



**T. C.  
KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM**

**NÖBETLİ ÇALIŞAN ERKEKLERDE BDNF, GDNF  
VE NÖROTROFİN 3 DÜZEYLERİNİN VE BEYİN  
HACİMLERİNİN İNCELENMESİ**

**M. Büşra BALCIOĞLU**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**KIRŞEHİR-AĞUSTOS/2022**



T. C.  
KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
MOLEKÜLER TIP ANABİLİM

**NÖBETLİ ÇALIŞAN ERKEKLERDE BDNF, GDNF  
VE NÖROTROFİN 3 DÜZEYLERİNİN VE  
BEYİN HACİMLERİNİN İNCELENMESİ**

**M. Büşra BALCIOĞLU**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Dr. Öğr. Üyesi Dilek KUZAY AKSOY**

**KIRŞEHİR-AĞUSTOS/2022**

## KABUL VE ONAY

“Nöbetli Çalışan Erkeklerde BDNF, GDNF ve Nörotrofin 3 Düzeylerinin ve Beyin Hacimlerinin İncelenmesi” adlı bu çalışma, 25/08/2022 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Moleküler Tıp Anabilim Dalı, Moleküler Tıp Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

### Tez Jürisi

Dr. Öğr. Üyesi Dilek KUZAY AKSOY (Danışman)

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Ergin KARİPTAŞ

Samsun Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Asuman ÇELİKBİLEK

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Tıp Fakültesi

## ETİK BEYAN VE ARAŞTIRMA FONU DESTEĞİ

Bu alışma Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.04.2021 tarih ve 2021-07/78 numarası ile onay almış, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından TIP.A4.21.018 proje numarası ile desteklenmiştir.

Tez çalışmasının her aşamasında etik ilkelere ve akademik kurallara uyduğumu, tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan tüm ifadelere eksiksiz atıf yaptığımı bildiririm.

M. Būřra BALCIOĐLU



## ÖNSÖZ

Tezimi proje olarak kabul edip destekleyen Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne, bu uzun süreçte tez çalışma ortamım olan, çalışmalarımı yürütebilme imkanı bulduğum Ankara Şehir Hastanesi'ne teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin tasarım aşamasından yayın aşamasına kadar güzel iletişimi ve her an yapıcı ve destekleyici olduğunu hissettiren değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Dilek KUZAY AKSOY'a; çalışmanın başlayabilmesindeki desteği için değerli Prof. Dr. Elvan Evrim TUNA'ya, hastane içi çalışmaların zorlu zamanlarında sabırla ve profesyonelce nasıl gerçekleştirildiğini gösteren, tanıdığım en iyi hekimlerden olan ve keyifli bir ekip çalışmasında rolü büyük olan sevgili Uzm. Dr. Görkem TUTAL GÜRSOY'a teşekkür ediyorum.

Çalışmaya katılmayı yoğun ve zaman zaman belirsiz çalışma şartlarına ve mevcut şikayetlerine rağmen kabul eden her bir katılımcıya, Ankara Şehir Hastanesi idaresi ve Ankara Şehir Hastanesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon idaresinde isimlerinin tamamını yazamadığım herkese çok teşekkür ediyorum.

En büyük teşekkürümü henüz ders çalışmanın ne demek olduğunu bilmeyen beni aynı evin içinde de olsak özlemlerle, küçücük yaşlarına rağmen sabırla, bazen de son derece sabırsızlıkla ama her an olabildiğince masumiyetleri ve tatlılıklarıyla bekleyen canım oğullarım Mustafa Salim BALCIOĞLU ve Ömer Alp BALCIOĞLU'na sunuyorum.

Son olarak bu tezin sonucunu en çok görmesini istediğim, o günü özenle beklediğim ama o kadar zamanının olmadığını bir anda bu dünyadan ayrılışıyla anladığım anneme, bana her zaman olduğu gibi tez dönemimde de verdiği sayısız emek için sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

M. Büşra BALCIOĞLU

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
KISALTMA LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	xi
SUMMARY.....	xiii
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
1.1. Vardiyalı Çalışma.....	1
1.2. Sirkadiyen Ritm ve Uyku.....	2
1.3. Uyku ve Kognitif Fonksiyonlar.....	6
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>7</b>
2.1. Bilişsel Kan Parametreleri (BDNF, GDNF ve Nörotrofin 3).....	9
2.1.1. BDNF.....	9
2.1.2. GDNF.....	10
2.1.3. Nörotrofin 3.....	11
2.2. Bilişsel Testler.....	12
2.2.1. Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MOCA).....	12
2.2.2. İz Sürme Testi (Trail Making Test (TMT)).....	12
2.3. BECK Anksiyete Ölçeği.....	13
2.4. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ).....	13
2.5. MRI (Magnetic Resonance Imaging(Manyetik Rezonans Görüntüleme)).....	13
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>15</b>
3.1. Testler Ve Ölçekler.....	15
3.2. Kan Parametreleri (BDNF, GDNF ve Nörotrofin 3 ve rutin kanlar).....	17
3.2.1. BDNF, GDNF ve Nörotrofin 3.....	17
3.2.2. Rutin Kanlar.....	18
3.3. Görüntüleme.....	18

3.4. Veri Analizi.....	18
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>20</b>
4.1. Sosyodemografik Veriler.....	20
4.2. Tanımlayıcı İstatistikler.....	21
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....</b>	<b>36</b>
5.1. Kranial Hacim Ölçümleri.....	38
5.2. Kognitif Testler.....	48
5.3. PUKİ.....	49
5.4. Beck Anksiyete Ölçeği.....	49
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>53</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>57</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>78</b>

## **SEKİL LİSTESİ**

**Şekil 1.1.** 1991-2015 Avrupa Çalışma Koşulları Anketi (EWCS)'nin gece vardiyasının (00.00-06.00) görülme sıklığı.

**Şekil 1.2.** Hipotalamusta Suprakiazmatik Nükleus ve diğer nükleusların konumu.

**Şekil 1.3.** Işığın suprakiazmatik nükleusa ulaşması.

**Şekil 1.4.** Gece yeryüzünde yapay ışıklandırmanın uzaydan fotoğrafı.

**Şekil 5.1.** Prefrontal korteks, medial temporal lob, talamus ve mamiller cisim konumları-1.

**Şekil 5.2.** Prefrontal korteks, medial temporal lob, talamus ve mamiller cisim konumları-2.

**Şekil 5.3.** Cerebrum, GM, Accumbens ve Amygdala bölgelerinin saggital MR görüntüsü üzerinde konumu.

**Şekil 5.4.** Cerebral Cortex\_1, Nucleus Accumbens, Amygdala, SFG\_PFC\_L, MFG\_DPFC\_L bölgelerinin saggital, aksiyal ve koronal açılardan MR görüntüsü üzerinde konumları.

**Şekil 5.4.** Cerebral Cortex\_R, Cerebral Cortex\_L, Frontal\_L, SFG\_PFC\_L, MFG\_DPFC\_L bölgelerinin saggital, aksiyal ve koronal açılardan MR görüntüsü üzerinde konumları.



## **TABLO LİSTESİ**

**Tablo 4.1:** Katılımcıların demografik özellikleri.

**Tablo 4.2:** Öğrenim durumuna göre PUKİ, MOCA, BECK, TMTA ve TMTB sonuçları.

**Tablo 4.3:** Vardiya çalışma süresine göre yapılan karşılaştırma sonuçları.

**Tablo 4.4:** Çalışma sistemine göre karşılaştırma sonuçları (Kan)

**Tablo 4.5:** Çocuk sahibi olma durumuna göre yapılan karşılaştırma sonuçları

**Tablo 4.6:** Yaş gruplarına göre yapılan karşılaştırma sonuçları (Kan)

**Tablo 4.7:** TMT-A, TMT-B değişkenleri ile BDNF, GDNF ve NT-3 değişkenleri arasındaki ilişki

**Tablo 4.8:** Gündüz Çalışma İsteğine göre yapılan karşılaştırma sonuçları

**Tablo 4.9:** Vardiya Çalışma süresine göre incelenen değişkenlere ait karşılaştırmalar

**Tablo 4.10:** Vardiya sayısına göre karşılaştırmalar

**Tablo 4.11:** Çalışma sistemine göre karşılaştırmalar.

**Tablo 4.12:** Yaş guruplarına göre karşılaştırmalar.

**Tablo 4.13:** TMT-A puanına göre yapılan gurup karşılaştırma sonuçları.

## **SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ**

**DSM-IV:** According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı, 4. baskı)

**hs-CRP:** Yüksek hassasiyetli C-reaktif protein

**Trk:** Tropomiyozin Reseptör Kinaz

**TrkA:** Tropomiyozin Reseptör Kinaz A

**TrkB:** Tropomiyozin Reseptör Kinaz B

**TrkC:** Tropomiyozin Reseptör Kinaz C

**ACC:** Accumbens

**AH:** Alzheimer hastalığı

**AMY:** Amygdala

**A $\beta$ :** Amiloid-beta

**A $\beta$ 42:** beyin omurilik sıvısı  $\beta$ -amiloid 42

**BDNF:** Brain-derived neurotrophic factor

**BOS:** Beyin omurilik sıvısı

**BS:** Brain Stem (Beyin Sapı)

**CAU:** Caudate (Kaudat)

**CB:** Cerebrum (Serebrum)

**CerebralCortex\_L:** Serebral korteks sol lob

**CerebralCortex\_R:** Serebral korteks sağ lob

**CRP:** C- reaktif protein

**DSIP:** Delta oluşturan peptid

**EWCS :** Avrupa Çalışma Koşulları Anketi

**fMRI:** Functional Magnetic Resonance Imaging

**Frontal\_L:** Frontal sol lob

**Frontal\_R:** Frontal sağ lob

**GDNF:** Glial-derived neurotrophic factor

**GM:** Grey Matter (Gri madde)

**HBB:** hafif bilişsel bozukluk

**HCT:** Hemotokrit

**HGB:** Hemoglobin

**HPP:** Hippocampus

**ICSD-3:**International Classification of Sleep Disorders Third Edition

**Mammillary\_L:** Mamiller cisim sol lob  
**Mammillary\_R:** Mamiller cisim sağ lob  
**MFG\_DPFC\_L:** middle frontal gyrus (dorsolateral prefrontal cortex) sol lob  
**MFG\_DPFC\_R:** middle frontal gyrus (dorsolateral prefrontal cortex) sağ lob  
**MOCA:** Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi  
**MRI:** Magnetic Resonance Imaging  
**MTG\_L:** Medial temporal sol lob  
**MTG\_R:** Medial temporal sağ lob  
**NREM:** Non-Rapid Eye Movement  
**NT-3:** Nörotrofin 3  
**OUAS:** Ağır obstrüktif uyku apne sendromlu  
**p75NTR:** p75 nörotrofin reseptörü  
**PI3-K:** fosfatidilinositol-3 kinaz  
**PLC:** fosfolipaz C  
**proBDNF:** pro-brain-derived neurotrophic factor  
**pro-NT:** pro-Nörotrofin  
**PT:** Putamen  
**PUKİ:** Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi  
**REM:** Rapid Eye Movement  
**SCN:** suprakiazmatik nükleus  
**SFG\_PFC\_L:** Superior frontal gyrus/ prefrontal korteks sol lob  
**SFG\_PFC\_R:** Superior frontal gyrus/ prefrontal korteks sağ lob  
**TBH:** Travmatik Beyin Hasarı  
**Temporal\_L:** Temporal sol lob  
**Temporal\_R:** Temporal sağ lob  
**TH:** Thalamus  
**TMT:** Trail Making Test (İz Sürme Testi)  
**TNF- $\alpha$ :** Tümör nekroz faktörü  $\alpha$   
**TSH:** Thyroid Stimulating Hormone (Tiroid Uyarıcı Hormon)  
**WM:** White Matter (Beyaz madde)

# ÖZET

## YÜKSEK LİSANS TEZİ

### NÖBETLİ ÇALIŞAN ERKEKLERDE BDNF, GDNF ve Nörotrofin 3 DÜZEYLERİNİN ve BEYİN HACİMLERİNİN İNCELENMESİ

**Mücade Büşra BALCIOĞLU**

**Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi**

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

**Moleküler Tıp Anabilim Dalı**

**Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Dilek KUZAY AKSOY**

**Giriş:** Uyku, neredeyse tüm canlıların yaşadığı periyodik olarak belirlenmiş bir zaman dilimidir. Nöbetli çalışanlarda uyku bozuklukları görülmektedir. Uyku bozukluğunun öğrenme, bellek ve bilişsel fonksiyonlarda görevli olan nörotrofin düzeylerini etkilediğini ileri süren çalışmalar bulunmaktadır.

