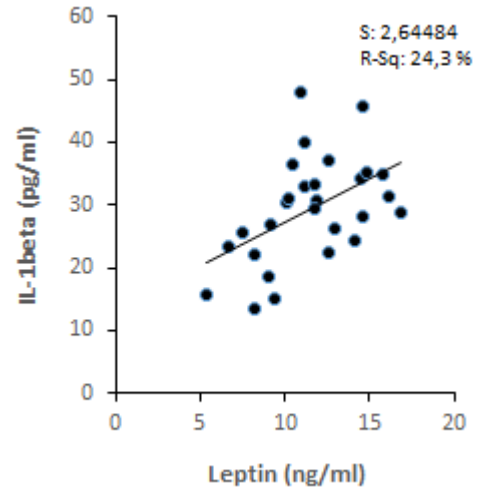
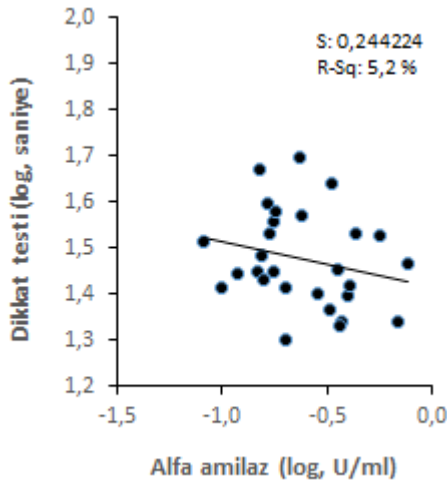
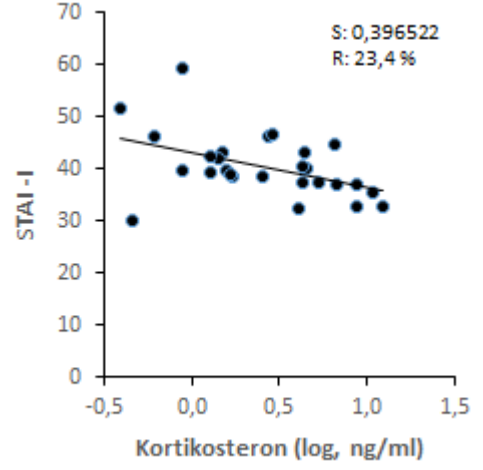
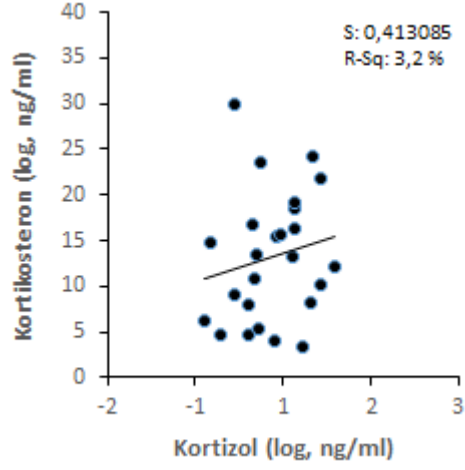


Şekil 4.29. Ölçümü yapılan stres parametrelerinin, bazı hematolojik parametreler ve bazı kalp hızı değişkenliği parametreleri ile ilişkili regresyon analizleri grafikleri

Tablo 4.33. Ölçümü yapılan stres parametrelerin birbirleriyle ve hormonlar, sitokinler ile ilişkili regresyon analizleri bulguları

REGRESYON ANALİZLERİ	Kortizol	Kortikosteron	Alfa Amilaz	STAI-1	Dikkat Testi	Melatonin	Leptin	Östrojen	Progesteron	IL-6	IL-1beta
Kortikosteon	0.440 0.000										
Alfa Amilaz	0.061 0.535	-0.088 0.655									
STAI-1	-0.133 0.155	-0.294 0.002	-0.069 0.482								
Dikkat Testi	0.120 0.534	-0.003 0.986	-0.217 0.025	-0.043 0.649							
Melatonin	-0.231 0.256	-0.154 0.462	-0.173 0.407	0.278 0.169	0.090 0.656						
Leptin	0.097 0.631	-0.089 0.666	0.338 0.091	0.138 0.493	-0.139 0.480	0.172 0.392					
Östrojen	-0.265 0.181	-0.292 0.147	-0.354 0.076	0.139 0.488	0.025 0.899	0.188 0.348	-0.316 0.101				
Progesteron	-0.183 0.360	-0.035 0.863	0.108 0.599	-0.034 0.865	0.004 0.983	-0.108 0.591	0.249 0.201	-0.180 0.359			
IL-6	0.143 0.477	-0.073 0.724	0.170 0.406	-0.011 0.958	0.040 0.838	0.080 0.691	0.355 0.064	-0.317 0.100	0.018 0.929		
IL-1beta	-0.056 0.783	-0.007 0.974	0.099 0.631	0.065 0.749	0.246 0.207	-0.106 0.600	0.493 0.008	-0.386 0.043	0.181 0.357	0.350 0.068	
TNF-alfa	-0.004 0.984	0.130 0.527	-0.141 0.491	-0.105 0.603	0.097 0.625	-0.061 0.764	0.193 0.325	-0.251 0.197	-0.145 0.463	0.113 0.567	0.606 0.001

*Hücre içi: Pearson korelasyon
P değeri



Şekil 4.30. Ölçümü yapılan stres parametrelerinin birbirleriyle ve hormonlar sitokinler ile ilişkili regresyon analizlerinde aralarında anlamlı ilişki görülen parametrelerin grafikleri.

4.4. Deneme III'e İlişkin Bulgular

Aşağıda deneme III'e ilişkin demografik özellikler, yaşamsal bulgular, hematolojik parametreler, otonom sinir sistemi dengesi (KHD, alfa-amilaz), hipotalamo-pituiter-adrenal eksen aktivitesi, yangısal sitokin yanıtları ve metabolik ve üreme hormon düzeylerine ilişkin bulgular, dikkat testi bulguları, stres ve uyku parametreleri ile regresyon analiz değerleri sunulmuştur.

Katılımcıların demografik özellikleri:

Grup 1: Yaş 37 ± 1 min-max (35-40); kilo 71 ± 3 min-max (53-90); boy 166 ± 2 min-max (155-173)

Grup 2: Yaş 29 ± 1 min-max (27-33); kilo 65 ± 5 min-max (51-105); boy 158 ± 7 min-max (105-175)

4.4.1. Yaşamsal Bulgular

Çalışmada uzun süreli kesintisiz vardiya (grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; grup 2'deki kadınlar ise 32 saat'lik vardiya sisteminde (08:00'den sonraki gün saat 16:00'ya kadar) sisteminde çalışan kadınlarda yaşamsal bulgular (solunum (sayı/dakika), nabız (atım/dakika), sistolik kan basıncı (mmHg), diyastolik kan basıncı (mmHg), glikoz (mg/dL), vücut ısısı (°C)) değerlendirildi. Gruplar bu parametreler açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmadı.

Aşağıda deneme 3'e ilişkin yaşamsal bulgular Tablo 4.34'de sunulmuştur.

Tablo 4.34. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda yaşamsal bulgular. Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar ise 32 saat'lik vardiya sisteminde (08:00'den sonraki gün saat 16:00'ya kadar) takip edilmişlerdir. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

YAŞAMSAL BULGULAR	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (32 saatlik aralıksız çalışma)	P
Solunum (sayı/dakika)	21 \pm 1	22.7 \pm 0.8	0.137
Nabız (atım/dakika)	74 \pm 3	76.3 \pm 1.8	0.488
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	106 \pm 3	98.0 \pm 2.7	0.057
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	72 \pm 2	68.9 \pm 2.6	0.420
Glikoz (mg/dl)	100 \pm 4	99.8 \pm 3.0	0.905
Vucut Isısı (°C)	36.5 \pm 0.1	36.5 \pm 0.1	0.853

4.4.2. Hematolojik Bulgular

Kan numunesi katılımcılardan hematolojik parametreleri değerlendirmek için en son çalışılan mesainin başında alındı. Çalışmada uzun süreli kesintisiz vardiya (grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; grup 2'deki kadınlar ise 32 saat'lik vardiya sisteminde (08:00'den sonraki gün saat 16:00'ya kadar) sisteminde çalışan kadınlarda hematolojik bulgular (tablo 4.2.: akyuvar sayısı ($10^9/L$), alyuvar sayısı ($10^{12}/L$), hemoglobinin (g/dL), hematokrit (%), MCH (ortalama alyuvar hemoglobini, pg), MCHC (ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonu, g/dL), RDW (alyuvar dağılım bandı, %), PCT (Platekrit, %), MPV (Ortalama trombosit hacmi, fL), PDW (trombosit dağılım bandı, %), NRBC (çekirdekli alyuvar) sayısı, NRBC (çekirdekli alyuvar, %), MCV (ortalama eritrosit hacmi, fL); tablo 4.3.: lenfosit sayısı ($10^9/L$), lenfosit (%), monosit sayısı ($10^9/L$), monosit (%), nötrofil sayısı ($10^9/L$), nötrofil (%), bazofil sayısı ($10^9/L$), bazofil (%), eozinofil sayısı ($10^9/L$), eozinofil (%), trombosit sayısı ($10^9/L$) ve sedimentasyon (mm/saat)) değerlendirildi. Gruplar bu parametreler açısından karşılaştırıldığında hemoglobin, hematokrit, eozinofil sayısı ve yüzdesi parametrelerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulundu.

Aşağıda deneme 3'e ilişkin hematolojik bulgular Tablo 4.35, Tablo 4.36., Şekil 4.31. ve Şekil 4.32.' de sunulmuştur.

Tablo 4.35. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda hemogram bulguları Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar ise 32 saat'lik vardiya sisteminde (08:00'den sonraki gün saat 16:00'ya kadar) takip edilmişlerdir. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

HEMOGRAM BULGULARI	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (32 saatlik aralıksız çalışma)	P
Akyuvar sayısı ($10^9/L$)	6.770 \pm 0.427	7.484 \pm 0.559	0.323
Alyuvar sayısı ($10^{12}/L$)	4.491 \pm 0.106	4.69 \pm 0.08	0.146
Hemoglobin (g/dL)	12.1 \pm 0.3	13.3 \pm 0.2	0.010
Hematokrit (%)	37.6 \pm 0.9	40.7 \pm 0.6	0.012
MCH (pg)	27.1 \pm 0.6	28.3 \pm 0.5	0.128
MCHC (g/dL)	32.3 \pm 0.5	32.6 \pm 0.3	0.597
RDW (%)	13.7 \pm 0.4	13.2 \pm 0.1	0.203
PCT (%)	0.3 \pm 0.0	0.3 \pm 0.0	0.829
MPV (fL)	11.1 \pm 0.3	11.0 \pm 0.2	0.803
PDW (%)	13.6 \pm 0.8	13.5 \pm 0.5	0.849
NRBC sayısı	0.001 \pm 0.001	0.001 \pm 0.001	1.100
NRBC %	0.010 \pm 0.010	0.010 \pm 0.010	1.100
MCV (fL)	83.8 \pm 1.1	86.8 \pm 1.3	0.101

MCH: Mean corpuscular hemoglobin, ortalama alyuvar hemoglobini (OAHb)

MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration, ortalama alyuvar hemoglobin konsantrasyonu (OAHbK)

RDW: Red cell distribution width, alyuvar dağılım bandı

PCT: Platecrit, Platekrit

MPV: Mean platelet volume, Ortalama trombosit hacmi

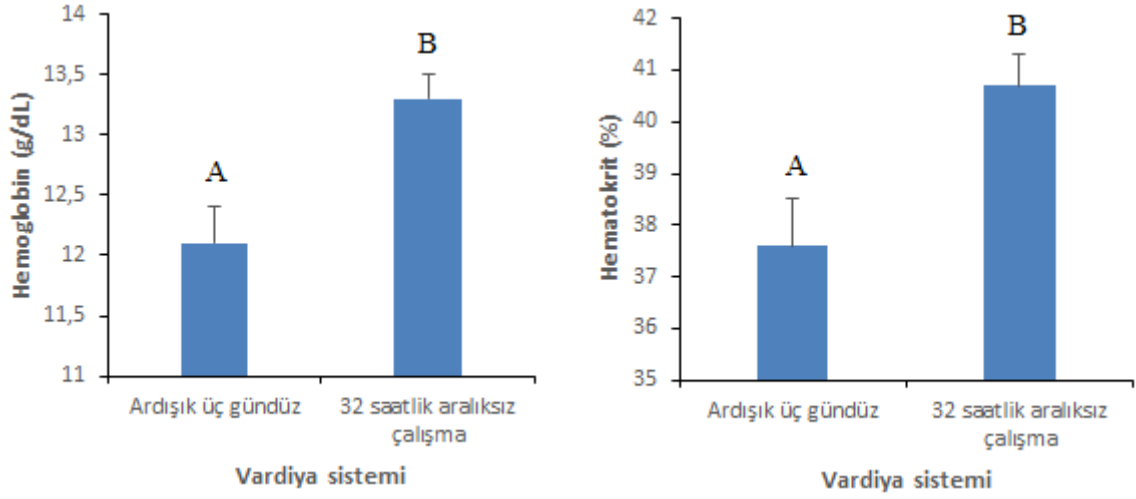
PDW: Platelet distribution width, trombosit dağılım bandı

NRBC: Nucleated red blood cell, çekirdekli alyuvar

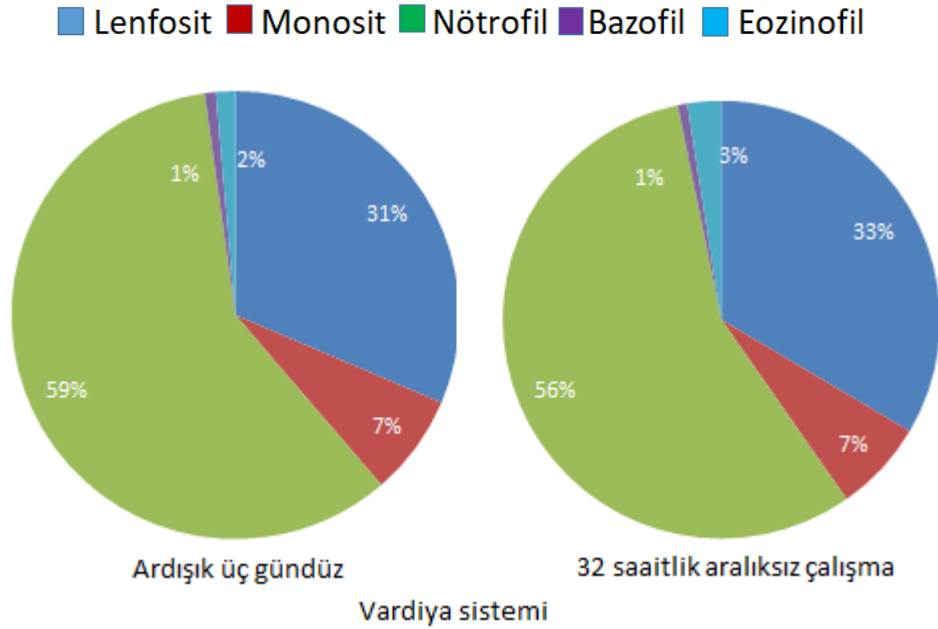
MCV: Mean Corpuscular Volume, ortalama eritrosit hacmi

Tablo 4.36. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda lökosit formülü ve sedimantasyon. Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar ise 32 saat'lik vardiya sisteminde (08:00'den sonraki gün saat 16:00'ya kadar) takip edilmişlerdir. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

LÖKOSİT FORMÜLÜ VE SEDİMENTASYON	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (32 saatlik aralıksız çalışma)	P
Lenfosit sayısı # ($10^9/L$)	2.074 \pm 0.172	2.524 \pm 0.299	0.208
Lenfosit yüzdesi %	31.4 \pm 2.7	33.5 \pm 2.3	0.563
Monosit sayısı # ($10^9/L$)	0.484 \pm 0.030	0.505 \pm 0.044	0.699
Monosit yüzdesi %	7.3 \pm 0.5	6.8 \pm 0.5	0.469
Nötrofil sayısı # ($10^9/L$)	4.065 \pm 0.422	4.2 \pm 0.3	0.798
Nötrofil yüzdesi %	59.1 \pm 2.9	56.5 \pm 2.1	0.465
Bazofil sayısı ($10^9/L$)	0.051 \pm 0.006	0.056 \pm 0.008	0.633
Bazofil yüzdesi %	0.8 \pm 0.1	0.7 \pm 0.1	0.883
Eozinofil sayısı # ($10^9/L$)	0.091 \pm 0.011	0.190 \pm 0.035	<u>0.015</u>
Eozinofil yüzdesi %	1.4 \pm 0.1	2.5 \pm 0.4	<u>0.013</u>
Nötrofil/lenfosit oranı	2.2 \pm 0.2	1.8 \pm 0.5	0.480
Trombosit sayısı ($10^9/L$)	284.2 \pm 17.0	281.9 \pm 21.6	0.934
Sedimantasyon (mm/saat)	11.7 \pm 3.5	7.4 \pm 2.6	0.338



Şekil 4.31. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda hemoglobin ve hematokrit düzeyleri. 32 saatlik aralıksız çalışan kadınlarda hemoglobin ve hematokrit düzeyleri gündüz vardiyasında çalışan kadınlardan daha yüksek bulunmuştur. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.



Şekil 4.32. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda yüzdeler lenfosit, monosit, nötrofil, bazofil ve eozinofil oranları. Gruplar arasında yüzdeler lenfosit, monosit, nötrofil ve bazofil oranları açısından anlamlı bir fark bulunmazken eozinofil yüzde oranı 32 saat aralıksız çalışanlarda gündüz vardiya sistemi çalışanlara oranla daha yüksek bulunmuştur. $P < 0,05$

4.4.3. KHD Bulguları

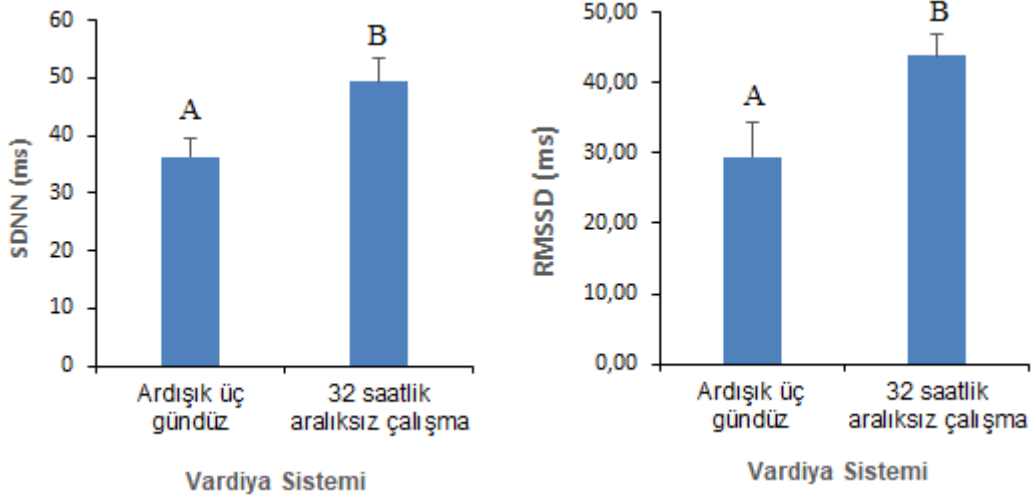
Çalışmada uzun süreli kesintisiz vardiya (grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; grup 2'deki kadınlar ise 32 saat'lik vardiya sisteminde (08:00'den sonraki gün saat 16:00'ya kadar) sisteminde çalışan kadınlarda KHD parametreleri (Frekans bağımlı parametreler: TP (ms^2), VLF (ms^2), VLF (%), LF (ms^2), LF (%), HF (ms^2), HF (%), LFnorm n.u., HFnorm. n.u., LF/HF, HR (atım/dak); Zaman bağımlı parametreler: SDNN (ms), RMSSD (ms) ve pNN50. %) değerlendirildi. Gruplar bu parametreler açısından karşılaştırıldığında SDNN ve RMSSD parametrelerinde gruplar arasında anlamlı bir fark bulunurken diğer parametrelerde fark görülmedi.

Aşağıda deneme 3'e ilişkin KHD bulguları Tablo 4.37. ve Şekil 4.33.'de sunulmuştur.

Tablo 4.37. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda KHD bulguları. Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar ise 32 saat'lik vardiya sisteminde (08:00'den sonraki gün saat 16:00'ya kadar) takip edilmişlerdir. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

KALP HIZI DEĞİŞKENLİĞİ	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (32 saatlik aralıksız çalışma)	P
Frekans Bağımlı Parametreler			
TP. ms ²	1357 \pm 203	2554 \pm 598	0.087
VLF. ms ²	603 \pm 122	1003 \pm 243	0.173
%VLF	4.8 \pm 5.8	39.7 \pm 2.3	0.403
LF. ms ²	339.8 \pm 61.2	926 \pm 298	0.085
%LF	26.3 \pm 2.9	33.7 \pm 3.6	0.135
HF. ms ²	413.7 \pm 97.8	626 \pm 135	0.229
%HF	28.9 \pm 6.9	26.6 \pm 3.9	0.767
LFnorm n.u.	52.7 \pm 8.4	56.3 \pm 5.7	0.729
HFnorm. n.u.	47.3 \pm 8.4	43.8 \pm 5.7	0.729
LF/HF	2.1 \pm 0.7	1.7 \pm 0.3	0.584
HR. bpm	72.5 \pm 3.2	73.6 \pm 2.2	0.767
Zaman Bağımlı Parametreler			
SDNN. ms	36.3 \pm 3.3	49.4 \pm 4.0	<u>0.023</u>
RMSSD. ms	29.4 \pm 5.0	43.8 \pm 3.2	<u>0.026</u>
pNN50. %	12.9 \pm 4.5	22.1 \pm 5.3	0.213

*Toplam güç; TP, çok düşük frekans; VLF (< 0.003-0.04)), düşük frekanslı güç; LF (0.04-0.15 Hz), yüksek frekanslı güç; HF (0.15-0.4 Hz), dakikada atım sayısı; HR (atım/dakika, 60-100), NN aralığı; ardışık normal (N, sinüs ritmi) R dalgaları arasındaki zaman aralığı RR (QRS mesafeleri), SDNN: NN aralıklarının standart sapması, RMSSD: ardışık farklılıkların ortalama karekökü, pNN50: ardışık RR aralıkları arasındaki farkın en az 50 ms olma yüzdesi.



Şekil 4.33. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda kalp hızı değişkenliğine ilişkin SDNN (ms) ve RMSSD (ms) değerleri. Otuz iki saatlik aralıksız çalışan kadınlarda SDNN (ms) ve RMSSD (ms) değerleri gündüz vardiyasında çalışan kadınlardan daha düşük bulunmuştur. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır. $P < 0.05$

4.4.4. Tükürük Kortikosteron, Kortizol ve Alfa Amilaz Analiz Sonuçları

Çalışmada uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde (grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; grup 2'deki kadınlar ise 32 saat'lik vardiya sisteminde (08:00'den sonraki gün saat 16:00'ya kadar) çalışan kadınlarda kortikosteron (ng/ml), kortizol (ng/ml) ve alfa amilaz (U/ml) hormonları değerlendirildi. Gruplar bu hormonlar açısından karşılaştırıldığında kortikosteron ve kortizolde gruplar arasında anlamlı bir fark görülmezken alfa amilazda hem gruplar hem de nöbet başı ve nöbet sonu arasında anlamlı bir fark görüldü.

Aşağıda deneme 3'e ilişkin kortikosteron, kortizol ve alfa amilaz testi sonuçları Tablo 4.38., Tablo 4.39., Tablo 4.40. ve Şekil 4.34.'de sunulmuştur.

Tablo 4.38. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda kortikosteron bulguları. Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar ise 32 saat'lik vardiya sisteminde (08:00'den sonraki gün saat 16:00'ya kadar) takip edilmişlerdir. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

HORMON	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (32 saatlik aralıksız çalışma)	G	N	G*N
Ortalama Kortikosteron (ng/ml)	3.2 \pm 0.5	4.4 \pm 0.6	0.058	0.101	0.555
1.Nöbet başı	0.2 \pm 0.1	0.6 \pm 0.1			
1.Nöbet sonu	0.3 \pm 0.2	0.2 \pm 0.1			
2.Nöbet başı	0.5 \pm 0.1	0.7 \pm 0.1			
2.Nöbet sonu	0.2 \pm 0.2	0.4 \pm 0.1			
3.Nöbet başı	0.2 \pm 0.2	0.5 \pm 0.2			

*G: Grup, N: Nöbet Başı - Nöbet Sonu, G*N: İnteraksiyon

Tablo 4.39. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda kortizol bulguları. Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar ise 32 saat'lik vardiya sisteminde (08:00'den sonraki gün saat 16:00'ya kadar) takip edilmişlerdir. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

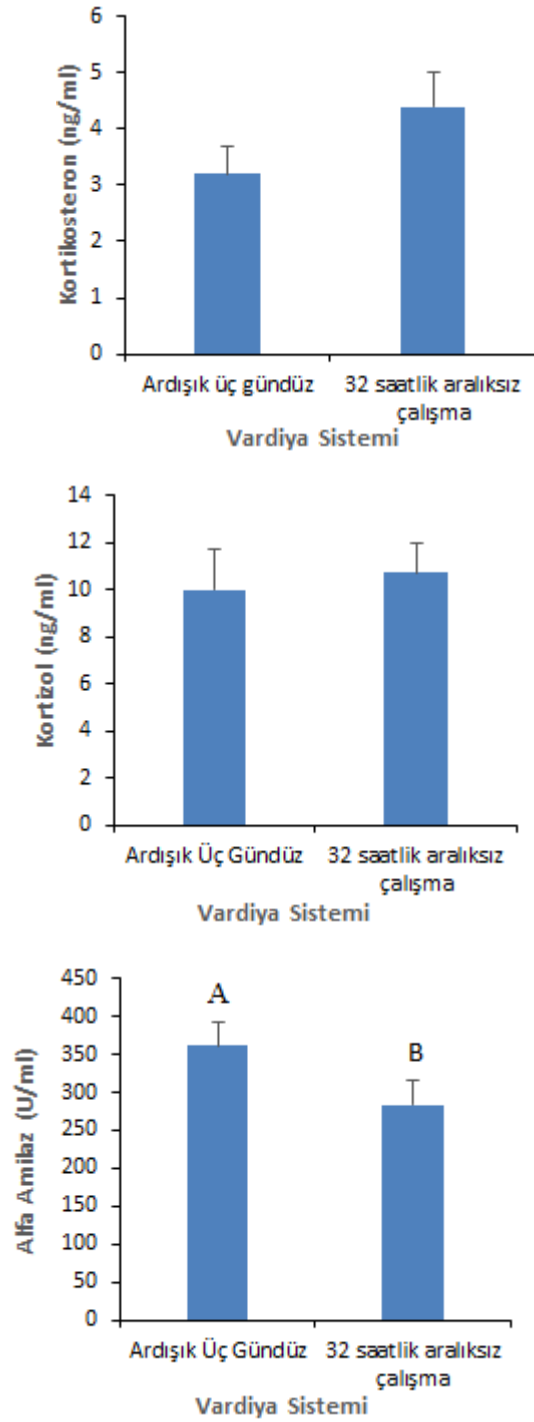
HORMON	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (32 saatlik aralıksız çalışma)	G	N	G*N
Ortalama Kortizol (ng/ml)	10. \pm 1.7	10.7 \pm 1.3	0.283	0.327	0.313
1.Nöbet başı	12.1 \pm 3.7	11.1 \pm 2.3			
1.Nöbet sonu	15.1 \pm 5.8	6.3 \pm 1.4			
2.Nöbet başı	11.1 \pm 2.6	14.8 \pm 3.1			
2.Nöbet sonu	9.3 \pm 3.2	11.0 \pm 3.9			
3.Nöbet başı	6.7 \pm 2.3	10.6 \pm 1.4			

*G: Grup, N: Nöbet Başı - Nöbet Sonu, G*N: İnteraksiyon

Tablo 4.40. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda alfa amilaz bulguları. Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar ise 32 saat' lik vardiya sisteminde (08:00'den sonraki gün saat 16:00'ya kadar) takip edilmişlerdir. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

HORMON	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (32 saatlik aralıksız çalışma)	G	N	G*N
Ortalama Alfa Amilaz (U/ml)	362 \pm 31	284 \pm 32	<u>0.028</u>	<u>0.030</u>	0.445
1.Nöbet başı	301 \pm 54	233 \pm 39			
1.Nöbet sonu	500 \pm 64	260 \pm 49			
2.Nöbet başı	285 \pm 53	237 \pm 55			
2.Nöbet sonu	468 \pm 93	407 \pm 91			
3.Nöbet başı	346 \pm 59	382 \pm 98			

*G: Grup, N: Nöbet Başı - Nöbet Sonu, G*N: İnteraksiyon



Şekil 4.34. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda kortikosteron, kortizol ve alfa amilaz konsantrasyon değerleri. Kortizol ve kortikosteron konsantrasyonları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken gece vardiya sisteminde çalışan kadınlarda alfa amilaz konsantrasyonu gündüz vardiyasında çalışan kadınlara göre daha düşük bulunmuştur. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır. $P < 0.05$

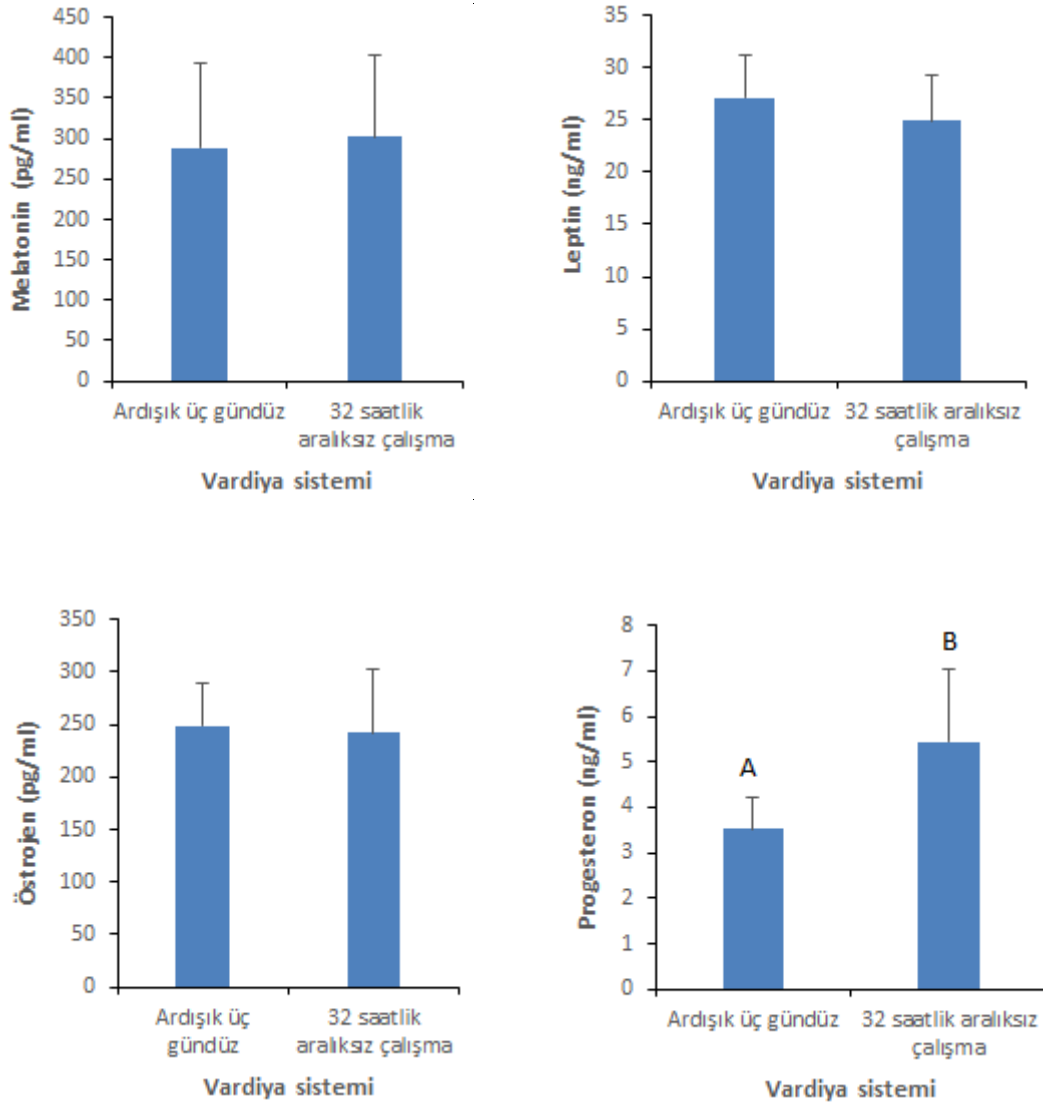
4.4.5. Plazma Melatonin, Leptin, Östrojen ve Progesteron Analiz Sonuçları

Çalışmada uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde (grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; grup 2'deki kadınlar ise 32 saat'lik vardiya sisteminde (08:00'den sonraki gün saat 16:00'ya kadar) çalışan kadınlarda melatonin (pg/ml), leptin (ng/ml), progesteron (ng/ml) ve östrojen (pg/ml) hormonları değerlendirildi. Gruplar bu hormonlar açısından karşılaştırıldığında melatonin, leptin ve östrojende gruplar arasında anlamlı bir fark görülmezken progesteronda gruplar arasında anlamlı bir fark görüldü.

Aşağıda deneme 3'e ilişkin melatonin, leptin, östrojen ve progesteron testi sonuçları Tablo 4.41 ve Şekil 4.35.'de sunulmuştur.