Nörotrofinler, nöronal ve nöronal olmayan hücrelerin proliferasyonu, farklılaşması, yaşaması ve ölümünü etkileyen bir grup polipeptid büyüme faktörü ailesidir. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Glial-derived neurotrophic factor (GDNF) ve Nörotrofin 3 bu ailenin üyelerindedir. Yeni sinaps oluşumu ve sinaptik plastisiteyi tetikleyerek öğrenme ve bellek oluşumundan sorumludurlar.

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı nöbetli çalışan erkeklerde BDNF, GDNF ve Nörotrofin 3 düzeylerinin ve beyin hacimlerinin incelenmesidir.

**Yöntem:** Bu araştırma, prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Çalışmaya Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.04.2021 tarih ve 2021-07/78 numarası ile etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Çalışmaya en az 1 yıldır nöbetli çalışan 49 erkek dahil edilmiştir. Nöbetli çalışmada yalnızca yaklaşık 16.00 itibaren

başlayan gece çalışmayı kapsayan vardiya ( $\geq 4$ gün/1 ayda minimum) esas alınmıştır. Vardiyalı çalışma süresine göre Grup 1 (kısa süredir çalışanlar (1-5 yıl)) (n=25) ve Grup 2 (uzun süredir çalışanlar (5 yıl üzeri)) (n=24) olarak iki grup yapılmıştır.

Kişilerin sosyodemografik bilgileri ve vardiyalı çalışma ile ilgili bilgileri alınarak, uyku kalitesini değerlendirmek amacı ile PUKİ uygulanmıştır. Bilişsel performansı değerlendirmek için MOCA ve İz Sürme Testi, anksiyete düzeyini değerlendirmek için Beck Anksiyete Ölçeği uygulanmıştır. 1 adet EDTA'lı tüpe yaklaşık 5 cc kan alınarak plazma BDNF, GDNF ve Nörotrofin 3 düzeyleri incelenmiştir. 3 Teslalık cihaz çekimi olan MRI görüntülerinde T1 ağırlıklı aksiyal görüntü grubu kullanılarak MR görüntüsü işleme programlarından olan Matlab 7.10.0 ile analiz edilebilir hale getirilen verilerler hacim ölçüm programlarından Volbrain (84) ve MriCloud (85) uygulaması kullanılarak hacim ölçümü yapılmış ve raporlanmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamız sonuçlarına göre Grup 2 nin BDNF ve NT-3 düzeylerinde anlamlı ( $p < 0.05$ ), GDNF düzeylerinde ise anlamlı olmayan ( $p > 0.05$ ) bir azalma olduğu belirlenmiştir. İki grup arasında ilgili beyin bölgeleri hacimlerinde anlamlı bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ( $p > 0.05$ ). PUKİ sonuçlarına göre her iki grubunda kötü uyku kalitesi olduğu ve gruplar arasında istatistiksel bir anlamlılık olmadığı belirlenmiştir ( $p > 0.05$ ). İki grup arasında Beck Anksiyete Ölçeği ve İz Sürme Testi sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ( $p > 0.05$ ). MOCA değerleri bakımından iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p < 0.05$ ). Grup 1 MOCA değerlerinin Grup 2 ye göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Hem kısa süreli hemde uzun süreli nöbetli çalışan erkeklerde uyku kalitesinin kötü olduğu belirlenmiştir. Uzun süredir nöbetli çalışanların BDNF, GDNF ve NT-3 düzeylerinde görülen azalma nöbetli çalışma sisteminin öğrenme ve bellek üzerinde olumsuz etkilere neden olabileceğini göstermektedir.

Ağustos 2022, 93 sayfa.

**Anahtar Kelimeler:** Beyin Kaynaklı nörotrofik faktör, Glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör, Nörotrofin 3, Uyku Bozukluğu, Vardiyalı Çalışma.

## SUMMARY

M.Sc. Thesis

### EXAMINATION OF BDNF, GDNF AND Neurotrophin 3 LEVELS and BRAIN VOLUME OF MALES WHO WORK ON SHIFTS

Mücahede Büşra BALCIOĞLU

Kırşehir Ahi Evran University Institute of

Health Sciences Department of

Molecular Medicine

Supervisor: Assit. Prof. Dr. Dilek KUZAY AKSOY

**Introduction:** Sleep is a periodically determined period of time in which almost all living things live. Sleep disturbances are observed in guard duty individuals. There are studies suggesting that sleep disorder affects neurotrophin levels, which are responsible for learning, memory and cognitive functions.

Neurotrophins are a family of polypeptide growth factors that influence the proliferation, differentiation, survival and death of neuronal and non-neuronal cells. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Glial-derived neurotrophic factor (GDNF) and Neurotrophin 3 are members of this family. They are responsible for learning and memory formation by triggering new synapse formation and synaptic plasticity.

**Purpose:** The aim of this study is to examine BDNF, GDNF and Neurotrophin 3 levels and brain volumes in men who work on shifts.

**Method:** This research is a prospective observational study. The study was started after the ethics committee approval was obtained from the Clinical Research Ethics Committee of Kırşehir Ahi Evran University, dated 06.04.2021 and numbered 2021-07/78. Forty-nine men who work on shifts for at least 1 year were included in the study. On-duty work is

based on shifts (minimum of  $\geq 4$  days/1 month) that only include night work starting from approximately 4 pm. Group 1 (short-term workers (1-5 years)) (n=25) and Group 2 (long-term workers (over 5 years)) (n=24) were made according to the duration of shift work.

The sociodemographic information of the individuals and their information about working in shifts were obtained and PUKI was applied to evaluate the sleep quality. MOCA and Trail Making Test were used to evaluate cognitive performance and Beck Anxiety Inventory was used to evaluate anxiety level. Approximately 5 cc of blood was taken into 1 EDTA tube and plasma BDNF, GDNF and Neurotrophin 3 levels were examined. Using the T1-weighted axial image group on MRI images with 3 Tesla device acquisition, the data, which were made analyzable by Matlab 7.10.0, one of the MR image processing programs, were measured and reported using the Volbrain (84) and MriCloud (85) applications, which are volume measurement programs.

**Results:** According to the results of our study, it was determined that Group 2 had a significant ( $p < 0.05$ ) decrease in BDNF and NT-3 levels, and an insignificant ( $p > 0.05$ ) decrease in GDNF levels. It was determined that there was no significant difference in the volumes of the relevant brain regions between the two groups ( $p > 0.05$ ). According to the PUKI results, it was determined that both groups had poor sleep quality and there was no statistical significance between the groups ( $p > 0.05$ ). It was determined that the results of Beck Anxiety Scale and Trail Making Test were not statistically significant between the two groups ( $p > 0.05$ ). The difference between the two groups in terms of MOCA values was statistically significant ( $p < 0.05$ ). Group 1 MOCA values were found to be lower than Group 2.

**Conclusion:** It was determined that the sleep quality was poor in men working with both short-term and long-term shifts. The decrease in BDNF, GDNF and NT-3 levels of long-term employees shows that the shift work system may cause negative effects on learning and memory.

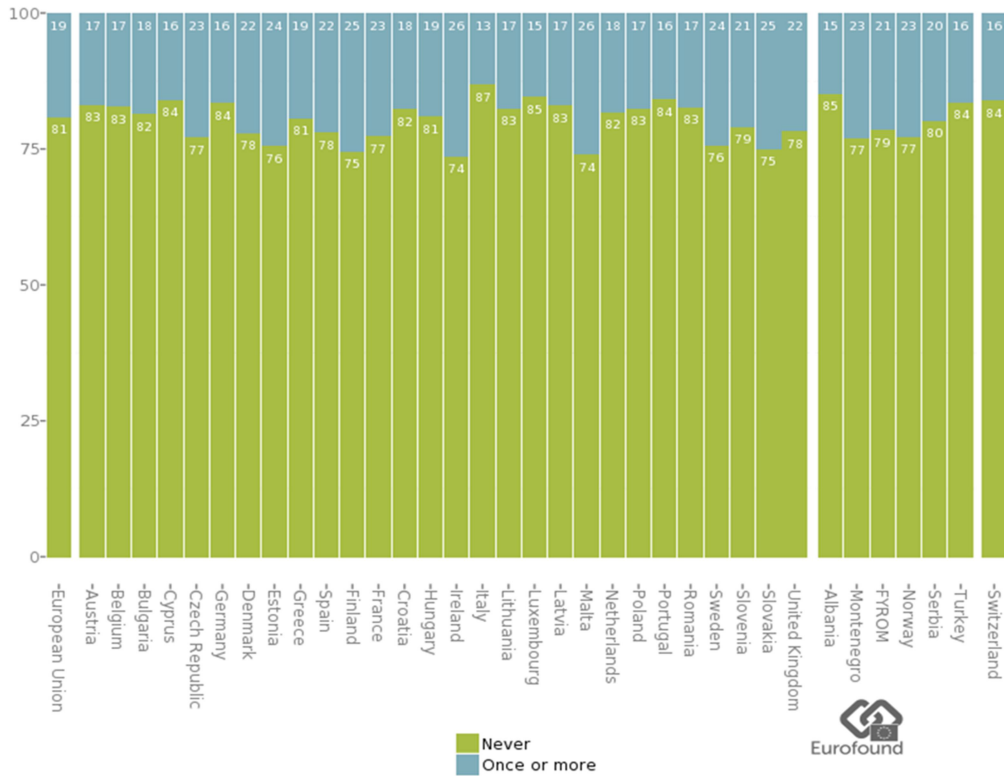
Augst 2022, 93 Pages.

**Keywords:** Brain, Brain-Derived Neurotrophic Factor, Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor, Neurotrophin 3, Shift-Work, Sleep Disorder.

# 1. GİRİŞ

## 1.1. Vardiyalı Çalışma

Vardiyalı çalışma haftanın her günü ve 24 saat devam etmesi gereken iş kollarında çeşitli sistemlerle işin kesintisiz yürütülmesini sağlayan çalışma türüdür, yalnızca akşam ya da hafta sonu vardiyası da mevcuttur. Günümüzde nüfusun artması, teknolojinin ilerlemesi, artan ekonomik rekabet ortamı gibi nedenler pek çok sektörde hizmet ihtiyacını arttırmış, vardiyalı çalışmanın yaygınlaşmasına neden olmuştur. Dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de vardiyalı çalışanlar toplumun önemli bir bölümünü oluşturur. Bu konuda 35 ülkede yaklaşık 44.000 çalışanla yapılmış geniş kapsamlı bir araştırma olan (1991-2015) Avrupa Çalışma Koşulları Anketi (EWCS)'nin gece vardiyasının (00.00-06.00) Türkiye'de görülme sıklığı %16 olarak belirtilmiştir (1).



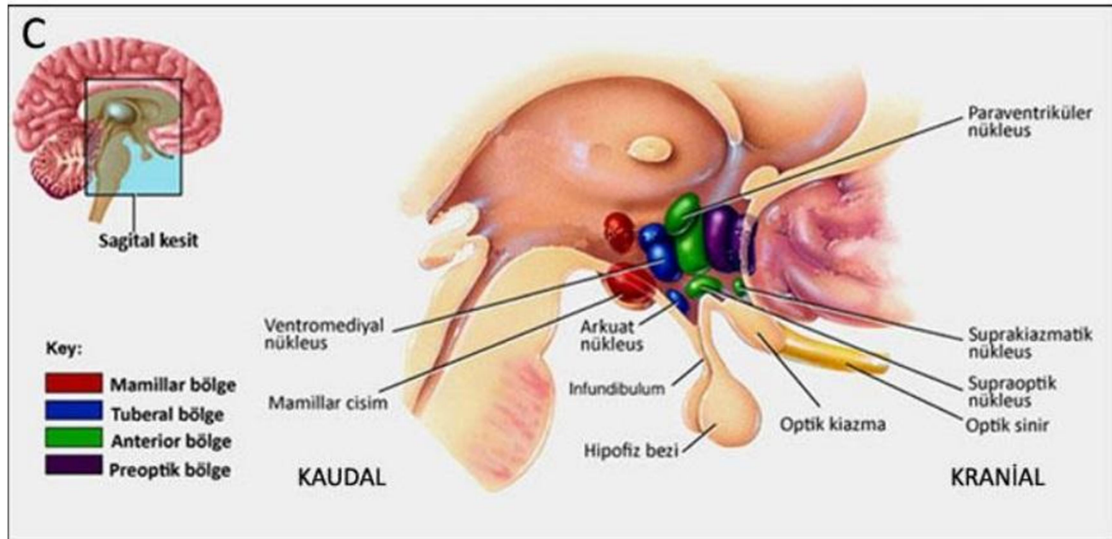
Şekil 1.1. 1991-2015 Avrupa Çalışma Koşulları Anketi (EWCS)'nin gece vardiyasının (00.00-06.00) görülme sıklığı.



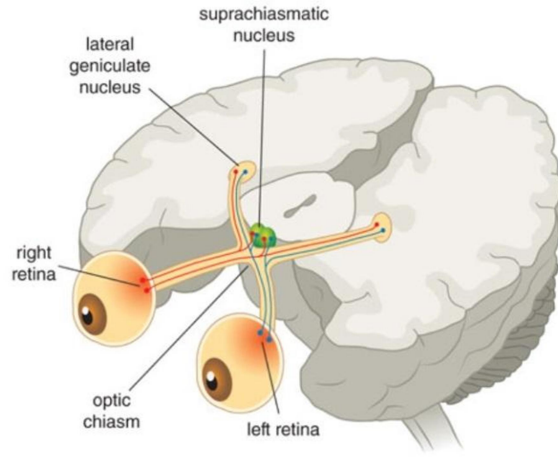
Türkiye’de vardiyalı çalışma oranı %16 olarak gözüktüğü de EWCS tarafından henüz güncel çalışmanın yayınlanmamış olmasından dolayı gerçek sayıları birebir yansıtmama durumu söz konusudur. Türkiye’de en çok gece vardiyasında çalışan meslek gruplarından sadece ikisinin 1.263.351 kişi olduğunu düşünürsek (sağlık personeli 934.388 (2), emniyet personeli 328.963 (3)) bile vardiyalı çalışanların oranı toplumda çok büyük bir orana sahiptir. Vardiyalı çalışma sirkadiyen ritmi bozar, bu da pek çok sağlık problemini beraberinde getirir. Sirkadiyen bozulmanın halk sağlığı üzerindeki etkileri, etkilenen insan sayısı ve sirkadiyen bozulmanın ciddi olumsuz sağlık sonuçlarıyla ilişkisine dair artan kanıtlar nedeniyle çok büyüktür (4). Çalışma sayılarının hızla artarken bu konu bir branşlaşmaya dönüşmektedir. Bazı yazarların da vurguladığı gibi bu konuda ortak bir dile ihtiyaç vardır (5) ve standartlaşma gerekir.

## 1.2. Sirkadiyen Ritm ve Uyku

Bu çalışmada vardiya sisteminin sirkadiyen ritme verdiği zararlar nedeniyle vücutta oluşabileceği bazı zararlar araştırılmıştır. Sirkadiyen ritm anterior hipotalamusta bulunan suprakiazmatik nükleus(SCN) tarafından düzenlenir (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. Hipotalamusta Suprakiazmatik Nükleus ve diğer nükleusların konumu (6).



**Şekil 1.3.** Işığın suprakiazmatik nükleusa ulaşması (7).

Bu ritmin oluşumunda rol alan en güçlü uyaran güneş ışığıdır. Işık uyarılarının suprakiazmatik nükleusu etkilemesi retinal fotoreseptörler aracılığı ile sağlanır (**Şekil 1.3**). Memelilerde retina, özel fotoreseptör hücreleri kullanarak ışığı algılar. Klasik fotoreseptörler, çubuklar ve koniler, öncelikle görüntü oluşturan yapılardır. Kendinden ışığa duyarlı retina ganglion hücreleri (ipRGC'ler) olarak adlandırılan üçüncü sınıf fotoreseptörler, sirkadiyen fototransdüksiyon dahil olmak üzere görüntü oluşturmeyan işlevleri yerine getirir (8). Birincil işlev olarak, ipRGC'ler tarafından algılanan ışık, SCN'deki moleküler saati ayarlar. Mavi ışığın (~480 nm) ipRGC'leri en güçlü şekilde uyardığı, kırmızı ışığın (>600 nm) ise minimum etkiye sahip olduğu şekildedir (9). Gündüz güneş ışığı, gün batımından daha fazla mavi dalga boyu içerir. Güneş ufka yaklaştıkça, kısa dalga boyları atmosfere dağılır ve daha uzun, daha kırmızı dalga boyları Dünya yüzeyine daha kolay ulaşır.



**Şekil 1.4.** Gece yeryüzünde yapay ışıklandırmanın uzaydan fotoğrafı (10).

Nikola Tesla ve Thomas Edison'un icatları sonrasında, yaklaşık 100 yıldır, bu düzene ek yapay ışıklandırma söz konusudur. Geceleri kullanılan yapay ışık ile SCN düzenlemesi arasındaki doğrudan ve dolaylı bağlantılar gösterilmektedir. Bu bağlantılar SCN'un yapay ışık ile görevini yerine getirememesi ile ilgilidir.

SCN Vücut ısısının kontrolünü, bazı hormonların salgılanmasını ve özellikle uyku ve uyanıklık seviyesini günlük ritmini düzenler; nörolojik, psikiyatrik, immünolojik vs tüm vücut sistemleri ile ilişkilidir. Her sistemin de kendi arasındaki ilişkiden söz edebiliriz. Örneğin uyku, birincil efektör sistem olan hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini ve sempatik sinir sistemini etkiler, bunlar da adaptif ve doğuştan gelen bağışıklık tepkilerini düzenler (11). Gece uykusunda bu bağışıklık sistemlerinin sirkadiyen ritme bağlı kortizol salınımının süpresif etkisiyle immünolojik aktivitede artış gerçekleşir. Uyku yoksunluğu ve uyku bozukluğu adaptif bağışıklığı bozarak bulaşıcı hastalıklara karşı duyarlılığı artırır, aşılara verilen yanıtı azaltır. Derin uyku aşamasındaki büyüme hormonundaki azalmalar ve sempatik aktivasyondaki artışlar, uyku bozukluğu ve düşük antiviral bağışıklık arasındaki bağlantıda rol oynayan iki mekanizmadır. Ayrıca uykusuzluk, yetersiz uyku ve uyku bozukluğu şikayetleri, uyku bozukluğunun inflamatuvar gen ekspresyonunu yönlendiren adrenerjik sinyal üzerindeki etkilerine bağlı olduğu düşünülen inflamasyondaki artışlarla ilişkilidir. Enflamasyonun kanser insidansında ve kanserin tekrarlamasında giderek daha belirgin bir rolü olduğu düşünülmektedir (11). Yüksek CRP (C- reaktif protein) seviyeleri

ve diğer inflamasyon parametreleri, ileriye dönük olarak akciğer, kolorektal, karaciğer ve prostat için mortalite ve bölgeye özgü kanser mortalitesindeki artışlarla ilişkilidir (12). Enflamasyonun aterosklerozun başlangıcından kardiyovasküler hastalığa ilerlemesine kadar bütün evrelerinde, akut koroner sendrom ve diğer aterosklerotik komplikasyon risklerinin kısmen yüksek CRP seviyeleri tarafından tanımlandığına dair kanıtlara sahip olan temel bir rolü olduğu bulunmuştur (13). Aynı zamanda enflamatuvar belirteçler, kardiyovasküler hastalık riski ile yüksek oranda ilişkilidir ve vardiyalı çalışanlarda gündüz çalışanlara kıyasla yükseldiği gösterilmiştir (14). Sirkadiyen aksamanın, yüksek hassasiyetli C-reaktif protein (hs-CRP; sistemik inflamasyonun bir belirteci), tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$  (pro-inflamatuvar), interlökin dahil olmak üzere çok sayıda inflamatuvar belirteç düzeylerini artırdığını gösterilmiş, vardiyalı çalışmanın inflamasyon, yüksek kan basıncı, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğunu açıklanmıştır (14). Uyku şikayetleri bildiren ve/veya kısa uyku süresine sahip olanlar, en büyük kardiyovasküler hastalık riski altında görünmektedir (15). Tüm bunlar sadece uyku bozukluğunun enflamatuvar süreçlere etkisi sonrasında diğer sistemlerle ilişkileri ile ilgili olup, bunlar dışında uyku bozukluğunun neden olduğu hasarlar ile ilgili çalışmalar çok fazla çalışma mevcuttur. Uykunun sistemler üzerine bu kadar fazla ve net biçimde etkisinin anlaşılması çok yenidir ve gün geçtikçe bu konularda araştırma sayısı yoğun bir şekilde artmakta, pek çok yeni bilgi elde edilmektedir. Örneğin uzun süre uyanık bırakılan hayvanların kanında ve beyin omurilik sıvısında (BOS) bazı ensefalinler,  $\beta$ -endorfin, omelanosit, delta oluşturan peptid (DSIP) gibi maddeler izole edilmiş, tanımlanmış ve bu maddelerin bir başka hayvanın kanına ya da BOS'una verilmesinin uykuya neden olduğu gözlenmiştir (16). Uyku fizyolojisi moleküler boyutta daha fazla anlaşılır hale geldikçe araştırmalar yeni bilgiler kazandırmaktadır. Pek çok sistemik hastalığa ek vardiyalı çalışma süresi arttıkça otoimmün hastalıkların görülme riskinin artması da ilginçtir (17,18). Yalnızca kanser açısından baktığımızda bile, 2007 yılında, epidemiyolojik ve laboratuvar çalışmalarından elde edilen bulgular gece ışığının meme kanseri riskini artırdığını (19,20) kanıtladıktan sonra, Dünya Sağlık Örgütü vardiyalı çalışmayı 'olası kanserojen' olarak belirlemiştir (21). İsveç Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Konseyi (SBU) Gece mesaisi yapanlar veya uzun çalışma haftaları olan kişiler, işyerinde belirtilen maruziyete maruz kalmayan kişilere göre zaman içinde daha sık kalp hastalığı geliştirir (22).