Tablo 4.41. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda melatonin, leptin, östrojen ve progesteron bulguları. Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar ise 32 saat'lik vardiya sisteminde (08:00'den sonraki gün saat 16:00'ya kadar) takip edilmişlerdir. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

METABOLİK HORMONLAR	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (32 saatlik aralıksız çalışma)	P
Melatonin (pg/ml)	288,7 \pm 104,3	302,3 \pm 100	0.920
Leptin (ng/ml)	27,16 \pm 4,11	24,96 \pm 4,28	0.255
ÜREME HORMONLARI			
Östrojen (pg/ml)	249,0 \pm 41,2	242,0 \pm 59,8	0.766
Progesteron (ng/ml)	3,533 \pm 0,71	5,433 \pm 1,60	<u>0.008</u>



Şekil 4.35. Uzun süreli kesintisiz vardiya çalışan kadınlarda melatonin, leptin, östrojen ve progesteron konsantrasyon değerleri. Melatonin, leptin ve östrojen konsantrasyonları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmazken gece vardiyasında çalışan kadınlarda progesteron konsantrasyonu gündüz vardiyasında çalışan kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır. $P < 0.05$

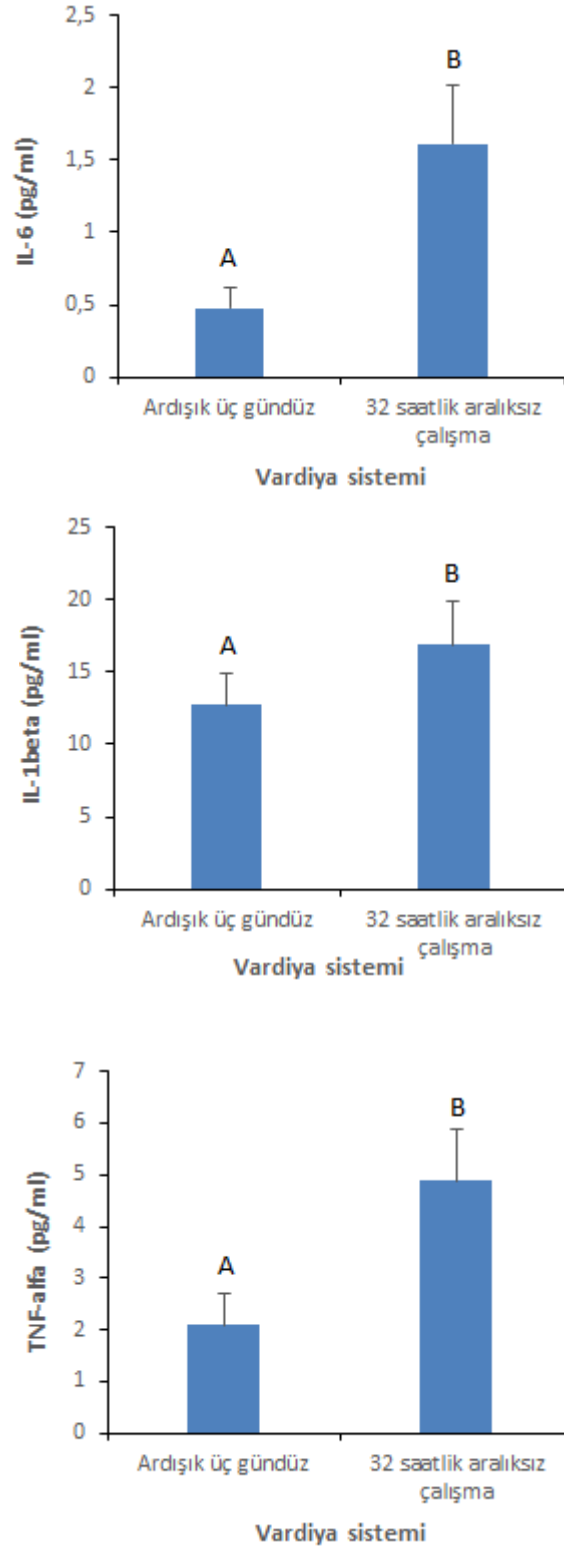
4.4.6. Plazma IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa Analiz Sonuçları

Çalışmada uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde (grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; grup 2'deki kadınlar ise 32 saat'lik vardiya sisteminde (08:00'den sonraki gün saat 16:00'ya kadar) çalışan kadınlarda IL-6 (pg/ml), IL-1beta (pg/ml) ve TNF-alfa (pg/ml) sitokinleri değerlendirildi. Gruplar bu sitokinler açısından karşılaştırıldığında bütün gruplar arasında anlamlı bir fark görüldü.

Aşağıda deneme 3'e ilişkin IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa testi sonuçları Tablo 4.42. ve Şekil 4.36.'da sunulmuştur.

Tablo 4.42. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa bulguları. Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar ise 32 saatlik vardiya sisteminde (08:00'den sonraki gün saat 16:00'ya kadar) takip edilmişlerdir. Değerler ortalama \pm standart hata olarak sunulmuştur.

SİTOKİNLER	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (32 saatlik aralıksız çalışma)	P
IL-6 (pg/ml)	0.48 \pm 0.13	1.62 \pm 0.49	<u>0.000</u>
IL1beta(pg/ml)	12.8 \pm 2.11	16.9 \pm 3.02	<u>0.003</u>
TNF-alfa (pg/ml)	2.09 \pm 0.68	4.88 \pm 1.91	<u>0.000</u>



Şekil 4.36. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa konsantrasyon değerleri. IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa konsantrasyonları gece vardiyasında çalışan kadınlarda gündüz vardiyasında çalışan kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır. $P < 0.05$

4.4.7. Dikkat Testi, STAI 1 ve STAI 2 Ölçekleri Sonuçları

Çalışmada Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde (grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; grup 2'deki kadınlar ise 32 saat' lik vardiya sisteminde (08:00'den sonraki gün saat 16:00'ya kadar) çalışan kadınlarda dikkat Testi, STAI 1 ve STAI 2 testi değerlendirildi. Gruplar bu test ve ölçekler açısından karşılaştırıldığında STAI 1 ve STAI 2' de gruplar arasında anlamlı bir fark görülmezken dikkat testinde gruplar arasında anlamlı bir fark görüldü.

Aşağıda deneme 3'e ilişkin dikkat Testi, STAI 1 ve STAI 2 ölçeklerine ilişkin sonuçlar Tablo 4.43.' de sunulmuştur. Dikkat Testi sonuçları ayrıca Şekil 4.37.'de verilmiştir.

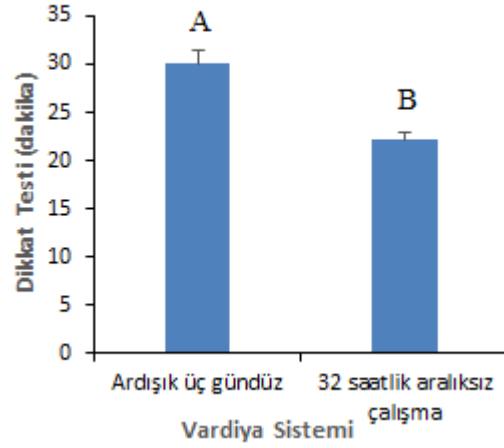
Tablo 4.43. Uzun süreli kesintisiz vardiya çalışan kadınlarda dikkat testi, STAI 1 ve STAI 2 testi sonuçları. Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar ise 32 saat'lik vardiya sisteminde (08:00'den sonraki gün saat 16:00'ya kadar) takip edilmişlerdir. Değerler dikkat testi için ortalama \pm standart hata olarak, STAI 1 ve STAI 2 değerleri için ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (32 saatlik aralıksız çalışma)	G	N	G*N
Ortalama Dikkat Testi	30.0 \pm 1.43	22.1 \pm 0.8	<u>0.000</u>	0.176	0.998
1.Nöbet başı	1.5 \pm 0.1	1.4 \pm 0.0			
1.Nöbet sonu	1.5 \pm 0.0	1.4 \pm 0.0			
2.Nöbet başı	1.4 \pm 0.0	1.3 \pm 0.0			
2.Nöbet sonu	1.4 \pm 0.0	1.3 \pm 0.0			
3.Nöbet başı	1.4 \pm 0.0	1.3 \pm 0.0			
Ortalama STAI-1	38(31-51)	39(29-50)	0.208	0.491	0.171
1.Nöbet başı	38(33-50)	40(29-48)			
1.Nöbet sonu	37(32-43)	37(29-49)			
2.Nöbet başı	39(34-51)	37(30-50)			
2.Nöbet sonu	38(31-47)	41(32-50)			
3.Nöbet başı	38(34-44)	44(33-50)			
Ortalama STAI-2	47(38-50)	47(36-52)	0.540		

*G: Grup, N: Nöbet Başı - Nöbet Sonu, G*N: İnteraksiyon

*Dikkat düzeyi yüksek olduğunda dikkat testi daha kısa sürede tamamlanmaktadır.

*Durumluk ve Sürekli Kaygı Envanteri (STAI): Puanlar 20 ile 80 arasında değişir. Büyük puan yüksek kaygıyı yansıtırken küçük puan da düşük kaygıyı yansıtır.



Şekil 4.37. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda dikkat testi. 32 saat çalışan kadınlarda dikkat düzeyi gündüz mesaisinde çalışan kadınlara göre daha iyi bulunmuştur. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır. $P < 0.05$

4.4.8. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Karolinska Uyku Ölçeği

Çalışmada uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde (grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; grup 2'deki kadınlar ise 32 saat' lik vardiya sisteminde (08:00'den sonraki gün saat 16:00'ya kadar) çalışan kadınlarda Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi, Karolinska Uyku Ölçeği (dün gece ve son 4 haftalık uyku düzeni) değerlendirildi. Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Karolinska Uyku Ölçeği' nde yer alan maddeler grup bazında karşılaştırıldığında genellikle uyanma saati, tuvaleti kullanmak için uykudan uyanma, kötü rüya görme, uyku kalitesi, uyanma sorunları, uyku sonrası tükenmişlik durumu ve genel uyku kalitesi gibi maddelerde gruplar arasında anlamlı fark bulundu. Testlerin diğer maddelerinde ise gruplar arasında farklılık görülmedi.

Aşağıda Deneme 3'e ilişkin Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi ve Karolinska Uyku Ölçeği (dün gece ve son 4 haftalık uyku düzeni) bulguları Tablo 4.44., Tablo 4.45., ve Tablo 4.46.'da sunulmuştur.

Tablo 4.44. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi testi sonuçları. Grup 1’deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2’deki kadınlar ise 32 saat’lik vardiya sisteminde (08:00’dan sonraki gün saat 16:00’ya kadar) takip edilmişlerdir. Değerler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

PİTTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (32 saatlik aralıksız çalışma)	P
1. Genellikle saat kaçta yatağa girdiniz?	23.15(21-1)	24(23-1.30)	0.136
2. Her gece uykuya dalmanız ne kadar sürdü (dakika olarak)?	15(5-45)	13(1-30)	0.955
3.Sabahları genellikle saat kaçta uyanırsınız?	7.15(5-9)	8(7-9.30)	0.009
4.Geceleri esasen kaç saat uyursunuz?	6.5(5-8)	6.3(5-9)	0.669
5. Geçen ay boyunca hangi sıklıkla aşağıdaki uyku sorunlarını yaşadınız?			
a) 30 dakika içerisinde uykuya dalamadım	1(0-3)	1(0-3)	1.000
b) Gecenin ortasında veya sabah erken uyandım	2(0-3)	2(0-3)	0.656
c) Tuvaleti kullanmak için uyandım	3(0-3)	1(0-2)	0.006
d) Rahat nefes alamadım	0(0-2)	1(0-2)	0.424
e) Sesli bir şekilde horladım veya öksürdüm	0(0-2)	0(0-3)	0.628
f) Çok üşüdüğümü hissettim	1(0-2)	2(0-3)	0.388
g) Çok sıcakladığımı hissettim	1(0-3)	1(0-3)	0.836
h) Kötü rüyalar gördüm	1(0-2)	2(0-3)	0.040
i) Ağrım oldu	0(0-3)	0(0-3)	0.598
6. Geçen ay boyunca. uyumanıza yardımcı olması için hangi sıklıkla uyku ilacı kullandınız (reçeteli veya reçetesiz)?	0(0-0)	0(0-1)	0.331
7. Geçen ay boyunca. araba kullanırken. yemek yerken ya da sosyal etkinlikte bulunurken ne sıklıkla uyanık kalma sorunu yaşadınız?	0(0-3)	1(0-3)	0.459
8. Geçen ay boyunca. işlerinizi şevkle yapmak sizin için ne kadar sorun oldu?	2(0-3)	3(1-3)	0.095
9. Geçen ay için. genel uyku kalitenizi nasıl skorlarsınız?	1(0-2)	2(1-3)	0.010

* Uykuya dalma süresi ≤ 15 dakika ise 0 puan, 16-30 dakika ise 1 puan, 31-60 dakika ise 2 puan, >60 dakika ise 3 puan olarak değerlendirilir. Bunların toplamı; 0 ise 0 puan, 1-2 aralığında ise 1 puan, 3-4 aralığında ise 2 puan, 5-6 aralığında ise 3 puan olarak değerlendirilir. Sorulara verilen yanıtlar geçen ay boyunca hiç olmamışsa 0, haftada bir defadan daha az olmuşsa 1 puan, haftada 1 veya iki kez olmuşsa 2 puan, haftada 3 veya daha fazla olmuşsa 3 puan olarak değerlendirilir. Uyku kalitesinin değerlendirilmesi ise; çok iyi 0 puan, nispeten iyi 1 puan, nispeten kötü 2 puan, çok kötü 3 puan şeklinde değerlendirilmektedir.

Tablo 4.45. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda Karolinska Uyku Günlüğü (Dün gece için) testi sonuçları. Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar ise 32 saatlik vardiya sisteminde (08:00'den sonraki gün saat 16:00'ya kadar) takip edilmişlerdir. Değerler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

KAROLİNSKA UYKU GÜNLÜĞÜ (DÜN GECE İÇİN)	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (32 saatlik aralıksız çalışma)	P
Uykuya dalmanız zor muydu?	2(1-5)	2(1-4)	1.000
Uykunuzda huzursuz muydunuz?	3(1-5)	3(1-5)	1.000
Çok erken uyanıp tekrar uykuya dalamadınız mı?	2(1-5)	3(1-5)	0.893
Gece kaç defa uyandınız?	2(0-6)	1(0-4)	0.384
Uykunuz nasıldı?	3(2-5)	4(2-5)	0.186
Kendinizi ne kadar dinlenmiş hissediyorsunuz?	3(1-5)	4(2-5)	0.102
Uyanmanız kolay oldu mu?	2(0.7-3)	5(1.2-5)	0.000
Saat kaçta yatağa girdiniz?	23(22.30-24)	24(19-2.30)	0.114
Saat kaçta uyandınız?	6.30(4-7)	7(3-9)	0.372
Toplam uyuma süresi	7.5(5-8)	8(2-8.5)	0.346

*Puanlama 1-5 rakamları ile yapılmaktadır. Skalada 1 puan uyku düzeninin ve uyanma durumunun iyi olduğunu gösterirken, 5 puan kötü olduğunu göstermektedir.

Tablo 4.46. Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda Karolinska Uyku Ölçeği (son 4 haftalık uyku düzeni) testi sonuçları. Grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; Grup 2'deki kadınlar ise 32 saat'lik vardiya sisteminde (08:00'den sonraki gün saat 16:00'ya kadar) takip edilmişlerdir. Değerler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

KAROLİNSKA UYKU ÖLÇEĞİ (SON 4 HAFTALIK UYKU DÜZENİ)	Grup 1 (Ardışık üç gündüz)	Grup 2 (32 saatlik aralıksız çalışma)	P
Hangi sıklıkla uykunuz yetersiz oldu ve uyku bozukluğu yaşadınız?	3(1-5)	1(1-4)	0.128
Hangi sıklıkla uykuya dalmakta sorunlarınız oldu?	4(1-5)	3(1-5)	0.341
Hangi sıklıkla çok erken uyanınız ve tekrar uykuya dalamadınız?	3(2-5)	3(1-4)	0.463
Hangi sıklıkla defalarca uyanınız ve tekrar uykuya dalamadınız?	4(2-5)	3(1-5)	0.644
Hangi sıklıkla uyanmakta zorlandınız?	4(1-5)	1(1-5)	0.089
Hangi sıklıkla uyanığınızda kendinizi tükenmiş hissettiniz?	3(1-4)	1(1-3)	<u>0.054</u>
Genel uyku kalitenizi nasıl skorlarsınız?	3(2-4)	4(3-5)	<u>0.038</u>

*Puanlama 1-5 rakamları ile yapılmaktadır. Skalada 1 puan uyku düzeninin ve uyanma durumunun kötü olduğunu gösterirken uyku kalitesinin iyi olduğunu göstermektedir. Beş puan uyku düzeninin ve uyanma durumunun iyi olduğunu gösterirken uyku kalitesinin kötü olduğunu göstermektedir.

4.4.9. Regresyon Analizleri

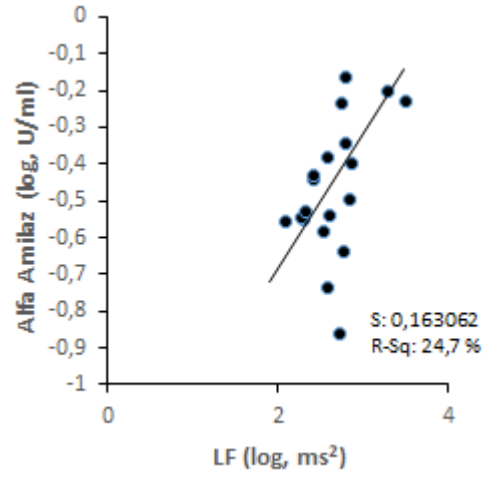
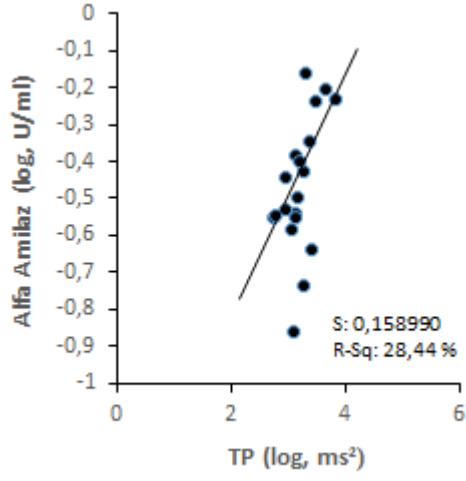
Çalışmada uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde (grup 1'deki kadınlar gündüz vardiyasında (08:00-16:00) üç gün boyunca takip edilmiş; grup 2'deki kadınlar ise 32 saat' lik vardiya sisteminde (08:00'den sonraki gün saat 16:00'ya kadar) çalışan kadınlarda regresyon analizleri sunulmuştur.

Aşağıda deneme 3'e ilişkin regresyon analizleri Tablo 4.47., Tablo 4.48., Şekil 4.38., Şekil 4.39. ve Şekil 4.40.'da sunulmuştur.

Tablo 4.47. Ölçümü yapılan stres parametrelerinin, bazı hematolojik parametreler ve bazı kalp hızı değişkenliği parametreleri ile ilişkili regresyon analizleri sonuçları

REGRESYON ANALİZLERİ	Kortikosteron	Kortizol	Alfa Amilaz	STAI-1	Dikkat Testi
Lökosit #	-0,002	0,163	0,361	-0,046	-0,031
	0,995	0,492	0,118	0,847	0,898
Lenfosit #	0,294	0,162	0,324	-0,026	-0,050
	0,208	0,496	0,163	0,912	0,833
Nötrofil #	-0,171	0,102	0,238	0,001	-0,021
	0,471	0,668	0,311	0,996	0,931
Nötrofil/lenfosit oranı	-0,337	-0,057	-0,092	0,021	0,025
	0,146	0,812	0,699	0,930	0,917
TP, ms ²	0,372	0,183	0,533	0,408	-0,288
	0,172	0,454	0,019	0,083	0,232
LF, ms ²	0,252	0,219	0,497	0,276	-0,429
	0,297	0,368	0,030	0,268	0,067
HF, ms ²	0,404	0,363	0,359	0,172	-0,186
	0,087	0,127	0,131	0,483	0,446
LF norm, n.u.	-0,233	-0,040	0,048	0,142	-0,123
	0,337	0,871	0,846	0,561	0,616
HFnorm, n.u.	0,269	0,213	0,099	0,122	-0,111
	0,266	0,382	0,686	0,619	0,651
LF/HF	-0,259	-0,137	-0,031	0,000	0,004
	0,284	0,577	0,901	0,999	0,989
HR, bpm	-0,005	0,037	0,014	0,108	0,032
	0,983	0,880	0,954	0,659	0,897
SDNN, ms	0,300	0,346	0,029	0,159	-0,406
	0,213	0,146	0,907	0,514	0,085
RMSSD, ms	0,271	0,265	-0,020	0,032	-0,403
	0,262	0,273	0,935	0,896	0,087
pNN50, %	-0,232	-0,069	-0,004	-0,095	-0,015
	0,371	0,793	0,988	0,715	0,954

*Hücre içi: Pearson korelasyon
P değeri

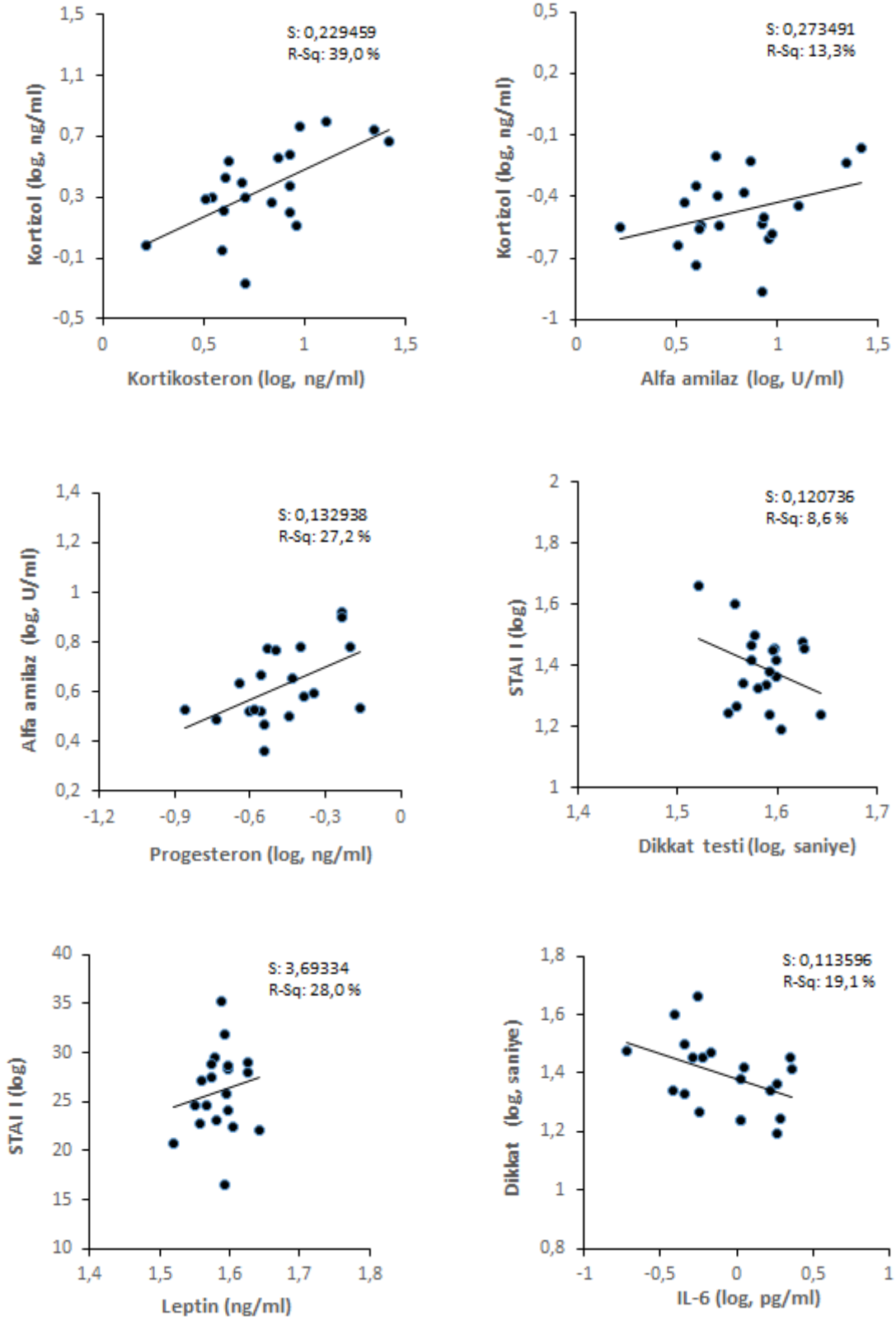


Şekil 4.38. Ölçümü yapılan stres parametrelerin birbirleriyle ve hormonlar, sitokinler ile ilişkili regresyon analizlerinde, aralarında anlamlı ilişki görülen parametrelerin grafikleri

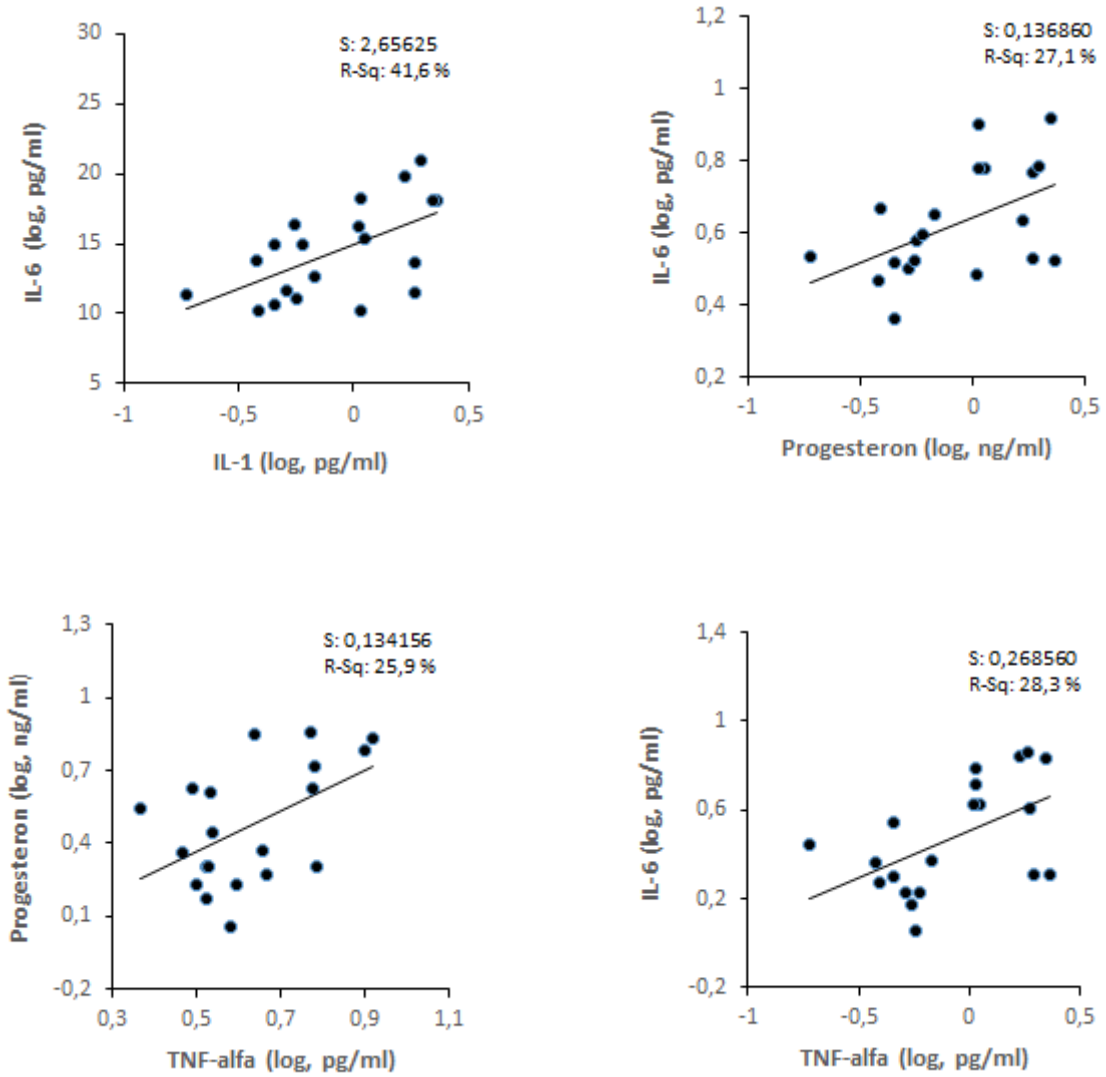
Tablo 4.48. Ölçümü yapılan stres parametrelerin birbirleriyle ve hormonlar, sitokinler ile ilişkili regresyon analizleri sonuçları

REGRESYON ANALİZLERİ	Kortizol	Kortikosteron	Alfa Amilaz	STAI-1	Dikkat Testi	Melatonin	Leptin	Östrojen	Progesteron	IL-6	IL-1beta
Kortikosteon	0.624 <u>0.003</u>										
Alfa Amilaz	0.218 <u>0.046</u>	0.341 0.141									
STAI-1	-0.091 0.704	0.030 0.900	0.354 0.126								
Dikkat Testi	-0.163 0.492	-0.213 0.367	0.031 0.895	-0.294 <u>0.003</u>							
Melatonin	-0.167 0.483	0.000 0.999	-0.080 0.737	-0.234 0.321	-0.030 0.900						
Leptin	0.310 0.183	0.137 0.566	0.049 0.837	-0.530 <u>0.016</u>	0.141 0.552	0.140 0.557					
Östrojen	-0.305 0.192	-0.274 0.243	0.374 0.104	0.416 0.068	-0.030 0.901	-0.047 0.843	-0.294 0.209				
Progesteron	0.127 0.595	0.316 0.175	0.522 <u>0.018</u>	0.242 0.303	-0.106 0.655	-0.049 0.837	-0.142 0.551	0.196 0.408			
IL-6	-0.022 0.927	0.180 0.448	-0.227 0.337	0.081 0.733	-0.437 <u>0.054</u>	-0.012 0.961	-0.205 0.386	0.093 0.697	0.521 <u>0.019</u>		
IL-1beta	-0.080 0.744	-0.035 0.888	-0.083 0.737	-0.224 0.357	-0.112 0.648	-0.016 0.947	0.007 0.978	0.043 0.861	0.406 0.085	0.644 <u>0.003</u>	
TNF-alfa	0.180 0.446	0.293 0.209	0.140 0.557	0.228 0.334	-0.275 0.241	-0.098 0.680	-0.087 0.717	-0.135 0.571	0.509 <u>0.022</u>	0.532 <u>0.016</u>	0.400 0.089

*Hücre içi: Pearson korelasyon
P değeri



Şekil 4.39. Ölçümü yapılan stres parametrelerinin birbirleriyle ve hormonlar, sitokinler ile ilişkili regresyon analizlerinde, aralarında anlamlı ilişki görülen parametrelerin grafikleri



Şekil 4.40. Ölçümü yapılan stres parametrelerinin birbirleriyle ve hormonlar, sitokinler ile ilişkili regresyon analizlerinde, aralarında anlamlı ilişki görülen parametrelerin grafikleri

5. TARTIŞMA

Vardiya tiplerinin ve sürelerinin kadın sağlık çalışanlarında fizyolojik parametreler üzerine etkilerini tekrarlı ölçümlerle inceleyen ve bu bağlamda geniş bir parametre yelpazesini üç deneme tasarımıyla ele alan mevcut tez çalışması, gece vardiyasının ve süresinin fizyolojik parametreler üzerinde önemli değişikliklere yol açtığını göstermiştir. Tez çalışması kapsamında incelenen vital bulgular, stress ve uyku parametreleri, dikkat testi bulguları, hematolojik parametreler, otonom sinir sistemi dengesi (KHD, alfa-amilaz), hipotalamo-pituitar-adrenal eksen aktivitesi, yangısal sitokin yanıtları ve metabolik ve üreme hormon düzeylerinin gece vardiyasının tipi ve süresinden etkilendiği belirlenmiştir. Dolayısıyla bu parametrelerde meydana gelen değişimlerin uzun vadede sağlık üzerine olumsuz etkilerinin olabileceği değerlendirildi.

Kortikosteronun tükürüğe salınımı ve bunun kortizol ve alfa-amilaz gibi stres parametreleriyle ilişkisi incelendiğinde, her bir deneme düzeninde farklı bir parametre değişiklikler gözlenmiş ve bu da stres eksenlerinin farklı dinamik yapılarının bulunduğu yorumlanmıştır.

Tez çalışması kapsamında incelenen parametrelerin çeşitliliği ve deneme düzenlerine göre farklı şekillerde etkilenmelerinde ötürü, her bir deneme ve ilgili parametreleri ayrı ayrı tartışılacak ve en sonunda genel bir tartışma yapılacaktır.

5.1. Deneme I: Kadınlarda yarım ya da tam gece vardiyasının etkileri

5.1.1. Yaşamsal bulgular

Kadınlarda yarım ya da tam gece vardiyasının, solunum ve nabız sayısı ile sistolik ve diyastolik kan basınçlarını etkilemediği görüldü. Öte yandan, genel popülasyonda, otonomik aktivite sirkadiyen ritmi, gün boyunca sempatik aktivitenin baskınlığı ile gece boyunca nispeten vagal kontrolün artışıyla karakterizedir (86). Kalpteki bazı genler sirkadiyen ritim ile düzenlenmektedir (201). Patolojik durumlarda kalp ve kan damarlarındaki saat genlerinin ritmik ifadesi ve onların gen çıktıları değişmektedir (202). Bu nedenle vardiya sistemi, çalışanlarda bozulan sirkadiyen ritimle birlikte kardiyovasküler bozukluklar görülebilmektedir (31, 203). Vardiya çalışması, yüksek tansiyon (9, 204-207) ve azalmış kalp hızı değişkenliği, uzun vade de ise kardiyovasküler hastalık mortalitesi ve morbidite riski ile ilişkilendirilmektedir (205-207). Mosendane ve

arkadaşları yaptıkları çalışmada vardiya sistemi çalışmanın kardiyovasküler hastalık riskini artırdığını görmüşler ve bu sonucu da sirkadiyen ritmin bozulması, yaşam şeklinin değişmesi ve psikososyal stres gibi nedenlere bağlamışlardır (203). Guo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kısa uyku süresinin yüksek tansiyon için büyük bir risk faktörü oluşturduğunu yazmışlardır (180). Mevcut tez çalışmasında, kardiyovasküler bulguların bir değişiklik göstermemiş olması (süre) adaptasyon ile açıklanabilir (208). Ayrıca, sağlık sektörü, insan sağlığı gibi geri dönüşü olmayan bir mesleğin icrasını kapsadığından, gece vardiyasında çalışan kadınlarda, gece vagal sistemin baskılanması yerine, sempatovagal aktivitenin gündüz çalışanlarla aynı düzeyde olmasına bağlanabilir (209).

Glukoz değerlerinin normal sınırlar içerisinde bulunduğu tespit edilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda, gece vardiyasının obezite (210), metabolik sendrom (204, 211, 212) ve tip 2 diyabet riskiyle ilişkili olabileceğini bildirilmiştir (213, 214). Glikoz düzeyi, diüurnal varyasyona gösterir (215, 216) fakat değişen vardiya düzeninin de bu diurnal değişimi bozabileceği düşünülebilir. Nitekim vardiya sistemi ile ilişkili olarak gece boyunca yemek alımı obesite (217) ve kilo alma (218) insidansın da artış gözlenmektedir. Fakat mevcut çalışmada, katılımcıların genel (yaş dağılımı) itibariyle genç olmaları nedeniyle glikostatik homeostatik mekanizmaların bozulmadığı düşünülebilir.

Vücut ısısı değerleri normal sınırlar içerisinde olmakla beraber gece vardiyasındaki kadınlarda hafif bir artış gösterdi. Esasen gece vücut ısısının düşmesi beklenirken, gece vardiyasındaki kadınlarda yükselmesinin nedeni fiziksel aktivite artışına bağlanabilir. İnsanlarda vücut ısısı sirkadiyen ritim gösterir. Vücut sıcaklığı genellikle uyku evresinin sonunda en düşük ve öğleden sonra geç saatlerde en yüksek seviyededir (219). Uyku-uyanma döngüsü sirkadiyen vücut ısısı değişiklikleri ile yakından ilişkilidir. Bireyler genellikle uykuya daldıklarında vücut ısıları düşmekte, uyandıklarında ise vücut ısıları yükselmektedir (220, 221). Daha önce yapılan çalışmalarda gece vardiyası sırasında ısının düştüğü ve bu durumda vardiyalı çalışmaya uyumun zayıflığıyla ilgili olduğu vurgulanmıştır (222, 223). Härmä ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gece vardiyasında çalışmanın oral sıcaklık amplitüdünü azalttığını bildirmişlerdir (224). Reinberg ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada gece vardiyasında çalışanlarda oral ısının amplitüdünün yüksek olması vardiya sistemine uyumla ilişkilendirmişlerdir (225). Ferreira ve arkadaşları da gece vardiyasında çalışan hemşirelerde ısı amplitüdünü düşük bulmuşlardır (226). Jang ve arkadaşları vardiya sisteminde çalışanlarda distal-deri sıcaklığını ölçerek yaptıkları çalışmada gece

vardiyasının ilerlemesine paralel olarak ısı amplitüdünün önemli düzeyde düştüğünü görmüşlerdir (227). Mevcut tez çalışmasında, tam nöbet tutan kadınlarda nöbet başlangıcında vücut ısısının yüksek olması ve nöbet sonunda da bu ısının düşük olması normal fizyolojik vücut ısısıyla uyumlu görülmüştür. Dolayısıyla, gece vardiyasında çalışan katılımcıların mevcut çalışma koşullarına adapte oldukları anlaşılmaktadır.

5.1.2. Hematolojik bulgular

5.1.2.1. Hemogram

Sağlık çalışanı kadınlarda yarım ya da tam gece vardiyası alyuvar sayısı, akyuvar sayısı, hemoglobin konsantrasyonu ile hematokrit oranını etkilememişken trombosit sayısı ile NRBC sayısı ve oranı tam gece vardiyası olan kadınlarda daha düşük bulunmuştur. Her ne kadar bu değişiklikler patolojik olmasa da bu kadınlarda uzun vadeli takibinin uygun olacağı düşünülebilir. RBC normalde, kemik iliğinde olgunlaşmış çekirdeklerini kaybettikten sonra kan-kemik iliği bariyerini geçerek kan akımına geçerler (228). Eritroblastlar ya da NRBC ise kolaylıkla şekil değiştiremediğinden kan-kemik iliği bariyerini geçmeleri oldukça zordur (228). Yenidoğan dönemi hariç periferik kandaki NRBC'lerin varlığı daima patolojik bir bulgudur (228). Yani normal koşullar altında, sağlıklı erişkin bireylerde periferik kanda genellikle NRBC bulunmaz (229-231). NRBC'lerin periferik kanda görülmesinin patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak inflamasyon ve/veya azalmış doku oksijenasyonunun neden olduğu artmış eritropoez veya kemik iliği yapısının mikro hasarının bu duruma neden olabileceği düşünülmektedir (228). NRBC'ler ağır hastalıkların seyrinde ve kötü prognozu ve daha yüksek mortalite ile ilişkili olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (228, 230).

Daha önceleri de birçok çalışmada trombosit fonksiyonları üzerinde gece/gündüz döngüsü araştırılmış olup önemli etkiler belirlenmiştir (232). Uyku/uyanıklık gibi davranışsal (232, 233) ve fizyolojik stresörler (234, 235) endojen sirkadiyen zamanlamayı etkileyerek trombositleri aktive edebilmektedir. Miyokard enfarktüsü, inme ve ani kardiyak ölüm gibi kardiyovasküler problemler özellikle günün sabah saatlerinde pik yapmaktadır (236, 237). Bu piklerin temelinde de tromboz oluşumuna katkıda bulunan trombosit fonksiyonlarının sabah saatlerinde pik yapması yatabilir (235). Khosro ve arkadaşları 50 sağlık çalışanı üzerinde yaptıkları çalışmada, gece vardiyasında çalışanların trombosit sayılarında gündüz vardiyasında çalışanlarınkine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir artış görmüşlerdir (16). Bunun nedeni uyku düzeninin kronik

olarak bozulmuş olması ve yaşam stilineki kalıcı değişiklikler olabilir. Fakat trombosit sayılarının tam gece vardiyasında çalışan kadın sağlık çalışanlarında düşmüş olmasına rağmen yarım gece nöbet tutanlarda değişmemiş olması, tam gece vardiyasının trombosit sayısı açısından olumsuzluk oluşturduğu görülmektedir. Bu bağlamda da, tam gece vardiyasında çalışanların dinlendirilmesi ve sağlıklarının korunmasına yardımcı olunması gerektiği görülmektedir.

5.1.2.2. Formül lökosit

Yarım ve tam gece vardiyasında çalışan kadınlarda lenfosit, nötrofil, bazofil ve eozinofil sayıları değişmemişken; tam gece vardiyası olan kadınlarda lenfositlerin ve eozinofillerin % oranı artmış fakat nötrofillerin % oranı düşmüştür. Düşük nötrofil sayısı fagositozda azalma ile ilişkilendirilmektedir (238). Bu durum, tam gece vardiyasında çalışanların nötrofil sayısı düşüklüğüne bağlı olarak enfeksiyona yatkınlıklarının artabileceğini göstermenin yanı sıra eozinofil yüksekliği nedeniyle de allerjik reaksiyonlara yatkınlığın artabileceğini göstermektedir. Tam gece vardiyasında görülen bu tür değişikliklerin 08:00-24:00 vardiyasında çalışanlarda görülmemesi, biyoritmin bozulmasıyla ilişkili olabilir. Çünkü yarım gece vardiyasında çalışanlar gecenin geri kalanında uyuyabilir ve biyoritim normal düzenine yakın bir şekilde devam edebilir. Halbuki gece saat 02:00 ila 03:00'ten sonra uyunmamış olması biyoritmi bozmaktadır. Dolayısıyla, mevcut tez çalışması, tam gece vardiyasının hem vücudun savunma fonksiyonunun azalması ile hem de allerjik reaksiyonlara yatkınlık artması ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Uyku ve immün sistem arasında önemli bir etkileşim olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (239). Uyku yoksunluğu, normal yaşamın sürdürebilmesi için gerekli olan doğal savunma sistemini bozarak vücudun dış ortamda bulunan fırsatçı ve patolojik mikroorganizmalara karşı savunmasını sekteye uğratarak (240) enfeksiyonları tetikler (239). Khosro ve arkadaşları 50 sağlık çalışanı üzerinde yaptıkları çalışmada, gece vardiyasında çalışanlarda gündüz vardiyasında çalışanlara kıyasla nötrofil ve lenfosit sayısında istatistiksel olarak anlamlı bir artış görmüşlerdir (16). Monosit sayılarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlardır. Achie ve arkadaşları sağlık çalışanları üzerinde yaptıkları çalışmada uykusuz kalan grupta WBC sayısı ve % nötrofil oranında azalma, % lenfosit oranında ise yükselme görmüşlerdir (241). Bu çalışmada % eozinofil, monosit ve bazofil oranlarındaysa bir farklılık bulunmamıştır. Yapılan bazı çalışmalarda

vardiya sistemi çalışanlarda lökosit sayısının arttığı görülmüştür (171, 242). Vardiya sistemi çalışanlarda immün sistemin etkilenmesine bağlı olarak bireylerde farklı derecelerde yorgunluk görülebilir (243). Ayrıca vardiya sistemi üzerinde yapılan düzenlemelerle bu yorgunluğun azaltılmasının bireylerde kanser dâhil birçok hastalığın görülme riskinin azaltılabileceği vurgulanmıştır.

Born ve arkadaşları yaptıkları çalışmada monosit ve lenfositlerin sirkadiyen ritimlerinin uyku yoksunluğu nedeniyle önemli derecede yer değiştirdiklerini belirlemişlerdir (128). Aynı çalışmada uyku yoksunluğu yaşayan kişilerde hemoglobin, hematokrit, RBC, WBC ve PLT sayısı kontrol grubuna göre daha yüksek görülmüştür (128). Gece vardiyasında çalışanlarda genellikle metabolizma uyanıklık ve performans ile birlikte düşük iken gündüz uyumaları gereken saatlerde yüksek seyretmektedir (244). Dolayısıyla vardiya sistemi çalışma, birçok vücut sistemi üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilmektedir. Bu nedenle vardiya sistemi çalışanlarda uyku sağlığının iyileştirilmesi sağlanarak; personel sağlığı ve çalışma verimliliğini artırılabilir (244).

5.1.2.3. Sedimentasyon

Sedimentasyon hızı (eritrosit çökme hızı, ESR) en yüksek kontrol gruplarında (08:00-16:00 h) en düşük ise tam gece vardiyası olan kadınlarda belirlenmiştir. Kadınlarda normal ESR değeri 0-15 mm/saat erkeklerde ise 0-10 mm/saat'dir. Bununla birlikte ESR normal üst sınırı yaş ve obezite ile beraber artmaktadır (245). Sedimentasyon hızının artması, inflamasyon için bir enfeksiyon belirteci olarak kullanılmaktadır (246). ESR'nin doku nekrozu ve inflamasyonu ile karakterize olan birçok akut ve kronik hastalıklarda yükseldiği rapor edilmiştir (247). Bu bağlamda, tam gece vardiyasında çalışan kadınlarda nötrofil sayısı düşmüşken sedimentasyonun da düşük olması zıtlık oluşturmaktadır. Fakat vücutta meydana gelen metabolik değişikliklerin, nötrofillerin azalmasına bağlı muhtemel olumsuzlukları önlemek üzere devreye girdiği ve sedimentasyonun düşüşüne yol açmış olabileceği değerlendirildi. Öte yandan, sedimentasyon değerlerinin ve nötrofil oranlarının normal fizyolojik sınırlar içerisinde olduğu unutulmamalıdır.

5.1.3. Kalp Hızı Değişkenliği Bulguları

Sempatovagal denge hakkında bilgi veren kalp hızı değişkenliği, yarım veya tam gece vardiyasında çalışan kadınlarla normal gündüz vardiyasında çalışan kadınlar

arasında bir farklılık göstermedi. Bu durum beklentimizin aksine olup, tam gece vardiyası çalışan kadınlarda kalp hızı değişkenliğinin düşeceği umulmaktaydı. Çünkü normal fizyolojik koşullarda, sempatik aktivite gündüz artarken parasempatik aktivite de gece artmaktadır. Fakat elde edilen bulgular, sempatovagal aktivitenin gece vardiyasının uzunluğundan etkilenmediğini göstermektedir. Öte yandan, deneme tasarımlarımız incelendiğinde, gündüz vardiyasında çalışan kadınlarda sempatik aktivitenin artışı fizyolojik bir yanıt olarak değerlendirilebilirken; gece vardiyasında çalışan kadınlarda da parasempatik aktivite yerine sempatik aktivitenin daha baskın hale geldiği düşünülebilir. Böylece, gece vardiyasında çalışan kadınlarda sempatik sistem baskılanmaktan ziyade normal gündüz aktivitesini devam ettirdiğinden; gündüz vardiyasında çalışan kadınlardan farklı bir KHD aktivitesi gözlenmemiş olabilir.

5.1.4. Tükürük stres belirteçleri (Kortikosteron, kortizol ve alfa-amilaz)

Yarım veya tam gece vardiyasında çalışan kadınlarda kortikosteron hormonu gündüz vardiyasında çalışanlardan farklı olmadığı gibi nöbet başı, ortası ve sonu bakımından da bir fark yoktu. Bu bağlamda değerlendirildiğinde, kortikosteronun insanlarda vardiya tipine bağlı değişim göstermediği düşünülebilir. Öte yandan, Kyle ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kortikosteronun tükürüğe de geçtiği ve kortizole benzemeyen bir salınım düzenine sahip olduğunu vurgulamışlardır (41).

Tükürük kortizol konsantrasyonu ise tam gece vardiyasında çalışan kadınlarda diğer gruplardaki kadınlardan daha yüksek bulunduğundan, bu kadınların daha yüksek bir stres düzeyine sahip oldukları düşünülebilir. Stres hormonu olan kortizolün yüksek düzeyde salgılanması vücudu stresin olumsuz etkilerinden korumaktadır (248). Bununla beraber uzun vadede yüksek kortizolün oluşturacağı risklerin önemszenmesi gerekir. Kortizol, HPA aksının aktivasyonu ile üretilen iyi bilinen bir stres hormonudur (249). Akut stres durumunda, stres yanıtının başlangıcından sonra 45 ile 60 dakika boyunca dolaşımdaki kortizol düzeyi yüksek seyredebilir (250, 251). Stres yanıtının başlangıcından sonra kortizol bazal seviyeyi korumak için çok sayıda düzenleyici süreç vardır (252). Ancak stresin uzaması durumunda HPA aksı kendi kortizol düzenleme mekanizması yetersiz kalabilir (248). Özellikle karanlık fazlarda ışığa maruz kalma gibi biyolojik sirkadiyen ritmin bozulmasına neden olan durumlar kortizolün normal sentezini değiştirebilir veya kortizol üretimini aktive edebilir (31, 253). Bu nedenle vardiya sistemi çalışma, yalnız uykuyla ilgili değişiklikleri değil aynı zamanda kortizol üretimiyle de

ilgili değişiklikleri önemli düzeyde etkilemekte ve stres ile depresyonun da ortaya çıkmasına katkıda bulunmaktadır (254). Kortizolün anormal sekresyonu, immün sistem disregülasyonu ile ilişkili olup hastalık riskinin erken bir bulgusu da olabilir (249). Stres yanıtı olarak kortizol seviyesindeki değişiklikler, yapılan bazı çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklar (KVH), inflamasyon, kanser, inme ve tip 2 diyabet ile ilişkili görülmüştür (255-258). Ayrıca, genel olarak diğer parametrelerde gözlendiği gibi, kortizolün de yalnız tam gece vardiyasında çalışanlarda arttığı fakat yarım gece vardiyasında çalışanlarda artmadığı gözlenmiştir. Dolayısıyla, yarım gece vardiyasından ziyade tam gece vardiyasının kortizol salınımını değiştirdiği gözlenmiştir. Tam gece vardiyasının sağlık üzerine olumsuz etkilerinin olma olasılığı, yüksek kortizol değerleriyle de uyumlu gözükmektedir.

Alfa-amilaz aktivitesi, gruplar arasında veya nöbetin başı, ortası ve sonu arasında farklılık göstermemişken, tam gece vardiyasında çalışanlarda gece boyunca giderek düşmüş, gündüz mesaisi yapan kadınlarda ise nöbet ortasında yükselmiştir. Bu durum, alfa amilaz aktivitesinin gün içinde ve gece farklı salınım dinamiklerinin olabileceğini düşündürebilir (259).

5.1.5. Plazma hormon yanıtları (melatonin, leptin, östrojen ve progesteron)

Melatonin düzeyi gruplar arasında farklı değilken grup 2’de nöbet başından sonuna doğru bir azalma olmuştur. Fakat tam gece vardiyasında çalışanlarda nöbetin başında da sonunda melatonin düzeyi değişim göstermemiştir. Melatonin düzeyinde beklenen artış, tam gece vardiyasında çalışanlarda gözlenmemiştir. Melatonin, sirkadiyen ritimde anahtar rol oynayan ve karanlık boyunca pineal bez tarafından sentezlenen bir nörohormondur (260). Melatonin seviyeleri gün boyunca düşük ve geceleri yüksek seyrederek. Gece saatlerinin sonlarına doğru ise gündüz seviyesine geri döner (260). Gece boyunca parlak ışığa maruz kalmak pineal bezde bozulmalara neden olup melatonin sentezini azaltmaktadır (261, 262). İnsomnialı hastalarda plazma melatonin düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (263). Işık, sirkadiyen ritmi etkileyen en güçlü ajandır ve bu nedenle zaman ayarlı ışığa maruz bırakılma sirkadiyen ritim uyku hastalığı tedavisinde sıkça kullanılmaktadır (264). Yapılan çalışmalarda biyolojik sirkadiyen ritmin bozulmasının melatonin konsantrasyonunda azalmaya neden olduğu vurgulanmıştır (31). Melatonin koruyucu bir hormon olup sirkadiyen, kardiyovasküler üreme ve nöroendokrin fonksiyonlar gibi çeşitli fizyolojik süreçleri

düzenler (265-267). Ayrıca uyku modülasyonunda fizyolojik tamamlayıcı bir unsur olarak hipnotik etkileri de mevcuttur (268). Yüksek konsantrasyonlarda çok güçlü bir antioksidandır (269-271). Melatonin, gece ışığa maruz bırakılma durumunda salınımının baskılanması nedeniyle gece vardiyasında çalışanlarda sorun olabilmektedir (272). Melatonin konsantrasyonlarında azalmalar, şizofreni (273,274), depresyon (275, 276), migren (277, 278), tip 2 diyabet (274, 279) riskini artırmaktadır. Gece vardiyası çalışanlarda kanser görülme riski daha yüksektir (280, 281). Bunun nedeni de melatoninin onkostatik ve büyümeyi önleyici özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Melatonin, hücreleri hem DNA hasarından korur hem de DNA hasarının olduğu anda onarılmasını sağlar (282-284). Melatonin karanlıkta salgılanıp ışıkla baskılandığından, melatoninin tam gece vardiyasında çalışanlarda ışığın etkisiyle yükselmemiş olmasının, bu kişiler melatoninin koruyucu etkilerinden yoksun kalma anlamı taşıyacağı açık olup, uzun vadede, hastalıkların gelişme riski dikkate alınmalıdır.

Leptin düzeyi tam ve yarım gece vardiyasında çalışan kadınlarda gündüz vardiyasında çalışan kadınlara göre daha yüksek bulunduğundan, gece vardiyasında çalışan kadınların biyoretimlerinde meydana gelen değişikliklerin üstesinden gelebilmek amacıyla enerji depolarının artmasına bağlanmıştır. Her ne kadar vücut kitle indeksi gece vardiyasında çalışanlarda daha yüksek bulunmamış olsa da, leptin konsantrasyonlarının da vücut kitle indeksiyle pozitif ilişkiye sahip olduğu belirlenmiştir. İştahı düzenleyen en önemli hormonlardan biri leptindir (17). Bu hormon MSS'ne özellikle de hipotalamusa uyarıcı ve baskılayıcı sinyalleri göndererek iştah ve beslenme davranışlarının kontrolünü sağlar (285). Şu ana kadar yapılan birçok çalışmada uyku/uyanıklık döngüsü ve sirkadiyen ritimdeki değişikliklerin leptin konsantrasyonunda değişikliklere neden olabileceği ifade edilmiştir (286-288). Marquize ve arkadaşları yaptıkları çalışmada düzensiz vardiya sisteminde çalışmanın, sirkadiyen bozulmalar nedeniyle leptin konsantrasyonunda yükselmelere neden olabileceğini ifade etmişlerdir (289). Yapılan çalışmalar, vardiya sistemi ve gece çalışanlarda, aşırı kilo ve obezitenin görülme oranının gündüz çalışanlara oranla daha yüksek olduğunu (290-292) ve gıda alımının da bu kişilerde değiştiğini göstermektedir (293, 294). Ayrıca yüksek vücut kitle indeksi, yüksek leptin konsantrasyonu için önemli bir belirteç olarak öngörülmüştür (285).

Progesteron konsantrasyonun gruplar ve nöbet başı-sonu arasında fark göstermediği fakat östrojen konsantrasyonun tam gece vardiyasında çalışan kadınlarda en düşük olduğu normal gündüz vardiyasında çalışan kadınlarda ise yüksek düzeyde olduğu

belirlenmiştir. Daha önce yapılan çalışmalarda genellikle gece vardiyasında çalışan kadınlarda östrojen düzeyi gündüz vardiyasında çalışan kadınlara oranla yüksek bulunmuştur. Ancak mevcut tez çalışmasında, diğer araştırmaların aksine östrojen düzeyi daha düşük olarak tespit edilmiştir. Bununla birlikte üretken yaşta olan bu kadınlarda östrojen konsantrasyonunun kontrol grubuna göre düşük olması da üreme açısından bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir.

Gómez-Acebo ve arkadaşları kadınlarda menstural döngünün foliküler fazında yaptıkları çalışmada, gece vardiyasında çalışan kadınlarda progesteron ve östrojen konsantrasyonunu gündüz vardiyasında çalışan kadınlara göre daha yüksek bulmuşlardır. Hormon konsantrasyonundaki bu farklılığında kısmen değişen melatonin konsantrasyonu ile ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır (295). Yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalarda, yüksek düzeyde kadın cinsiyet hormonlarının ve özellikle östrojenin, menapoz sonrası göğüs kanseri görülme riski ile aralarında nispeten güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir (296, 297). Östrojen seviyeleri ile artmış göğüs kanseri riski arasındaki ilişki, östrojenin hücre çoğalması yoluyla hareket etmesi, apoptozisin azalması ve muhtemel DNA hasarı nedeniyle olabileceği düşünülmektedir (298). Vardiyalı çalışan kadınlarda melatonin üretiminin azalması, gonadal aksın işleyişini etkileyerek dolaşımdaki östrojen konsantrasyonunu etkileyebilir (299). Davis ve arkadaşları gece vardiyasında çalışan kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada estron konjugatı açısından, kontrol grubuyla çalışma grubu arasında anlamlı bir fark görmemişlerdir. Papantoniou ve arkadaşları ise, gece vardiyasında çalışanlarda yaptıkları çalışmada, gündüz vardiyasında çalışan gruba kıyasla progesteron düzeyinde artış belirlemişken östrojen hormonu açısından ise anlamlı bir farklılık görmemişlerdir (300). Nagata ve arkadaşları gece vardiyasında çalışan kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada, gündüz vardiyasında çalışan gruba kıyasla östrojen düzeyinde artış saptamışlardır (301). Öte yandan, mevcut tez çalışmasındaki denemeler tasarlanırken, her gruptaki kadınlardan yarısının folliküler yarısının da luteal fazda olmalarına dikkat edilmiş olduğundan, östrojen düzeyindeki farklılığın fizik farklılıklar olamayacağı da düşünülmüştür.

5.1.6. Plazma sitokin yanıtları (IL-6, IL-1beta, TNF-alfa)

Mevcut tez çalışmasında, IL-6 ve TNF-alfa düzeyinin en yüksek olarak tam gece vardiyasında çalışan kadınlarda olduğu belirlenmiştir. Tam gece vardiyasında çalışanlarda sitokin seviyesinin yüksek olması, bu kişilerin immün sistemin, uyku

yoksunluğu nedeniyle zayıflamasıyla enfeksiyonlara duyarlılıklarının artmış olabileceğini düşündürmektedir. IL-1 beta düzeyi ise gruplar arasında farklılık göstermezken tam gece vardiyası yapan kadınlarda nöbet başında daha yüksek olarak tespit edilmiştir. IL-1 beta ve TNF-alfa düzeyleri dikkate alındığında, tam gece nöbetinin nöbet başında yangısal sitokinlerin artışına yol açması, savunma mekanizmasının tehditlere ön hazırlık yaptığını düşündürmektedir. Nitekim nöbet sonunda normal değerlere dönüşün gerçekleşmesi, bunun psikolojik duygularla ilişkili olabileceğini göstermektedir. Yapılan çalışmalar, bu sitokinlerin psikolojik stresle düzenlenebileceğine işaret etmektedir. Ayrıca her ne kadar, bu gruptaki kadınlarda nöbet başındaki yüksek yangısal sitokin düzeyi vücudun toparlanmasına fırsat vermeden bir sonraki vardiyaya başlamış olduklarını düşündürse de, çalışılan vardiya ortamının dinlenmeye çok da uygun olmadığı açıktır. Karanlık-ışık döngüsünün bozulmasının da sitokin düzeyin etkileme olasılığı göz ardı edilmemelidir.

İki bin yıla aşkın süredir uyku ve bağışıklık arasındaki ilişki tartışma konusu olmuştur (5, 302). Günümüzde ise uyku ve bağışıklık arasındaki etkileşim anatomik ve fizyolojik temellere dayandırılmaktadır (5, 302). Nöronlar, bağışıklık hücreleri ve glial hücreler; hormonlar, sitokinler ve nörotransmitterler gibi hücre dışı sinyalleri ortak kullanırlar (303-305). Örneğin tüm lenfoid dokular IL-1beta, TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokin reseptörlerine sahiptirler (306). Bu sitokinler spesifik beyin bölgelerinde eksprese edilirler (307) ve uyku-uyanma durumu (308, 309) gibi birçok fizyolojik ve davranışsal sürecin düzenlenmesinde rol alırlar (306). Yapılan deneysel bir deneysel çalışmada, IL-1beta ve TNF-alfa'nın uyku düzenleyici etkilerinin de olduğu görülmüştür (310).

İnsan sirkadiyen ritmini düzenleyen şef pacemaker SCN'dir. Periferik sirkadiyen saat ise immün sistem dahil olmak üzere hemen hemen her hücrede temsil edilir (311). SCN bu sayede ışık, sıcaklık ve çevresel patojenlere maruz kalma gibi durumlara yanıt verilmesini sağlar (311). Sitokinler bifazik sirkadiyen ritim gösterirler (312, 313) ve yapılan bazı çalışmalarda vardiya sisteminde çalışanlarda TNF-alfa ve IL-6 gibi enflamatuvar sitokin seviyelerinde yükselme görülmüştür (16, 314-319). Khosro ve arkadaşları yaptıkları çalışmada IL-6, lökosit, nötrofil ve trombosit sayısının arttığını ancak TNF-alfa düzeyinde ve monositlerde bir farklılık olmadığını bulmuşlardır (16). Khosro ve arkadaşları inflamatuvar immün yanıtın aktifleşmesi IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa gibi sitokinlerin artışına neden olur. Yapılan farklı çalışmalarda uyku yoksunluğunun

bu sitokinlerin seviyelerinde akut bir artışa neden olduğu rapor edilmiştir (320). IL-6 gibi sitokinlerde kronik yükselmeler, diyabet ve kalp hastalığı gibi olumsuz hastalıkların görülme riskindeki artışla ilişkili görülmüştür (321, 322). Patel ve arkadaşları yaptıkları çalışmada uyku süresi ile IL-6 ve TNF-alfa arasında pozitif lineer bir ilişki belirlemişlerdir (323). Uyku süresi ile pro-inflamatuar sitokin, leptin hormonu arasındaki ilişki, çeşitli epidemiyolojik kohortlarda doğrusal bulunmuştur (324, 325).

Uyku, temelde immün sistemi HPA aksı (326-328) ve sempatik sinir sistemi (SSS) (329) yoluyla etkilemektedir. Uykusuz kalmak HPA aksın aktifleşmesine ve plazma kortizol seviyesinin yükselmesine (326-328) neden olur. Kortizol, proinflamatuar sitokin (330, 331) gen ifadesini düşürürken, katekolaminler de immün hücrelerin (332) aktifleşmesini ve taşınmasını etkileyerek immün sistemi etkileyebilmektedirler. Ayrıca, uyku yetersizliği inflammatuar yolakların aktivasyonu (333, 334) ve IL-1 ve TNF-alfa (172, 335) gibi sitokinlerin sekresyonuyla ilişkili çeşitli uyku hastalıklarına neden olabilmektedir. Bu durum doğal immün yanıtın değişmesine (336, 337) ve bazı infalamuar hastalıklar (338, 339), ile infeksiyonların (340) ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Mevcut tez çalışmasında da, vardiya tipine bağlı olarak sitokin düzeyinde değişiklikler meydana geldiğinden, gece vardiyasının uzun vadeli etkilerinin incelenmesi gereklidir.

5.1.7. Dikkat Testi ve STAI

Vardiya başında dikkat düzeyleri açısından gruplar arasında bir fark bulunmazken vardiya sonunda, tam gece nöbet tutan kadınlarda yarım gece ve gündüz vardiyasında çalışanlara kıyasla dikkat düzeyleri azalmıştır. Tam gece nöbet tutan kadınlarda dikkat düzeyinin azalması, bu gruptaki kadınların o gece için tamamen uykusuz kalmaları nedeniyle olabileceği gibi yaklaşık 16 saat aktif çalışma saatleri ile de ilişkili olabilir. Mevcut çalışmada STAI bulgularına göre, kadınlarda yarım ya da tam gece vardiyası anksiyete düzeylerini etkilemediğinden, sağlık çalışanlarının zamanla stresle etkin baş etme yöntemlerini kullanabilme yeteneklerini geliştirmelerine bağlanabilir. Gece vardiyasında çalışma dikkat düzeyini bozmaktadır (341). Sarıcaoğlu ve arkadaşları gece vardiyasında çalışan anesteziistler üzerinde yaptıkları çalışmada bilişsel fonksiyonların bozulduğunu ancak STAI testleri açısından gruplar arasında bir fark olmadığını bulmuşlardır (342).

5.1.8. Uyku Ölçekleri (Pittsburgh, Karolinska)

Tez çalışmasında, yarım veya tam gece vardiyasında çalışan kadınlarda, uykuya dalma ve toplam uyuma sürelerinde artış görülmüş ve sabahları daha geç saatlerde uyaandıkları belirlenmiştir. Ayrıca tam gece nöbet tutanlar, diğer gruplara oranla kendilerini daha az dinlenmiş hissettiklerini ve uykularının yetersiz olduğunu ayrıca uyku bozukluğu yaşadıklarını ifade etmişlerdir. Bu durum tam veya yarım gece vardiyasında çalışmanın kadınlarda uyku düzeninin, uyanma durumunun ve uyku kalitesinin kötü olduğunu göstermektedir. Elde ettiğimiz bu veriler daha önce yapılmış olan çalışmalardan elde edilen verilerle paralellik göstermektedir. Vardiya sistemi çalışanlarda en önemli problem uykunun bozulmasıdır (341, 343). En yaygın sorunlar ise uykunun yetersiz olması (204), uykuya dalmada problem ve uyku sonrası kişilerin kendilerini dinlenmiş hissetmemeleridir (344). Suarez yaptığı çalışmada uyku bozukluğu yaşayan kişilerin Pittsburgh uyku kalite indeksine göre uykuya dalma problemi yaşadıklarını vurgulamıştır (345). Lajoie ve arkadaşları vardiya sistemi çalışan kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada PUKİ değerlendirmesine göre bu kişilerin uykuya dalma problemleri yaşadıkları ve uyku kalitelerinin de kötü olduğunu görmüşlerdir (346). Flo E ve arkadaşları farklı vardiya sistemi programlarında (gündüz, akşam ve gece) çalışan hemşireler üzerinde bir çalışma yapmışlardır (347). Bu çalışmanın sonucunda uykusuzluk problemini en çok, her üç vardiyayı karışık çalışanlar ile sadece gece çalışan hemşirelerde belirlemişlerdir. Bu nedenle vardiya sistemi ile ilgili uyku problemleri çalışmalarında çalışma programlarının da dikkate alınması gerektiğini vurgulamışlardır. Mevcut tez çalışmasında da özellikle tam gece vardiyası uyku kalitesi ve süresini olumsuz etkilediğinden, bu tür vardiya sistemlerinde çalışan kadınların vardiya programlarının uygun bir şekilde yapılarak yeterli dinlenme sürelerinin verilmesi gerekmektedir.

5.1.9. Korelasyonlar

Mevcut tez çalışmasında, ölçümü yapılan stres parametreleri bazı hematolojik ve KHD parametreleri, hormonlar, sitokinler ile ve kendi aralarında karşılaştırıldıklarında hem pozitif hem de negatif ilişkiler bulunmuştur.

Kortikosteron ile TP (ms²) ve SDNN (ms) arasında pozitif ilişkiler bulunması, stres durumlarında NN intervallerinin varyansının da yüksek olabileceğinin bir bulgusu olabilir. TP ve SDNN gibi parametrelerde artışın görülmesi sağlığın iyi olmasıyla

ilişkilendirilmiş olduğundan, kortikosteronun da yükselmesinin aynı anlama gelebileceğini düşündürmektedir.

Alfa amilaz ile STAI-1 ve lenfosit sayısı arasında negatif bir ilişkinin olması, stres durumlarında immün sistemin zayıfladığının bir belirtisi olabilir (348, 349). Nötrofil/lenfosit oranı ile STAI-1 arasında pozitif bir ilişkinin olması, birçok çalışmada nötrofil/lenfosit oranının kötü kanser prognozu ile ilişkilendirildiği (350, 351) için, stresin sağlık üzerinde ciddi olumsuz etkilerinin olabileceğini düşündürülebilir.

Nötrofil sayısı ile dikkat testi arasında negatif bir ilişkinin olması ve esasen kısa dikkat testi süresinin dikkatin iyi olduğu anlamına gelmesi nedeniyle, nötrofil sayısı ile dikkat düzeyi arasında pozitif bir ilişki olduğu ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla nötrofil sayısının yüksek olması vücut savunma mekanizmasının iyi olabileceğinin bir bulgusu olarak dikkat düzeyinin de iyi olabileceğinin bir belirtisi olabilir. Ayrıca, dikkat gibi bilişsel fonksiyonların ancak iyi duygu durumuyla ilişkili olabilmektedir. Yapılan birçok çalışmada duygu durumunun immün sistemi etkilediğine dair birçok çalışma mevcuttur (330, 352).

Dikkat testi ile LF arasında pozitif bir ilişkinin olması, sempatik aktivitenin dikkat düzeyini artırabileceğine dair bir bulgu olabilir (353).

Kortikosteron ile kortizol arasında pozitif bir ilişki olması, kortikosteronun da insanlarda, stres hormonu olarak bilinen kortizol gibi bir stres belirteci olarak kullanılabileceğini gösteriyor olabilir. Kortizol ile alfa-amilaz arasında pozitif ilişki olması HPA aksı ve sempatik aktivite stres yanıtının ortaya çıkmasında her iki eksenin de aktif olarak yer aldığını göstermektedir (104). Kortizol ile IL-1beta ve TNF-alfa arasında pozitif bir ilişkinin olması, anti-enflamatuvar mekanizmaların aktif olduğunu ve enfeksiyon riskinin bulunduğu bir alarm durumunu düşündürmektedir (354).

Alfa amilaz ile TNF-alfa ve IL-6 arasında pozitif ilişki olması stres nedeniyle sempatik aktivitenin aktif olmasının kortizole benzer şekilde stres durumunda enfeksiyon riskinin bulunduğunu ve bunun immün sistemin aktivasyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (355).

STAI 1 ile dikkat testi, leptin ve TNF-alfa arasında pozitif bir ilişki olması; stresin dikkat düzeyini olumsuz etkilediği, iştahı azalttığı ve immün sistemi de aktive ettiğini düşündürmektedir. Melatonin ile IL-6 arasında negatif bir ilişki olması, melatonin

salgılanmasındaki bir azalmanın immün sistemin aktivasyonu ile sonuçlanabileceğinin göstermektedir.

Leptin ile IL-6 arasında pozitif ilişki, beslenmenin immün sistemi olumlu etkileyebileceğini ancak yetersiz beslenmenin ise immün sistemi zayıflatabileceğini düşündürmektedir. Progesteron ile IL-6 ve IL-1 beta arasında negatif bir ilişki olması, yüksek progesteron düzeyinin immün sistem açısından baskılayıcı bir mekanizma olduğunu ancak düşük progesteron düzeyinin ise immün sistemi aktive edebileceği düşünülebilir (356). IL-6 ve IL-1beta ile TNF-alfa arasında pozitif ilişki bulunması ise immün sistem belirteçleri olan sitokinlerin stres yanıtlarının benzer olduğunu göstermektedir.

5.2. Deneme 2: Kadınlarda değişken vardiya sisteminin (gece-gündüz, gündüz-gece) etkileri

Mevcut deneme düzeninde, değişken vardiya sisteminin (gece-gündüz, gündüz-gece) etkileri belirlenerek gündüz vardiyasında çalışan kadınlarla karşılaştırıldı ve genel olarak sempatik aktivitenin, sempatovagal dengenin ve kortizol salınımının farklı olmadığı gözlenirken kortikosteron düzeyinin her iki grupta da gündüz vardiyasına göre artış gösterdiği belirlenmiştir.

5.2.1. Yaşamsal bulgular

Kadınlarda değişken nöbet sistemi (gündüz, gece-gündüz, gündüz-gece) solunum ve nabız sayısı ile sistolik ve diyastolik kan basınçlarını etkilemediği belirlenmiş olup konu ile ilgili yapılan farklı çalışmalarda, farklı bulgulara erişilmiştir. Bu bağlamda, değişken gece vardiyasının hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır (154, 357). Sfredo ve arkadaşları vardiyalı çalışma ile hipertansiyon ya da yüksek tansiyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada gündüz ya da gece çalışan totalde 493 hemşire değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmanın sonucunda, vardiyalı çalışma ile hipertansiyon ya da yüksek tansiyon arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (358). Mevcut tez çalışmasında nabız ve tansiyon değerleri açısından gruplar arasında fark bulunmaması, katılımcıların bu işi uzun süredir yapıyor olmaları nedeniyle mevcut duruma adapte olmaları sebebiyle olabilir. Ayrıca katılımcıların gündüz veya gece gibi karışık vardiya sistemi çalışıyor olmaları, daha az sıklıkla gece vardiyasında kalıyor olmaları sebebiyle sağlığın olumsuz yönde

etkilenme olasılığını azaltıcı nitelikte olabilir. Ayrıca, denemeler tasarlanırken stres ekseninin aktivitesinin araştırılması amaçlandığından, mevcut çalışmaya kronik ve akut hastalığı bulunan (hipertansiyon, diyabet v.s. dâhil) potansiyel katılımcılar dahil edilmemiştir. Bu durumda vardiyalı çalışmanın kan basıncı üzerine etkilerinin net olarak ortaya konabilmesi için tarama çalışmalarına ihtiyaç bulunmaktadır.