### 1.3. Uyku ve Kognitif Fonksiyonlar

Kognitif, "bilmek, tanımak" anlamına gelir. İngilizcede "cognitive" şeklinde olup; Latince "cognoscere, cognitivus" kökeninden gelir. Bilişsellik, algı (farklı duyular) yoluyla alınan bilgiyi işleme kabiliyetidir. Kognitif (bilişsel) fonksiyonlar, kognitif işlem hızı, farkına varma, muhakeme kurma, dil, mantıksal düşünme, öğrenme, dikkat, hafıza ve özyönetim olarak sıralanabilir. Kognitif fonksiyonlar günlük aktivitelerini yerine getirebilmemiz için gerekli olan mental süreçlerdir; rutin ve rutin olmayan değişik aktiviteleri içerir. Rutin işlemler, çok az dikkat gerektiren otomatik işlemlerdir. Rutin olmayan işlemler ise; yeni işleme odaklanmak için dikkat kontrol mekanizmasına ihtiyaç duyulan işlemlerdir, planlama ve problem çözmeyi gerektirir. Kaynaklarda farklılık gösterebilse de genel olarak algı, düşünce, dil, dikkat ve hafıza olarak gruplanır.

Uyku yoksunluğu ya da düzensizliği sonucu ilk gözlemlenebilen etkiler ise kognitif fonksiyonlardadır. Uyku problemi uzun sürmeye başlarsa baş ağrısı deneyimlenmeye başlanır. Bu etkinin uzun süre devam etmesi ile öğrenme ve hafıza ile ilişkili moleküller olan Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Glial-derived neurotrophic factor (GDNF), Nörotrofin 3'in bireylerde değişikliğe uğrayıp uğramadığı incelenmiştir. Buna kognitif testler eşlik etmiş, beyinin ilgili bölgelerinde atrofi olup olmadığı da araştırılmıştır. Literatürde vardiyalı çalışma bu kadar yaygın olduğu halde, vardiyalı çalışmanın kognitif fonksiyonlar ile ilişkisiyle ilgili çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu araştırmadaki hedeflerden bir tanesi de özellikle nöroplastite ile ilişkili moleküllerin düzeyleri incelenerek literatüre katkıda bulunmaktır. Araştırmamız vardiyalı çalışan erkekleri kapsamaktadır.

Araştırma hipotezlerimiz,

- Vardiyalı çalışanların vardiyalı çalışma süresi arttıkça bilişsel göstergelerde (BDNF, GDNF, NT3, MOCA, TMT testi) düşüş olacağı,
- Vardiyalı çalışanların vardiyalı çalışma süresi arttıkça anksiyete göstergelerinde artış olacağı; bu artışın bilişsel göstergeleri olumsuz etkileyeceği,
- Vardiyalı çalışanların vardiyalı çalışma süresi arttıkça uyku kalitesinde düşüş olacağı, bu artışın bilişsel göstergeleri olumsuz etkileyebileceğidir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Yetişkin insanda 7,5-8 saat uyku yeterli olmaktadır. Ancak uyku süresinin 4 saatten az ve 9 saatten fazla olması normal olarak değerlendirilmemektedir (23). Uykusuzluk şikayetleri oldukça yaygındır, ABD nüfusunun yaklaşık %25'inde görülür ve morbidite ve mortalite riskini olumsuz etkiler (11).

Sağlıklı bir uykunun süresi kadar zamanlaması da sirkadiyen ritm açısından son derece önemlidir. Örneğin 8 saatin 24 saat içerisinde günün farklı saatlerinde parça parça olup toplamda 8 saat olması sağlıklı bir uyku varlığını gösterir denemez ya da gündüz aralıksız 8 saat uyku da aynı şekilde sağlıklı sayılamaz. Bunun nedenleri arasında uykunun doğal evrelerini(NREM(Non-Rapid Eye Movement (Hızlı olmayan göz hareketleri)); NREM I (Evre 1),NREM II (Evre 2), NREM III (Evre 3) ; REM(Rapid Eye Movement(Hızlı göz hareketleri)) tamamlamaya yönelik eğilimidir. Çünkü uyku yapılanması, her evrenin gece boyunca birbirini takip etmesiyle oluşan uyku siklusu ile oluşur. Her bir uyku siklusu 90-120 dakikadır. (İlk NREM-REM siklusu 90-100 dk, İkinci ve sonraki NREM-REM siklusları 90-120 dk). Bu düzen bozulduğunda ise aksaklıklar başlar. Örneğin seçici olarak REM ya da NREM 3. dönem ortadan kaldırıldığında rebound fenomeni olarak bir sonraki gecede insanların neredeyse bir önceki gecenin eksikliğini tamamlarcasına yoğun REM ya da NREM 3. dönem uykusu uyudukları izlenir. Bir anlamda organizma uyku açığını kapatmaya çalışmaktadır (24). Uyku uyanıklık döngüsü anterior hipotalamusta bulunan SCN tarafından düzenlenir. SCN aynı zamanda diüurnal kan kortizolu, prolaktin, büyüme hormonu, TSH ve melatonin düzeylerini içeren hormonları salgılar ve metabolik ritimlerdeki değişkenlikleri düzenler, vücut ısısını kontrol eder, sirkadiyen ritmi oluşturur. Bu ritmin oluşumunda rol alan en güçlü uyarıcı güneş ışığıdır. Işık uyarıcılarının suprakiazmatik nükleusu etkilemesi retinal fotoreseptörler aracılığı ile sağlanır. Ancak tek başına ışık sirkadiyen ritmi etkilemez. Sirkadiyen ritm homeostazis ile senkronize olarak çalışır ve kendi aralarında ritmi ve düzeni vardır. Uyku-uyanıklık düzenlemesinden sorumlu moleküler faktörler, oreksin, katekolamin ve histamin gibi uyanmayı teşvik eden kimyasalları ve GABA, serotonin, adenosin, melatonin ve prostaglandin D2 gibi uykuyu teşvik eden kimyasalları içerir ve bir denge halinde çalışırlar.

Günümüzde uyku bozuklukları tıbbi olarak tanımlanabilir. Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflaması (International Classification of Sleep Disorders Third Edition, ICSD-3)

(İnsomni, Hipersomnolensin Santral Bozuklukları, Sirkadyen Ritim Uyku Uyanıklık Bozuklukları, Parasomniler, Uyku ile İlişkili Hareket Bozuklukları, Uyku İle İlişkili Solunum Bozuklukları) olarak ana başlıklar halinde gruplandırılmıştır (25).

Bu çalışmada vardiya sisteminin uyku-uyanıklık döngüsüne zarar vererek sirkadiyen ritime olumsuz etkileri nedeniyle oluşabilecek bazı zararlar araştırılmıştır. Bu konuda yapılmış çalışmalar, kronik vardiyalı çalışanlarda sirkadiyen bozulmanın, özellikle daha uzun süre uyanıklığa maruz kaldıklarında, sürekli dikkat, bilgi işleme ve görsel-motor performansla ilişkili görevlerde performansın bozulmasına neden olduğunu göstermektedir (26). Ayrıca, sirkadiyen bozulmaya maruz kalan kronik vardiyalı çalışanlar tarafından deneyimlenen artan öznel uykululuk ve azalan uyku verimliliğinin, insan operasyonel hataları için bir risk oluşturabilecek, dikkat kaynaklarının bozulmuş bilişsel özellikleriyle ilişkili olduğunu gözlemlenmiştir. Daha da önemlisi, sürekli vardiyalı çalışanların, deneyim kazanarak vardiyalı çalışmaya adapte olmayabileceğini veya sirkadiyen bozulmanın bilişsel işlev üzerindeki olumsuz etkilerine karşı direnç kazanılamayacağı gösterilmiştir (27). Bilişsel bozulmalar anlık ya da devamlı gerçekleşmesine bakılmaksızın, sağlık üzerindeki olumsuz etkilerinin dışında işyeri kazaları, yaşam kalitesinin azalması, sosyal ilişkilerin bozulması gibi dolaylı olarak pek çok sorunu beraberinde getirir.

Gece vardiyası direkt uyku düzeninde bozulmaya neden olur. Uyku ise başta beyin işlevlerinin düzenlenmesi ile ilgilidir. Bu nedenle araştırmamız beyin odaklı olup çok boyutludur. Bunlar; Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Glial-derived neurotrophic factor (GDNF), Nörotrofin 3 düzeylerinin değerlendirilmesi; Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi(MOCA),İz Sürme Testi, Beck Anksiyete Ölçeği, Pittsburgh Uyku Kalitesi Ölçeği(PUKİ) uygulanması; ve beyin MR görüntüleri ile hacim ölçümü yapılmasından oluşmaktadır. Bu kan parametreleri ve testleri uygulamamızın amacı vardiyalı çalışan bireylerdeki kognitif etkilenme olup olmadığını literatür taramasıyla oluşturduğumuz, en fazla ilişkili olduğunu düşündüğümüz etkenlerin bulunduğu sosyodemografik formumuzdaki etkenlerden hangi etkenlerle ilişkisi olduğunu ve ilişki düzeyini araştırmaktır. Yapılan bazı çalışmalarda vitamin B12 düşüklüğünün kognitif fonksiyonlarda azalma yaptığı saptanmış (28, 29), daha düşük tiroid uyarıcı hormon (TSH) seviyeleri, Alzheimer Hastalığı'nın öngörücü faktörleri olarak bulunmuştur (30). Kognitif bozukluğa sahip hastaların ilk başvurularında vitamin B12 ve TSH hormon seviyelerinin rutin tarama testi olarak kullanılacağı önerilmiştir (31). Bu yüzden çalışmamıza tiroid

hastalığı olmayan, vitamin B12, hemoglobin(HGB), hematokrit(HCT) düzeylerinin normal sınırlarda (HGB (13,5-17,2), HCT (39,5-50,5), TSH (0,55-4,78), Vitamin B12 (211-911) olarak kabul edilmiştir) olduğu kişiler dahil edilmiştir.

### **2.1. Bilişsel Kan Parametreleri (BDNF, GDNF ve Nörotrofin 3)**

Nörotrofik faktörler (NT) , kognitif süreçlerde anahtar rol oynadığı bilinen sinaptik plastisitenin düzenlenmesinde önemlidir (32). Yapısal, sinaptik ve morfolojik plastisiteyi düzenlemenin yanında sinaptik bağlantıların ve sinir iletiminin gücünü ve sayısını modüle etmede kritik büyüme faktörleridir (33). Bu konuda en yaygın araştırılan moleküllerden olan Brain-derived neurotrophic factor (BDNF), Glial-derived neurotrophic factor (GDNF), Nörotrofin 3'in bireylerde değişikliğe uğrayıp uğramadığı incelendi.

#### **2.1.1. BDNF**

BDNF, beyin kaynaklı sinir hücresi büyüme faktörüdür. NT ailesinin en yaygın olarak dağıtılan üyesi BDNF'dir (34). Gelişen ve olgun merkezi sinir sisteminde (CNS)( esas olarak hipokampusta daha sonra serebral korteks, orta beyin, talamus, hipotalamus, pons veya medulla oblongata'da sentezlenir (35)), kas, karaciğer ve yağ doku gibi birçok periferik dokuda yaygın olarak eksprese edilir (36), periferik kanda bulunur. BDNF hücrede öncelikle öncü molekül özelliğine sahip proBDNF olarak sentezlenir, post-translasyonel bölünme ile olgun BDNF formuna dönüştürülür, hücre dışı boşluğa salgılanır (37) BDNF'nin Tropomiyozin Reseptör Kinaz B (TrkB)'ye bağlanması, reseptörün dimerizasyonunu ve intraselüler alandaki tirozin kalıntılarının otofosforilasyonunu indükler, bu da karmaşık bir sinyal kaskadları setini, özellikle doku fosfolipaz C (PLC), fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3-K) ve MAPK yollarını tetikler. Bu, plastisite, nöronal hayatta kalma, hücresel enerji dengesi ve mitokondriyal biyogenez ile ilgili proteinlerin ekspresyonunu kontrol eden spesifik transkripsiyonel faktörlerin aktivasyonu ile sonuçlanır. BDNF ayrıca antioksidan proteinleri yukarı regüle eder (38,39). Kimyasal yapısı, bir sistin kümesi ( sistin düğüm motifi ) ve bir  $\beta$ -antiparalel iplik içeren küçük bir homodimerik proteinin (PM 28 kDa) yapısıdır (40). Olgun BDNF (BDNF), nöronların presinaptik akson terminallerinde ve postsinaptik dendritik bölmelerinde bulunur ve çift yönlü salınım ve aktivite yapabilir (41). Nöronlar ile diğer hücreler arasında sinaptik iletişim sinapslarda düzenlenen sinyalleşmelerle olur, bu da nörobiyolojik düzeyde öğrenme ve hafızanın oluşumudur. BDNF'nin beyindeki sayısız fizyolojik sürecin



düzenlenmesindeki spesifik rolü, izoformlarının farklı reseptör tipleri ile etkileşiminin sonucudur. Bu, beyin gelişimi, sinaptik plastisite ve hasardan sonra beyin yenilenmesi süreçleri üzerinde uygulanan uyarıcı ve engelleyici etkiler arasında dinamik bir dengeyi sürdürmek için kritik olan sinyal yollarının tetiklenmesine izin verir (42). BDNF'nin sadece nöronlar tarafından değil, aynı zamanda bazı glial hücreler tarafından sinapslara sunulduğuna dair bilgiler vardır (43,44). Stabil homodimerler oluşturur ve etkisi lokaldır (43). Sinaptik aktivitenin düzenlenmesi dahil olmak üzere yetişkin beyinde sinir rejenerasyonu, yapısal bütünlük ve nöronal plastisitenin korunmasında ve nörotransmitter sentezinde yer alır (45). BDNF kalıcı uzun süreli bellek depolaması için temel bir substrat olabileceği (46), artan BDNF seviyeleri ayrıca nöronal dejenerasyonu ve apoptotik hücre ölümünü engelleyeceği(47) tespit edilmiştir. BDNF ve uyku bugüne kadar pek araştırma konusu olmasa da yapılan bir araştırma derin uyku denilen REM, NREM 3 evresinin düzenlenmesi ile ilgili olduğunu(48), bir diğeri ise kronik uyku yoksunluğunun serum BDNF düzeyini düşürdüğünü göstermiştir (49). BDNF'nin bilişsel özelliklerle ilişkisi ve mekanizması genelde bilişsel fonksiyonları kesin etkileyen hastalıklarda ya da beyin hasarlarında incelenmiş, bunların hemen hemen tamamında BDNF serum düzeyleri düşük çıkmıştır (50). Çalışmamızda serumdan elde edilen BDNF düzeyleri değerlendirilmiştir.

### **2.1.2. GDNF**

GDNF, glial kaynaklı sinir hücresi büyüme faktörüdür. GDNF ilk önce bir öncü protein (pro-GDNF) olarak sentezlenir, bir dizi protein parçalanması ve işlenmesinden sonra, 211 amino asit pro-GDNF, GDNF proteini salgılanmak üzere endoplazmik retikuluma götürür. Salgilama gerçekleştikçe, protein sülfür (S-S) bağlarıyla katlanır, dimerleşir ve daha sonra N-bağlı glikosilasyon ile modifiye edilir ve sonunda proteolitik işlemde geçerek olgun 134 amino asit formuna dönüşür GDNF'nin aktif ve olgun formuna dönüştürülür (51). GDNF'nin sentezi ve salgılanması, astrositler, oligodendrositler ve Schwann hücreleri gibi glial hücreler gibi birçok hücre tipinde meydana gelir, GDNF'nin motor nöronlar ve hedef dokular arasında yeni sinapsların kurulmasına yardımcı olduğu, nöronların büyümesini, bakımını ve hayatta kalmasını teşvik ettiği bulunmuştur (51). Hem beyinde hem de periferik kanda bulunur. GDNF, beyinde geniş ölçüde(temporal lobda, özellikle hipokampusun piramidal ve granül hücrelerinde (52)) eksprese edilir ve nöroinflamatuvar ve oksidatif hasara karşı nöroprotektif etkileri aracılığıyla hem serotonerjik hem de dopaminerjik nöronların hayatta kalması ve sürdürülmesinde önemli rollere sahip olduğu

öne sürülmektedir (53). GDNF'nin öğrenme ve hafıza dahil olmak üzere bilişsel işlevlerle de ilişkili olduğu ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Artık araştırma sonuçları GDNF'nin bir klinik takip parametresi olarak hastanın bilişsel işlevlerinin değerlendirilebilmesi için kullanılabileceğini söylemektedir (54). Çalışmamızda serumdan elde edilen GDNF düzeyleri değerlendirilmiştir.

GDNF'nin nöronal farklılaşmada, motornöron sağkalımı ve akson büyüme faktörü olarak tanımlanmasındaki rolü nedeniyle güçlü bir tedavi adayı olduğunu gösterilmiştir (55, 56). Bildiğimiz kadarıyla GDNF'nin bilişsel fonksiyonlar ya da uyku bozukluğu/sirkadiyen ritm gibi konularla direkt araştırma konusu olmasa da nöral rejeneratif etkileri (57) ile ilgili güçlü çalışmalar ve kognitif süreçleri içeren hastalıklarla olan ilişkisi ile ilgili (54) her geçen gün yoğunlaşan çalışmalar bu konuda GDNF'yi incelememize sebep olmuştur.

### **2.1.3. Nörotrofin 3**

Nörotrofin 3 (NT-3), diğer nörotrofinlerde olduğu gibi başlangıçta endoplazmik retikulumda pro-proteinler olarak sentezir, sinyal peptidinden ayrılır ve pro-NT'lere dönüştürülür (58). Biyolojik etkilerini yüksek afiniteli transmembran tropomiyozin reseptör kinaz (Trk) reseptörleri ve düşük afiniteli bir p75 nörotrofin reseptörüne (p75NTR) (ana reseptör tipleri) bağlanarak başlatırlar. Yüksek afiniteli Trk reseptörleri, tirozin kinaz reseptör aktivitesinin ligand bağımlı aktivasyonunu sergileyen ve böylece sinyal reseptörleri olarak işlev gören Trk proto-onkogen ailesinin üyeleri tarafından kodlanır (59). Hücre içine özel etki göstermesi TrkC (NTRK3)'nin, NT3'e özgü seçici etkileşimi ile belirlenir (58). NT-3 aynı zamanda başka Trk reseptörlerine (TrkA veya TrkB) de bağlanabilir, ancak bu ligand-reseptör etkileşiminin fizyolojik rolü net değildir (60). NT3, plastisitede ve sempatik nöronların farklılaşmasında görev alır. NT3'ün en önemli fonksiyonu, nöronal sağkalımı desteklemektir (61). Sempatik ve duyuşal nöronlarda Periferik Sinir Sistemi (PSS) ve Merkezi Sinir Sistemi (MSS)'de nöronal bakımı da düzenler (62). Akyol ve arkadaşları tarafından yapılan bir hayvan deneyinde, NT-3 travmatik beyin hasarı (TBH)'yı takiben bilinç düzeyini iyileştirmiştir (63). Bildiğimiz kadarıyla NT-3 ile ilgili direkt bilişsel ve uyku ile ilgili çalışma bulunmayıp, bu alanda pilottur. Çalışmamızda serumdan elde edilen Nörotrofin 3 düzeyleri değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda bilişsel performansı incelemek amacıyla kanda bakılan bazı moleküllere ek olarak bazı testler de uygulanmıştır.

## **2.2. Bilişsel Testler**

Çalışmamızda kognitif değerlendirmeler nörolojik muayeneye ek olarak Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi(MOCA), İz Sürme Testi ile yapılmıştır.

### **2.2.1. Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MOCA)**

Montreal Bilişsel Değerlendirme Testi (MOCA), dikkat ve konsantrasyon, yürütücü işlevler, bellek, dil, görsel-mekansal beceriler, soyut düşünme, hesaplama ve yönelimden oluşan farklı bilişsel boyutları değerlendirir (64). MOCA özellikle bilişsel etkilenmenin erken döneminde etkili bir ölçektir (65). Uyku sağlığı işe bilişsel sağlık yakından ilişkilidir. Vardiyalı çalışanlarda uyku düzenindeki bozuklukların bilişsel sağlık üzerinde etkilerini araştırabilmek için MOCA uygulanmıştır. MOCA bilişsel değerlendirmede en yaygın kullanılan testlerdir. Örneğin MOCA testi ile yapılan bir çalışmada, bir uyku bozukluğu olan Obstrüktif Uyku Apnesi ne sahip hastalarla sağlıklı (kontrol) grup arasındaki değerlendirmede, kontrol grubunun MOCA degerleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (66).

### **2.2.2. İz Sürme Testi (Trail Making Test (TMT))**

Dikkatini odaklama ve sürdürme becerilerini anlamaya yardımcı olan, planlama gibi yönetici işlevleri ölçen İz Sürme Testi, görsel-mekansal işleme ve motor yetenekleri gerektirir. A ve B olmak üzere 2 aşamadan oluşur; A bölümü görsel tarama yeteneğine bağlı işleme hızını, B bölümü ise uyarıcı setleri arasında kurulumu değiştirebilme ve ardışıklığı takip edebilmeyi değerlendirmektedir (67,68). İz Sürme Testi ilk kez Amerika Birleşik Devletler Ordusu'nda görevli psikologlar tarafından geliştirilmiş olup (69), tüm dünyada yaygın olarak kullanılan nöropsikolojik testlerden birisidir. İz Sürme Testinin uyku saatlerinde uyanık geçen sürenin, iz sürme testini tamamlama süresini uzattığına dair çalışmalar mevcuttur (70). İsveçte yapılan bir çalışma mevcut ve yakın zamanda eski vardiyalı çalışanların (son 5 yıl içinde vardiyalı çalışanlar) TMT'de vardiyasız çalışanlara göre daha kötü performans gösterdiği gözlemlenmiştir (71).

### **2.3. BECK Anksiyete Ölçeği**

Bireyin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığını, düzeyini değerlendirmektedir. Anksiyete bozuklukları uykusuzluğa yatkınlığa neden olur. Anksiyetesi olan hastalar uykuya dalma, uykuyu sürdürme ve uykudan sonra dinlenmiş hissetmede güçlük çekerler (72). Uyku problemi olmayan ve olan kişilerle (DSM-IV'e göre uyku bozukluğu(uykusuzluk) tanısı olan ya da sadece uyku bozukluğu(uykusuzluk) semptomu olan) yapılmış bir araştırmada uyku problemi olmayanlarda BECK Anksiyete Ölçeği sonuçlarına göre daha az anksiyeteli kişi çıkmışken, DSM-IV'e göre uyku bozukluğu olan ya da sadece uyku bozukluğu semptomu olanlarda çok daha fazla kişi anksiyeteli çıkmıştır (73).

### **2.4. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PUKİ)**

PUKİ, son bir ay süresindeki uyku kalitesini değerlendirir. En yaygın kullanılan testlerden birisidir. Vardiyalı çalışma araştırmalarında da yaygın olarak kullanılır. Örneğin Gülser ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bir ayda tutulan gece nöbeti sayısı arttıkça uyku kalitesinin azaldığı belirlenmiştir (74). Başka bir çalışmada hemşirelerin çalışma süresi ile PUKİ arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmış, 40 saatten fazla çalışanların, 40 saat çalışanlardan daha kötü uyku kalitesine sahip olduğu bulunmuştur (75).