Glukoz ve vücut ısısı değerleri normal sınırlar içerisindeydi (Tablo 4.19.). Bu durum, kan glikoz düzeyinin ve vücut ısısının kadınlarda değişken nöbet sisteminden (gündüz, gece-gündüz, gündüz-gece) etkilenmediğinin bir bulgusu olabilir. Deneme tasarımında çalışmaya dahil edilmeme kriterleri, glukoz ve vücut ısısı için de geçerli olabilir.

5.2.2. Hematolojik Bulgular

5.2.2.1. Hemogram

Kadınlarda değişken nöbet sistemi (gündüz, gece-gündüz, gündüz-gece) alyuvar ve trombosit sayısı, hemogloblin konsantrasyonu, hematokrit oranını etkilememiş olup değerler normal aralık içerisinde bulunmuştur. Bu konuyla ilişkili olarak Boudjeltia ve arkadaşları geceleri kısa süreli uyku kısıtlamasının kan parametreleri üzerine etkilerine ilişkin bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada, genç sağlıklı 8 erkeğe ardışık 3 gece dörder saat uyku kısıtlaması uygulanmış ve kontrol grubu olaraksa genç sağlıklı 9 erkeğin geceleri 8 saat uyumaları sağlanmıştır. Çalışmanın sonucunda gruplar arasında alyuvar sayısının farklılık göstermediği görülmüştür (359). Mevcut tez çalışmasında, gruplar arasında alyuvar ve trombosit sayısı, hemogloblin konsantrasyonu ve hematokrit oranı açısından fark bulunmaması kadınlarda değişken nöbet sistemin bu bulguları etkilemediğinin bir belirtisi olabilir. Bu durum, vardiya sistemi çalışanların karışık tip vardiya (gündüz ve gece) çalışmaları nedeniyle sağlıklarının daha az etkilendiğine dair bir bulgu olabileceği gibi katılımcıların sağlıklı olmaları nedeniyle daha bilinçli bir yaşam (nöbet öncesi ve sonrası dinlenmek ve ya uyumak, iyi beslenme gibi) şekli sürdürmeleri sebebiyle de olabilir.

5.2.2.2. Lökosit sayısı ve formül lökosit

Kadınlarda değişken nöbet sistemi (gündüz, gece-gündüz, gündüz-gece) nötrofil ve eosinofil sayılarını etkilememişken, gece-gündüz ve gündüz-gece vardiyasında çalışan kadınlarda total lökosit, lenfosit ve monosit sayıları artmış fakat bazofil yüzde oranı

düşmüştür. Uyku, sağlığı geliştirici özelliklere sahipken uyku kısıtlaması da hastalık ve yaşamın kısalığıyla ilişkilendirilmektedir (242). Boudjeltia ve arkadaşları geceleri kısa süreli uyku kısıtlamasının kan parametreleri üzerine etkilerine ilişkin bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada, genç sağlıklı 8 erkeğe ardışık 3 gece dörder saat uyku kısıtlaması uygulanmış ve kontrol grubu olaraksa genç sağlıklı 9 erkeğin geceleri 8 saat uyumaları sağlanmıştır. Çalışmanın sonucunda uyku kısıtlaması yapılan grupta lökosit ve nötrofil sayıları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (359). Everson ve arkadaşları sıçanlara uyku kısıtlaması uygulayarak yaptıkları çalışmada, uyku sınırlaması yapılmayan kontrol grubuna göre uyku kısıtlaması yapılan grupta lökosit sayısında artış bulmuşlardır (242). Kim ve arkadaşları vardiyalı çalışma ile enflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi belirleyebilmek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Çalışma, totalde 244 erkek üzerinde yapılmış ve katılımcılar gündüz çalışanlar, eskiden vardiya sistemi çalışanlar ve vardiya sistemi çalışmaya devam edenler olarak 3 gruba ayrılmış. Çalışmanın sonucunda, eskiden vardiyalı çalışanlar ile vardiyalı çalışmaya devam edenlerde lökosit sayısı, gündüz vardiyasında çalışanlara oranla yüksek bulunmuştur (360). Dolayısıyla vardiyalı çalışma ile inflamatuvar belirteçlerdeki artışlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yapılan diğer çeşitli çalışmalarda da vardiya sistemi çalışanlarda lökosit sayısı gündüz vardiyasında çalışanlara oranla yüksek bulunmuştur (361). Mevcut tez çalışmasında, gece-gündüz ve gündüz-gece vardiyasında çalışan kadınlarda lökosit, lenfosit ve monosit sayılarının yüksek bulunması bu kişilerde enflamasyonun oluşma ihtimalinin daha yüksek olabileceği gibi farklı sağlık problemleriyle de ilişkilendirilebilir. Nitekim yapılan bazı çalışmalarda lökosit sayısı ile koroner kalp hastalıkları arasında pozitif kolerasyon bulunmuştur (362, 363).

5.2.2.3. Sedimentasyon

Sedimentasyon hızı, değişken nöbet sistemi (gündüz, gece-gündüz, gündüz-gece) çalışan kadınlarda farklılık göstermemiştir. Sedimentasyon hızı, enfeksiyon belirtici olarak sıklıkla kullanılan bir parametredir. Bununla beraber, lökositlerde gözlenen artışın, sedimentasyon hızında bir değişiklik oluşturmamış olması; değişken vardiya sistemindeki etkilerin ortaya çıkmasında lökositlerin daha duyarlı bir parametre olabileceğini göstermektedir (305).

5.2.3. Kalp Hızı Değişkenliği

Mevcut çalışmada, kadınlarda değişken nöbet sistemi (gündüz, gece-gündüz, gündüz-gece) kalp hızı değişkenliğini etkilemedi. Genel fizyolojik koşullar altında, dinlenme durumunda ve onarım işlevleri sırasında parasempatik aktivite baskınken, sempatik aktivite ise enerjinin mobilize edilmesini gerektiren durumlarda daha yoğun etki göstermektedir (364). Van Cauter ve Spigel yaptıkları çalışmada uykusuzluğun sempatik aktiviteyi artırabileceğini vurgulamışlardır (365). Amirian ve arkadaşları 17 saatlik gece vardiyasının, cerrahların KHD değeri üzerine olan etkilerini belirlemek amacıyla bir çalışma yapmışlardır (366). Bu çalışmada 29 cerrah, gündüz vardiyasını takiben gündüz artı gece nöbeti şeklinde çalışmışlar ve bunlardan EKG cihazı ile 48 saat süresince kayıt alınmıştır. Bu çalışmanın sonucunda, cerrahlarda gece vardiyası esnasında HRV'de belirgin bir düşüş görülürken kalp atım hızında da belirgin bir artış ile karakterize olan sempatik aktivitenin baskınlığı görülmüştür. Bu durum, geceleri daha çok baskın olması gereken parasempatik aktivite yerine sempatik aktivitenin daha baskın olduğunu göstermektedir. Ito ve arkadaşları gündüz veya gece vardiyası çalışan hemşirelerde 24 saatlik EKG kaydı alarak KHD bulgularını karşılaştırdıkları bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda gündüz ya da gece vardiyası çalışan hemşirelerde KHD değişkenlerinin farklılık göstermediğini bulmuşlardır. Bu sonuç, kardiyak otonom aktivite sirkadiyen ritminin büyük oranda adaptasyonu ile ilişkilendirilmiştir (367). Freitas ve arkadaşları KHD üzerinde gece/gündüz döngüsü ve uyku/uyanıklığın etkilerini değerlendirmek için çalışma yapmışlar. Bu çalışmada vardiya sistemi çalışanların 24 saat EKG kayıtları alınmış ve KHD gündüz ile gece kayıtları karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda her iki vardiya için tüm HRV parametrelerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı bulunmuştur (368). Mevcut tez çalışmasında KHD'nin gruplar arasında farklı bulunmaması, sempatovagal aktivitenin gece vardiyasının uzunluğundan etkilenmediğini göstermektedir. Bu durum beklentimizin aksine olup, tam gece vardiyası çalışanlarında kalp hızı değişkenliğinin düşeceği beklenmekteydi. Bunun nedeni homeostatik yeniden düzenleme olabilir. Jensen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gece vardiyasına adaptasyonda birçok faktörün rol oynadığı ancak çoğunlukla bu adaptasyonun nöbetin zamanlaması, art arda gelen gece vardiyalarının sayısı, vardiya rotasyonunun süresi ve şekli, maruz kalınan ışığın şiddeti, dalga boyu ve zamanlamasıyla ilişkili olduğunu vurgulamışlardır (369). Yapılan çalışmada katılımcıların, uzun süredir bu işi yapıyor olmaları ve gündüz veya gece tipi karışık vardiya sistemi çalışıyor olmaları nedeniyle

otonom sinir sistemi aktivitelerinin mevcut yeni duruma adaptasyon geliştirmiş olma ihtimali yüksek görülmektedir.

5.2.4. Tükürük stres belirteçleri (Kortikosteron, kortizol ve alfa-amilaz)

Kadınlarda değişken nöbet sistemi (gündüz, gece-gündüz, gündüz-gece) kortikosteron hormon düzeyini etkilemiş olup, gece-gündüz ve gündüz-gece vardiyası çalışanlarında gündüzleri çalışan kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Kyle ve arkadaşları insan tükürüğünde kortikosteron ve kortizol düzeylerini karşılaştıran bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada gönüllü 6 erkekten 24 saatte 5 kez tükürük numunesi almışlardır. Çalışmanın sonucunda uyanıklık döneminde kortikosteron düzeyi kortizolün 0.55 katı bulunurken yatma zamanı 6.28 katı bulunmuştur. Tükürük kortikosteron düzeyinin kortizole oranla yüksek olması, kortizolün CBG'ye olan afinitesinin kortikosteronun CBG'ye olan afinitesinden daha yüksek olmasına bağlanmıştır (41). Dolayısıyla tükürük kortikosteron kortizole benzemeyen bir salınım ritmine sahip olmakla beraber bazı zamanlarda kortizolden daha yüksek konsantrasyonda seyretmiştir. Bu bağlamda mevcut tez çalışmasında da değerlendirildiğinde, kortikosteronun insanlarda vardiya tipine bağlı olarak kortizolden farklı bir salınım ritmi gösterdiği ortaya konmuştur. Ayrıca kortizol düzeyi gruplar arasında farklılık göstermezken kortikosteron düzeyinin gruplar arasında farklılık göstermesi stres çalışmalarında önemli bir parametre olarak kullanılabileceğinin de bir göstergesi olabilir.

Kortizol konsantrasyonu, kadınlarda değişken nöbet sisteminden (gündüz, gece-gündüz, gündüz-gece) etkilenmemiştir. Harris ve arkadaşları farklı vardiya sistemi çalışmanın kortizol düzeyi üzerine etkilerine ilişkin bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada, iki hafta süresince sadece 12 saat gündüz çalışanlar grubu, iki hafta süresince sadece 12 saat gece çalışanlar grubu ve bir hafta 12 saat gündüz ile bir hafta 12 saat gece çalışanlar grubu olmak üzere üç farklı grubu karşılaştırmışlardır. Bu gruplar iki haftalık çalışmadan sonra 4 hafta eve dönmüşlerdir ve bu döngü 9 ay sürmüştür. Sonuç olarak, çalışanların vardiya sistemine bir süre sonra adapte oldukları görülmüştür (370). Ancak sabit gece vardiyası çalışanlarında bu uyum daha uzun zaman almıştır. Ayrıca eve dönme süreçlerinde gece-gündüz vardiyasında çalışanların ikinci haftadan itibaren kortizol düzeyi normale dönmeye başladıysa da evdeki dört haftalık süre içerisinde tamamen normale dönememiştir. Kudielka ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sabah (06:00-14:00), akşam (14:00-22:00) ve gece (22:00-06:00) olmak üzere üç farklı vardiya

programını oluşturmuşlardır. Grupları ise kalıcı olarak gece çalışanlar (gece), eskiden kalıcı gecede çalışan ancak şu anda tüm vardiya programlarını karışık çalışanlar (sabah-akşam-gece), kalıcı gündüz çalışanlar (sabah-akşam) ve eskiden gündüz çalışan ancak şu anda tüm vardiya programlarını karışık çalışanlar (sabah-akşam-gece) olarak 4 gruba ayırmışlardır. Daha sonra bu grupların kortizol uyanma yanıtlarını karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonunda, kalıcı gece vardiyası çalışanlarında gece görülen baskılanmış kortizol düzeyinin, daha önceden kalıcı gece vardiyasında çalışıp sonradan karışık vardiya sistemine geçenlerde görülmediğini bulmuşlardır. Buna karşın, daha önceden kalıcı gündüz vardiyasında çalışıp sonra da karışık vardiya sistemine geçenlerde başlangıçta kortizol düzeyinde farklılıklar bulunurken kısa bir süre sonra normale döndüğü görülmüştür (371). Dolayısıyla sürekli gece vardiyası, kortizol düzeyi üzerinde rotasyon şeklindeki gündüz ve akşam vardiyasını da içeren programlardan daha etkili olabilir. Mevcut tez çalışmasında, kortizol düzeyi açısından gruplar arasında farklılık bulunmaması çalışanların karışık tip vardiya sistemi çalışmaları yani hem gündüz hem de gece vardiya sistemi çalışmaları ve çalışanların uzun süredir bu işi yapıyor olmaları (en az 5 yıl) nedeniyle uykusuzluk ile gece ışığa maruz kalma gibi sirkadiyen ritmi etkileyen durumlara karşı adaptasyon geliştirmelerine bağlanabilir.

Kadınlarda değişken nöbet sistemi (gündüz, gece-gündüz, gündüz-gece) alfa-amilaz aktivitesi, açısından gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Ancak farklı sonuçlar bulan çalışmalar da yapılmıştır. Morita ve arkadaşları 16 saat gece vardiyası veya 8 saat gündüz vardiyası çalışan erkek ve kadın hemşirelerde alfa amilaz aktivitesini karşılaştırmışlar ve gece vardiyası çalışanlarında daha yüksek bulmuşlardır (372). Mevcut tez çalışmasıyla benzer sonuçlar bulan çalışmalar da mevcuttur. Hall ve arkadaşları telefonla ulaşılan acil sağlık çalışanlarında tükürük alfa-amilaz konsantrasyonunu değerlendiren bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada geceleri çağrılara açık olan grupla gece çalışmayan gruplar arasında alfa-amilaz düzeyi açısından bir fark bulunmadığından, mevcut Deneme II'nin verileriyle uyumludur. Ayrıca bu sonucun geceleri alfa amilaz düzeyi değerlendirmesi yapmamış olmalarına kısmen bağlı olabileceğini vurgulamışlardır (373). Yapılan tez çalışmasında gruplar arasında fark bulunmaması, vardiya sistemi çalışanların bu işi uzun süredir yapıyor (en az 5 yıl) olmaları nedeniyle sempatik aktivite adaptasyonuna bağlı olabilir. Ayrıca vardiya sistemi çalışanların sadece gece vardiyası çalışmayıp hem gece hem de gündüz çalışmaları nedeniyle sempatik aktivite daha az etkilenmiş olabilir. Bununla beraber çalışmada, gündüz vardiyası

çalışanlarında ve değişken vardiyanın gündüz mesaisinde çalışanlarda günün sonunda alfa-amilaz aktivitesinin sabaha oranla yüksek bulunması alfa-amilaz sirkadiyen ritminin devam ettiğinin bir bulgusu olabilir. Bu durum alfa amilaz aktivitesinin gün içinde ve gece farklı salınım dinamiklerinin olabileceğini göstermektedir. Nitekim Alfa amilaz seviyeleri, 12:00-16:00 saatleri arası en yüksek ve 04:00'da ise en düşük düzeyde seyreden, sirkadiyen ritim gösteren bir enzimdir (374).

5.2.5. Plazma hormon yanıtları (melatonin, leptin, östrojen ve progesteron)

Melatonin düzeyi, kadınlarda değişken nöbet sisteminde (gündüz, gece-gündüz, gündüz-gece) gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Bu durum, tüm gruplarda melatonin ölçümü için örneklerin sabah 08:00'da alınmış olmasından kaynaklanabilir. Melatonin özellikle geceleri salgılanan, ışıkla baskılanan sirkadiyen ritim gösteren bir hormondur (375). Öte yandan, gece uykusuz bir şekilde ışığa maruz kalmanın melatonin salgısını baskıladığı bilinmektedir (376). Melatonin sirkadiyen düzenleyici, uykuyu kolaylaştırıcı, kanser gelişimi ve büyümeyi engelleyici ve immün fonksiyonları artırıcı gibi faydalı birçok fonksiyona sahiptir (376). Bu açıdan yaklaşıldığında gece vardiyasında çalışanlarda melatoninin yükselmemesi aynı zamanda melatonin koruyucu etkilerinden yoksun kalma anlamı taşıyacağı açık olup, uzun vadede, hastalıkların gelişme riski oluşturabilmektedir. Dumont ve arkadaşları gece vardiyası çalışanları ile gündüz çalışanlarda melatonin düzeyini karşılaştırarak yaptıkları çalışmada, gruplar arasında melatonin düzeyi açısından bir fark bulmamışlardır. Bununla birlikte, gece çalışanlarda daha fazla ışık maruziyetinin total melatonin üretimini azaltabileceği ve uzun süre gece vardiyasında çalışmanın kansere yakalanma riskini artırabileceği vurgulanmıştır (377). Papantoniou ve arkadaşları da, gece ve gündüz çalışanları (sırasıyla n=75 ve 42) üzerinde yaptığı çalışmada, melatonin düzeyi açısından gruplar arasında fark bulmamışlardır (300). Mevcut çalışmanın bulguları, benzeri çalışmaların tekrarı durumunda özellikle gece saatleri olmak üzere sirkadiyen ritmin farklı aşamalarında melatonin düzeyinin incelenmesinin önemli olduğunu göstermektedir. Gruplar arasında melatonin düzeyi bakımından fark gözlenmemiş olması ayrıca vardiya sistemi çalışanlarında, uzun süredir bu işi yapıyor olmaları nedeniyle, uykusuzluk ve gece ışığa maruz kalma gibi durumlara karşı adaptasyon gelişmiş olmasıyla ilişkili olabilir. Böylesi bir durumda endojen sirkadiyen ritimler arasında tekrar bir senkronizasyon sağlanmış olabilir.

Mevcut tez çalışmasında, leptin düzeyi, gece-gündüz vardiyasında çalışan kadınlarda gündüz-gece ve gündüz vardiyasında çalışan kadınlara göre daha düşük belirlenmiştir. Leptin, adipoz dokudan salgılanan bir hormon olup enerji dengesi ve metabolizmayı düzenler (378). Leptin diurnal ritim göstermekle beraber 11:00-20:00 saatleri arasında en düşük seviyede, 24:00 ve 04:00 saatleri arasında ise en yüksek seviyede seyrederek (379-381). Yağlanmanın artmasıyla birlikte, leptin seviyelerinde de artış görülür (285) ve obez ile aşırı kilolu insanlarda yüksek leptin düzeyi, leptin direnci belirtisi olarak kabul edilebilmektedir (285). Uyku/uyanıklık döngüsündeki değişimler ve sirkadiyen ritim bozukluğu leptin konsantrasyonunu değiştirebilir (287, 288, 382). Uthôa ve arkadaşları düzensiz vardiya sistemi çalışanlarında yüksek leptin düzeyinin sirkadiyen ritim bozukluğu nedeniyle olabileceğini yazmışlardır (17). Mevcut tez çalışmasında, gece-gündüz vardiyası çalışanlarında leptin düzeyinin düşük olması, farklı vardiya sistemi programlarının leptin düzeyini farklı şekilde programlayabileceğinin bir bulgusu olabilir. Nitekim gece vardiyası çalışanları ile yapılan görüşmede özellikle gece vardiyası sonrası gündüz vardiyasına adaptasyon konusunda daha fazla sorun yaşadıklarını vurgulamışlardır. Bu duruma, gündüz vardiyası öncesi gece vardiyası nedeniyle sirkadiyen ritimde meydana gelen değişikliğe bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Ayrıca leptin düzeyinin gruplar arasındaki değişimi (Şekil 4.25), yangısal sitokinlerin gruplar arasındaki değişimine benzemektedir (Şekil 4.27.). Bu bağlamda, leptin ile IL-1 beta arasında kuvvetli pozitif ilişki ve IL-6 ile zayıf pozitif bir ilişki gözlenmesi (Tablo 4.33) ile desteklenmektedir. Leptinin yağ dokudan salgılanan adipokinlerden biri olması yangısal olaylarda yer alması bu ilişkiyi açıklayıcı nitelikte olabilir (383-385).

Plazmada ölçümü yapılan progesteron ve östrojen konsantrasyonlarının vardiya sisteminden etkilenmediği belirlenmiştir. Benzer şekilde Dolu ve arkadaşları hemşireler üzerinde yaptıkları çalışmada gündüz ve gece vardiyasında çalışan hemşireler arasında östrojen ve progesteron düzeyi açısından bir fark bulmamışlardır (179). Yapılan bazı çalışmalarda ise gece vardiyasında çalışma ile göğüs kanseri görülme riski ilişki belirlenmiştir (28, 386, 387). Söz konusu çalışmada, temelde gece vardiyasında ışığa maruz kalmakla görülebilen melatonin düzeyinde düşüşün yanı sıra göğüs kanseri gelişiminde önemli bir etkisi olan üreme hormonlarında artışı da bir faktör olarak gözükmektedir (388). Öte yandan, mevcut tez çalışmasında, gruplar arasında bir üreme hormonları arasında bir farklılık görülmemesinin nedeni her iki hormonun sıkı feedback

kontrolü altında olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca, denemeler tasarlanırken, her gruptaki katılımcıların yarısının folliküler yarısının da luteal fazdaki kadınlardan oluşturulmuş olmaları nedeniyle, menstrual döngünün farklı fazlarının etkisinin minimum düzeyde olabileceği değerlendirilmiştir.

5.2.6. Plazma sitokin yanıtları (IL-6, IL-1beta, TNF-alfa)

IL-6, IL-1 beta ve TNF-alfa düzeyleri gündüz-gece vardiyasında çalışanlar, ise gece-gündüz vardiyasında çalışanlara göre daha yüksek belirlenmiştir. Bununla beraber, gündüz-gece vardiyasında çalışanların sitokin yanıtları devamlı gündüz vardiyasında çalışan kontrol grubuna göre farklılık göstermemiştir. Bunun nedeni irdelendiğinde, kontrol grubunun stres algı düzeyinin (STAI-1) diğer gruplardan daha yüksek olmasından (Bkz. Tablo 4.28) kaynaklanmış olabileceği düşünülebilir. Bunun nedeni de kontrol grubunun lisansüstü eğitim alan kadın öğrencilerden oluşturulmuş olması ve bu öğrencilerde akademik başarı baskısının yüksek olması olabilir.

Sitokinlerin ölçümü sabah 08:00'de yapılmış ve bu durumda gündüz-gece vardiyasında çalışanlarda uykusuz geceden sonra alınan kan örneği; gece-gündüz vardiyasında çalışanlarda ise uykunun alındığı ve gündüz vardiyasının başladığı saate denk gelmektedir. Dolayısıyla gündüz-gece vardiyasında çalışanlarda uykusuzluğu takiben kan örneği alınmıştır. Uykunun, genel olarak immün fonksiyonlar üzerinde restore edici bir faktör olduğu bilinmektedir (5, 128). Yapılan birçok çalışmada, gece uykusunda immün ritim refleksleri inflamatuvar pik yaparken; uyanıklık döneminde ise daha çok anti-inflamatuvar aktivitede artış olduğu görülmüştür (389, 390). Diğer bazı çalışmalarda uyku yetersizliği ile viral infeksiyonlar arasındaki ilişki vurgulanmış (391, 392) ve immün sistemin baskılanması sonucunda sitokin seviyelerindeki artışa bağlı olarak kanser oluşabileceği belirlenmiştir (376). Benzer şekilde, Mohren ve arkadaşları vardiya sistemi çalışanları ile gündüz çalışanları karşılaştırarak yaptıkları çalışmada grip ve soğuk algınlığının vardiya sistemi çalışanlarında daha yaygın olduğunu yazmışlardır (393). Mevcut tez çalışmasında da, gece nöbeti sonrasında sitokinlerin artmış olması immün sistemin alarm durumunda olduğunu ve uykusuzluk nedeniyle immün sistemi zayıflamış olan bedeni korumaya yöneldiği düşünülebilir. Nitekim yapılan diğer çalışmalarda da uyku eksikliğinin plazma IL-6 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin düzeyinde artışa neden olduğu görülmüştür (97, 172, 394).

5.2.7. Dikkat testi ve STAI

Değişken vardiya sistemi (gündüz, gece-gündüz, gündüz-gece) kadınlarda dikkat düzeyini etkilemedi. Dolu ve arkadaşları da hemşireler üzerinde yaptıkları çalışmada, gece vardiyasında çalışanlarla gündüz vardiyasında çalışanlar arasında dikkat düzeyi açısından bir fark bulmamışlardır (179). Bu duruma neden olarak, hemşirelerin sorumlulukları nedeniyle dikkat düzeylerini daha yüksek seviyeye getirmiş olabileceklerini vurgulamışlardır. Ancak bu konuda farklı sonuçlar bulan çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, Valdez ve arkadaşlarında yaptıkları çalışmada farklı vardiya sistemi programlarında çalışmanın rotasyonlar arası uyumu zayıflattığını; dikkat, konsantrasyon ve kısa süreli hafızayı bozduğunu ayrıca daha fazla yorgunluk hissetmelerine neden olabileceğini vurgulamışlardır (395). Niu ve arkadaşlarında gece vardiyasında çalışıp gündüz uyumaya çalışanlarda uyku bozuklukları, dikkatte azalma, genel halsizlik hissi ve zihinsel etkinlikte azalma olduğunu yazmışlardır. Dingley ve arkadaşları yaptıkları çalışmada dikkatin yorgunlukla da ilişkili olduğunu ve nöbet başında dikkat düzeyinin, nöbet sonuna kıyasla daha iyi olduğunu vurgulamışlardır (396). Yapılan bazı çalışmalarda halsizliğin, kalıcı olarak gece vardiyasında çalışanlarda geçici olarak gündüz vardiyasında çalışanlara göre daha fazla olduğu vurgulanmıştır (397, 398). Mevcut tez çalışmasında gruplar arasında dikkat düzeyi açısından bir fark bulunulmamasının nedeni, gece nöbetlerinde sağlık çalışan sayısının daha az olması nedeniyle gece nöbetine kalanların sorumluluklarının artması ve bu duruma bağlı olarak dikkat düzeylerini optimal seviyede çıkarmaları olabilir. Ayrıca, bu olasılık gece vardiyasında yer alan katılımcıların tamamına yakını tarafından da belirtilmiştir.

Gündüz vardiyasında çalışan ve tez çalışmasına kontrol grubu olarak dahil edilen kadınlarda kaygı düzeyi gündüz-gece vardiyasında çalışan kadınlara göre daha yüksek bulunmuştur. Kontrol grubu olarak, Tıp Fakültesi Temel Tıp Bilimleri Bölümü lisansüstü kadın öğrencileri seçilmiş olup, lisansüstü eğitimin akademik başarı baskısını yüksek olmasından kaynaklanmış olabilir. Mevcut tez çalışmasında gece-gündüz ve gündüz-gece vardiyasında çalışan kadınlar arasından belirgin bir fark gözlenmemiştir. Nitekim hem gündüz hem de gece vardiyasında çalışanlar arasında stres ve anksiyete düzeyi açısından bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (399-402). Genel olarak beklenen yargı ise düzensiz yaşam koşullarının neden olduğu sirkadiyen ve homeostatik değişiklikler nedeniyle, vardiya sistemi çalışanlarında daha fazla anksiyete ve stres görülmesidir (403). Ancak mevcut çalışmada gündüz vardiyasında çalışanlardaki stres düzeyinin gece vardiyasında

çalışanlara oranla daha yüksek olması, gece vardiyasında çalışan kadınların uzun yıllardır bu işi yapıyor olmalarından ötürü (en az 5 yıl) adaptif mekanizmaları aktif ve etkin bir şekilde kullanmalarından kaynaklanıyor olabilir.

5.2.8. Uyku ölçekleri (Pittsburgh, Karolinska)

Tez çalışmasında, gece-gündüz ve gündüz-gece vardiyasında çalışan kadınların gündüz vardiyasında çalışan kadınlara kıyasla daha geç uyandıkları ve uyku sürelerinin de daha uzun olduğu belirlenmiştir. Ayrıca gece vardiyasında çalışan kadınların gündüz vardiyasında çalışan kadınlara oranla, araba kullanırken veya sosyal bir etkinlikte bulunurken daha sıklıkla uyanık kalma sorunu yaşadıkları görülmüştür. Sirkadiyen ve homeostatik süreç, uyku ve uyanıklığı sağlamak için birlikte etkileşim içerisinde bulunurlar (404). Gece vardiyasında çalışanlarda sirkadiyen uyku döngüsünün bozulması nedeniyle uykuya dalmakta güçlük çekerler ve uyku süreleri de gündüz çalıştıkları zamana kıyasla 2-3 saat azalır (12, 405). Ma ve arkadaşları yaptıkları çalışmada vardiyalı çalışmanın uyku bozuklukları için bir risk faktörü olduğunu ve uyku kalitesinin de etkilenebileceğini yazmışlardır (406). Yapılan bazı çalışmalarda, vardiya sistemi çalışmanın uyku hastalıklarına (407) neden olabildiği, uyku kalitesini sürekli düşürdüğü (408, 409) ve uyku süresini kısalttığı (30, 410) vurgulanmıştır. Edéll-Gustafsson ve arkadaşları gece vardiyasında çalışan hemşireler üzerinde yaptıkları çalışmada bu kişilerin uykuya dalmada problem yaşadıkları, uyku kalitelerinin azaldığı ve stres ile hastalıklara olan duyarlılıklarının arttığını bildirmişlerdir (411). Lee ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gece vardiyasında çalışanların nöbet sonrası araba kullanımından kaçınmaları gerektiği çünkü uykusuzluk nedeniyle kaza yapma risklerinin yüksek olduğunu vurgulamışlardır (412). Yapılan tez çalışmasında da gece vardiyasının çalışanlar üzerinde olumsuz etkilerinin olabileceği görülmüştür. Bu nedenle gece vardiyası çalışma programlarının oluşturulmasında, fizyolojik ihtiyaçların göz önünde bulundurulması yeterli dinlenme sürelerinin sağlanması önemli gözükmektedir. Bu bağlamda kısa uyku programlarına izin verilmesi uygun olabilir.

5.2.9. Korelasyonlar

Mevcut tez çalışmasında, ölçümü yapılan stres parametreleri bazı hematolojik ve KHD parametreleri, hormonlar, sitokinler ile ve kendi aralarında karşılaştırıldıklarında hem pozitif hem de negatif ilişkiler bulunmuştur.

Kortikosteron ile nötrofil/lenfosit oranı arasında negatif bir ilişki bulunması beklentimizin aksine bir durumdur. Her iki parametre de stresi yansıttığından pozitif bir ilişki olması beklenir fakat bu durum farklı stres eksenlerinin farklı aktivite gösterebileceğinin kanıtı olabilir. Kortikosteron ile LFnorm. n.u. ve LF/HF oranı arasında pozitif bir ilişki bulunması, bu KHD parametrelerinin sempatik aktivite baskınlığı ile ilişkili olmaları sebebiyle kortikosteronun da bir stres parametresi olarak kullanılabilme potansiyelinin araştırılması gerektiğini ve stres durumlarında sempatik aktivite baskınlığının kortikosteron düzeyini de etkileyebileceğini düşündürmektedir (413).

Kortizol ile RMSSD (ms) arasında negatif bir ilişkinin bulunması, bu KHD parametresinin parasempatik aktivite ile ilişkili olması ve kortizolün de bir stres parametresi olarak daha çok sempatik aktivite ile ilişkili olması nedeniyle beklentimiz yönünde bir sonuç olmuştur. Yapılan birçok çalışmada da kortizol ile sempatik aktivite arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (414). Dolayısıyla bu durum kortizol ile parasempatik aktivite arasındaki negatif ilişkiyi doğrulayıcı niteliktedir.

Kortikosteron ile kortizol arasında pozitif bir ilişkinin olması, her iki hormonun stres yanıtlarının benzer olduğunu göstermektedir. Kortikosteron ile anksiyete testi arasında negatif bir ilişkinin olması, kortikosteron düzeyindeki artışın homeostatik olarak anksiyete düzeyinde de bir azalmaya yol açtığını düşündürmektedir.

Alfa-amilaz ile artmış dikkat arasında pozitif bir ilişkinin olması, otonom sinir sistemi aktivasyonunun dikkat düzeyini artırabileceğini göstermektedir (415).

STAI-I ve lenfosit sayısı arasında negatif bir ilişki bulunması, immün sistemin stresten olumsuz etkileniyor olabileceğine dair bir bulgu olabilir. Nitekim yapılan birçok çalışmada immün sistemin stresten olumsuz etkilenebileceği vurgulanmıştır (416, 417).

IL-1beta ile TNF-alfa arasında pozitif bir ilişkinin olması, yangısal sitokin stres yanıtlarının benzer olabileceğini göstermektedir (418, 419). IL-1beta ile leptin arasında pozitif bir ilişkinin olması ise yangısal durumlarda IL-1beta düzeyindeki artışla beraber, iştahta da azalma olabileceğini görmekteyiz. Nitekim yangısal durumlarda iştahın azalması bu eksen ile ilişkili olabilir (420).

IL-1beta ile östrojen arasında negatif bir ilişkinin bulunması ise IL-1beta düzeyinin arttığı yangısal durumlarda üremenin de olumsuz etkilenebileceğinin bir göstergesi olabilir (421, 422).

5.3. Deneme III: Kadınlarda uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminin etkileri

Mevcut deneme düzeninde, uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminin (32 saat devamlı) stres eksenleri üzerine etkileri, normal gündüz vardiyasında çalışan kadınlarla karşılaştırılmış olup; uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminin dikkat performansını artırdığı, alfa-amilaz salınımını düşürdüğü, kalp hızı değişkenliğini artırdığı fakat kortizol ve kortikosteron salınımlarını etkilemediği, plazma sitokinlerini ise artırdığı belirlenmiştir. Bu bağlamda, çoğu ilk defa elde edilmiş bulgular olmak üzere, tüm bulgular aşağıda tartışılmıştır.

5.3.1.Yaşamsal bulgular

Kadınlarda uzun süreli kesintisiz vardiya sistemi solunum ve nabız sayısı ile sistolik ve diyastolik kan basınçlarını etkilemedi. Çünkü bu şekildeki bir vardiya sisteminde çalışan kadınlar hekim oldukları için acil bir vaka olmadığında uyumalarına veya dinlenmelerine izin verilmektedir. Boggild ve Knutsson yaptıkları çalışmada KVH ile vardiya sistemi çalışma arasında güçlü bir ilişki olduğunu vurgulamışlardır. KVH ve vardiya sistemi arasındaki ilişki, stresle bağlantılı olarak uyku/uyanıklık döngüsü ve sirkadiyen ritmin bozulması, uyku yetersizliği, yaşam şeklinin değişmesi, iş/ev ortamlarındaki çatışmalar gibi nedenlere bağlanmaktadır (423). Vardiyalı çalışmanın, daha aktif bir sempatik sinir sistemi, endotel disfonksiyonu, arteriyal sertlik ve farklı renal sodyum kullanımları nedeniyle hipertansiyonu tetiklediği düşünülmektedir (424-426).