### **2.5.MRI (Magnetic Resonance Imaging(Manyetik Rezonans Görüntüleme))**

MRI, yumuşak dokuları yüksek kalitede inceleme imkanı sağlayan bir tıbbi görüntüleme tekniğidir. Radyasyon içermemesi çok büyük bir avantajdır. Anatomik, fonksiyonel ve yapısal değişiklikleri tespit etmek için kullanılır. Örneğin MRI kullanılarak yapılan bir araştırmada, ilk dönem psikozda antipsikotik ilaç tedavisinin hastalığın beyin hacmi üzerindeki etkisi incelemiş; antipsikotik ilaç alan hastaların beyin hacim artışı gösterdiği, plasebo alan hastaların hacminin azaldığı ve sağlıklı kontrollerin hiçbir değişiklik göstermediği bulunmuştur (76). Başka bir araştırmada ise bir uyku bozukluğu olan Ağır Obstrüktif Uyku Apne Sendromlu (OUAS) hasta grubu ile kontrol (sağlıklı kişiler) grubu arasında MRI ile yapılan ölçümler sonucunda her iki serebral ve serebellar gri cevher ile beyaz cevher segmentlerinde, beyin omurilik sıvısı (BOS) alanlarında ve tüm beyin volümünde olmak üzere beynin çok sayıda segmentlerinde hacim farklılığı saptanmamıştır (77). Uyku bozuklukları, nörolojik hastalığın birincil semptomlarından veya beyindeki uyku kontrol merkezlerinin hasar görmesinden de kaynaklanabilir. Bu popülasyonda

bulunan yaygın uyku bozuklukları arasında insomnia, hipersomnia, uyku apnesi, huzursuz bacak sendromu, sirkadiyen ritim bozuklukları ve hızlı göz hareketi uyku davranış bozukluğu bulunur (78). Bu nedenle çalışmamıza nörolojik hastalığı olmayanlar dahil edilmiştir.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, prospektif gözlemsel bir çalışmadır. Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 06.04.2021 tarih ve 2021-07/78 numarası ile, Ankara Şehir Hastanesi Tıpta Uzmanlık Etik Kurulu'ndan 29.12.2021 tarih 34 sayılı toplantıda onay almıştır. Ankara Şehir Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne baş ağrısı şikayeti ile başvuran ve en az 1 yıldır vardiyalı çalışan 50 erkek dahil edilmiştir. 1 kişi çalışma devam ederken çalışma içerisinde bulunmaktan vazgeçmiştir. Bu nedenle 49 kişi değerlendirmeye alınmıştır.

Araştırmaya vardiyalı çalışmanın etkisini tam olarak gözlemleyebilmek amacıyla vardiyalı çalışma süresi en az 1 yıl olan erkekler üzerinde yapılmıştır. Başlıca baş ağrısı ve unutkanlık şikayeti olan ve vardiyalı çalışan kişilerden henüz bir nörolojik ya da psikiyatrik bir tanısı olmayanlar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma bu kişilere anlatılmış ve gönüllük esasına göre çalışmaya katılmak isteyenler dahil edilmiştir. Çalışmaya katılma kriterlerinde madde bağımlılığı bulunmama, bir uyku bozukluğu tanısı bulunmama, nörolojik ya da psikiyatrik ilaç kullanmama, çalışmaya katılmayı kabul edildiğinde en az son 1 aydır izin kullanmamış olmaktır. Tüm kriterlerin uyduğu hastalara rutin nörolojik muayene, kan ve MR istemi sonrası, hastaların bilgileri ve onayları dahilinde, çalışmaya özgü nöroloji uzman doktoru tarafından bilişsel testler uygulanmış ayrıca 1 adet EDTA'lı tüp e kan alınarak gerekli şartlarda saklanıp sayı tamamlanınca tamamı Tıbbi Biyokimya uzmanı tarafından çalışılmıştır. MR görüntüleri ise genel inceleme sonrası çalışmaya özgü Nöroloji uzmanı ve KBB uzmanı tarafından incelendikten sonra beyin hacim çalışması yapılmıştır.

Hastalara nörolojik muayeneleri sonrasında Nöroloji uzmanı tarafından MOCA, İz Sürme Testi, Beck Anksiyete Ölçeği uygulanmıştır. Bu hastaların sosyodemografik bilgileri ve vardiyalı çalışma ile ilgili bilgileri alınmış, gönüllü onam belgeleri alınmış, uyku kalitesini değerlendirmek amacı PUKİ uygulanmıştır. Vardiyalı çalışma süresi kısa(1-5 yıl) ve uzun( 5 yıl üzeri) olarak iki grup arasındaki bilişsel faktörler incelenmiştir.

#### 3.1. Testler Ve Ölçekler

*MOCA*; hafif bilişsel bozukluğu tespit üzere geliştirilmiştir. Bellek, görsel-mekansal beceri, yürütücü işlevler, dikkat, konsantrasyon, soyut düşünme, oryantasyon fonksiyonları

ve dile ilişkin fonksiyonlar değerlendirilmektedir. Katılımcının görsel-mekansal ve yönetici işlevleri bir kalem yardımıyla iz sürme, üç boyutlu şekil çizme ve saat çizme yönergelerini gerçekleştirilmesi istenir, buradaki hata oranına göre ve hata tipine göre uygun puanlama yapılır. Ardından sözel aşamalardan isimlendirme bölümünde çok yaygın görülmeyen hayvanları tanıyıp doğru şekilde ifade etmesi; bellek bölümünde yönergedeki kelimeleri hatırlaması; dikkat bölümünde sayı dizimi, sayı işlemleri gibi farklı yönergeleri gerçekleştirilmesi; dil bölümünde cümle tekrarı testini yapması, ifade etmesi; soyut düşünme bölümünde iki kavram arası benzerliği doğru şekilde tanımlayabilmesi ve gecikmeli hatırlamayı ölçen soruları cevaplaması istenerek test tamamlanır. Toplam 11 bölümdür. Test ortalama 10 dakika sürmektedir. 30 puan üzerinden 21 ve üzeri normal grupta değerlendirilmektedir. 2005 yılında oluşturulmuş(65), ülkemizde uygulanabilmesi için geçerlik ve güvenilirliği alınmıştır (79).

*İz Sürme Testi*; çalışma belleği, karmaşık dikkat, planlama ve set değiştirme gibi yönetici işlevleri ölçen, görsel-mekânsal işleme, engellemeye karşı tolerans ve motor yetenekleri gerektiren nöropsikolojik bir testtir. A ve B olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Her iki bölümden önce testin katılımcı tarafından anlaşılmasını kolaylaştıran bir deneme bölümü katılımcıya verilir. Testlerde uyarıcı maddeler test formunda dağınık olarak bulunmaktadır. A Bölümü'nde uyarıcı madde olarak rakamlar vardır, katılımcının görevi rakamların bulunduğu daireleri doğru sırada (1-2-3-4-5...) birleştirmektir. B Bölümü daireler içerisine yerleştirilmiş olan harf ve rakamlardan oluşur, katılımcının görevi harf ve rakamları birbirini izler ve doğru dizilimde (1-A-2-B-3-C-4-D...) olacak şekilde, düz çizgiler çizerek birleştirmektir. B Bölümünü tamamlama süresi, A Bölümünden daha fazladır, karmaşık yapısı nedeniyle daha fazla görsel-mekânsal işleme gerektirir ve daha fazla motor hız, çeviklik, dikkat, ardışıklığı takip ettirmesi gerektirmesi nedeniyle daha zordur. Testin başlamasıyla beraber süre tutulmaya başlanır, testin bitiminde tamamlama süresi (saniye olarak) ve yapılan hata sayısı not edilir. Ancak hesaplamaya hata sayısının katılması konusunda çalışmalardan elde edilen bulgular tartışmalıdır (80). Sınır referans sürelerden fazla olan sürelerle sahip kişilerde karmaşık dikkat, planlama, çalışma belleği, tepki inhibisyonu, set değiştirme, problem çözme gibi karmaşık bilişsel işlevlerde bozulma kabul edilir. Uygulanması yaklaşık 5-10 dakika sürer. Testin geçerlilik ve güvenilirliği alınmıştır (80).

*Beck Anksiyete Ölçeği*; Bireyin yaşadığı anksiyete belirtilerinin sıklığını ölçmektedir. Likert tipi ölçeklendirmesi vardır, toplam puanın yükseldikçe kişinin yaşadığı anksiyetenin yükseldiğini gösterir. 21 soru içerir ve yaklaşık 5-10 dk sürer. Testin geçerlilik ve güvenilirliği alınmıştır (81).

*PUKİ*; son bir ay içerisindeki uyku kalitesini değerlendirir. Yaklaşık 5-7 dakikada uygulanan test toplam 24 soru içermektedir. Puanlama indeksinde 7 bileşene ayrılır; öznel uyku kalitesi, uyku latansı (gecikmesi), uyku süresi, alışılmış uyku etkinliği, uyku bozukluğu, uyku ilacı kullanımı, ve gündüz uyku işlev bozukluğu. PUKİ değerlendirme indeksi ile hesaplanarak sonuçlandırılır. Anket soruların her birine 0-3 arası puan verilir, yüksek puanlar kötü uyku kalitesini yansıtır. Ölçekten alınan toplam puan 5 ve 5'ten küçükse 'İyi uyku kalitesi', 5'in üzeri ise 'Kötü uyku kalitesi' olarak tanımlanır. 1989 yılında geliştirilmiş(82), ülkemizde geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (83).

### **3.2. Kan Parametreleri (BDNF, GDNF ve Nörotrofin 3 ve rutin kanlar)**

#### **3.2.1. BDNF, GDNF ve Nörotrofin 3**

Hastaların bilgisi ve rızası dahilinde rutin kan testlerine ek 1 adet EDTA lı tüpe venöz kan alınıp 15 dk içerisinde Ankara Şehir Hastanesi Merkez Laboratuvarında 2000-3000 devirde 20 dk santrifüj edilmiş ve ayrılan serumlar -80°C de hasta sayısı tamamlanuncaya kadar muhafaza edilmiştir. Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından TIP.A4.21.018 numarası ile kabul edilip desteklenerek alınan kitler ile Ankara Şehir Hastanesi Merkez Laboratuvarında Tıbbi Biyokimya uzmanı tarafından KHB markalı Mikro-plate Reader model 96 playt Eliza Okuyucu ile Eliza yöntemi ile çalışılmıştır. Örnekler, vardiya gruplarına kör olarak çalışıldı. BDNF, GDNF ve NT3 serum konsantrasyon birimleri pg/mL dir.

*Kitler* : BDNF kiti: pg/mL, Catalog no: SL0371Hu, MARKA: Sunlong Biotech, Hangzhou, China, Lot no 20210827

GDNF kiti: pg/mL, Catalog no: SL0756Hu, MARKA: Sunlong Biotech, Hangzhou, China, Lot no 20210827



NT3 kiti: pg/mL, Catalog no: SL0371Hu, MARKA: Sunlong Biotech, Hangzhou, China, Lot no: 20210827.

### **3.2.2. Rutin Kanlar**

Rutin kan işleyişi şeklinde gerçekleşip, ayrı bir prosedür izlenmemiştir.