Glukoz ve vücut ısısı değerlerinin de kadınlarda uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminden etkilenmediği görülmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda vardiya sistemi çalışanlarında insülin direncinde artış, glukoz toleransında düşüş (427, 428), tip 2 diyabette artış (190) ve yüksek obezite insidansı (426) görülmüştür. Ayrıca bu sağlık sorunların görülme riskinin, işteki çalışma yılıyla orantılı olarak artabileceği vurgulanmıştır (429). Mevcut tez çalışmasında gruplar arasında glikoz düzeyi açısından bir farklılık bulunmaması iyi beslenme ve yürüyüş gibi sağlıklı yaşam şeklinin birçok olumsuz yaşam koşullarına karşın koruyucu olabileceğini göstermektedir. Nitekim uzun süreli kesintisiz vardiya sistemi çalışan kadın hekim katılımcılar, beslenmelerine dikkat ettiklerini ve yürüyüş ya da benzeri bir spor aktivitesinde bulduklarını vurgulamışlardır.

Vücutun iç ısı, sirkadiyen pacemaker tarafından düzenlenen fizyolojik süreçlerden biridir (2). Uyku, iç ısı pik seviyeden düşmeye başladığı zaman başlar ve en alt seviyeye düştüğü zaman da sonlanır (2). Mevcut tez çalışmasında gruplar arasında vücut ısı açısından fark bulunmaması, uzun süre kesintisiz nöbet tutan kadın hekimlerde sağlık olma bilinç düzeyi ile ilişkili olabilir. Yine bu kadınlarda nöbet süresince kısa sürelerle de olsa dinlenmenin mümkün olması da vücut ısı bakımından çok farklı olmamaları sonucuna yol açmış olabilir.

5.3.2. Hematolojik bulgular

5.3.2.1. Hemogram

Kadınlarda uzun süreli kesintisiz vardiya sistemi alyuvar, akyuvar ve trombosit sayılarını etkilemedi. Öte yandan, hemoglobin ve hematokrit oranı uzun süreli kesintisiz vardiya sistemi çalışan kadınlarda gündüz vardiyasında çalışan kadınlara oranla daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda olumlu bir veri olarak değerlendirilmiş olmakla beraber, yapılan çeşitli çalışmalarda, hemoglobin konsantrasyonunda yükselmenin, nitrik oksit düzeyini düşürebileceği ve vasküler fonksiyonları olumsuz yönde etkileyebileceği de olasılık dahilinde tutulabilir (430). Coglianesse ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yüksek hematokritin artmış kalp hastalığı ile ilişkili olabileceğini bulmuşlardır (430). Sorlie ve arkadaşları hematokrit ve koroner kalp hastalıkları riskine ilişkin bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada 4555 kırsal ve 6151 kentsel alanda yaşayan erkek bireyler üzerinde prospektif bir epidemiyolojik çalışma yapmışlardır. Katılımcılara ait veriler sekiz yıl boyunca kayıt altına alınmıştır. Çalışmanın sonucunda, yüksek hematokrit düzeyi koroner kalp hastalığı mortalite ve morbidite insidansına katkıda bulunan bağımsız potansiyel bir risk faktörü olabileceği vurgulanmıştır (431). Gözlemlerimize göre, mevcut tez çalışmasında, uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda hemoglobin ve hematokrit oranların yüksek çıkması; bu kişilerin sağlıklı yaşam ile ilgili uygulamaları (diyet, spor v.s.) daha sıkı bir şekilde benimsemelerinden kaynaklanıyor olabilir. Yine de yukarıda bahsedilen farklı sağlık sorunlarının görülebilme ihtimali de göz ardı edilmemelidir.

5.3.2.2. Lökosit sayısı ve formül lökosit

Kadınlarda uzun süreli kesintisiz vardiya sistemi lenfosit, nötrofil, bazofil ve monosit sayılarını etkilememişken, eozinofil sayısı ve yüzdesinde artışa neden olmuştur. Achie LN ve arkadaşları gece vardiyası çalışan hemşirelerde uyku yoksunluğunun lökosit indeksi üzerine etkilerini incelemek amacıyla bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada gece vardiyası öncesi ve sonrası katılımcılardan kan alınarak nötrofil, bazofil, monosit eozinofil ve lenfosit % oranına bakılmıştır. Sonuç olarak, nöbet öncesi nötrofil %'si nöbet sonrasına kıyasla yüksek bulunurken, lenfosit %'si nöbet sonrasında nöbet öncesine oranla yüksek bulunmuştur. Diğer parametreler açısından gruplar arasında bir fark bulunmamıştır (241). Mevcut tez çalışmasında, uzun süreli kesintisiz vardiya sistemi çalışan kadınlarda eozinofil sayısı ve yüzdesinin yüksek bulunması bu kişilerin alerjik duyarlılıklarının kontrol grubuna göre daha fazla olabileceğinin bir belirtisi olabilir. Nitekim Weller ve Klion yaptıkları çalışmada, periferik kanda eozinofil sayısında yükselmenin, alerjik veya enfeksiyöz bozukluklarla ilişkili olabileceğini düşündürebilir (432).

5.3.2.3. Sedimentasyon

Sedimentasyon hızı, kadınlarda uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminden etkilenmemiştir. Bu durum, deney katılımcılarına herhangi bir akut ya da kronik hastalığa sahip olmama ön koşulu getirilmesinden kaynaklanmış olabilir.

5.3.3. Kalp Hızı Değişkenliği

Uzun süreli kesintisiz vardiya sistemi çalışan kadınlarda, sempatovagal dengenin bir göstergesi olan kalp hızı değişkenliğinin bazı parametrelerini (SDNN ve RMSSD) yükseltmiştir. Kalp hızı değişkenliği, sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde PSS ve SSS etkilerini içeren bir OSS belirteci olarak kabul edilmektedir (369). SSS enerji mobilizasyonu ve PSS ise restoratif fonksiyonlarla ilişkili olup OSS'nin her iki dalı da denge içerisinde çalışmaktadır (364). Otonom dengesizlik durumunda, genellikle sempatik sistem hiperaktifken parasempatik sistem hipoaktiftir ve bu durumlar çeşitli patolojik koşullarla ilişkilidir (433). Özellikle, SSS'nin uzun süre aktif olması zamanla sistemlerde aşırı enerji talebine neden olarak hastalık tablolarına yol açabilir (364). KHD ölçümlerinin çoğu, uyku-uyanıklık döngüsünden etkilenen belirgin bir sirkadiyen profili göstermektedir (434). Yapılan bazı çalışmalarda vardiya sistemi çalışanlarında artmış

kalp hızı değişkenliği ve ventriküler ekstrasistollerin sıklığında artış görülmüştür (207, 435). Wong ve arkadaşları gündüz veya vardiya sistemi çalışanlarda iş stresi ve KHD bulgularını karşılaştıran bir çalışma yapmışlardır (436). Bu çalışmanın sonucunda vardiya sistemi çalışan sağlıkçılarda, iş stresinin daha yüksek olduğu ve KHD bulgularının da daha düşük olduğu görülmüştür. Mevcut tez çalışmasında, uzun süreli kesintisiz vardiya sistemi çalışan kadınlarda SDNN ve RMSSD değerlerinin gündüz vardiyasında çalışan kadınlara oranla yüksek bulunması, diğer parametrelerde gruplar arasında bir farklılık bulunmaması nedeniyle tamamen olmasa da kısmen parasempatik aktivitenin daha baskın olabileceğine dair bir bulgu olabilir. Normal koşullar altında beklenen durum, EKG kayıtlarının gündüz saatleri alınması nedeniyle sempatik aktivitenin daha baskın olmasıdır. Ancak beklentimizin aksine parasempatik aktivitenin daha baskın olması, uzun süre kesintisiz vardiya sistemi çalışanlarda parasempatik aktivitenin daha baskın hale gelmiş olmasından ötürü olabilir. Bu durum, enerji kullanımının arttığı mesai saatinde, baskın olan parasempatik sistemin, yeterli düzeyde enerjiyi sağlayamamasına yol açabilir ve farklı sağlık sorunlarının ortaya çıkmasına neden olabilir.

5.3.4. Tükürük stres belirteçleri (Kortikosteron, kortizol ve alfa-amilaz)

Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlar ile gündüz vardiyasında çalışan kadınlar arasında kortikosteron hormonu açısından bir fark bulunmadı. Bu durum uzun süreli olarak vardiya sisteminde çalışan sosyoekonomik düzeyi ile sağlık bilinci yüksek kadın hekimlerde, uykusuzluk ve stresin etkilerinin azaltılmış olduğu anlamı taşıyabilir. Ayrıca, zamanla adaptasyon gelişmesinin de bir sonucu olabilir (126).

Mevcut tez çalışmasında, uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlar ile gündüz vardiyasında çalışan kadınlar arasında kortizol düzeyi açısından bir fark bulunmadı. Yapılan bazı çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur. Griefahn ve Robens gece vardiyası çalışanlarında kortizol düzeyine ilişkin yaptıkları çalışmada, başlangıçta yüksek olan kortizol düzeyinin ardışık nöbetlerden sonra, sirkadiyen ritmin yeniden düzenlenmesiyle normale dönmeye başladığını görmüşlerdir (437). Boquet ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, rotasyonun kortizol düzeyi üzerinde etkisi olmadığını bulmuşlardır (438).

Alfa-amilaz aktivitesi, gündüz çalışan grupta uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan gruba kıyasla daha düşük bulunmuştur. Alfa amilaz, sempatik uyarılara yanıt olarak tükürük bezinden salgılanan insanlardaki en önemli tükürük

enzimlerinden biridir (439). Alfa amilaz seviyeleri, 12:00-16:00 saatleri arası en yüksek ve 04:00'da ise en düşük düzeyde seyreden, sirkadiyen ritim gösteren (374) ve aktivitesi stresle değişebilen bir enzimdir (440). Wong ve arkadaşları gündüz veya vardiya sistemi çalışanlarda iş stresi ve alfa-amilaz düzeyini karşılaştıran bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda vardiya sistemi çalışan sağlıkçılarda, iş stresinin daha yüksek olduğu, alfa amilaz eğrisinin düzleştiği ve günlük alfa amilaz üretiminin de azaldığını bulmuşlardır (436). Mevcut tez çalışmasında, uzun süreli kesintisiz vardiya sistemi çalışanlarında alfa-amilaz aktivitesinin gündüz vardiyası çalışanlarına oranla düşük bulunması Wong ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayla benzer bir sonuç vermiştir. Bu durum uzun süreli vardiya sisteminin alfa-amilaz düzeylerinde düşmeye ve sirkadyen ritminin düzleşmesine yola açtığı ve bu bağlamda da sempatik aktiviteyi programlayabildiğini göstermektedir. Ayrıca, nöbet sonlarında alfa-amilaz aktivitesinin nöbet başlarına oranla daha yüksek bulunması alfa amilaz sirkadiyen ritminin de kısmen de olsa devam ettiğini göstermektedir.

5.3.5. Plazma hormon yanıtları (melatonin, leptin, östrojen ve progesteron)

Melatonin düzeyi açısından, uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlar ile gündüz vardiyasında çalışan kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Uyku-uyanıklık döngüsünün düzenlenmesinde en önemli hormonlardan biri melatonindir (441). Melatonin, uyku ve sirkadiyen fonksiyonların düzenlenmesinde olduğu gibi enflamatuvar ve immün sürecin düzenlenmesinde de önemli fonksiyonlara sahiptir (442). Melatonin salgısında artış genellikle uykunun başlangıcından 2-3 saat önce başlar (441). Gece vardiyası çalışanları, geceleri yapay ışığa maruz kalmaları nedeniyle sirkadiyen ritimde bozulmalar ve melatonin salınımında baskılanma görülebilmektedir (28, 29). Gómez-Acebo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gündüz çalışanlara kıyasla, gece vardiyası çalışanlarında daha düşük melatonin düzeyi, daha düşük amplitüt ve daha geç zamanda gerçekleşen bir pik zamanı olduğunu bulmuşlardır (295). Sack ve arkadaşları gündüz ve vardiya sistemi çalışanları üzerinde yaptıkları çalışmada, melatonin düzeyi açısından gruplar arasında bir fark bulmamış ve buna neden olarak da gece vardiyası çalışanlarının uykusuzluk ve ışığa olan adaptasyonlarının etkili olabileceğini vurgulamışlardır. Ayrıca bu adaptasyonun da, gruplarda melatonin salınım ritminin farklı olması nedeniyle tam olmayan ya da istikrarsız bir adaptasyon olabileceği ifade edilmiştir (443). Mevcut çalışmada gruplar arasında melatonin düzeyi açısından fark bulunmaması, melatonin sirkadiyen ritminin

düzenlenmesinde etkili olan farklı kompanzasyon mekanizmaların devreye girmesi ya da vardiya sistemi çalışanlarının kalıcı ve uzun süreli çalışanlar olması nedeniyle uykusuzluk ve ışığa adaptasyon geliştirmeleri sebebiyle olabilir. Daha da önemlisi, mevcut çalışmada, melatonin hormonu saat 08:00-09:00 arasında ölçüldüğünden ve bu zaman aralığının melatoninin sirkadiyen ritminin en düşük salınma zamanına karşılık geldiğinden, gruplar arasında fark görülmemiş olabilir.

Leptin düzeyi açısından, uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlar ile gündüz vardiyasında çalışan kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. İştahın düzenlenmesinde leptin hormonu önemli bir fonksiyona sahiptir. Leptin, MSS'ne ve özellikle de hipotalamusa uyarıcı ya da inhibe edici sinyaller göndererek iştahı ya da beslenme davranışını kontrol eder (285). Uyanıklık döneminde leptin en düşük seviyede seyrederek (288). Ancak Fogteloo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, gün içerisinde besin alımının gün içinde leptin ritmini etkilediğini görmüşlerdir. Uyku/uyanıklık döngüsü gibi bazı durumlar leptin konsantrasyonunu değiştirmekle beraber, leptin düzeyinde yükselmelere neden olabilir (288). Uyku yoksunluğu, günlük olarak ilaveten 300-350 kalori alımı ile sonuçlanabilir (165). Gece vardiyası gibi uyanık kalmayı gerektiren durumlar yiyecek alımı ve enerji dengesini etkileyerek obezite görülme oranını artırabilir (288, 290, 291). Ayrıca yüksek vücut kitle indeksini, yüksek leptin düzeyi için bir belirteç olarak gören çalışmalar da mevcut (285). Bazı çalışmalarda kısa süreli uyku yoksunluğu, periferik açlık düzenleyicilerine bağlı olarak daha düşük leptin düzeyi ve daha yüksek ghrelin düzeyi ile ilişkilendirilmiştir (288). Mevcut çalışmada leptin ve beden kitle indeksi açısından gruplar arasında bir fark bulunmamıştır. Bu sonuç beklentimizi aksine bir durum olmuştur. Ancak bu durumun, uzun süreli gece vardiyasında çalışan hekim kadınların, bu durumun olası olumsuz etkilerinin farkında olmaları ve böylece koruyucu tedbirler alarak günlük yaşamlarının düzenlemelerine bağlı olabilir. Çalışma sürecinde katılımcılarla konuya ilişkin yapılan değerlendirmelerde, bu koruyucu tedbirlerin; yürüyüş yapmak, fast-food türü beslenmeden kaçınmak, besin değeri yüksek gıda tüketimi ve geç saatlerde yiyecek tüketmemeye özen göstermek gibi önlemleri içerdiği gözlemlenmiştir.

Östrojen konsantrasyonu açısından gruplar arasında fark bulunmamakla beraber progesteron konsantrasyonu uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda yüksek düzeyde olduğu belirlenmiştir. Gece vardiyası veya vardiya sistemi çalışanlarında üreme sorunları (444-446) dâhil olmak üzere farklı sağlık sorunları görülebilmektedir

(447). Bu belirtilere, hipofiz hormon sekresyonları ile overdeki değişimler eşlik etmektedir (120, 167, 448). Kadınlarda gece vardiyası ya da farklı vardiya sistemi çalışma; menstural döngüde kısalma ya da uzama, menstural ağrıda artış (167, 168) ve diğer geleneksel fiziksel faktörlere (normal çalışma, gürültü gibi) göre daha fazla düşük yapma riski (449) ile ilişkilendirilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda menapoz döneminde cinsiyet hormonları düzeyinde yükselme ve özellikle östrojen düzeyinde yükselme göğüs kanseri ile ilişkilendirilmiştir (296, 297, 250, 251). Gómez-Acebo ve arkadaşları kadınlarda menstural siklusun foliküler fazında yaptıkları çalışmada, gece vardiyası ile gündüz çalışanlarda östradiol ve progesteron düzeylerini karşılaştırmışlar ve gece vardiyası çalışanlarında bu hormonların konsantrasyonlarını gündüz çalışanlara oranla yüksek bulmuşlardır (295). Mevcut çalışmada gece vardiyası çalışanlarında progesteron düzeyinin yüksek bulunması, yüksek düzeyde cinsiyet hormonlarının kanserle ilişkilendirilmesine ilişkin çalışmalar göz önüne alındığında riskli bir durum gibi görünmektedir. Nitekim vardiya sistemi çalışan kadınlarda cinsiyet hormonlarının yüksekliğine bağlı olarak göğüs kanseri riskinin yüksek olabileceğine (296, 297, 450, 451) dair çalışmalar da mevcuttur.

5.3.6. Plazma Sitokin Yanıtları (IL-6, IL-1beta, TNF-alfa)

Mevcut tez çalışmasında IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa düzeyi, uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda, gündüz vardiyasında çalışan kadınlara oranla yüksek bulunmuştur. İmmün sistem uyku ve stres arasındaki ilişkide önemlidir. Gerek akut stres gerekse kronik stres sitokinlerin üretilmesine yol açar (452). Hem TNF-alfa hem de IL-1beta seviyesi uyku ve uyanıklık döngüsüne göre değişiklik göstermektedir (453). Yapılan çalışmalarda genellikle uyku yoksunluğundan sonra TNF-alfa, IFN-gamma ve IL-1beta üretiminde artış görölmüştür. Öte yandan, Copertaro A ve arkadaşları ise, sırasıyla 96 vardiya sisteminde ve 28 gündüz çalışan kişilerinden oluşan grupları karşılaştırarak yaptıkları çalışmada gruplar arasında IL-1beta, IL-6, TNF ve IFN- γ açısından fark bulmamışlardır (181). Yapılan bazı çalışmalarda uyku yoksunluğunun immün yanıtı değiştirdiği (316) vurgulanmış ve yapılan çalışmalarda TNF-alfa ve IL-6 gibi sitokinlerin düzeyinde artış bulunmuştur (454, 455). Vardiya sistemi ve immün fonksiyonlara ilişkin yapılan literatür taramasında farklı sonuçlar olduğu görölmekle beraber, genel yargı vardiya sistemi çalışanlarında sitokin düzeyinde yükselme olduğu yönündedir. Mevcut çalışmada da benzer sonuçlar alınmıştır. Dolayısıyla, uzun süreli kesintisiz vardiya sistemi, immün sistem açısından riskli gözükmektedir. İmmün sistem

üzerinde olabilecek olumsuz sonuçlar beraberinde farklı sağlık sorunlarına da zemin hazırlayabilmektedir. Bu nedenle vardiya sistemi programlarının düzenlenmesinde dikkatli davranılması gerekmektedir.

5.3.7. Dikkat testi ve STAI

Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda dikkat düzeyi, gündüz vardiyasında çalışan kadınlardan daha iyi bulunmuştur (2). Han ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, uykusuzluk hastalarının, geceyi uykusuz ve gündüzü yorgun geçirmelerine rağmen uyanıklık düzeylerinin, yeterli süre yatan kişilere göre daha yüksek olduğunu yazmışlardır. Bu aşırı uyanıklık durumu ise nispeten artmış sempatik sinir sistemi aktivitesi nedeniyle olduğu düşünülmektedir (456). Ancak farklı sonuçlar bulan çalışmalar da mevcut. Åkerstedt ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gece vardiyasında çalışmanın performans üzerinde negatif etkilerinin olabileceğini ve kaza riskini artırabileceğini vurgulamışlardır (404). Saricaoglu ve arkadaşları gece veya gündüz vardiyasında çalışanları karşılaştırarak yaptıkları çalışmada, gece vardiyası çalışanlarında bilişsel fonksiyonların bozulabileceğini bulmuşlardır (342). Fakat mevcut çalışmada, uzun süreli uykusuzluğun, çalışanlar üzerinde dikkati artırıcı yönde pozitif bir etki de oluşturabileceği görülmüştür. Nitekim 32 saat aralıksız ve gece vardiyası çalışanlarında dikkat düzeyi, gündüz vardiyasında çalışanlara oranla çok daha iyi bulunmuştur. Yang ve arkadaşları benzer şekilde, insomnia hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada, uykunun başlangıcını kolaylaştıran faktörlerde azalma ve dikkat düzeyinde artış bulmuşlardır (457).

Mevcut çalışmada uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışanlarda, STAI toplam puanı açısından ise kontrol grubuna göre anlamlı bir fark bulunmamıştır. Benzer şekilde Almondes ve Araújo farklı vardiya sistemi çalışanlarda anksiyete ve stresi değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada stres düzeyleri açısından gruplar arasında bir fark bulmamış olmakla beraber, anksiyete düzeyini vardiyalı çalışanlarda gündüz vardiyasında çalışanlara oranla daha yüksek bulmuşlardır (403). Ruggiero hemşireler üzerinde yaptığı çalışmada, depresyon ve uyku kalitesinde azalma oranının gündüz vardiyasında çalışanlara oranla gece vardiyasında çalışanlarda daha fazla görüldüğünü vurgulamıştır (458). Hemamalını ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gece vardiyası çalışanlarında sirkadiyen ritim bozukluğuna bağlı olarak anksiyete, stres ve depresyon görülebileceğini belirtmişlerdir (459). Mevcut tez çalışmasında, uzun gece vardiya

sistemi çalışanları ile gündüz vardiyası çalışanları arasında stres düzeyi açısından bir fark bulunulmaması, gece vardiyasında çalışan kadın hekimlerin stres ile başatme stratejileri geliştirdiklerini düşündürmektedir.

5.3.8. Uyku ölçekleri (Pittsburgh, Karolinska)

Çalışmada, uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınların gündüz vardiyasında çalışan kadınlara oranla; daha geç saatte uyandıkları, daha fazla kötü rüya gördükleri, uyku kalitelerinin daha kötü olduğu ve uyanmalarının da daha zor olduğu belirlenmiştir. Öte yandan, uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınların geceleri tuvaleti kullanmak için daha az uyandıkları belirlenmiştir. Ancak bu durumun nedeniyle ilgili olarak katılımcıların görüşü alındığında, çok yorgun olmaları nedeniyle uyku derinliklerinin artmasına bağılı olarak mesane gerginliğini hissetmedikleri belirtildi. Uyku ve uyanma büyük ölçüde sirkadiyen ve uyku homeostaik beyin süreçleri tarafından belirlenir (404). Gece vardiyası, sirkadiyen ritimde bozulmalara neden olup uyku kalitesini düşürebilmektedir (460). Vardiya sistemi çalışanlarında; yorgunluk (461), yetersiz uyku, uyku kalitesi ile etkinliğinde azalma (462, 463) benzeri uyku bozuklukları (404, 461) gündüz vardiyasında çalışanlara oranla daha fazla görülmektedir. Dumont ve arkadaşları gece vardiyası çalışanlar üzerinde yaptıkları çalışmada, bu kişilerin uyku kalitelerinin kalıcı ve olumsuz yönde etkilenebileceğini ve uyku kalitelerinin etkilenme düzeyinin de kişilerin bu işte çalışma süreleri ve gece tutulan vardiya sayılarının özellikle belirlediğini vurgulamışlardır (464). Kim ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gece vardiya sistemi çalışma programlarının düzenlenmesinde, uygun aralık periyotların konulmasının uyku kalitesinin korunması ve sürdürülmesi için gerekli olduğunu vurgulamışlardır (465). Mevcut tez çalışmasından elde edilen bulgular da literatür verileriyle büyük oranda benzerlik göstermektedir. Dolayısıyla gece vardiyası çalışma programlarının düzenlenmesinde bireylerin çalışma yıl sayısının ve aylık total nöbet sayılarının dikkate alınması ve uygun dinlenme sürelerinin sağlanması gece vardiyasında çalışan kadınlardaki olası olumsuz etkilerini azaltabilir.

5.3.9. Korelasyonlar

Mevcut tez çalışmasında, ölçümü yapılan stres parametreleri bazı hematolojik ve KHD parametreleri, hormonlar, sitokinler ile ve kendi aralarında karşılaştırıldıklarında hem pozitif hem de negatif ilişkiler bulunmuştur.

Kortikosteron ile kortizol arasında pozitif ilişkinin olması, her iki hormonun da benzer stres yanıtı gösterdikleri ve kortizol ile alfa-amilaz arasında pozitif ilişkinin olması HPA aksı ve otonom sinir sistemin etkileşerek stres yanıtını oluşturduklarını düşündürmektedir (466).

Alfa amilaz ile TP, ms² ve LF (ms²) arasında pozitif bir ilişkinin bulunması, bu KHD parametrelerinin stres durumlarında alfa amilaz ile benzer yanıtlar verebileceğini göstermektedir. Alfa amilaz ile progesteron arasında pozitif ilişkinin bulunması; sempatik sistem etkinliğinin progesteron hormonu salınımını artırabileceğini düşündürmektedir.

Anksiyete ile dikkat düzeyi ve leptin arasında negatif bir ilişki bulunması, anksiyetenin dikkat düzeyini düşürebileceği (467, 468) ve iştahla artışla aralarında bir neden-sonuç ilişkisinin olabileceğini düşündürmektedir (469).

IL-6, IL-1beta ve TNF-alfa arasında pozitif bir ilişkinin olması sitokin stres yanıtının benzer olabileceğini düşündürmektedir (470). IL-6 ile dikkat düzeyi arasında negatif bir ilişkinin olması yangısal durumlarda dikkat düzeyinin azalabileceğini; IL-6 ve TNF-alfa ile progesteron arasında pozitif bir ilişkinin olması stres durumunda sitokin yanıtının progesteron konsantrasyonunu da etkileyebileceğini düşündürmektedir.

5.4. Özet Sonuçlar

Kortikosteron testinin tükürükte kurulması:

Kortikosteron testi tükürükte başarılı bir şekilde kurulmuş, standart eğrileri oluşturulmuş ve validasyonu yapılmıştır. Literatürde yeterince kanıt bulunmamasına rağmen tükürükte kortikosteron düzeyinin ölçülebilir aralıkta olması önemli olarak değerlendirilmiş (41) ve bu durumun iki nedenden ötürü meydana gelmiş olabileceği düşünülmüştür. Bunlardan birincisi, testin antikorlarının kortizole de çapraz reaksiyonlarının olması ve ölçülen maddenin en azından bir kısmının kortizol olabileceği; ikincisi ise kortikosteronun tükürüğe ölçülebilir düzeyde salgılanmış olmasıdır. Her iki durumun da geçerli olabileceği gözükmele birlikte, tez kapsamındaki bazı denemelerde kortizolden ziyade kortikosteronun farklılık arz etmiş olması, kortikosteronun da ölçülebilir düzeyde tükürüğe karşığının kanıtı olarak değerlendirilebilir. Bununla beraber, bu konudaki bilgilerin yeni çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

Kadınlarda yarım ya da tam gece vardiyasının etkileri

- 1. Yaşamsal bulgular:** Yarım ya da tam gece vardiyasında çalışan kadınlarda vücut ısısı 0,1 derece daha yüksek bulunmuştur. Diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.
- 2. Hematolojik parametreler:** Yarım ya da tam gece vardiyasında çalışan kadınlarda; NRBC sayısı ve yüzdesi, trombosit sayısı, eozinofil yüzdesi ve lenfosit yüzdesi yüksek bulunmuş; nötrofil yüzdesi ve sedimantasyon süresi ise düşük bulunmuştur. Diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.
- 3. Kalp hızı değişkenliği:** Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.
- 4. Tükürük, kortikosteron, kortizol ve alfa Amilaz testi sonuçları:** Yarım ya da tam gece vardiyasında çalışan kadınlarda; kortizol düzeyi yüksek bulundu. Diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.
- 5. Plazma melatonin, leptin, östrojen ve progesteron hormonları:** Tam gece vardiyasında çalışan kadınlarda; leptin düzeyi yüksek, östrojen düzeyi ise düşük çıkmıştır. Melatonin açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır.
- 6. IL-6, IL-1 beta ve TNF-alfa:** Tam gece vardiyasında çalışan kadınlarda; TNF-alfa düzeyi yüksek olarak belirlendi. Diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.
- 7. STAI 1-2, dikkat testi:** Tam gece vardiyasında çalışan kadınlarda; nöbet sonunda dikkat düzeyi azalmıştır.
- 8. Uyku durumu:** Yarım ya da tam gece vardiyasında çalışan kadınlarda; geceleri uykuya dalma sorunları yaşadıkları, sabahları geç saatte uyandıkları, uyku sonrası kendilerinin dinlenmiş hissetmedikleri, toplam uyku sürelerinin daha fazla olduğu, uykularının yetersiz olduğu ve sık sık uyku sorunları yaşadıkları bulunmuştur.
- 9. Korelasyonlar:** Kortikosteron ile TP (ms^2), ve SDNN (ms) arasında pozitif; alfa amilaz ile lenfosit sayısı arasında negatif; STAI-I ile lenfosit sayısı arasında negatif, nötrofil/lenfosit oranı ile aralarında pozitif; dikkat testi ile nötrofil sayısı arasında negatif, LF (ms^2) ile aralarında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Kortikosteron ile kortizol arasında pozitif; kortizol ile alfa amilaz, IL-1beta ve TNF-alfa arasında pozitif; alfa amilaz ile TNF-alfa ve IL-6 arasında pozitif; STAI 1 ile dikkat testi, leptin ve TNF-alfa arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.

Melatonin ile IL-6 arasında negatif bir ilişki; leptin ile IL-6 arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Progesteron ile IL-6 ve IL-1 beta arasında negatif ilişki; IL-6 ve IL-1beta ile TNF-alfa arasında pozitif ilişki bulundu.

Dolayısıyla, yarım gece vardiyasında birçok değişiklik gözlenmişken (vücut ısısı artışı, kan parametrelerinde değişiklikler, yüksek kortizol ve uyku sorunları), tam gece vardiyasında bunlara ilave olarak daha fazla değişiklik (yüksek leptin, düşük östrojen, yüksek TNF-alfa, azalmış dikkat) gözlenmiştir. Bu nedenle, tam gece vardiyasının olumsuz sonuçlarının daha çok olduğu ve uygulanmasından mümkün olduğunca kaçınılması gerektiği, gece vardiyasının zorunlu olduğu durumlarda yarım gece vardiyası programının uygulanması ve vücudun dinlenmesi için yeterli dinlenme periyodunun konulması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

Kadınlarda değişken vardiya sisteminin (gece-gündüz, gündüz-gece) etkileri

- 1. Yaşamsal bulgular:** Gruplar arasında anlamlı bir fark belirlenmedi.
- 2. Hematolojik parametreler:** Her iki değişken vardiya sistemin de akyuvar, lenfosit ve monosit sayılarını artırdığı, bazofil yüzde oranını ise düşürdüğü belirlendi.
- 3. Kalp hızı değişkenliği:** Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.
- 4. Tükürük, kortikosteron, kortizol ve alfa Amilaz testi sonuçları:** Her iki değişken vardiya sistemin de, kortikosteron düzeyini artırdığı belirlenirken, kortizol hormonu ve alfa amilaz aktivitesi açısından gruplar arasında bir fark belirlenmedi.
- 5. Plazma melatonin, leptin, östrojen ve progesteron hormonları:** Yalnızca gece-gündüz vardiya sisteminde leptin düzeyi düşük belirlendi. Diğer parametreler açısından gruplar arasında bir fark belirlenmedi.
- 6. IL-6, IL-1 beta ve TNF-alfa:** Yalnızca gece-gündüz vardiyasında çalışan kadınlarda IL-1 beta ve TNF-alfa düzeyi düşük olarak belirlenirken IL-6 açısından gruplar arasında bir fark belirlenmedi.
- 7. STAI 1-2, dikkat testi:** Anlık stres düzeyi (STAI I), gündüz vardiyasında çalışanlarda (kontrol grubu) yüksek çıkmıştır. Diğer parametreler açısından gruplar arasında bir fark belirlenmedi.
- 8. Uyku durumu:** Her iki değişken vardiya sisteminde çalışan kadınların sabahları daha geç saatte uyandıkları, geceleri daha uzun süre uydukları, uyanık kalma

problemleri yaşadıkları, geceleri daha sık uyandıkları ve uykuya dalma problemleri yaşadıkları belirlendi.

- 9. Korelasyonlar:** Kortikosteron ile nötrofil/lenfosit oranı arasında negatif; LFnorm.n.u. ve LF/HF oranı arasında ise pozitif bir ilişki bulunmuştur. Kortizol ile RMSSD (ms) arasında ve STAI-I ile lenfosit sayısı arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Kortikosteron ile kortizol arasında pozitif fakat kortikosteron ile anksiyete testi ile arasında negatif bir ilişki belirlenirken; alfa-amilaz ile dikkat testi arasında negatif; IL-1beta ile leptin ve TNF-alfa arasında pozitif fakat östrojen ile negatif bir ilişki bulunmuştur.

Değişken vardiya sisteminde çalışan kadınlardan elde edilen veriler, vardiyanın tipine bağlı olmaksızın, hematolojik parametrelerin etkilediğini, kortikosteron düzeyinin artırdığını ve uyku ve uyanma problemlerinin yaşandığını göstermekte olup ayrıca gece vardiyasından gündüz vardiyasına geçenlerde leptin hormonu ile TNF-alfa ve IL-1beta düzeylerinin düştüğünü göstermektedir. Bu bağlamda da elde edilen bulgular, değişken nöbet sisteminin vücutta önemli bazı değişimlere neden olduğu anlaşılmaktadır. Bu durumun uzun vadeli olarak anormal değişimlere yol açacağı değerlendirilebilir. Değişken nöbet türlerinden hangisinin daha iyi olduğu hususunda fikir yürütüldüğünde, gecedan gündüz vardiyasına geçişin biraz daha olumlu sonuçlar ortaya çıkardığı düşünülebilir çünkü en azından yangısal sitokinlerde bir düşüş buna eşlik etmektedir. Dolayısıyla, görünen o ki gündüz-gece vardiyasından ziyade mümkün olduğunca gece-gündüz vardiyasının uygulanması ve pratik olarak esasen gece vardiyası sayısının azaltılması önerilebilir gözükmektedir.

Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminin etkileri

- 1. Yaşamsal bulgular:** Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı.
- 2. Hematolojik parametreler:** Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda; hemoglobin, hematokrit, eozinofil sayısı ve yüzdesinde artış görülmüştür. Diğer parametreler açısından gruplar arasında bir fark bulunmamıştır.
- 3. Kalp hızı değişkenliği:** Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda SDNN ve RMSSD değerleri yüksek bulunmuştur. Diğer parametreler açısından gruplar arasında bir fark bulunmamıştır.

4. **Tükürük, kortikosteron, kortizol ve alfa Amilaz testi sonuçları:** Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda alfa amilaz aktivitesi düşük bulunmuştur. Kortikosteron ve kortizol hormonu açısından gruplar arasında bir fark bulunmamıştır.
5. **Plazma melatonin, leptin, östrojen ve progesteron hormonları:** Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda leptin düzeyi yüksek bulunmuştur. Diğer parametreler açısından gruplar arasında bir fark bulunmamıştır.
6. **IL-6, IL-1 beta ve TNF-alfa:** Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda IL-6, IL-1 beta ve TNF-alfa düzeyleri yüksek bulunmuştur.
7. **STAI1-2, dikkat testi:** Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda dikkat düzeyi beklentimizin aksine yüksek (daha iyi) bulunmuştur. STAI 1-2 açısından gruplar arasında bir fark bulunmamıştır.
8. **Uyku durumu:** Uzun süreli kesintisiz vardiya sisteminde çalışan kadınlarda; Sabahları daha geç uyanma, kötü rüyalar görme, genel uyku kalitelerinin kötü skorlama ve sabahları uyanmada zorlanma durumları görülmüştür.
9. **Korelasyonlar:** Alfa amilaz ile TP (ms²), ve LF (ms²) arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Kortikosteron ile kortizol arasında pozitif ilişki; kortizol ile alfa-amilaz arasında pozitif ilişki; anksiyete ile dikkat düzeyi ve leptin arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Alfa amilaz ile progesteron arasında pozitif ilişki; IL-6 ile dikkat düzeyi arasında negatif, progesteron, IL-1beta ve TNF-alfa arasında pozitif ilişki; progesteron ve TNF-alfa arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.

Uzun süreli kesintisiz 32 saatlik vardiya sisteminda çalışan kadınlarda beklentilerin aksine genel olarak hematolojik parametreler, kalp hızı değişkenliği, alfa-amilaz bulguları ve dikkat testinde olumlu değişiklikler olduğu değerlendirilebilse de, bu değişikliklerin derin bir stres aktivasyonu sonucunda da meydana gelmiş olabileceği de düşünülebilir. Nitekim böylesi bir nöbet sisteminin, sitokinleri (TNF-alfa, IL-1beta, IL-6) ve leptin düzeyini artırdığı ve uyku sorunlarına yol açtığı gözükmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mevcut tez çalışmasından elde edilen bulgular genel olarak değerlendirildiğinde, tükürük kortikosteron immunoassay testi başarıyla kurulduğu ve kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada ilk defa olarak non-invasif stres belirteçlerinin tümünün kullanıldığı görülmektedir. Kortikosteronun tükürükte ölçülebilir düzeyde olması ve deneysel modellerde kortikosteronun kortizolden bağımsız değişimler göstermesi, bu hormonun da stres çalışmalarında kullanılmaya aday olabileceğini göstermektedir. Vardiyalı sistemde çalışmanın ve tipinin genel olarak vücudu olumsuz yönde etkilediği belirlenmiş olup “kompleks ve interaktif” stres eksenlerinin vardiyanın tipine bağlı olarak çok çeşitli tepkiler gösterdiği ortaya konmuştur. Vardiyalı sistemde çalışan kadınlarda hematolojik, immünolojik ve hormonal değişimler gözlenmiş olsa da, vardiya dışındaki gecelerde oluşan uyku problemlerinin tüm vardiya sistemlerinde net olarak ortaya çıkması dahi tek başına üzerinde önemle durulması gereken önemli bir noktadır. Çünkü uyku süresi ve kalitesi ile ilgili sorunların çok geniş yelpazedeki hastalıkların ortaya çıkmasıyla yakın ilişkili olduğu bilinmektedir.

Vardiyalı sistem, birçok alanda modern yaşamın vazgeçilmez bir unsuru haline gelmiş olduğundan, bunun meydana getireceği muhtemel olumsuz etkilerden çalışanların haberdar edilerek bu etkilerin minimize edilmesi amacıyla gece vardiyasının mümkün olduğunca azaltılması önemli bir strateji olarak gözükmektedir. Bu bağlamda hem aylık veya haftalık gece vardiya sayısı azaltılabilir hem de tam gece değil de yarım gece vardiyası tercih edilebilir.

KAYNAKÇA

1. Williams TG, Edwards L. Chronic stress and the HPA axis. *The standard* 2010, 9: 1-12.
2. Han KS, Kim L, Shim I. Stress and sleep disorder. *Exp Neurobiol* 2012, 21: 141-50. .
3. Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annu Rev Clin Psychol* 2005, 1: 607-28. .
4. Terao M, Katayama I. Local cortisol/corticosterone activation in skin physiology and pathology. *J Dermatol Sci* 2016, 84: 11-6.
5. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology* 2012 463: 121-37. .
6. Vgontzas AN, Tsigos C, Bixler EO, Stratakis CA, Zachman K, Kales A Vela-Bueno A, Chrousos GP. Chronic insomnia and activity of the stress system: a preliminary study. *J Psychosom Res* 1998, 45: 21-31.
7. Craig IW. The importance of stress and genetic variation in human aggression. *Bioessays* 2007, 29: 227-36.
8. Van Reeth O. Sleep and circadian disturbances in shift work: strategies for their management. *Horm Res.* 1998, 49: 158-62.
9. Harrington JM. Shift work and health a critical review of the literature on working hours. *Ann Acad Med Singapore* 1994, 23: 699-705.
10. Harada H, Suwazono Y, Sakata K, Okubo Y, Oishi M, Uetani M, Nogawa K. Three-shift system increases job-related stress in Japanese workers. *J Occup Health* 2005, 47: 397-404.
11. Schwartz JR, Roth T. Shift work sleep disorder: burden of illness and approaches to management. *Drugs.* 2006, 66: 2357-70.
12. Akerstedt T. Psychological and psychophysiological effects of shift work. *Scand J Work Environ Health.* 1990, 16: 67-73.
13. Ma CC, Andrew ME, Fekedulegn D, Gu JK, Hartley TA, Charles LE, ... & Burchfiel, C. M. Shift work and occupational stress in police officers. *Saf Health Work* 2015, 6: 25-9.
14. Fu Z, Inaba M, Noguchi T, Kato H. Molecular cloning and circadian regulation of cryptochrome genes in Japanese quail (*Coturnix coturnix japonica*). *J Biol Rhythms* 2002, 17: 14-27.

15. Haus EL, Smolensky MH. Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2013, 17: 273-84.
16. Khosro S, Alireza S, Omid A, Forough S. Night work and inflammatory markers. *Indian J Occup Environ Med* 2011, 15: 38.
17. Ulhôa MA, Marqueze EC, Burgos LGA, Moreno CRC. Shift work and endocrine disorders. *Int J Endocrinol* 2015, 2015: 11.
18. Albrecht U, Eichele G. The mammalian circadian clock. *Curr Opin Genet Dev* 2003, 13: 271-7.
19. Klerman EB. Clinical aspects of human circadian rhythms. *J Biol Rhythms* 2005, 20: 375-86.
20. Eastman CI, Boulos Z, Terman M, Campbell SS, Dijk DJ, Lewy AJ. Light treatment for sleep disorders: consensus report. VI. Shift work. *J Biol Rhythms*. 1995, 10: 157-64.
21. Nakano Y, Miura T, Hara I, Aono H, Miyano N, Miyajima K, Tabuchi T, Kosaka H. The effect of shift work on cellular immune function. *J Hum Ergol* 1982, 13: 1-7.
22. Kloss JD, Perlis ML, Zamzow JA, Culnan EJ, Gracia CR. Sleep, sleep disturbance, and fertility in women. *Sleep Med Rev* 2015, 22: 78-87.
23. Papantoniou K, Kogevinas M. Shift work and breast cancer: do we need more evidence and what should this be?. *Occup Environ Med* 2013, 70: 825-6.
24. Hansen J. Risk of breast cancer after night-and shift work: current evidence and ongoing studies in Denmark. *Cancer Causes & Control* 2006, 17: 531-7.
25. Schernhammer ES, Rosner B, Willett WC, Laden F, Colditz GA, Hankinson SE. Epidemiology of urinary melatonin in women and its relation to other hormones and night work. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004, 13: 936-43.
26. Costa G, Haus E, Stevens R. Shift work and cancer—considerations on rationale, mechanisms, and epidemiology. *Scand J Work Environ Health* 2010, 36: 163-79. .
27. Stevens RG. Light-at-night, circadian disruption and breast cancer: assessment of existing evidence. *Int J Epidemiol* 2009, 38: 963-970.
28. Schernhammer ES, Kroenke CH, Laden F, Hankinson SE. Night work and risk of breast cancer. *Epidemiology* 2006, 17: 108-11.
29. Stevens RG, Rea MS. Light in the built environment: potential role of circadian disruption in endocrine disruption and breast cancer. *Cancer causes and control* 2001, 12: 279-87.

30. Knutsson A. Health disorders of shift workers. *Occup Med* 2003, 53: 103-8.
31. Palma BD, Tiba PA, Machado RB, Tufik S, Suchecki D. Immune outcomes of sleep disorders: the hypothalamic-pituitary-adrenal axis as a modulatory factor. *Rev Bras Psiquiatr* 2007, 29: 33-8.
32. Kloet ER, Claessens SEF, Kentrop J. Context modulates outcome of perinatal glucocorticoid action in the brain. *Front Endocrinol* 2014, 5: 100 (1-13).
33. Gaffey AE, Bergeman CS, Clark LA, Wi MM. Aging and the HPA axis: Stress and resilience in older adults. *Neurosci Biobehav Rev* 2016, 68: 928-45.
34. Baker ME, Katsu Y. Evolution of the mineralocorticoid receptor: sequence, structure and function. *J Endocrinol* 2017, 234: 1-16.
35. Katsu Y, Iguchi T. Handbook of Hormones. *Academic Press* 2016: 527-28.
36. Droste SK, de Groote L, Atkinson HC, Lightman SL, Reul JM, Linthorst AC. Corticosterone levels in the brain show a distinct ultradian rhythm but a delayed response to forced swim stress. *Endocrinology* 2008, 149: 3244-53.
37. Nakamura Y, Rege J, Satoh F, Morimoto R, Kennedys MR, Ahlems CN, Honma S, Sasano H, Rainey WE. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of human adrenal vein corticosteroids before and after adrenocorticotropic hormone stimulation. *Clinical Endocrinology* 2012: 778-84.
38. Morris DJ. Why do humans have two glucocorticoids: A question of intestinal fortitude. *Steroids* 2015, 102: 32-8.
39. Zhao LY, Zhang XL, Shi J. Psychosocial stress after reactivation of drug-related memory impairs later recall in abstinent heroin addicts. *Psychopharmacology (Berl)* 2013, 203: 599-608.
40. Raubenheimer, PJ, Elizabeth A, Young, EA, Andrew R, Seckl JR. The role of corticosterone in human hypothalamic-pituitary-adrenal axis feedback. *Clin Endocrinol* 2006, 65: 22-2.
41. Kyle C, Upreti R, Anderson A, Chen S, Homer N, Andrew R, Stimson R, Walker B. Corticosterone in human saliva is highly abundant and lacks a diurnal rhythm. *Endocrine Abstracts* 2015, 38: FP2.
42. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 1994, 19: 313-3.
43. Clements AD, Parker CR. The relationship between salivary cortisol concentrations in frozen versus mailed samples. *Psychoneuroendocrinology* 1998, 23: 613-16.

44. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva—a review. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 2002, 13: 197-212.
45. Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. *British dental journal* 1992, 172: 305-12.
46. Humphrey SP, Williamson RT. A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent* 2001, 85: 162-69.
47. Rohleder N, Nater UM, Wolf JM, Ehlert U, Kirschbaum C. Psychosocial stress-induced activation of salivary alpha-amylase: an indicator of sympathetic activity?. *Ann N Y Acad Sci* 2004, 1032: 258-63.
48. Emmelin N. Nerve interactions in salivary glands. *J Dent Res* 1987, 66: 509-17.
49. Nater UM, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology* 2009, 34: 486-96.
50. Castle D, Castle A. Intracellular transport and secretion of salivary proteins. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 1998, 9: 4-22.
51. Alhola P, Polo-Kantola P. Sleep deprivation: Impact on cognitive performance. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007, 3: 553.
52. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry* 2002, 59: 131-36.
53. Kishi A, Yasuda H, Matsumoto T, Inami Y, Horiguchi J, Tamaki M, Struzik ZR, Yamamoto Y. NREM sleep stage transitions control ultradian REM sleep rhythm. *SLEEP* 2011, 34: 1423-32.
54. Zielinski MR, McKenna JT, McCarley RW. Functions and Mechanisms of Sleep. *AIMS Neurosci.* 2016, 3: 67–104.
55. Born J, Fehm HL. The neuroendocrine recovery function of sleep. *Noise and Health* 2000, 2: 25.
56. Fields RD. Release of neurotransmitters from glia. *Neuron Glia Biol.* 2010, 6: 137–39.
57. Brown RE, Basheer R, McKenna JT, Strecker RE, Robert McCarley RW. Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev.* 2012, 92: 1087–187.
58. Younes M, Ostrowski M, Soiferman M, Younes H, Younes M, Raneri J, Hanly P. Odds ratio product of sleep EEG as a continuous measure of sleep state. *Sleep.* 2015, 38: 641-54.

59. Reichert CF, Maire M, Schmidt C, Cajochen, C. Sleep-wake regulation and its impact on working memory performance: the role of adenosine. *Biology* 2016, 5: 11.
60. Moore RY. A clock for the ages. *Science* 1999, 284: 2102-03.
61. Swaab DF, Van Someren EJ, Zhou JN, Hofman MA. Biological rhythms in the human life cycle and their relationship to functional changes in the suprachiasmatic nucleus. *Prog Brain Res* 1996, 111: 349-68.
62. Reinberg A. Concepts in human biological rhythms. *Dialogues Clin Neurosci* 2003, 5: 328-48.
63. Moore-Ede MC, Sulzman FM, and Fuller CA. The Clocks that Time Us: Physiology of the Circadian Timing System. *Psychosom Med* 1982, 44: 559-60.
64. Kuhn G. Circadian rhythm, shift work, and emergency medicine. *Ann Emerg Med.* 2001, 37: 88-98.
65. Gachon F, Nagoshi E, Brown SA. The mammalian circadian timing system: from gene expression to physiology. *Chromosoma* 2004, 113: 103–12. .
66. Dijk DJ, Duffy JF, Silva EJ, Shanahan TL, Boivin DB, Czeisler CA. Amplitude reduction and phase shifts of melatonin, cortisol and other circadian rhythms after a gradual advance of sleep and light exposure in humans. *PloS one* 2012, 7: 1-15.
67. Turek FW, Gillette MU? Melatonin, sleep, and circadian rhythms: rationale for development of specific melatonin agonists. *Sleep Med* 2004, 5: 523–32. .
68. Morin LP. Neuroanatomy of the Extended Circadian Rhythm System. *Exp Neurol.* 2013, 243: 4–20.
69. Moore RY, Lenn NJ. A retinohypothalamic projection in the rat. *J Comp Neurol* 1972, 46: 1–14.
70. Pierpaoli W , Maestroni GJ. Melatonin: a principal neuroimmunoregulatory and anti-stress hormone: its anti-aging effects. *Immunol Lett.* 1987, 16: 355-61.
71. Moore RY, Speh JC, Leak RK. Suprachiasmatic nucleus organization. *Cell Tissue Res* 2002, 309: 89–98. .
72. Wyatt JK, Cecco AR, Czeisler CA, Dijk DJ. Circadian temperature and melatonin rhythms, sleep, and neurobehavioral function in humans living on a 20-h day. *Homeostatic And Circadian Modulation* 1999, 277: 1152-63.
73. Williams CT, Barnes BM, Yan L, Buck CL. Entraining to the polar day: circadian rhythms in arctic ground squirrels. *J Exp Biol* 2017, 220: 3095-102.
74. Cajochen C, Krauchi K, Wirz-Justice A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *J Neuroendocrinol* 2003, 15: 432–37.

75. Editorial G. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. *Sleep Med Rev* 2005, 9: 5–9.
76. Song J, Whitcomb DJ, Kim BC. The role of melatonin in the onset and progression of type 3 diabetes. *Mol Brain* 2017, 10: 2-10.
77. Dawson D, Encel N. Melatonin and sleep in humans. *J Pineal Res* 1993, 15: 1-12.
78. Masters A, Pandi-Perumal SR, Seixas A, Girardin JL, McFarlane SI. Melatonin, the hormone of darkness: From sleep promotion to ebola treatment. *Brain Disord Ther* 2014, 4: 1-10.
79. Arendt J. Importance and relevance of melatonin to human biological rhythms. *J Neuroendocrinol* 2003, 4: 427–31.
80. Bellapart J, Boots R. Potential use of melatonin in sleep and delirium in the critically ill. *Br J Anaesth* 2012, 108: 572–80.
81. Chung S, Son GH, Kim K. Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid: Its regulation and clinical implications. *Biochim Biophys Acta* 2011, 1812: 581–91.
82. Eastman CI, Stewart KT, Mahoney MP, Liu L, Fogg LF. Dark goggles and bright light improve circadian rhythm adaptation to night-shift work. *Sleep* 1994, 17: 535-43.
83. Åkerstedt T, Garefelt J, Richter A, Westerlund H, Hanson LLM, Sverke M, Kecklund G. Work and sleep—a prospective study of psychosocial work factors, physical work factors, and work scheduling. *SLEEP* 2015, 38: 1129-36.
84. Åkerstedt T. Shift work and disturbed sleep/wakefulness. *Occup Med* 2003, 53: 89-94.
85. Sharkey KM, Fogg LF, Eastman CI. Effects of melatonin administration on daytime sleep after simulated night shift work. *J Sleep Res* 2001, 10: 181–92.
86. Lo SH, Lin LY, Hwang JS, Chang YY, Liau CS, Wang JD. Working The Night Shift Causes Increased Vascular Stress And Delayed Recovery In Young Women. *Chronobiol Int* 2010, 27: 1454–68.
87. Nicol AM, Botterill JS. On-call work and health: a review. *Environmental Health: A Global Access Science Source* 2004, 3: 15.
88. Uehli K, Mehta AJ, Miedinger D, Hug K, Schindler C, Holsboer-Trachsler E., ... & Künzli N. Sleep problems and work injuries: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2014, 18: 61-73. .
89. Miyazaki S, Liu CY, Hayashi Y. Sleep in vertebrate and invertebrate animals, and insights into the function and evolution of sleep. *Neurosci Res* 2017, 118: 3-12.

90. Lowrey PL, Takahashi JS. Genetics of the mammalian circadian system: photic entrainment, circadian pacemaker mechanisms, and posttranslational regulation. *Annu Rev Genet* 2000, 34: 533–62.
91. Nelson D. Prevention and Treatment of Sleep Deprivation Among Emergency Physicians. *Pediatr Emerg Care* 2007, 23: 498-503.
92. Sofianopoulos S, Williams B, Archer F. Paramedics and the effects of shift work on sleep: a literature review. *Emerg Med J* 2012, 29: 152-55.
93. Costa G. Shift work and health: current problems and preventive actions. *Saf Health Work* 2010, 1: 112-23.
94. Axelsson J, Lowden A, Kecklund G. Recovery after shift work: Relation to coronary risk factors in women. *Chronobiol Int* 2006, 23: 1115-24.
95. Åkerstedt T, Knutsson A, Alfredsson L, Theorell T. Shift work and cardiovascular disease. *Scand. J Work Environ Health* 1984, 10, 409–14.
96. Lin X, Chen W, Wei F, Ying M, Wei W, Xie X. Night-shift work increases morbidity of breast cancer and all-cause mortality: a meta-analysis of 16 prospective cohort studies. *Sleep Med* 2015, 16: 1381–87. .
97. Vgontzas AN, Mastorakos G, Bixler EO, Kales A, Gold PW, Chrousos GP. Sleep deprivation effects on the activity of the hypothalamic–pituitary–adrenal and growth axes: potential clinical implications. *Clin Endocrinol* 1999, 51: 205-15.
98. Jeanette I, Marketon W, Glaser R. Stress hormones and immune function. *Cell Immunol* 2008, 252: 16–26.
99. Kudielka BM, Wüst S. Human models in acute and chronic stress: assessing determinants of individual hypothalamus–pituitary–adrenal axis activity and reactivity. *Stress* 2010, 13: 1-14.
100. Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: Pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immunol* 2013, 31: 105–14.
101. Dallman MF, Pecoraro N, Akana SF, La Fleur SE, Gomez F, Houshyar H, Bell ME, Bhatnagar S, Laugero KD, Manalo S. Chronic stress and obesity: a new view of “comfort food”. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2003, 100: 11696-701.
102. Retana-Marquez S, Bonilla-Jaime H, Vazquez-Palacios G, Martinez-Garcia R, Velazquez-Moctezuma J. Changes in masculine sexual behavior, corticosterone and testosterone in response to acute and chronic stress in male rats. *Horm Behav* 2003, 44: 32.

103. Chrousos GP. Stress and disorders of the stress system. *Nat Rev Endocrinol* 2009, 5: 374-81.
104. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* 2009, 10: 397.
105. Nakamura K, Sheps S, Arck PC. Stress and reproductive failure: past notions, present insights and future directions. *J Assist Reprod Genet* 2008, 25: 47–47.
106. Diz-Chaves Y, Gil-Lozano M, Toba l L, Fandiño J, Ogando H, González-Matías LC, Mallo F. Stressing diabetes? The hidden links between insulinotropic peptides and the HPA axis. *J Endocrinol* 2016, 230: R77–R94.
107. Chrousos GP, Gold PW. The concepts of stress and stress system disorders: overview of physical and behavioral homeostasis. *Jama* 1992, 267: 1244-52.
108. Weerth, C. Do bacteria shape our development? Crosstalk between intestinal microbiota and HPA axis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2017, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.016>.
109. Herman, JP. Regulation of Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Responses to Stressors by the Nucleus of the Solitary Tract/Dorsal Vagal Complex. *Cell Mol Neurobiol* 2017, 1-11.
110. Stephens MAC, Wand G. Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence. *Alcohol Res* 2012, 34: 468-83.
111. Herman JP, Tasker JG. Paraventricular hypothalamic mechanisms of chronic stress adaptation. *Front Endocrinol* 2016, 7: 137.
112. Finsterwald C, Alberini CM. Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: From adaptive responses to psychopathologies. *Neurobiol Learn Mem* 2014, 112: 17–29.
113. Rothman SM, Mattson MP. Adverse Stress, Hippocampal Networks, and Alzheimer's Disease. *Neuromolecular Med* 2010, 12: 56–70.
114. Kavelaars A, Heijnen CJ. Stress, genetics, and immunity. *Brain Behav Immun* 2006, 20: 313–16.
115. Chover-González AJ. The effect of stress on inflammation. *Stress* 2001, 4: 71-9.
116. Martin LB. General and Comparative Endocrinology. *Gen Comp Endocrinol* 2009, 163: 70–6.
117. Lightman S. Rhythms within rhythms: The importance of oscillations for glucocorticoid hormones. *A Time for Metabolism and Hormones* 2016, DOI: 10.1007/978-3-319-27069-2_10.

118. Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M, Nissen C. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev* 2010, 14: 19-31.
119. Turpeinen U, Hämmäläinen E. Determination of cortisol in serum, saliva and urine. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013, 27: 795-801.
120. Knutsson U, Dahlgren J, Marcus C, Rosberg S, Brönnegård M, Stiernä P, Albertsson-Wikland K. Circadian cortisol rhythms in healthy boys and girls: relationship with age, growth, body composition, and pubertal development. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997, 82:536-40.
121. van Stegeren A, Rohleder N, Everaerd W, Wolf OT. Salivary alpha amylase as marker for adrenergic activity during stress: effect of betablockade. *Psychoneuroendocrinology* 2006, 31: 137-41.
122. Strahler J, Skoluda N, Kappert MB, Nater UM. Simultaneous measurement of salivary cortisol and alpha-amylase: Application and recommendations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2017.
123. Walker DJ, Spencer KA. Glucocorticoid programming of neuroimmune function. *Gen Comp Endocrinol* 2017.
124. O'Connor TM, O'Halloran DJ, Shanahan F. The stress response and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: from molecule to melancholia. *QJM* 2000, 93: 323-3.
125. Felger JC, Lotrich FE. Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience* 2013, 246: 199-229.
126. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 2007, 87: 873-904.
127. Sternberg, EM. Neural regulation of innate immunity: a coordinated nonspecific host response to pathogens. *Nat Rev Immunol* 2006, 6: 318.
128. Born J, Lange T, Hansen K, Molle M, Fehm HL. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *Open J Immunol* 1997, 158: 4454-64.
129. Eisenberger NI, Cole SW. Social neuroscience and health: neurophysiological mechanisms linking social ties with physical health. *Nat Neurosci* 2012, 15: 669-74.
130. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian J Psychiatr* 2017, 27: 101-11.
131. Uthgenannt D, Schoolmann D, Pietrowsky R, Fehm HL, Born J. Effects of sleep on the release of cytokines in humans. *Psychosom Medicine* 1995, 57: 97-104.

132. Roubos EW, Dahmen M, Kozicz T, Xu L. Leptin and the hypothalamo-pituitary–adrenal stress axis. *Gen Comp Endocrinol* 2012, 177: 28-36.
133. Pralong FP, Roduit R, Waeber G, Castillo E, Mosimann F, Thorens B, Gaillard RC. Leptin Inhibits Directly Glucocorticoid Secretion by Normal Human and Rat Adrenal Gland This work was supported by a grant from the Swiss National Science Foundation (No. 3100-050748.97/1). *Endocrinology* 1998, 139:4264-68.
134. Campbell JE, Peckett AJ, D'souza AM, Hawke TJ, Riddell MC. Adipogenic and lipolytic effects of chronic glucocorticoid exposure. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011, 300: C198-C209.
135. Morimoto I, Yamamoto S, Kai K, Fujihira T, Morita E, Eto S. Centrally administered murine-leptin stimulates the hypothalamus-pituitary-adrenal axis through arginine-vasopressin. *Neuroendocrinology* 2000, 71: 366-74.
136. Malendowicz LK, Rucinski M, Belloni AS, Ziolkowska A, Nussdorfer GG. Leptin and the regulation of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Int Rev Cell Mol Biol* 2007, 263: 63-102.
137. Bornstein SR, Uhlmann K, Haidan A, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA. Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland: leptin inhibits cortisol release directly. *Diabetes* 1997, 46: 1235-8.
138. Won E, Kim YK. Stress, the autonomic nervous system, and the immune-kynurenine pathway in the etiology of depression. *Current neuropharmacology* 2016, 14: 665-73.
139. Ernst G. Heart-Rate Variability—More than Heart Beats?. *Front Public Health* 2017 5: 240.
140. Iversen S, Iversen L, Saper CB. The autonomic nervous system and the hypothalamus. *Principles of neural science* 2000, 4: 960-981.
141. Armour JA. Cardiac neuronal hierarchy in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004, 287: R262-R71.
142. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* 2009, 10: 397-409.
143. Johnson TA, Gray AL, Lauenstein JM, Newton SS, Massari VJ. Parasympathetic control of the heart. I. An interventriculo-septal ganglion is the major source of the vagal intracardiac innervation of the ventricles. *J Appl Physiol* 2004, 96: 22.
144. Ruediger H, Seibt R, Scheuch K, Krause M, Alam S. Sympathetic and parasympathetic activation in heart rate variability in male hypertensive patients under mental stress. *J Hum Hypertens* 2004, 18: 307.

145. Berntson, GG, Thomas Bigger J, Eckberg, DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, ... & Der Molen MW. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology* 1997, 34: 623-48.
146. Hernando D, Hernando A, Casajús JA, Laguna P, Garatachea N, Bailón R. Methodological framework for heart rate variability analysis during exercise: application to running and cycling stress testing. *Med Biol Eng Comput* 2017, 1-14.
147. Pereira T, Almeida PR, Cunha, JP, Aguiar A. Heart rate variability metrics for fine-grained stress level assessment. *Comput Methods Programs Biomed* 2017, 148: 71-80.
148. Frenneaux MP. Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients. *Heart* 2004, 90: 1248-55.
149. Usui H, Nishida Y. The very low-frequency band of heart rate variability represents the slow recovery component after a mental stress task. *PloS one* 2017, 12: e0182611.
150. Axelrod S, Lishner M, Oz O, Bernheim J, Ravid M. Spectral analysis of fluctuations in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron* 1987, 45: 202-06.
151. Amirian I, Andersen LT, Rosenberg J, Gögenur I. Decreased heart rate variability in surgeons during night shifts. *Canadian Journal of Surgery* 2014, 57: 300.
152. Järvelin-pasanen S, Ropponen A, Tarvainen MP, Karjalainen PA, Louhevaara V. Differences in heart rate variability of female nurses between and within normal and extended work shifts. *Ind Health* 2013, 51: 154-64.
153. McCubbin JA, Pilcher JJ, Moore DD. Blood pressure increases during a simulated night shift in persons at risk for hypertension. *Int J Behav Med* 2010, 17: 314–20.
154. Lieu SJ, Curhan GC, Schernhammer ES, Forman JP. Rotating night shift work and disparate hypertension risk in African-Americans. *J Hypertens* 2012, 30: 61– 6.
155. Sfreddo C. Shift Work Is Not Associated with High Blood Pressure or Prevalence of Hypertension. *PLoS ONE* 2010, 5: e15250.
156. Rohleder N, Nater UM. Determinants of salivary α -amylase in humans and methodological considerations. *Psychoneuroendocrinology* 2009, 34: 469-85.
157. Ramasubbu N, Paloth V, Luo Y, Brayer GD, Levine MJ. Structure of human salivary α -amylase at 1.6 Å resolution: implications for its role in the oral cavity. *Acta Crystallogr D Struct Biol* 1996, 52: 435-46.
158. Chatterton RT, Vogelsong KM, Lu YC, Ellman AB, Hudgens, GA. Salivary α -amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clin Physiol Funct Imaging* 1996, 16: 433-48.

159. Garrett JR. Effects of autonomic nerve stimulations on salivary parenchyma and protein secretion. *In Neural mechanisms of salivary gland secretion* 1999, 11: 59-79.
160. Gallacher DV, Petersen OH. Stimulus-secretion coupling in mammalian salivary glands. *Int Rev Physiol* 1983, 28: 1–52.
161. Garrett JR. The proper role of nerves in salivary secretion: a review. *J Dent Res* 1987, 66: 387–97.
162. Chatterton RT, Vogelsong KM, Lu YC, Ellman AB, Hudgens GA. Salivary α -amylase as a measure of endogenous adrenergic activity. *Clin Physiol Funct Imaging* 1996, 16: 433-48.
163. Mahoney MM. Shift work, jet lag, and female reproduction. *Int J Endocrinol* 2010, 2010: 813764.
164. Schenker JG, Meirrow D, Schenker E. Stress and human reproduction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992, 45: 1–1.
165. Laposky AD, Bass J, Kohsaka A, Turek FW. Sleep and circadian rhythms: key components in the regulation of energy metabolism. *FEBS letters* 2008, 582: 142-51.
166. Bisanti L, Olsen J, Basso O, Thonneau P, Karmaus W. Shift work and subfecundity: a European multicenter study. European study group on infertility and subfecundity. *J Occup Environ Med* 1996, 38: 352–352.
167. Chung FF, Yao CCC, Wan GH. The associations between menstrual function and life style/working conditions among nurses in Taiwan. *J Occup Health* 2005, 47: 149–56.
168. Labyak S, Lava S, Turek F, Zee P. Effects of shiftwork on sleep and menstrual function in nurses. *Health Care Women Int* 2002, 23: 703-14.
169. Louis GM, Lum KJ, Sundaram R, Chen Z, Kim S, Lynch CD, et al. Stress reduces conception probabilities across the fertile window: evidence in support of relaxation. *Fertil Steril* 2011, 95: 2184–2184.
170. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P, Treacher DF, Wheeler MJ, Forsling ML. Neurohypophysial hormone and melatonin secretion over the natural and suppressed menstrual cycle in premenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998, 49: 209.
171. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med* 2006, 166: 1756-62.

172. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A, Chrousos, GP. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance and inflammatory cytokines. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004, 89: 2119-26.
173. Demir B, Guven S, Guvendag Guven ES, Atamer Y, Gul T. Serum IL-6 Level May Have Role in the Pathophysiology of Unexplained Infertility. *Am J Reprod Immunol* 2009, 62: 261-67.
174. Horká P, Jarošová R, Malíčková K, Janatková I, Marečková H, Zima T, Kalousová M. Intracellular cytokine production in peripheral blood lymphocytes: a comparison of values in infertile and fertile women. *Am J Reprod Immunol* 2011, 65.
175. Babkoff H, Zukerman GIL, Fostick L, Ben-Artzi E. Effect of the diurnal rhythm and 24 h of sleep deprivation on dichotic temporal order judgment. *Journal of sleep research* 2005, 14: 7-15.
176. Achermann P. The two-process model of sleep regulation revisited. *Aviat Space Environ Med* 2004, 75: A37-A43.
177. Plihal W, Born J. Memory consolidation in human sleep depends on inhibition of glucocorticoid release. *Neuroreport* 1998, 10: 2741-47.
178. Deuschle M, Schweiger U, Weber B, Gotthardt U, Korner A, Schmider J, Standhardt H, Lammers CH, Heuser I. Diurnal activity and pulsatility of the hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1997, 82: 234-38.
179. Dolu N, Elalmış DD, Keloğlan S. Vardiyalı Çalışan Hemşirelerde Dikkat Düzeyinin Elektrodermal Aktivite ile Cinsiyet Hormonları Arasındaki İlişkisi Yönünden İncelenmesi. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi*, 2013, 50: 197-201 .
180. Guo X, Zheng L, Wang J, Zhang X, Zhang X, Li J, Sun Y. Epidemiological evidence for the link between sleep duration and high blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine* 2013, 14: 324-32. .
181. Copertaro A, Bracci M, Gesuita R, Carle F, Amati M, Baldassari M, Mocchegiani E, Santarelli, L. Influence of shift-work on selected immune variables in nurses. *Ind Health* 2011, 49: 597-604.
182. Wehrens SM, Hampton SM, Finn RE, Skene DJ. Effect of total sleep deprivation on postprandial metabolic and insulin responses in shift workers and non-shift workers. *Journal of Endocrinol* 2010, 206: 205–15.

183. Wagstaff AS, Sigstad Lie J-A. Shift and night work and long working hours – a systematic review of safety implications. *Scand J Work Environ Health* 2011, 37: 173–185.
184. Smith-Coggins R. Rotating Shiftwork Schedules: Can We Enhance Physician Adaptation to Night Shifts? *Academic Emergency Medicine* 1997, 4: 951–61.
185. Mansukhani MP, Kolla BP, Surani S, Varon J, Ramar K. Sleep deprivation in resident physicians, work hour limitations, and related outcomes: a systematic review of the literature. *Postgraduate Medicine* 2012, 124: 241–49.
186. Sallinen M, Kecklund G. Shift work, sleep, and sleepiness - differences between shift schedules and systems. *Scand J Work Environ Health* 2010, 36: 121–33.
187. Niu SF, Chu H, Chen CH, Chung MH, Chang YS, Liao YM, Chou KR. A comparison of the effects of fixed-and rotating-shift schedules on nursing staff attention levels: a randomized trial. *Biol Res Nurs* 2013, 15: 443-50.
188. Chan MF. Factors associated with perceived sleep quality of nurses working on rotating shifts. *J Clin Nurs* 2009,18: 285–93.
189. Gumenyuk V, Roth T, Drake CL. Circadian phase, sleepiness, and light exposure assessment in night workers with and without shift work disorder. *Chronobiol Int* 2012, 29: 928–36.
190. Morikawa Y, Nakagawa H, Miura K, Soyama Y, Ishizaki M, Kido T, Naruse Y, Suwazono Y, Nogawa K. Shift work and the risk of diabetes mellitus among Japanese male factory workers. *Scand J Work Environ Health* 2005, 31: 179–83.
191. Suwazono Y, Sakata K, Okubo Y, Harada H, Oishi M, Kobayashi E, Uetani M, Kido T, Nogawa, K. Long-term longitudinal study on the relationship between alternating shift work and the onset of diabetes mellitus in male Japanese workers. *Int J Occup Environ Med* 2006, 48: 455-61.
192. Tintos A, Míguez JM, Mancera JM, Soengas JL (2006). Development of a microtitre plate indirect ELISA for measuring cortisol in teleosts, and evaluation of stress responses in rainbow trout and gilthead sea bream. *Journal of fish biology* 2004, 68: 251-63.
193. Howard GC, Bethell DR. Antibody Production and Characterization, 1th ed. Florida, *CRC Press* 2001: 33.
194. Delves PJ. Antibody Production, 1th ed. *Oxford, BIOS Scientific* 1997: 99.
195. Mao SY. Biotinylation of Antibodies. *Meth. Molec Biol* 2010, 588: 49 –52.