### **3.3. Beyin Hacimlerinin Ölçülmesi**

Çalışmamızda Tüm Kranial MRI görüntülerinden hacim ölçüsü değerlendirmesi yapılmıştır. Nörolojik ya da psikiyatrik bir hastalığı bulunan çalışanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. 3 Teslalik cihaz çekimi olan MRI görüntülerinde T1 ağırlıklı aksiyal görüntü grubu kullanılarak MR görüntüsü işleme programlarından olan Matlab 7.10.0 ile analiz edilebilir hale getirilen verilerler hacim ölçüm programlarından Volbrain(84) kullanılarak hacim ölçümü yapılmış ve raporlanmıştır. Uygun olan MRİları ise nörogörüntüleme uygulaması olan MriCloud(85) uygulaması ile daha detaylı bölgelerde hacim ölçümü yapılmıştır. İncelediğimiz bölgeler White Matter (WM) ,WM %, Grey Matter (GM), GM%, Cerebrum(CB), CB %, Brain Stem(BS), BS %, Caudate(CAU), CAU %, Putamen(PT), PT %, Talamus(TH), TH %, Talamus sağ lob (Thalamus\_R), Talamus sol lob(Thalamus\_L), Hippocampus(HPP), HPP %, Amygdala(AMY), AMY %, Accumbens, ACC %, Frontal sol lob(Frontal\_L), Frontal sağ lob (Frontal\_R), Temporal sol lob (Temporal\_L), Temporal sağ lob (Temporal\_R), Mamiller cisim sağ lob(Mammillary\_R), Mamiller cisim sol lob(Mammillary\_L), Medial temporal sol lob(MTG\_L), Medial temporal sağ lob(MTG\_R), Superior frontal gyrus/ prefrontal korteks sol lob (SFG\_PFC\_L), Superior frontal gyrus/ prefrontal korteks sağ lob (SFG\_PFC\_R), Middle frontal gyrus (dorsolateral prefrontal cortex) sol lob (MFG\_DPFC\_L), middle frontal gyrus (dorsolateral prefrontal cortex) sağ lob(MFG\_DPFC\_R), Serebral korteks sol lob (CerebralCortex\_L), Serebral korteks sağ lob (CerebralCortex\_R).

### **3.4. Veri Analizi**

Çalışmanın istatistik analizleri Statistical Package for Social Sciences for windows (IBM SPSS version 25.0, Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile test edildi. Değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler Aritmetik Ortalama  $\bar{x}$  Standart Sapma ve Median (Min-Maks.) şeklinde verilmiştir. Çalışmada yer alan değişkenlerin tek değişkenli

analizleri için değişken tipine ve varsayımların sağlanma durumuna göre Independent t test, ANOVA, Mann Whitney U ve Kruskal-Wallis testleri kullanılmıştır. Kruskal-Wallis testi sonucunda aralarında anlamlı farklılık bulunan grupların ikişerli karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır ve Bonferroni düzeltmesi (0.05/grup sayısı) uygulanarak değerlendirilmiştir. ANOVA sonucunda aralarında anlamlı farklılık tespit edilen grupların karşılaştırılması DUNCAN oklu karşılaştırma testi ile gerçekleştirilmiştir. Katılımcıların vardiyalı çalıştıkları süre ile çalışmaya konu olan değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Sosyodemografik Veriler

Çalışmaya toplam 49 kişi katılmıştır. Grup 1 (kısa süredir çalışanlar (1-5 yıl)) (n=25) ve Grup 2 (uzun süredir çalışanlar (5 yıl üzeri)) (n=24) olarak iki grup yapılmıştır. Katılımcıların bazı demografik özelliklerine ait frekans ve % değerleri Tablo 4.1’de verilmiştir.

**Tablo 4.1:** Katılımcıların demografik özellikleri.

Değişkenler		n (%)
Meslek		
	Asker, taksici, garson, işletme teknikeri, ekip lideri, taşıma(diger)	6 (12.2)
	Elektrik teknikeri	4 (8.2)
	Elektrik teknisyeni	5 (10.2)
	Hemşire, sağlık memuru	7 (14.3)
	İşletme teknisyeni	6 (12.2)
	Özel güvenlik	3 (6.1)
	Polis memuru, komiser	8 (16.3)
	Temizlik personeli	10 (20.4)
Vardiya yılı		
	1-5 yıl	25(51.0)
	6-36 yıl	24(49.0)
Yaş		
	22-34	17(34.7)
	35-39	16(32.7)
	40 ve üzeri	16(32.7)
Kaç Vardiya		
	1	5(10.2)
	2	15(30.6)
	3	29(59.2)
Çalışma sistemi		
	Gündüz-gece sıralı	12(24.5)
	Vardiya sıralı	29(59.2)
	Gece gündüz birleşik	8(16.3)
Aylık toplam Çalışma Saati		
	160-180	18(36.7)
	181-209	15(30.6)
	210 ve üzeri	16(32.7)
Aylık 16:00 itibaren gün sayısı		
	4-7	24(49.0)
	8-10	13(26.5)
	11 ve üzeri	12(24.5)
Medeni Durum		
	Bekar	13(26.5)
	Evli	36(73.5)
Çocuk var yok		
	Var	33(67.3)
	Yok	16(32.7)
Çocuk sayısı		
	0	16(32.7)
	1	12(24.5)

**Tablo 4.1 (Devamı) : Katılımcıların demografik özellikleri.**

	2	16(32.7)
	3	5(10.2)
Öğrenim durumu		
	İlkokul -Ortaokul	7(14.3)
	Lise,Önlisans	24(49.0)
	Lisans	18(36.7)
Kronik Hastalık		
	Var	9(18.4)
	Yok	40(81.6)
Kullanılan İlaç		
	Var	9(18.4)
	Yok	40(81.6)
Alkol		
	Var	8(16.3)
	Yok	41(83.7)
Sigara		
	Var	26(53.1)
	Yok	23(46.9)
Sigara Kullanım sıklığı		
	Yok	23(46.9)
	Günde Yarım paket	9(18.4)
	Günde 1 paket	15(30.6)
	Günde 1.5 paket	2(4.1)
Gündüz çalışma isteği		
	Evet	15(30.6)
	Evet, çok isterim	23(46.9)
	Farketmez, Hayır	11(22.4)

n= Kişi sayısı

## 4.2. Tanımlayıcı İstatistikler

*PUKİ; vardiyalı çalışma süresine göre yapılan karşılaştırma sonuçlarında PUKİ değerlerine baktığımızda hem Grup 1 (7.52±3.65) hem de Grup 2 (8.82±3.22)'nin PUKİ sonuçları 5'in üzerinde olduğu için 'kötü uyku kalitesine' sahip olduğunu görülmektedir. Ancak iki grup arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunmamaktadır (p>0.05).*

*Aylık 16:00 dan itibaren çalışılan gün sayısına göre karşılaştırma sonuçlarında gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır. 4-7 gün çalışan grubun (9.30±2.70) PUKİ değerleri 8-10 gün çalışan grup (8.30±3.11) ve 11 günden fazla çalışan gruptan (5.75±4.18) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.013). 8-10 ve 11 günden fazla çalışan grupların PUKİ değerleri arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamsızdır (p>0.05). Tüm gruplarda PUKİ sonuçları 5'in üzerinde olduğu için 'kötü uyku kalitesine' sahip olduğunu görülmektedir.*

*Öğrenim durumuna göre, İlkokul-Ortaokul grubunun (4.71±3.35) PUKİ puanı diğer öğrenim düzeylerine (Lise-Önlisans, Lisans; sırasıyla 8.91±3.14, 8.50±3.31) göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0.034) (Tablo 4.2).*

**Tablo 4.2:** Öğrenim durumuna göre PUKİ, MOCA, BECK, TMTA ve TMTB sonuçları.

	İLKOKUL, ORTAOKUL	LİSE, ÖNLİSANS	LİSANS	
PUKİ	4.71 $\bar{\pm}$ 3.35a 4.0(0.0-10.0)	8.91 $\bar{\pm}$ 3.14b 9.0(2.0-14.0)	8.50 $\bar{\pm}$ 3.31b 8.0(3.0-14.0)	<b>0.034</b>
MOCA	20.83 $\bar{\pm}$ 5.34a 22.0(11.0-25.0)	25.83 $\bar{\pm}$ 2.35b 26.0(21.0-29.0)	25.5 $\bar{\pm}$ 3.34b 27.0(15.0-29.0)	<b>0.023</b>
BECK	8.83 $\bar{\pm}$ 12.33a 5.0(0.0-33.0)	14.58 $\bar{\pm}$ 10.43b 14.5(0.0-35.0)	7.11 $\bar{\pm}$ 6.95a 5.0(0.0-22.0)	<b>0.035</b>
TMTA	47.24 $\bar{\pm}$ 17.35a 44.26(26.18-78.56)	29.22 $\bar{\pm}$ 11.77b 27.26(14.50-71.52)	29.56 $\bar{\pm}$ 10.59b 27.12(15.0-50.39)	<b>0.030</b>
TMTB	123.34 $\bar{\pm}$ 40.62a 125.8(64.01-168.0)	81.77 $\bar{\pm}$ 37.04b 71.85(39.28-185.02)	57.46 $\bar{\pm}$ 30.37c 45.83(26.34-127.17)	<b>0.002</b>

AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma. a: Kruskal Wallis sonucunda anlamlı farklılık bulunan ortalamaların karşılaştırılması Mann Whitney U testleri gerçekleştirildi. Aynı satırda aynı harfle gösterilen ortalamalar arasında anlamlı farklılık yoktur ( $p>0.05$ ).

*MOCA; vardiyalı çalışma süresine göre yapılan karşılaştırma sonuçlarında* Grup 1'in (23.79 $\bar{\pm}$ 4.20) MOCA değerlerinin Grup 2 (26.37 $\bar{\pm}$ 2.08) ye göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir ( $p=0.010$ ). Ancak her iki grubun MOCA puan sonuçları 21 in üzerindedir ve normal bilişsel etkilenmenin erken döneminde bilişsel bir bozukluk olmadığı belirlenmiştir.

*TMT-A puanı;  $\geq 38.82$  grubunun MOCA değerleri (22.25 $\bar{\pm}$ 4.39),  $TMT-A \leq 34.83$  ve  $38.83 < TMT-A < 38.82$  gruplarına göre (sırayla, 28.88 $\bar{\pm}$ 2.64, 28.5 $\bar{\pm}$ 0.70) anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir ( $p=0.002$ ).*

*TMT-B puanlarına ( $TMT-B \leq 79.36$ ,  $79.36 < TMT-B < 90.13$ ,  $TMT-B \geq 90.13$ ) göre; gruplarının karşılaştırmalarına baktığımızda MOCA değerleri bakımından TMT-B grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.027$ ).  $TMT-B \leq 79.36$  grubunun MOCA değerleri (26.0 $\bar{\pm}$ 2.09)  $79.36 < TMT-B < 90.13$  ve  $TMT-B \geq 90.13$  guruplarından (sırasıyla, 24.33 $\bar{\pm}$ 8.08, 23.26 $\bar{\pm}$ 4.19) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.*

*Öğrenim durumuna göre, İlkokul - Ortaokul grubunun (20.83 $\bar{\pm}$ 5.34) MOCA değerleri diğer öğrenim düzeylerine (Lise - Önlisans, Lisans; sırasıyla 25.83 $\bar{\pm}$ 2.35, 25.5 $\bar{\pm}$ 3.34) göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0.023$ ) (Tablo 4.2).*

*TMT-A ve TMT-B puanları; vardiyalı çalışma süresine göre yapılan karşılaştırma sonuçlarında TMT-A (Grup 1 (32.47 $\bar{\pm}$ 16.66) ve Grup 2 (30.73 $\bar{\pm}$ 8.98)) ve TMT -B (Grup 1 (80.43 $\bar{\pm}$ 43.92) ve Grup 2 (75.27 $\bar{\pm}$ 36.72)) puanları bakımından iki grup arasında istatistiksel bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0.05$ ).*

*Vardiya Sayısına (1, 2 ve 3 vardiya) göre yapılan karşılaştırmada 3 vardiyalı çalışan gurubun (93.34 $\bar{\pm}$ 42.17) TMT-B puanları vardiya 2 (59.10 $\bar{\pm}$ 27.69) ve Vardiya 1'deki*

(47.21 $\pm$ 8.24) katılımcılardan önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (p=0.006). TMT-B değerleri bakımından Vardiya 1 ve Vardiya 2 grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p>0.05).