196. Öner N ve Le Compte A. *Durumluk-Sürekli Kaygı Envanteri El Kitabı*. İstanbul, Boğaziçi Üniversitesi Yayını, 1983.
197. Cangoz B, Karakoc E, Selekler K. Trail Making Test: Normative data for Turkish elderly population by age, sex and education. *J Neurol Neurol Sci Disord* 2009, 283: 73-8.
198. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric research. *Psychiatry Res* 1991, 28: 193-213.
199. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi' nin geçerliği ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996, 7: 107-15.
200. Westerlund A, Brandt L, Harlid R, Åkerstedt T, Lagerros YT. Using the Karolinska Sleep Questionnaire to identify obstructive sleep apnea syndrome in a sleep clinic population. *Clin Respir J* 2014, 444-54.
201. Young ME. The circadian clock within the heart: potential influence on myocardial gene expression, metabolism, and function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006, 290: H1-H16.
202. Maemura K, Takeda N, Nagai R. Circadian rhythms in the CNS and peripheral clock disorders: role of the biological clock in cardiovascular diseases. *J Pharmacol Sci* 2007, 103: 134-138.
203. Mosendane T, Mosendane T, Raal FJ. Shift work and its effects on the cardiovascular system. *Cardiovasc J Afr* 2008, 19: 210-15.
204. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009, 106: 4453-58.
205. Fujiwara S, Shinkai S, Kurokawa Y, Watanabe T. The acute effects of experimental short-term evening and night shifts on human circadian rhythm: the oral temperature, heart rate, serum cortisol and urinary catecholamines levels. *Int Arch Occup Environ Health* 1992, 63: 409-18.
206. Vrijkotte TG, Van Doornen L, De Geus EJ. Effects of work stress on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability. *Hypertension* 2000, 35: 880-86.
207. Puttonen S, Härmä M, Hublin C. Shift work and cardiovascular disease—pathways from circadian stress to morbidity. *Scand J Work Environ Health* 2010, 36: 96-108.

208. Ahasan R, Lewko J, Campbell D, Salmoni A. Adaptation to night shifts and synchronisation processes of night workers. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2001, 20: 215-26.
209. Boudreau P, Dumont GA, Boivin DB. Circadian adaptation to night shift work influences sleep, performance, mood and the autonomic modulation of the heart. *PLoS One* 2013, 8: e70813.
210. Antunes LC, Levandovski R, Dantas G, Caumo W, Hidalgo MP. Obesity and shift work: chronobiological aspects. *Nutr Res Rev* 2010, 23: 155-68.
211. De Bacquer D, Van Risseghem M, Clays E, Kittel F, De Backer G, Braeckman L. Rotating shift work and the metabolic syndrome: a prospective study. *International journal of epidemiology* 2009, 38: 848-54.
212. Lin YC, Hsiao TJ, Chen, PC. Persistent rotating shift-work exposure accelerates development of metabolic syndrome among middle-aged female employees: a five-year follow-up. *Chronobiol Int* 2009, 26: 740-55.
213. Mikuni E, Ohoshi T, Hayashi K, Miyamura K. Glucose intolerance in an employed population. *The Tohoku journal of experimental medicine* 1983, 141: 251-6.
214. Pan A, Schernhammer ES, Sun Q, Hu FB. Rotating night shift work and risk of type 2 diabetes: two prospective cohort studies in women. *PLoS medicine* 2011, 8: e1001141.
215. Plat LAURENCE, Byrne MM, Sturis JEPPE, Polonsky KS, Mockel J, Fery F, Van Cauter E. Effects of morning cortisol elevation on insulin secretion and glucose regulation in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1996, 270: E36-E42.
216. Plat L, Leproult R, L'Hermite-Baleriaux M, Fery F, Mockel J, Polonsky KS, Van Cauter E. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999, 84: 3082-92.
217. Holmbäck U, Forslund A, Forslund J, Hambræus L, Lennernäs M, Lowden A, Stridsberg M, Åkerstedt T. Metabolic responses to nocturnal eating in men are affected by sources of dietary energy. *The Journal of nutrition* 2002, 132: 1892-99.
218. Niedhammer I, Lert F, Marne MJ. Prevalence of overweight and weight gain in relation to night work in a nurses' cohort. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity* 1996, 20: 625-33.

219. Sund-Levander M, Forsberg C, Wahren LK. Normal oral, rectal, tympanic and axillary body temperature in adult men and women: A systematic literature review. *Scand J Caring Sci* 2002, 16: 122–28.
220. Kräuchi K. The thermophysiological cascade leading to sleep initiation in relation to phase of entrainment. *Sleep medicine reviews* 2007, 11: 439-51.
221. Campbell SS, Broughton RJ. Rapid decline in body temperature before sleep: fluffing the physiological pillow?. *Chronobiol Int* 1994, 11: 126-31.
222. Andlauer P, Reinberg A, Fourné L, Battle W, Duverneuil G. Amplitude of the oral temperature circadian rhythm and the tolerance to shift-work. *J Physiol Paris* 1979, 75: 507-12.
223. Knauth P, Härmä M. The relation of shift work tolerance to the circadian adjustment. *Chronobiol Int* 1992, 9: 46-54.
224. Härmä M, Tenkanen L, Sjöblom T, Alikoski T, Heinsalmi, P. Combined effects of shift work and life-style on the prevalence of insomnia, sleep deprivation and daytime sleepiness. *Scand J Work Environ Health* 1998, 24: 300-7.
225. Reinberg A, Motohashi Y, Bourdeleau P, Andlauer P, Lévi F, Bicakova-Rocher A. Alteration of period and amplitude of circadian rhythms in shift workers. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1998, 57: 15-25.
226. Ferreira LRC, Miguel MAL, De Martino MMF, Menna-Barreto L. Circadian rhythm of wrist temperature and night shift-work. *Biol Rhythm Res* 2013, 44: 737-44.
227. Jang TW, Kim H, Kang SH, Choo SH, Lee IS, Choi KH. Circadian Rhythm of Wrist Temperature among Shift Workers in South Korea: A Prospective Observational Study. *International journal of environmental research and public health* 2017, 14: 1109.
228. Mosler D, Cavrić G, Naumovski-Mihalić S, Kardum-Skelin I, Sustercić D, Jelić-Puskarić B, Prkacin I, Mestrovic IP, Bradić T, Nazor A, Mosler EL. Erythroblasts in the peripheral blood of adult patient as an adverse prognostic sign--a case report. *Acta medica Croatica: casopis Hrvatske akademije medicinskih znanosti* 2011, 65: 183-87.
229. Budmiger H, Graf C, Streuli RA. The leukoerythroblastic blood picture. Incidence and clinical significance. *Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis= Revue suisse de medecine Praxis* 1984, 73: 1489-93.
230. Schwartz SO, Stansbury F. Significance of nucleated red blood cells in peripheral blood: Analysis of 1,496 cases. *J Am Med Assoc* 1954, 154: 1339-40.

231. Stachon A, Segbers E, Holland-Letz T, Kempf R, Hering S, Krieg M. Nucleated red blood cells in the blood of medical intensive care patients indicate increased mortality risk: a prospective cohort study. *Crit Care* 2007, 11: R62.
232. Tofler GH, Brezinski D, Schafer AI, Czeisler CA, Rutherford JD, Willich SN, Gleason RE, Williams GH, Muller JE. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *N Engl J Med* 1987, 316: 1514-8.
233. Kestin AS, Ellis PA, Barnard MR, Errichetti A, Rosner BA, Michelson AD. Effect of strenuous exercise on platelet activation state and reactivity. *Circulation* 1993, 88: 1502-11.
234. Scheer FA, Hu K, Evoniuk H, Kelly EE, Malhotra A, Hilton MF, Shea SA. Impact of the human circadian system, exercise, and their interaction on cardiovascular function. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010, 107: 20541-6.
235. Scheer FA, Michelson AD, Frelinger III AL, Evoniuk H, Kelly EE, McCarthy M, Doamekpor LA, Barnard MR, Shea SA. The human endogenous circadian system causes greatest platelet activation during the biological morning independent of behaviors. *PloS one* 2011, 6: e24549.
236. Casetta I, Granieri E, Fallica E, la Cecilia O, Paolino E, Manfredini R. Patient demographic and clinical features and circadian variation in onset of ischemic stroke. *Arch Neurol* 2002, 59: 48-53.
237. Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, Stone PH. Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death. *Circulation* 1987, 75: 131-8.
238. Palmblad J, Cantell K, Strander H, Fröberg J, Karlsson CG, Levi L, Granström M, Unger P. Stressor exposure and immunological response in man: interferon-producing capacity and phagocytosis. *Journal of psychosomatic research* 1976, 20: 193-9.
239. AlDabal L, BaHammam AS. Metabolic, endocrine, and immune consequences of sleep deprivation. *The open respiratory medicine journal* 2011, 5: 31.
240. Everson CA. Sustained sleep deprivation impairs host defense. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1993, 265: R1148-R54.
241. Achie LN, Deekor B, Olorunshola KV. Sleep Deprivation during Night Shift Alters White Blood Cell Indices. *Journal of Dental and Medical Sciences* 2015, 14: 12-5.

242. Everson CA, Thalacker CD, Hogg N. Phagocyte migration and cellular stress induced in liver, lung, and intestine during sleep loss and sleep recovery. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008, 295: R2067-R74.
243. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological bulletin* 2004, 130: 601.
244. Foster RG, Wulff K. The rhythm of rest and excess. *Nat Rev Neurosci* 2005, 6: 407-14.
245. Natali A, L'Abbate A, Ferrannini E. Erythrocyte sedimentation rate, coronary atherosclerosis, and cardiac mortality. *Eur Heart J* 2003, 24: 639-48.
246. Min JY, Jang JY, Kim HY, Lee WY, Dhong HJ, Chung SK, Chung SC. A relationship between the obstructive sleep apnea syndrome and the erythrocyte sedimentation rate. *Clinical and Experimental otorhinolaryngology* 2009, 2: 126.
247. Andresdottir MB, Sigfusson N, Sigvaldason H, Gudnason V. Erythrocyte sedimentation rate, an independent predictor of coronary heart disease in men and women: the Reykjavik Study. *Am J Epidemiol* 2003, 158: 844-51.
248. McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease: Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *Eur J Pharmacol* 2008, 583: 174-85.
249. Wirth M, Burch J, Violanti J, Burchfiel C, Fekedulegn D, Andrew M, Zhang H, Miller DB, James Hébert JR, Vena JE. Shiftwork duration and the awakening cortisol response among police officers. *Chronobiol Int* 2011, 28: 446-57.
250. Clow A, Patel S, Najafi M, Evans PD, Hucklebridge F. The cortisol response to psychological challenge is preceded by a transient rise in endogenous inhibitor of monoamine oxidase. *Life Sci* 1997, 61: 567-75.
251. Khalifa S, BELLA SD, Roy M, Peretz I, Lupien SJ. Effects of relaxing music on salivary cortisol level after psychological stress. *Ann N Y Acad Sci* 2003, 999: 374- 6.
252. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues in clinical neuroscience* 2006, 8: 367.
253. Clow A, Thorn L, Evans P, Hucklebridge F. The awakening cortisol response: methodological issues and significance. *Stress* 2004, 7: 29-37.
254. Moro A, Reis P, Santos I, Pinto A, Reis D. Salivary Cortisol Analysis in Shift Workers. *In Advances in Safety Management and Human Factors* 2016, 525-32.
255. Gidron Y, Ronson A. Psychosocial factors, biological mediators, and cancer prognosis: a new look at an old story. *Current opinion in oncology* 2008, 20: 386-92.

256. Goh VHH, Tong TYY, Lim CL, Low ECT, Lee LKH. Circadian disturbances after night-shift work onboard a naval ship. *Obstet Gynecol Surv* 2000, 55: 610-1.
257. Scheer FA, Shea TJ, Hilton MF, Shea SA. An endogenous circadian rhythm in sleep inertia results in greatest cognitive impairment upon awakening during the biological night. *Biol Rhythm Res* 2008, 23: 353-61.
258. Zużewicz K, Kwarecki K, Waterhouse J. Circadian rhythm of heart rate, urinary cortisol excretion, and sleep in civil air traffic controllers. *Int J Occup Saf Ergon* 2000, 6: 383-92.
259. Cozma S, Dima-Cozma LC, Ghiciuc CM, Pasquali V, Saponaro A, Patacchioli FR. Salivary cortisol and α -amylase: subclinical indicators of stress as cardiometabolic risk. *Rev Bras Pesqui Med Biol* 2017, 50.
260. Salva MQ, Hartley S. Mood disorders, circadian rhythms, melatonin and melatonin agonists. *J Cent Nerv Syst Dis* 2012, 4: 15.
261. Gastel JA, Roseboom PH, Rinaldi PA, Weller JL, Klein DC. Melatonin production: proteasomal proteolysis in serotonin N-acetyltransferase regulation. *Science* 1998, 279: 1358-60.
262. Lewy AJ, Wehr TA, Goodwin FK, Newsome DA, Markey SP. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980, 210: 1267-69.
263. Hajak G, Rodenbeck A, Staedt J, Bandelow B, Huether G, R  ther E. Nocturnal plasma melatonin levels in patients suffering from chronic primary insomnia. *Journal of pineal research* 1995, 19: 116-22.
264. Dodson ER, Zee PC. Therapeutics for circadian rhythm sleep disorders. *Sleep medicine clinics* 2010, 5: 701-15.
265. Vanecek J. Cellular mechanisms of melatonin action. *Physiol Rev* 1998, 78: 687-721.
266. Borjigin J, Li X, Snyder SH. The pineal gland and melatonin: molecular and pharmacologic regulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999, 39: 53-65.
267. Reiter RJ. Oxidative damage in the central nervous system: protection by melatonin. *Prog Neurobiol* 1998, 56: 359-84.
268. Naguib M, Hammond DL, Schmid III PG, Baker MT, Cutkomp J, Queral L, Smith T. Pharmacological effects of intravenous melatonin: comparative studies with thiopental and propofol. *Br J Anaesth* 2003, 90: 504-7.
269. Tan D-X, Chen L-D, Poeggeler B, Manchester LC, Reiter RJ. Melatonin: a potent, endogenous hydroxyl radical scavenger. *Endocr J* 1993, 1: 57-60.

270. Reiter RJ, Acuña-Castroviejo D, Tan DX, Burkhardt S. Free radical-mediated molecular damage: mechanisms for the protective actions of melatonin in the central nervous system. *Ann N Y Acad Sci* 2001, 939: 200–15.
271. Reiter RJ, Tan DX, Mayo JC, Sainz RM, Leon J, Czarnocki Z. Melatonin as an antioxidant: biochemical mechanisms and pathophysiological implications in humans. *Acta Biochimica Polonica* 2003, 50: 1129–46.
272. Hardeland R. Neurobiology, pathophysiology, and treatment of melatonin deficiency and dysfunction. *The Scientific World Journal* 2012, 2012.
273. Monteleone P, Maj M, Fusco M, Kemali D, Reiter RJ. Depressed nocturnal plasma melatonin levels in drug-free paranoid schizophrenics. *Schizophrenia Research* 1992, 7: 77–84.
274. Viganò D, Lissoni P, Rovelli F, et al. A study of light/dark rhythm of melatonin in relation to cortisol and prolactin secretion in schizophrenia. *Neuroendocrinology Letters* 2001, 22: 137–41.
275. Akpınar Z, Tokgöz S, Gökbel H, Okudan N, Uğuz F, Yılmaz G. The association of nocturnal serum melatonin levels with major depression in patients with acute multiple sclerosis. *Psychiatry Res* 2008, 161: 253–7.
276. Pandi-Perumal SR, Moscovitch A, Srinivasan V, Spence DW, Cardinali DP, Brown GM. Bidirectional communication between sleep and circadian rhythms and its implications for depression: lessons from agomelatine. *Prog Neurobiol* 2009, 88: 264–71.
277. Claustrat B, Loisy C, Brun J, Beorchia S, Arnaud JL, Chazot G. Nocturnal plasma melatonin levels in migraine: a preliminary report. *Headache* 1989, 29: 242–5.
278. Claustrat B, Brun J, Geoffriau M, Zaidan R, Mallo C, Chazot G. Nocturnal plasma melatonin profile and melatonin kinetics during infusion in status migrainosus. *Cephalalgia* 1997, 17: 511–7.
279. O'Brien IAD, Lewin IG, O'hare JP, ARENDT J, Corrall RJM. Abnormal circadian rhythm of melatonin in diabetic autonomic neuropathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986, 24: 359-64.
280. Grin W, Grünberger W. A significant correlation between melatonin deficiency and endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest* 1998, 45: 62-5.
281. Hu S, Shen G, Yin S, Xu W, Hu B. Melatonin and tryptophan circadian profiles in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Advances in therapy* 2009, 26: 886-92.

282. Blask DE, Dauchy RT, Sauer LA. Putting cancer to sleep at night. *Endocrine* 2005, 27: 179-88.
283. Blask DE, Sauer LA, Dauchy RT. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Current topics in medicinal chemistry* 2002, 2: 113-32.
284. Reiter RJ. Mechanisms of cancer inhibition by melatonin. *Journal of pineal research* 2004, 37: 213-4.
285. Monti V, Carlson JJ, Hunt SC, Adams TD. Relationship of ghrelin and leptin hormones with body mass index and waist circumference in a random sample of adults. *J Am Diet Assoc* 2006, 106: 822-8.
286. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2009, 106: 4453-8.
287. Fogtelloo AJ, Pijl H, Roelfsema F, Frölich M, Meinders AE. Impact of meal timing and frequency on the twenty-four-hour leptin rhythm. *Horm Res Paediatr* 2004, 62: 71-8.
288. Shea SA, Hilton MF, Orlova C, Ayers RT, Mantzoros CS. Independent circadian and sleep/wake regulation of adipokines and glucose in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005, 90: 2537-44.
289. Marqueze EC, Ulhôa MA, Moreno CRDC. Effects of irregular-shift work and physical activity on cardiovascular risk factors in truck drivers. *Rev Saude Publica* 2013, 47: 497-505.
290. Van Amelsvoort LGPM, Schouten EG, Kok FJ. Duration of shiftwork related to body mass index and waist to hip ratio. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders* 1999, 23: 973-8.
291. Kim MJ, Son KH, Park HY, Choi DJ, Yoon CH, Lee HY, Cho EY, Cho MC. Association between shift work and obesity among female nurses: Korean Nurses' Survey. *BMC public health* 2013, 13: 1204.
292. Canuto R, Olinto MTA, Pattussi MP, Henn RL, Macagnan JB. Sleep deprivation and obesity in shift workers in southern Brazil. *Sleep Medicine* 2013, 14: e88.
293. Crispim CA, Padilha HG, Zimberg IZ, Waterhouse J, Dattilo M, Tufik S, de Mello MT. Adipokine levels are altered by shiftwork: a preliminary study. *Chronobiology International* 2012, 29: 587-94.

294. Esquirol Y, Bongard V, Mabile L, Jonnier B, Soulat JM, Perret B. Shift work and metabolic syndrome: respective impacts of job strain, physical activity, and dietary rhythms. *Chronobiology international* 2009, 26: 544-59.
295. Gómez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, Papantoniou K, García-Unzueta MT, Santos-Benito MF, Llorca J. Association between exposure to rotating night shift versus day shift using levels of 6-sulfatoxymelatonin and cortisol and other sex hormones in women. *Chronobiology international* 2015, 32: 128-35 .
296. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, Berrino F, Peeters PHM, Biessy C., ... & Allen NE. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocrine-related cancer* 2005, 12: 1071-82.
297. Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96: 1856-65.
298. Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000, 21: 427-33.
299. Schernhammer ES, Schulmeister K. Melatonin and cancer risk: does light at night compromise physiologic cancer protection by lowering serum melatonin levels?. *British journal of cancer* 2004, 90: 941-3.
300. Papantoniou K, Pozo O, Espinosa A, Marcos J, Castaño-Vinyals G, Basagaña X., ... & Aparici AG. Increased and mistimed sex hormone production in night shift workers. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 2015, 24: 1271.
301. Nagata C, Nagao Y, Yamamoto S, Shibuya C, Kashiki Y, Shimizu H. Light exposure at night, urinary 6-sulfatoxymelatonin, and serum estrogens and androgens in postmenopausal Japanese women. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 2008, 17: 1418-23.
302. Opp MR, Krueger JM. Sleep and immunity: A growing field with clinical impact. *Brain, behavior, and immunity* 2015, 47: 1.
303. Besedovsky HO, del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocr Rev* 1996 17: 64-102.
304. Ransohoff RM. Chemokines and chemokine receptors: standing at the crossroads of immunobiology and neurobiology. *Immunity* 2009 31: 711-21.
305. Almeida CMO, Malheiro A. Sleep, immunity and shift workers: A review. *Sleep Science* 2016, 9: 164-8.

306. Marchetti BLANCA, Morale MC, Paradis PIERRE, Bouvier MICHEL. Characterization, expression, and hormonal control of a thymic beta 2-adrenergic receptor. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1994, 267: E718-31.
307. Motivala SJ, Irwin MR. Sleep and immunity: cytokine pathways linking sleep and health outcomes. *Current Directions in Psychological Science* 2007, 16: 21-5.
308. Krueger JM. The role of cytokines in sleep regulation. *Current pharmaceutical design* 2008, 14: 3408-16.
309. Obal Jr F, Krueger JM. Biochemical regulation of non-rapid-eye-movement sleep. *Front Biosci* 2003, 8: d520-50.
310. Opp MR. Cytokines and sleep. *Sleep Medicine Reviews* 2005, 9: 355–64.
311. Arjona A, Sarkar DK. Evidence supporting a circadian control of natural killer cell function. *Brain, behavior, and immunity* 2006, 20: 469-476.
312. Bredow S, Guha-Thakurta N, Taishi P, Obál Jr F, Krueger JM. Diurnal variations of tumor necrosis factor alpha mRNA and alpha-tubulin mRNA in rat brain. *Neuroimmunomodulation* 1997, 4: 84-90.
313. Haack M, Pollmächer T, Mullington JM. Diurnal and sleep–wake dependent variations of soluble TNF-and IL-2 receptors in healthy volunteers. *Brain, behavior, and immunity* 2004, 18: 361-67.
314. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med* 2006, 166: 1756-62.
315. Hohjoh H, Nakayama T, Ohashi J, Miyagawa T, Tanaka H, Akaza T, Honda Y, Juji T, Tokunaga K. Significant association of a single nucleotide polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) gene promoter with human narcolepsy. *HLA* 1999, 54: 138-45.
316. Irwin M, McClintick J, Costlow C, Fortner M, White J, Gillin JC. Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *The FASEB journal* 1996, 10: 643-53.
317. Nishitani N, Sakakibara H. Subjective poor sleep and white blood cell count in male Japanese workers. *Ind Health* 2007, 45: 296-300.

318. Vgontzas AN, Zoumakis M, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Vela-Bueno A, ... & Chrousos GP. Impaired nighttime sleep in healthy old versus young adults is associated with elevated plasma interleukin-6 and cortisol levels: physiologic and therapeutic implications. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003, 88: 2087-95.
319. Everson CA. Clinical assessment of blood leukocytes, serum cytokines, and serum immunoglobulins as responses to sleep deprivation in laboratory rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 2005, 289: R1054-R63. .
320. Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep* 2007, 30: 1145-52.
321. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997, 336: 973-79.
322. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. *Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. Circulation* 2000, 101: 1767-72.
323. Patel SR, Zhu X, Storfer-Isser A, Mehra R, Jenny NS, Tracy R, Redline S. Sleep duration and biomarkers of inflammation. *Sleep* 2009, 32: 200-4.
324. Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS medicine* 2004, 1: e62.
325. Chaput JP, Després JP, Bouchard C, Tremblay A. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: results from the Quebec family study. *Obesity* 2007,15: 253-61.
326. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *The lancet* 1999, 354: 1435-39.
327. Leproult R, Copinschi G, Buxton O, Van Cauter E. Sleep loss results in an elevation of cortisol levels the next evening. *Sleep* 1997, 20: 865-70.
328. D'Aurea C, Poyares D, Piovezan RD, Passos GS, Tufik S, Mello MTD. Objective short sleep duration is associated with the activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in insomnia. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2015, 73: 516-19.

329. Molina PE. Neurobiology of the stress response: contribution of the sympathetic nervous system to the neuroimmune axis in traumatic injury. *Shock* 2005, 24: 3–10.
330. Barak Y. The immune system and happiness. *Autoimmunity reviews* 2006, 5: 523-7.
331. Hou N, Zhang X, Zhao L, Zhao X, Li Z, Song T, Huang C. A novel chronic stress-induced shift in the Th1 to Th2 response promotes colon cancer growth. *Biochem Biophys Res Commun* 2013, 439: 471-6.
332. Sanders VM. The beta2-adrenergic receptor on T and B lymphocytes: do we understand it yet?. *Brain, behavior, and immunity* 2012, 26: 195-200.
333. Chen Z, Gardi J, Kushikata T, Fang J, Krueger JM. Nuclear factor- κ B-like activity increases in murine cerebral cortex after sleep deprivation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1999, 276: R1812-R8.
334. Basheer R, Rainnie DG, Porkka-Heiskanen T, Ramesh V, McCarley RW. Adenosine, prolonged wakefulness, and A₁-activated NF- κ B DNA binding in the basal forebrain of the rat. *Neuroscience* 2001, 104: 731-9.
335. Chennaoui M, Sauvet F, Drogou C, Van BP, Langrume C, Guillard M. Effect of one night of sleep loss on changes in tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) levels in healthy men. *Cytokine* 2011, 56: 318–24.
336. Axelsson J, Rehman JU, Akerstedt T, Ekman R, Miller GE, Höglund CO, Lekander M. Effects of sustained sleep restriction on mitogen-stimulated cytokines, chemokines and T helper 1/T helper 2 balance in humans. *PloS one* 2013, 8: e82291.
337. Irwin M, Mascovich A, Gillin JC, Willoughby R, Pike J, Smith TL. Partial sleep deprivation reduces natural killer cell activity in humans. *Psychosomatic medicine* 1994, 56: 493-8.
338. Kinnucan JA, Rubin DT, Ali T. Sleep and inflammatory bowel disease: exploring the relationship between sleep disturbances and inflammation. *Gastroenterol Hepatol* 2013, 9: 718.
339. Grandner MA, Sands-Lincoln MR, Pak VM, Garland SN. (2013). Sleep duration, cardiovascular disease, and proinflammatory biomarkers. *Nature and science of sleep* 2013, 5: 93.
340. Prather AA, Hall M, Fury JM, Ross DC, Muldoon MF, Cohen S, Marsland AL. Sleep and antibody response to hepatitis B vaccination. *Sleep* 2012, 35: 1063-69.
341. Lowden A, Åkerstedt T, Wibom R. Suppression of sleepiness and melatonin by bright light exposure during breaks in night work. *Journal of sleep research* 2004, 13: 37-43.

342. Saricaoglu F, Akinci SB, Gozacan A, Guner B, Rezaki M, Aypar U. The effect of day and night shift working on the attention and anxiety levels of anesthesia residents. *Turkish Journal of Psychiatry* 2005, 16: 106-12.
343. Åkerstedt T. Shift work and disturbed sleep/wakefulness. *Sleep medicine reviews* 1998, 2: 117-28.
344. Åkerstedt, T. Shift work and disturbed sleep/wakefulness. *Occup Med* 2003, 53: 89-94.
345. Suarez EC. Self-reported symptoms of sleep disturbance and inflammation, coagulation, insulin resistance and psychosocial distress: evidence for gender disparity. *Brain, behavior, and immunity* 2008, 22: 960-8.
346. Lajoie P, Aronson KJ, Day A, Tranmer J. A cross-sectional study of shift work, sleep quality and cardiometabolic risk in female hospital employees. *BMJ open* 2015, 5: e007327.
347. Flo E, Pallesen S, Åkerstedt T, Magerøy N, Moen BE, Grønli J, Nordhus IH, Bjorvatn B. Shift-related sleep problems vary according to work schedule. *Occup Environ Med* 2013, 70: 238-45.
348. Edwards KM, Burns VE, Reynolds T, Carroll D, Drayson M, Ring C. Acute stress exposure prior to influenza vaccination enhances antibody response in women. *Brain, Behavior, and Immunity* 2006, 20: 159-68.
349. Glaser R, Sheridan J, Malarkey WB, MacCallum RC, Kiecolt-Glaser JK. Chronic stress modulates the immune response to a pneumococcal pneumonia vaccine. *Psychosomatic medicine* 2000, 62: 804-07.
350. Unal D, Eroglu C, Kurtul N, Oguz A, Tasdemir A. Are neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte rates in patients with non-small cell lung cancer associated with treatment response and prognosis?. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2013, 14: 523.
351. Wu G, Yao Y, Bai C, Zeng J, Shi D, Gu X., ... Song Y. Combination of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer patients. *Thoracic cancer* 2015, 6: 275-87.
352. Koh KB. Emotion and immunity. *Journal of Psychosomatic Research* 1998, 45: 107-15.
353. Giuliano RJ, Karns CM, Bell TA, Petersen S, Skowron EA, Neville HJ, Pakulak E. Parasympathetic and sympathetic activity are associated with individual differences in neural indices of selective attention in adults. *bioRxiv* 2017, 173377.

354. Cloak CC, Alicata D, Ernst TM, Chang L. Psychiatric symptoms, salivary cortisol and cytokine levels in young marijuana users. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 2015, 10: 380-90.
355. Jung JY, Nam JY, Kim HA, Suh CH. Elevated salivary alpha-amylase level, association between depression and disease activity, and stress as a predictor of disease flare in systemic lupus erythematosus: A prospective case-control study. *Medicine* 2015, 94: e.
356. Clemens LE, Siiteri PK, Stites DP. Mechanism of immunosuppression of progesterone on maternal lymphocyte activation during pregnancy. *The Journal of Immunology* 1979, 122: 1978-85.
357. McCubbin JA, Pilcher JJ, Moore DD. Blood pressure increases during a simulated night shift in persons at risk for hypertension. *International journal of behavioral medicine* 2010, 17: 314-20.
358. Sfreddo C, Fuchs SC, Merlo AR, Fuchs FD. Shift work is not associated with high blood pressure or prevalence of hypertension. *Plos one* 2010, 5: e15250.
359. Boudjeltia KZ, Faraut B, Stenuit P, Esposito MJ, Dyzma M, Brohée D, Jean Ducobu J, Vanhaeverbeek M, Kerkhofs, M. Sleep restriction increases white blood cells, mainly neutrophil count, in young healthy men: a pilot study. *Vascular health and risk management* 2008, 4: 1467.
360. Kim SW, Jang EC, Kwon SC, Han W, Kang MS, Nam YH, Lee YJ. Night shift work and inflammatory markers in male workers aged 20-39 in a display manufacturing company. *Annals of occupational and environmental medicine* 2016, 28: 48.
361. Puttonen S, Viitasalo K, Härmä M. Effect of shiftwork on systemic markers of inflammation. *Chronobiology international* 2011, 28: 528-35.
362. Phillips AN, Neaton JD, Cook DG, Grimm RH, Shaper AG. Leukocyte count and risk of major coronary heart disease events. *Am J Epidemiol* 1992, 136: 59-70.
363. Gillum RF, Ingram DD, Makuc DM. White blood cell count, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *American heart journal* 1993, 125: 855-63.
364. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol* 2010, 141: 122-31.

365. Van Cauter E, Spiegel K. Sleep as a mediator of the relationship between socioeconomic status and health: a hypothesis. *Annals of New York Academy of Sciences* 2000, 896: 254-63.
366. Amirian I, Andersen LT, Rosenberg J, Gögenur I. Decreased heart rate variability in surgeons during night shifts. *Canadian Journal of Surgery* 2014, 57: 300.
367. Ito H, Nozaki M, Maruyama T, Kaji Y, Tsuda Y. Shift work modifies the circadian patterns of heart rate variability in nurses. *Int J Cardiol* 2001, 79: 231-6.
368. Freitas J, Lago P, Puig J, Carvalho MJ, Costa O, de Freitas AF. Circadian heart rate variability rhythm in shift workers. *Journal of electrocardiology* 1997, 30: 39-44.
369. Jensen MA, Garde AH, Kristiansen J, Nabe-Nielsen K, Hansen ÅM. The effect of the number of consecutive night shifts on diurnal rhythms in cortisol, melatonin and heart rate variability (HRV): a systematic review of field studies. *Int Arch Occup Environ Health* 2016, 89: 531-45.
370. Harris A, Waage S, Ursin H, Hansen ÅM, Bjorvatn B, Eriksen HR. Cortisol, reaction time test and health among offshore shift workers. *Psychoneuroendocrinology* 2010, 35: 1339-47.
371. Kudielka BM, Buchtal J, Uhde A, Wüst S. Circadian cortisol profiles and psychological self-reports in shift workers with and without recent change in the shift rotation system. *Biological Psychology* 2007, 74: 92-103.
372. Morita Y, Aida H, Yamaguchi T, Azuma M, Suzuki S, Suetake N, Takehiko Yukishita T, Lee K, Kobayashi, H. Effects of Prolonged Night Shifts on Salivary α -Amylase, Secretory Immunoglobulin, Cortisol, and Chromogranin A Levels in Nurses. *Health* 2014, 6: 2015-2.
373. Hall SJ, Aisbett B, Robertson SJ, Ferguson SA, Turner AI. Salivary alpha amylase in on-call from home fire and emergency service personnel. *Endocrine connections* 2017, 6: 637-46.
374. Figueiro MG, Rea MS. The effects of red and blue lights on circadian variations in cortisol, alpha amylase, and melatonin. *International journal of endocrinology* 2010, 2010: 1-9.
375. Borjigin J, Zhang LS, Calinescu AA. Circadian regulation of pineal gland rhythmicity. *Mol Cell Endocrinol* 2012, 349: 13-9.
376. Blask DE. Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep medicine reviews* 2009, 13: 257-64.

377. Dumont M, Lanctôt V, Cadieux-Viau R, Paquet J. Melatonin production and light exposure of rotating night workers. *Chronobiology international* 2012, 29: 203-10.
378. Coleman RA, Herrmann TS. Nutritional regulation of leptin in humans. *Diabetologia* 1999, 42: 639-46.
379. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S., ... & Caro JF. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996, 97: 1344.
380. Havel PJ, Townsend R, Chaump L, Teff K. High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes* 1999, 48: 334-41.
381. Herrmann TS, Bean ML, Black TM, Wang P, & Coleman RA. High glycemic index carbohydrate diet alters the diurnal rhythm of leptin but not insulin concentrations. *Exp Biol Med* 2001, 226: 1037-44.
382. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proceedings of the National Academy of SciencesB* 2009, 106: 4453-8.
383. Iikuni N, Lam K, Queenie L, Lu L, Matarese G, Cava AL. Leptin and inflammation. *Current immunology reviews* 2008, 4: 70-9.
384. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000, 68: 437-46.
385. Waelput W, Brouckaert P, Broekaert D, Tavernier J. A role for leptin in the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and in immune response. *Current Drug Targets-Inflammation & Allergy* 2002, 1: 277-89.
386. Hansen J. Increased breast cancer risk among women who work predominantly at night. *Epidemiology* 2001, 12: 74-7.
387. Megdal SP, Kroenke CH, Laden F, Pukkala E, Schernhammer ES. Night work and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2005, 41: 2023-32.
388. Davis S, Mirick DK, Chen C, Stanczyk FZ. Night shift work and hormone levels in women. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 2012, 21: 609-18.
389. Lange T, Dimitrov S, Born J. Effects of sleep and circadian rhythm on the human immune system. *Ann N Y Acad Sci* 2010, 1193: 48-59.
390. Scheff JD, Calvano SE, Lowry SF, Androulakis IP. Modeling the influence of circadian rhythms on the acute inflammatory response. *Journal of Theoretical Biology* 2010, 264: 1068-76.

391. Cohen S, Doyle WJ, Alper CM, Janicki-Deverts D, Turner RB. Sleep habits and susceptibility to the common cold. *Arch Intern Med* 2009, 169: 62-7.
392. Prather AA, Janicki-Deverts D, Hall MH, Cohen S. Behaviorally assessed sleep and susceptibility to the common cold. *Sleep* 2015, 38: 1353-9.
393. Mohren DC, Jansen NW, Kant I, Galama JM, van den Brandt PA, Swaen GM. Prevalence of common infections among employees in different work schedules. *J Occup Environ Med* 2002, 44: 1003-11.
394. Vgontzas AN, Pejovic S, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Basta M, Sarrigiannidis A, Chrousos, GP. Daytime napping after a night of sleep loss decreases sleepiness, improves performance, and causes beneficial changes in cortisol and interleukin-6 secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007, 292: E253-E61.
395. Valdez P, Ramírez C, García A, Talamantes J, Armijo P, Borrani J. Circadian rhythms in components of attention. *Biol Rhythm Res* 2005, 36: 57-65.
396. Dingley J. A computer-aided comparative study of progressive alertness changes in nurses working two different night-shift rotas. *Journal of advanced nursing* 1996, 23: 1247-53.
397. Brooks I, Swailes S. Analysis of the relationship between nurse influences over flexible working and commitment to nursing. *Journal of Advanced Nursing* 2002, 38: 117-26.
398. Winwood PC, Winefield AH, Lushington K. Work-related fatigue and recovery: the contribution of age, domestic responsibilities and shiftwork. *Journal of Advanced Nursing* 2006, 56: 438-49.
399. Pikó B. Work-related stress among nurses: a challenge for health care institutions. *The journal of the Royal Society for the Promotion of Health* 1999, 119: 156-62.
400. Krivoschekov SG, Sobakin AK, Fomin AN. Estimation of functional state and labour efficiency of shift workers in conditions of the Far North. *Int J Circumpolar Health* 2004, 63(sup2), 349-52.
401. Portela LF, Rotenberg L, Waissmann W. Self-reported health and sleep complaints among nursing personnel working under 12 h night and day shifts. *Chronobiology International* 2004, 21: 859-70.
402. Williams E, Magid K, Steptoe A. The impact of time of waking and concurrent subjective stress on the cortisol response to awakening. *Psychoneuroendocrinology* 2005, 30: 139-48.

403. Almondes KMD, Araújo JF. The impact of different shift work schedules on the levels of anxiety and stress in workers in a petrochemicals company. *Estudos de Psicologia (Campinas)* 2009, 26: 15-23.
404. Åkerstedt T, Wright KP. Sleep loss and fatigue in shift work and shift work disorder. *Sleep medicine clinics* 2009, 4: 257-71.
405. Tepas DI, Carvalhais AB. Sleep patterns of shift workers. *Occup Med* 1990, 5: 199–208.
406. Ma Y, Wei F, Nie G, Zhang LE, Qin J, Peng S, Xiong F, Zhang Z, Yang X, Peng X, Wang M. Relationship between shift work schedule and self-reported sleep quality in Chinese employees. *Chronobiology international* 2017, 1-9.
407. Åkerstedt T. Shift work and disturbed sleep/wakefulness. *Sleep medicine reviews* 1998, 2: 117-28.
408. AlMetrek MA. Effect of shift-work on sleeping quality of male factory workers in Saudi Arabia. *National Journal of Physiology, Pharmacy & Pharmacology* 2014, 4: 61-8.
409. van Mark A, Weiler SW, Schröder M, Otto A, Jauch-Chara K, Groneberg DA, Spallek M, Kessel R, Kalsdorf B. The impact of shift work induced chronic circadian disruption on IL-6 and TNF- α immune responses. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2010, 5: 18.
410. Garde AH, Hansen ÅM, Hansen J. Sleep length and quality, sleepiness and urinary melatonin among healthy Danish nurses with shift work during work and leisure time. *Int Arch Occup Environ Health* 2009, 82: 1219-28.
411. Edéll-Gustafsson UM, Kritiz EI, Bogren IK. Self-reported sleep quality, strain and health in relation to perceived working conditions in females. *Scandinavian journal of caring sciences* 2002, 16: 179-87.
412. Lee ML, Howard ME, Horrey WJ, Liang Y, Anderson C, Shreeve MS, O'Brien CS, Czeisler, CA. High risk of near-crash driving events following night-shift work. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2016, 113: 176-81.
413. Lowrance SA, Ionadi A, McKay E, Douglas X, Johnson JD. Sympathetic nervous system contributes to enhanced corticosterone levels following chronic stress. *Psychoneuroendocrinology* 2016, 68: 163-70.
414. Tollenaar MS, Elzinga BM, Spinhoven P, Everaerd WA. The effects of cortisol increase on long-term memory retrieval during and after acute psychosocial stress. *Acta Psychologica* 2008, 127: 542-52.

415. Collet C, Di Rienzo F, Hoyek N, Guillot A. Autonomic nervous system correlates in movement observation and motor imagery. *Frontiers in human neuroscience* 2013, 7: 415.
416. Domínguez-Gerpe L, Rey-Méndez M. Alterations induced by chronic stress in lymphocyte subsets of blood and primary and secondary immune organs of mice. *BMC immunology* 2001, 2: 7.
417. Staud R. Peripheral and central mechanisms of fatigue in inflammatory and noninflammatory rheumatic diseases. *Current rheumatology reports* 2012, 14: 539-48.
418. Connor TJ, Brewer C, Kelly JP, Harkin A. Acute stress suppresses pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-1 β independent of a catecholamine-driven increase in IL-10 production. *Journal of neuroimmunology* 2005, 159: 119-28.
419. Alzuherri HM, Woodall CJ, Clarke CJ. Increased intestinal TNF- α , IL-1 β and IL-6 expression in ovine paratuberculosis. *Veterinary immunology and immunopathology* 1996, 49: 331-45.
420. Braun TP, Marks DL. Pathophysiology and treatment of inflammatory anorexia in chronic disease. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* 2010, 1: 135-45.
421. Azenabor A, Ekun AO, Akinloye O. Impact of inflammation on male reproductive tract. *Journal of reproduction & infertility* 2015, 16: 123.
422. Weiss G, Goldsmith LT, Taylor RN, Bellet D, Taylor HS. Inflammation in reproductive disorders. *Reprod Sci* 2009, 16: 216-29.
423. Boggild H, Knutsson A. Shift work, risk factors and cardiovascular disease. *Scand J Work Environ Health* 1999, 25: 85-99.
424. Ulas T, Buyukhatipoglu H, Kirhan I, Dal MS, Eren MA, Hazar A, ME Demir, T Aydogan, F Karababa, A Uyanıkoğlu, Kurkcuoglu IC. The effect of day and night shifts on oxidative stress and anxiety symptoms of the nurses. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012, 16: 594.
425. Khabour OF, Wehaibi SH, Al-Azzam SI, Alzoubi KH, El-Akawi ZJ. Association of adiponectin with hypertension in type 2 diabetic patients: the gender effect. *Clin Exp Hypertens* 2013, 35: 361-6.
426. Chen JD, Lin YC, Hsiao ST. Obesity and high blood pressure of 12-hour night shift female clean-room workers. *Chronobiology international* 2010, 27: 334-44.
427. Nagaya T, Yoshida H, Takahashi H, Kawai M. Markers of insulin resistance in day and shift workers aged 30-59 years. *Int Arch Occup Environ Health* 2002, 75: 562-8.

428. Suwazono Y, Dochi M, Oishi M, Tanaka K, Kobayashi E, Sakata K. Shiftwork and impaired glucose metabolism: a 14-year cohort study on 7104 male workers. *Chronobiology international* 2009, 26: 926-41.
429. Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Speizer FE, Hennekens CH. Prospective study of shift work and risk of coronary heart disease in women. *Circulation* 1995, 92: 3178-82.
430. Coglianese EE, Qureshi MM, Vasan RS, Wang TJ, Moore LL. Usefulness of the blood hematocrit level to predict development of heart failure in a community. *Am J Cardiol* 2012, 109: 241-5.
431. Sorlie PD, Garcia-Palmieri MR, Costas Jr R, Havlik RJ. Hematocrit and risk of coronary heart disease: the Puerto Rico Heart Health Program. *American heart journal* 1981, 101: 456-61.
432. Weller PF, Klion AD. Approach to the patient with unexplained eosinophilia. Available at: (Accessed January 5, 2015) in: DH Mahoney, BS Bochner (Eds.) *UpToDate*, Waltham (MA) 2014.
433. Malliani A, Pagani M, Lombardi F. Methods for assessment of sympatho-vagal balance: power spectral analysis. *Vagal control of the heart: Experimental basis and clinical implications* 1994, 7: 433-54.
434. Bonnemeier H, Wiegand UK, Brandes A, Kluge N, Katus HA, Richardt G, Potratz J. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2003, 14: 791-9.
435. Van Amelsvoort LGPM, Schouten EG, Maan AC, Swenne CA, Kok FJ. Changes in frequency of premature complexes and heart rate variability related to shift work. *Occup Environ Med* 2001, 58: 678-81.
436. Wong IS, Ostry AS, Demers PA, Davies HW. Job strain and shift work influences on biomarkers and subclinical heart disease indicators: a pilot study. *J Occup Environ Hyg* 2012, 9: 467-77.
437. Griefahn B, Robens S. The normalization of the cortisol awakening response and of the cortisol shift profile across consecutive night shifts—an experimental study. *Psychoneuroendocrinology* 2010, 35: 1501-9.
438. Boquet A, Cruz C, Nesthus T, Detwiler C, Knecht W, Holcomb K. Clockwise and counterclockwise rotating shifts: effects on temperature and neuroendocrine measures. *Aviat Space Environ Med* 2004, 75: 898-904.

439. Valentin B, Grottke O, Skorning M, Bergrath S, Fischermann H, Rörtgen D, ... & Rossaint R. Cortisol and alpha-amylase as stress response indicators during pre-hospital emergency medicine training with repetitive high-fidelity simulation and scenarios with standardized patients. *Scandinavian journal of trauma, resuscitation and emergency medicine* 2015, 23:31.
440. Takai N, Yamaguchi M, Aragaki T, Eto K, Uchihashi K, Nishikawa Y. Effect of psychological stress on the salivary cortisol and amylase levels in healthy young adults. *Archives of oral biology* 2004, 49: 963-8.
441. Lewy AJ, Cutler NL, Sack RL. The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position. *Journal of biological rhythms* 1999, 14: 227-36.
442. Radogna F, Diederich M, Ghibelli L. Melatonin: a pleiotropic molecule regulating inflammation. *Biochemical pharmacology* 2010, 80: 1844-52.
443. Sack RL, Blood ML, Lewy AJ. Melatonin rhythms in night shift workers. *Sleep* 1992, 15: 434-41.
444. Kennaway DJ, Boden MJ, Varcoe TJ. Circadian rhythms and fertility. *Mol Cell Endocrinol* 2012, 349: 56-61.
445. Boden MJ, Kennaway DJ. Circadian rhythms and reproduction. *Reproduction* 2006, 132: 379-92.
446. Mahoney MM. Shift work, jet lag, and female reproduction. *International journal of endocrinology* 2010, 2010: 813764.
447. Gamble KL, Resuehr D, Johnson CH. Shift work and circadian dysregulation of reproduction. *Frontiers in endocrinology* 2013, 4: 92.
448. Lohstroh PN, Chen J, Ba J, Ryan LM, Xu X, Overstreet JW, Lasley BL. Bone resorption is affected by follicular phase length in female rotating shift workers. *Environ Health Perspect* 2003, 111: 618.
449. McDonald AD, McDonald JC, Armstrong B, Cherry NM, Cote R, Lavoie J, Nolin AD, Robert, D. Fetal death and work in pregnancy. *Journal of safety research* 1989, 20: 42-3.
450. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94: 606-16.

451. Zeleniuch-Jacquotte A, Shore RE, Koenig KL, Akhmedkhanov A, Afanasyeva Y, Kato I, Kim MY, Rinaldi S, Kaaks R, Toniolo P. Postmenopausal levels of oestrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: long-term results of a prospective study. *British journal of cancer* 2004, 90:153-9.
452. Bierhaus A, Wolf J, Andrassy M, Rohleder N, Humpert PM, Petrov D, ... & Joswig M. A mechanism converting psychosocial stress into mononuclear cell activation. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2003, 100: 1920-5.
453. Irwin M, Smith TL, Gillin JC. Electroencephalographic sleep and natural killer activity in depressed patients and control subjects. *Psychosomatic Medicine* 1992, 54: 10-21.
454. Shearer WT, Reuben JM, Mullington JM, Price NJ, Lee BN, Smith EO, Szuba MP, Dongen HPA, David F, Dinges DF. SolubleTNF-alpha receptor 1 and IL-6 plasma levels in humans subjected to the sleep deprivation model of spaceflight. *J Allergy Clin Immunol.* 2001, 10.
455. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, Mullington JM. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *Journal of the American College of Cardiology* 2004, 43: 678-83.
456. Bonnet MH, Arand DL. 24-Hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers. *Sleep* 1995, 18: 581-8.
457. Yang CM, Lo HS. ERP evidence of enhanced excitatory and reduced inhibitory processes of auditory stimuli during sleep in patients with primary insomnia. *Sleep* 2007, 30: 585-92.
458. Ruggiero JS. Correlates of fatigue in critical care nurses. *Research in nursing & health* 2003, 26: 434-44.
459. Hemamalini RV, Krishnamurthy N, Prabhavathi K, Saravanan A. Influence Of Shift Work On Psychological Health And Memory Performance. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 2014, 7: 75-7.
460. Ko SB. Night shift work, sleep quality, and obesity. *Journal of lifestyle medicine* 2013, 3: 110.
461. Burch JB, Yost MG, Johnson W, Allen E. Melatonin, sleep, and shift work adaptation. *J Occup Environ Med* 2005, 47: 893-901.
462. Costa G. The impact of shift and night work on health. *Applied ergonomics* 1996, 27: 9-16.

463. Scott AJ. Shift work and health. *Primary Care: Clinics in Office Practice* 2000, 27: 1057-78.
464. Dumont M, Montplaisir J, Infante-Rivard C. Sleep Quality of Former Night-shift Workers. *Int J Occup Environ Health* 3(Supplement 2) 1997, S10-4.
465. Kim JY, Chae CH, Kim YO, Son JS, Kim JH, Kim CW, Park HO, Lee JH, Kwon SI. The relationship between quality of sleep and night shift rotation interval. *Annals of occupational and environmental medicine* 2015, 27: 31.
466. Giles GE, Mahoney CR, Brunyé TT, Taylor HA, Kanarek RB. Stress effects on mood, HPA axis, and autonomic response: comparison of three psychosocial stress paradigms. *PloS one* 2014, 9: e113618.
467. Mogg K, Bradley BP. Anxiety and attention to threat: cognitive mechanisms and treatment with attention bias modification. *Behaviour Research and Therapy* 2016, 87: 76-108.
468. Fernández-Castillo A, Caurcel MJ. State test-anxiety, selective attention and concentration in university students. *Int J Psychol* 2015, 50: 265-71.
469. Ates M, Dayi A, Kiray M, Sisman AR, Agilkaya S, Aksu I, ... Uysal N. Anxiety-and depression-like behavior are correlated with leptin and leptin receptor expression in prefrontal cortex of streptozotocin-induced diabetic rats. *Biotech Histochem* 2014, 89: 161-71.
470. Black PH. Stress and the inflammatory response: a review of neurogenic inflammation. *Brain, behavior, and immunity* 2002, 16: 622-53.

EKLER

EK 1: ÖZ GEÇMİŞ

1. GENEL

T.C. KİMLİK NO	49603469630
ÜNVANI ADI SOYADI	Pınar ÇAKAN
YAZIŞMA ADRESİ	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
DOĞUM YILI	1981
TELEFON	0535 593 0522
E-POSTA	pcakan44@hotmail.com

2. EĞİTİM

MEZUNİYET TARİHİ	DERECE	ÜNİVERSİTE-FAKÜLTE-BÖLÜM/ANABİLİM DALI
2013-	Doktora	İnönü Üniversitesi Tıp Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı
2010-2013	Y. Lisans	İnönü Üniversitesi Tıp Fak. Fizyoloji Anabilim Dalı
2004-2007	Y. Lisans	İnönü Üniversitesi Eğitim Fakültesi
2001-2004	Lisans	İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi

3. AKADEMİK VE MESLEKİ DENEYİM

KURUM/KURULUŞ	ÜLKE	ŞEHİR	BÖLÜM/BİRİM	GÖREV	GÖREV DÖNEMİ
İnönü Üniversitesi	Türkiye	Malatya	Pediyatri-onkoloji	Hemşire	2004-

4. PROJE DENEYİMİ

PROJE ADI	KURUM	BÜTÇE	TARİH	GÖREV	ARDEB NO
Sıçanlarda yüksek yağlı diyete bağlı karaciğer yağlanması üzerine neonatal endotokseminin etkisi.	TÜBİTAK	25.000	2011-2012	Bursiyer	110 S 509
Maternal sentetik çift zincirli RNA uygulamasının dişi sıçan yavrularının üreme sistemi üzerine etkileri	BAP	8.000	2012-2013	Araştırmacı	2012/41
Maternal viral enfeksiyonların fetal üreme sisteminin gelişimi üzerine etkisi: pubertaya erişim	BAP	25.000	2016-	Araştırmacı	2016/155
Arcobacter butzleri ile Stresin Mide Ülserinin Etiyolojisindeki Rollerinin Deneysel Fare Modelinde Araştırılması	BAP	12,000.00	2017-	Araştırmacı	VF.2017.00.003
Kortikosteron immunoassay testinin kurulması ve vardiyalı çalışan kişilerde stress parametreleriyle ilişkisi	BAP	20.000	2017-	Araştırmacı	2017/649

5. MEVCUT TEZ ÇALIŞMASINDAN YAPILAN YAYINLAR

1. **Çakan P**, Yıldız S. Half and Whole-Night Shift-works May Differently Perturb Blood Parameters in Woman. *Acta Physiologica* 2017, 221: 1-290.
2. **Çakan P**, Yıldız S. Young Doctors Having Thirty-two Hours Shifts Have Better Blood Parameters than the Day-time Workers. *Acta Physiologica* 2017, 221: 1-290.
3. **Çakan P**, Yıldız S. Attention Performance is not Decreased in the Health Professionals Throughout Their Night-shifts. *Acta Physiologica* 2017, 221: 1-290.
4. **Çakan P**, Yıldız S. Long Shift Hours was Associated with Increased Attention Performance in Pediatric Registrars. *Acta Physiologica* 2017, 221: 1-290.
5. **Çakan P**, Yıldız S. Nurses have Higher Blood Leucocyte Counts Following Night-Shift Works. *Acta Physiologica* 2017, 221: 1-290.
6. **Çakan P**, Ucar C, Barutçu O, Yıldız S. Sympatho-vagal balance is higher in nurses following night-shift Works. *Acta Physiologica* 2017, 221: 1-290.

6. ULUSLARARASI HAKEMLİ DERGİLERDE (SCI, SCI EXP) YAYIMLANAN MAKALELER

1. **Cakan P**, Yildiz S, Ozgocer T, Yildiz A, Vardi N. Maternal viral mimetic administration at the beginning of fetal hypothalamic nuclei development accelerates puberty in female rat offspring. *Canadian journal of physiology and pharmacology* 2017, <https://doi.org/10.1139/cjpp-2016-0535>.
2. Sahin Z, Solak H, Koc A, Ozen Koca R, Ozkurkculer A, **Cakan P**, Solak Gormus ZI, Kutlu S, Kelestimur H. Long-term metabolic cage housing increases anxiety/depression-related behaviours in adult male rats. *Arch Physiol Biochem.* 2018, 20: 1-6.

Özet Türünden Yayınlar

1. **Çakan P**, Yıldız S, Yıldız A, Özgöçer T, Vardı N. Effects of Maternal Viral Mimetic Administration on Reproductive System of Female Rat Offsprings. *Acta Physiologica* 2015, 215: 29.
2. **Çakan P**, Yıldız S, Özgöçer T, Yıldız A, Vardı N. Does Maternal Viral Infection At A Critical Window Of Fetal Hypthalamic Nuclei Development Program

- Puberty And Gonadal Development In Male Rat Offsprings? *Acta Physiologica* 2015, 215: 104.
3. Özgöçer T, Ucar C, Yıldırım H, **Çakan P**, Yıldız S. Effects of Fasting in the Month of Ramadan on Circadian Cortisol Levels. *Acta Physiologica* 2015, 215: 66.
 4. **Çakan P**, Yıldız S. Gestational Viral Mimetic Administration in Rats does not Alter Leptin and Corticosterone Levels in Male Offspring. *Acta Physiologica* 2016, 218: 1-19.
 5. **Çakan P**, Yıldız S. Viral Mimetic Polyinosinic: Polycytidilic Acid Administration Affects Body Temperature in a Dose-Dependent Manner. *Acta Physiologica* 2016, 218: 1-19.
 6. **Çakan P**, Özgöçer T, Yıldız S. Maternal Viral Infection in the Late Gestation Shortens Time to Puberty without Affecting Body Weight in Rat Offspring. *Acta Physiologica* 2016, 218: 1-19.
 7. **Çakan P**, Özgöçer T, Yıldız S. Maternal viral mimetic administration during fetal hypothalamic development does not affect leptin and corticosterone levels in female rat offspring *Acta Physiologica*, 2016, 217(S708): 3-158.
 8. **Çakan P**, Özgöçer T, Yıldız S. Development and validation of a corticosterone enzyme immunoassay for rat plasma. *Acta Physiologica* 2016, 217(Special Issue): 76-77.
 9. Özgöçer T, Ucar C, Yıldırım H, **Çakan P**, Barutçu Ö, Yıldız S. Salivary Cortisol Levels in Hungry Fasting Individuals at the First Week of Ramadan. *Acta Physiologica* 2016, 218: 53.
 10. Şahin Z, Solak H, Aynur K, Raviye ÖK, Özkürkçüler A, **Candan P**, Solak Görmüş ZI, Kutlu S. Long Period Housing in Metabolic Cage Causes Unfavorable Effects on Psychophysiological Parameters in Adult Male Rats. *Acta Physiologica* 2017, 221: 1-290.
 11. Barutçu Ö, Özgöçer T, **Çakan P**, Ucar C, Yıldız S. Comparison of Methods for Alpha-Amylase Measurement in Saliva. *Acta Physiologica* 2017, 221: 1-290.
- 7. ULUSLARARASI TÜRKÇE YAYIMLANAN KİTAPLAR**
1. **Çakan P**, Yıldız S. *Maternal Viral Mimetik Uygulaması: Dişi Sıçan Yavrularında Üreme*, 1. Baskı. Saarbrücken, OmniScriptum GmbH, 2015: 1-87.

8. ULUSLARARASI HAKEMLİ DERGİLERDE YAYIMLANAN MAKALELER

1. **Çakan P**, Sezer Ö. Süreğen hastalığı olan çocuklara sahip annelerin tutumları, kaygı düzeyleri ve diğer değişkenler açısından incelenmesi. *Fırat Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi* 2010, 20: 161-80.

9. ULUSAL ve ULUSLARARASI KONGRELERDE SUNULAN ve ÖZET KİTABINA BASILAN BİLDİRİLER

1. Özgöçer T, Yıldız S, **Çakan P**, Ucar C. Neonatal dönemde endotoksin ve kaspaz-1 inhibitörü uygulanan erkek sıçanlara yaşlılık döneminde endotoksin uygulamasının gonadotropin salgımına etkisi. TFBD 38. Ulusal Fizyoloji Kongresi, 25-29 Eylül 2012, Karadeniz Teknik Üniversitesi, TRABZON, P-091.

EK 2: ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kortikosteron İmmunoassay Testinin Kurulması ve Vardiyalı Çalışan Kişilerde Stres Parametreleriyle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2016/197

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye
	TELEFON	+90 422 341 06 60 / 1219
	FAKS	+90 422 341 00 36
	E-POSTA	inu.dhek@inonu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sedat YILDIZ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>		
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kortikosteron İmmunoassay Testinin Kurulması ve Vardiyalı Çalışan Kişilerde Stres Parametreleriyle İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2016/197

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2016/197	Tarih:21.12.2016					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu						
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ						

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Rifat KARLIDAĞ	Psikiyatri	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof. Dr. Metin GENÇ	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	AA
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU	Biyostatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Türkan TOĞAL	Anesteziyoloji ve Rea.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Katılmadı
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	İç Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sedat YILDIZ	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	Araştırmacı
Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Kortikosteron İmmunoassay Testinin Kurulması ve Vardiyalı Çalışan Kişilerde Stres Parametreleriyle İlişkisi							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2016/197							
Doç. Dr. Derya DOĞAN	Çocuk Sağlığı ve Hast.	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Özden KAMIŞLI	Nöroloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU	Onkoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ	Tıp Tarihi ve Etik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Mahmut Barkın AKGÜL	Tıp Doktoru	Halk Sağlığı Müdürlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Metin TAY	Eczacı	Serbest Eczacı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Zafer ERGÜZEL	Hukuk	İnönü Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hasan KONAN	Sivil Üye	MSD Ltd. Şti.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

EK 3: UYGULANAN ÖLÇEKLER

ÖLÇEK # 1

ANLIK KAYGI ÖLÇEĞİ (STAI-I FORMU)

STAI FORM TX – I

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da o anda nasıl hissettiğinizi ifadelerin tarafındaki parantezlerden uygun olanını işaretlemek suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarfetmeksizin **anında** hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

		HİÇ	BİRAZ	ÇOK	TAMAMIYLA
1.	Şu anda sakinim	(1)	(2)	(3)	(4)
2.	Kendimi emniyette hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
3.	Su anda sinirlerim gergin	(1)	(2)	(3)	(4)
4.	Pişmanlık duygusu içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
5.	Şu anda huzur içindeyim	(1)	(2)	(3)	(4)
6.	Şu anda hiç keyfim yok	(1)	(2)	(3)	(4)
7.	Başıma geleceklerden endişe ediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
8.	Kendimi dinlenmiş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
9.	Şu anda kaygılıyım	(1)	(2)	(3)	(4)
10.	Kendimi rahat hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
11.	Kendime güvenim var	(1)	(2)	(3)	(4)
12.	Şu anda asabım bozuk	(1)	(2)	(3)	(4)
13.	Çok sinirliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
14.	Sinirlerimin çok gergin olduğunu hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
15.	Kendimi rahatlamış hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
16.	Şu anda halimden memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
17.	Şu anda endişeliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
18.	Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
19.	Şu anda sevinçliyim	(1)	(2)	(3)	(4)
20.	Şu anda keyfim yerinde.	(1)	(2)	(3)	(4)

ÖLÇEK # 2

SÜREKLİ KAYGI ÖLÇEĞİ (STAI-II FORMU)

STAI FORM TX – 2

YÖNERGE: Aşağıda kişilerin kendilerine ait duygularını anlatmada kullandıkları bir takım ifadeler verilmiştir. Her ifadeyi okuyun, sonra da o anda nasıl hissettiğinizi ifadelerin sağ tarafındaki parantezlerden uygun olanını işaretlemek suretiyle belirtin. Doğru ya da yanlış cevap yoktur. Herhangi bir ifadenin üzerinde fazla zaman sarfetmeksizin **anında** nası hissettiğinizi gösteren cevabı işaretleyin.

		Hemen hemen hiçbir zaman	Bazen	Çok zaman	Hemen her zaman
21.	Genellikle keyfim yerindedir	(1)	(2)	(3)	(4)
22.	Genellikle çabuk yorulurum	(1)	(2)	(3)	(4)
23.	Genellikle kolay ağlarım	(1)	(2)	(3)	(4)
24.	Başkaları kadar mutlu olmak isterim	(1)	(2)	(3)	(4)
25.	Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçıırım	(1)	(2)	(3)	(4)
26.	Kendimi dinlenmiş hissediyorum	(1)	(2)	(3)	(4)
27.	Genellikle sakin, kendine hakim ve soğukkanlıyım	(1)	(2)	(3)	(4)
28.	Güçlüklerin yenemeyeceğim kadar biriktiğini hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
29.	Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim	(1)	(2)	(3)	(4)
30.	Genellikle mutluyum	(1)	(2)	(3)	(4)
31.	Herşeyi ciddiye alır ve endişelenirim	(1)	(2)	(3)	(4)
32.	Genellikle kendime güvenim yoktur	(1)	(2)	(3)	(4)
33.	Genellikle kendimi emniyette hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
34.	Sıkıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçınırım	(1)	(2)	(3)	(4)
35.	Genellikle kendimi hüznü hissedirim	(1)	(2)	(3)	(4)
36.	Genellikle hayatımdan memnunum	(1)	(2)	(3)	(4)
37.	Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder	(1)	(2)	(3)	(4)
38.	Hayal kırıklıklarını öylesine ciddiye alırım ki hiç unutamam	(1)	(2)	(3)	(4)
39.	Aklı başında ve kararlı bir insanım	(1)	(2)	(3)	(4)
40.	Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin ediyor	(1)	(2)	(3)	(4)

ÖLÇEK # 3

PİTTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ

Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

Yönerge: Aşağıdaki sorular, yalnızca geçen ayki normal uyku alışkanlıklarınızla ilgilidir. Cevaplarınızı verirken geçen ayın gündüz ve gecelerinin çoğu için en doğru yanıtı işaretleyiniz. Lütfen tüm soruları yanıtlayınız.

Geçen ay boyunca:

- Genellikle saat kaçta yatağa girdiniz? _____
- Her gece uykuya dalmanız ne kadar sürdü (dakika olarak)? _____
- Sabahları genellikle saat kaçta uyanırsınız? _____
- Geceleri esasen kaç saat uyursunuz? (bu yatakta kalma sürenizden farklı olabilir) _____

5.	Geçen ay boyunca, hangi sıklıkla aşağıdaki uyku sorunlarınızı yaşadınız?	Geçen ay boyunca hiç olmadı (0)	Haftada bir defadan daha az (1)	Haftada bir veya iki defa (2)	Haftada üç veya daha fazla (3)
a.	30 dakika içerisinde uykuya dalamadım				
b.	Gecenin ortasında veya sabah erken uyandım				
c.	Tuvaleti kullanmak için uyandım				
d.	Rahat nefes alamadım				
e.	Sesli bir şekilde horladım veya öksürdüm				
f.	Çok üşüdüğümü hissettim				
g.	Çok sıcakladığımı hissettim				
h.	Kötü rüyalar gördüm				
i.	Ağrım oldu				
j.	Diğer sebep(ler), lütfen tanımlayınız, bu neden(ler)den dolayı hangi sıklıkla uyku sorunu yaşadığınızı belirtiniz.				
6.	Geçen ay boyunca, uyumanıza yardımcı olması için hangi sıklıkla uyku ilacı kullandınız (reçeteli veya reçetesiz)?				
7.	Geçen ay boyunca, araba kullanırken, yemek yerken ya da sosyal etkinlikte bulunurken ne sıklıkla uyanık kalma sorunu yaşadınız?				
8.	Geçen ay boyunca, işlerinizi şevkle yapmak sizin için ne kadar sorun oldu?				
		Çok iyi (0)	Nispeten iyi (1)	Nispeten kötü (2)	Çok kötü (3)
9.	Geçen ay için, genel uyku kalitenizi nasıl skorlarsınız?				

AŞAĞIDAKİ YERLERİ DOLDURMUYORSUNUZ!!

Ustur 1	#9 Skor	C1
Ustur 2	#2 Skor (≤ 15 dak=0; 16-30 dak=1; 31-60 dak=2, >60 dak=3) + #5a Skor (Şayet toplam: 0=0; 1-2=1; 3-4=2; 5-6=3)	C2
Ustur 3	#4 Skor (>7=0; 6-7=1; 5-6=2; <5=3)	C3
Ustur 4	(Toplam uyuma saati)/(Toplam yatakta kalma saati) x 100 >85%=0, 75%-84%=1, 65%-74%=2, <65%=3	C4
Ustur 5	Skorların toplamı #5b to #5j (0=0; 1-9=1; 10-18=2; 19-27=3)	C5
Ustur 6	#6 Skor	C6
Ustur 7	#7 Skor + #8 Skor (0=0; 1-2=1; 3-4=2; 5-6=3)	C7

Yedi unsurun toplam skoru _____ **PSQI Skoru** _____

Reprinted from *Journal of Psychiatric Research*, 28(2), Buysse, D.J., Reynolds III, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., & Kupfer, D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research, 193-213, Copyright 1989, with permission from Elsevier Science.

ÖLÇEK # 4

KAROLİNSKA UYKU ÖLÇEĞİ

Karolinska Uyku Günlüğü (Dün gece için doldurulur) Uygun kutucuğa X yazınız.	
Bozulmuş uyku	Uykuya dalmanız zor muydu? Hayır ← <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 → Çok
	Uygunuzda huzursuz muydunuz? (dönüp durdunuz mu?) Hayır ← <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 → Çok
	Çok erken uyanıp tekrar uykuya dalamadınız mı? Hayır ← <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 → Evet, Çok erken
	Gece kaç defa uyandınız? <input type="checkbox"/> 0 kez <input type="checkbox"/> 1 kez <input type="checkbox"/> 2 kez <input type="checkbox"/> 3 kez <input type="checkbox"/> 4 kez <input type="checkbox"/> 5 kez <input type="checkbox"/> Çok kez
Uyanma sorunları	Uygunuz nasıldı? Çok İyi ← <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 → Çok Kötü
	Kendinizi ne kadar dinlenmiş hissediyorsunuz? Tam dinlendim ← <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 → Hiç Dinlenemedim
	Uyanmanız kolay oldu mu? Çok Kolay ← <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 → Çok Zor
Uyku süresi	Saat kaçta yatağa girdiniz?
	Saat kaçta uyandınız?

ÖLÇEK # 5

KAROLİNSKA UYKU ÖLÇEĞİ

Karolinska Uyku Ölçeği (son 4 haftalık uyku düzeninizi dikkate alınız)	
Uygun kutucuğa X yazınız!	
Uyku bozukluğu (bunların ortalaması)	Hangi sıklıkla uykunuz yetersiz oldu ve uyku bozukluğu yaşadınız? Daima ← <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 → Asla
	Hangi sıklıkla uykuya dalmakta sorunlarınız oldu? Daima ← <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 → Asla
	Hangi sıklıkla çok erken uyanınız ve tekrar uykuya dalamadınız? Daima ← <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 → Asla
	Hangi sıklıkla defalarca uyanınız ve tekrar uykuya dalamadınız? Daima ← <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 → Asla
Uyanma Sorunları	Hangi sıklıkla uyanmakta zorlandınız? Daima ← <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 → Asla
	Hangi sıklıkla uyanıldığınızda kendinizi tükenmiş hissettiniz? Daima ← <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 → Asla
Uyku kalitesi	Genel uyku kalitenizi nasıl skorlarsınız? Harika ← <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 → Kötü

ÖLÇEK # 6

DİKKAT TESTİ