*Çalışma sistemine göre* karşılaştırmada, *TMT-B değerleri* bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.004). Vardiya sıralı (93.34 $\pm$ 42.17) çalışanların TMT-B puanları Gündüz-gece sıralı (59.30 $\pm$ 28.28) ve Gece gündüz birleşik (51.37 $\pm$ 18.66) çalışanların TMT-B puanlarından anlamlı derecede yüksektir. (p=0.004). Gündüz-gece sıralı ve Gece gündüz birleşik çalışanların TMT-B değerleri arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p>0.05).

*Öğrenim durumuna göre*, İlkokul-Ortaokul grubunun (47.24 $\pm$ 17.35) *TMT-A değerleri* diğer öğrenim düzeylerine göre (Lise-Önlisans, Lisans; sırasıyla 29.22 $\pm$ 11.77, 29.56 $\pm$ 10.59) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.030). (Tablo 4.2)

İlkokul-Ortaokul gurubunun (123.34 $\pm$ 40.62) *TMT-B değerleri* en yüksek, Lisans gurubunun (57.46 $\pm$ 30.37) TMT-B değerleri en düşük olarak tespit edilmiştir (p=0.002). (Lise-Önlisans TMT-B puanı 81.77 $\pm$ 37.04) (Tablo 4.2).

Çalışmamız sonuçlarına göre (TMT-B) – (TMT–A) puanlarına göre gurupları arasındaki farklılık tüm değişkenlerde istatistiki olarak anlamsızdır (p>0.05).

*BECK*; araştırmamız sonuçlarına göre vardiyalı çalışanların %85 oranında anksiyeteye sahip olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda yer alan vardiyalı çalışanların %10 ağır , %16 orta düzey, %29 hafif düzey, %29 minimal anksiyeteye sahiptir.

*Vardiyalı çalışma süresine göre* yapılan karşılaştırma sonuçlarında anksiyete düzeyini ölçen BECK puanları bakımından Grup 1 (10.45 $\pm$ 10.71) ve Grup 2 (11.66 $\pm$ 9.40) arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p>0.05).

*Öğrenim durumuna göre*, Lise- Önlisans grubunun (14.58 $\pm$ 10.43) *BECK değerleri* diğer öğrenim düzeylerine göre (İlkokul-Ortaokul, Lisans; sırasıyla 8.83 $\pm$ 12.33, 7.11 $\pm$ 6.95) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.035). (Tablo 4.2)

*Aylık toplam çalışma saati, Medeni durum, Çocuk sahibi olup olmama, Sigara içme ve Yaş guruplarına göre* karşılaştırma sonuçlarına göre PUKİ, MOCA, BECK, TMT-A ve TMT-B değerleri açısından bir farklılık olmadığı belirlenmiştir (p>0.05).

(TMT-B) – (TMT-A) guruplarına göre karşılaştırmalar PUKİ, MOCA, BECK, TMT-A ve TMT-B değerleri açısından bir farklılık olmadığı belirlenmiştir ( $p>0.05$ ).

*BDNF, GDNF ve NT-3 Düzeyleri*, Vardiyalı çalışma süresine göre yapılan karşılaştırma sonuçları Tablo 4.3’de belirtilmiştir.

**Tablo 4.3:** Vardiyalı çalışma süresine göre yapılan karşılaştırma sonuçları.

	<b>Grup 1</b>	<b>Grup 2</b>	
	<b>AO±SS</b>	<b>AO±SS</b>	<b>P</b>
	<b>Medyan (Min-Maks.)</b>	<b>Medyan (Min-Maks.)</b>	
BDNF	28022.95±6409.56 27947(20436.8-45639.8)	24583.85±3723.06 23592.45(19132.5-31229.1)	<b>0.027<sup>a</sup></b>
GDNF	2261.88±1285.67 1957(1021.2-5551.9)	1726.44±798.84 1371(905-3457.8)	<b>0.087<sup>b</sup></b>
NT3	1912.65±1307.69 1349(717.3-5423.4)	1294.57±681.84 1024.25(670.4-3374.0)	<b>0.012<sup>b</sup></b>

AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma, <sup>a</sup>: Independent t test, <sup>b</sup>: Mann Whitney U test

Bu sonuçlara göre BDNF ve NT-3 değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır *Grup 1 in BDNF ve NT-3 düzeyleri Grup 2 ye göre daha yüksek bulunmuştur.* (sırasıyla  $p=0.027$ ,  $p=0.012$ ).

*Grup 1 GDNF değerleri Grup 2 ye göre daha yüksektir fakat gruplar arasındaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir* ( $p>0.05$ ).

Spearman Rho Korelasyon analizi sonuçlarına göre,

- Vardiyalı çalışma süresi ile BDNF arasında negatif yönlü istatistiki olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ( $\rho=-0.333^*$ ,  $p=0.019$ ).
- Vardiyalı çalışma süresi ile GDNF arasında negatif yönlü istatistiki olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ( $\rho=-0.317^*$ ,  $p=0.026$ ).
- Vardiyalı çalışma süresi ile NT3 arasında negatif yönlü istatistiki olarak anlamlı ilişki tespit edilmiştir ( $\rho=-0.387^{**}$ ,  $p=0.006$ ).

Vardiya sayısına (1, 2 ve 3 vardiyalı çalışanlarda) göre yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre; BDNF, GDNF ve NT-3 düzeylerinde istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

Çalışma sistemine göre (Gündüz-gece sıralı, Vardiya sıralı, Gece gündüz birleşik) yapılan karşılaştırma sonuçları ve tanımlayıcı istatistikleri Tablo 4.4’te verilmiştir. Bu sonuçlara göre BDNF değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.040$ ). Gece gündüz birleşik vardiya yapanların BDNF değerleri diğer gruplardan

anlamli derecede yuksek bulunmüstür. Gündüz-gece sıralı ve Vardiya sıralı çalışanların BDNF değerleri arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). GDNF değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.020$ ). Gece gündüz birleşik vardiya yapanların GDNF değerleri diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek bulunmüstür. Gündüz-gece sıralı ve Vardiya sıralı çalışanların GDNF değerleri arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). NT3 değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.026$ ). Gece gündüz birleşik vardiya yapanların NT3 değerleri diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek bulunmüstür. Gündüz-gece sıralı ve Vardiya sıralı çalışanların NT3 değerleri arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.4:** Çalışma sistemine göre karşılaştırma sonuçları.

	Çalışma sistemi			p
	Gündüz-gece sıralı	Vardiya sıralı	Gece gündüz birleşik	
	AO±SS Medyan (Min-Maks.)	AO±SS Medyan (Min-Maks.)	AO±SS Medyan (Min-Maks.)	
BDNF	24512.84±3369.24a 24118.40(19132.5-30072.0)	25920.36±4953.05a 24917.8(20121.3-44272.3)	30592.68±7999.76b 27800.0(22182.9-45639.8)	0.040 <sup>a</sup>
GDNF	1598.92±598.61a 1441.25(1047.7-3286.5)	1908.86±1040.84a 1371.9(905.0-5551.9)	2929.68±1439.12b 2509.65(1498.3-5398.9)	0.020 <sup>a</sup>
NT3	1276.34±652.06a 1041.0(773.1-3217.7)	1497.73±944.19a 1143.70(670.4-4968.0)	2516.95±1625.30b 2044.5(1090.1-5423.4)	0.026 <sup>a</sup>

AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma. a: ANOVA, b: Kruskal Wallis. ANOVA sonucunda aralarında anlamlı farklılık tespit edilen ortalamaların karşılaştırılması DUNCAN çoklu karşılaştırma testi ile, Kruskal Wallis sonucunda anlamlı farklılık bulunan ortalamaların karşılaştırılması Mann Whitney U testleri gerçekleştirildi. Aynı satırda aynı harfle gösterilen ortalamalar arasında anlamlı farklılık yoktur ( $p>0.05$ ).

*Aylık Toplam Çalışma saatine göre (160-180, 181-209, 210 ve üzeri saat çalışanlar)* yapılan karşılaştırma sonuçlarında BDNF, GDNF ve NT-3 düzeylerinde istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

*Aylık 16:00 dan itibaren gün sayısına göre* yapılan karşılaştırma sonuçlarında BDNF, GDNF ve NT-3 düzeylerinde istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

*Medeni duruma göre* grup karşılaştırmaları yapılan karşılaştırma sonuçlarında BDNF, GDNF ve NT-3 düzeylerinde istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

*Çocuk sahibi olma durumuna göre* yapılan karşılaştırma sonuçları Tablo 4.5'te verilmiştir.

BDNF değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.036$ ). Çocuğu olmayanların BDNF değerleri çocuk sahibi olan katılımcıların BDNF değerlerinden önemli derecede yüksek bulunmüstür. GDNF değerleri bakımından gruplar



arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.008$ ). Çocuğu olmayanların GDNF değerleri çocuk sahibi olan katılımcıların GDNF değerlerinden önemli derecede yüksek bulunmuştur. NT3 değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır( $p=0.006$ ). Çocuğu olmayanların NT3 değerleri çocuk sahibi olan katılımcıların NT3 değerlerinden önemli derecede yüksek bulunmuştur.

**Tablo 4.5:** Çocuk sahibi olma durumuna göre yapılan karşılaştırma sonuçları.

	Çocuk		p
	Var	Yok	
	AO±SS Medyan (Min-Maks.)	AO±SS Medyan (Min-Maks.)	
BDNF	25194.49±4659.42 24076.30(191132.5-44272.3)	28697.98±6442.67 27999.80(20121.3-45639.8)	<b>0.036<sup>b</sup></b>
GDNF	1750.48±952.51 1357.60(905.0-5551.9)	2513.48±1226.18 2140.60(1021.2-5398.9)	<b>0.008<sup>b</sup></b>
NT3	1368.29±839.94 1072.20(717.3-4968.0)	2108.26±1364.69 1509.80(670.4-5423.4)	<b>0.006<sup>b</sup></b>

AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma. <sup>a</sup>: Independent t test, <sup>b</sup>: Mann Whitney U testi

*Sigara içme durumuna göre yapılan grup karşılaştırma sonuçlarına göre BDNF, GDNF ve NT-3 düzeylerinde istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).*

*Yaş gruplarına göre yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre BDNF değerleri bakımından yaş grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.011$ ). 23-34 yaş gurubunda olan katılımcıların BDNF değerleri diğer yaş gruplarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. BDNF değerleri bakımından 35-39 yıl ile 40 ve üzeri yaşta olan katılımcılar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). GDNF değerleri bakımından yaş grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.018$ ). 23-34 yaş gurubunda olan katılımcıların GDNF değerleri diğer yaş gruplarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. GDNF değerleri bakımından 35-39 yıl ile 40 ve üzeri yaşta olan katılımcılar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir( $p>0.05$ ). NT3 değerleri bakımından yaş grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.007$ ). 23-34 yaş gurubunda olan katılımcıların NT3 değerleri diğer yaş gruplarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. NT3 değerleri bakımından 35-39 yıl ile 40 ve üzeri yaşta olan katılımcılar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir( $p>0.05$ ) (Tablo 4.6).*

**Tablo 4.6:** Yaş gruplarına göre yapılan karşılaştırma sonuçları.

	Yaş			p
	22-34	35-39	40 ve üzeri	
	AO±SS Medyan (Min-Maks.)	AO±SS Medyan (Min-Maks.)	AO±SS Medyan (Min-Maks.)	
BDNF	29365.38±7445.25a 28052.40(20121.3-45639.8)	23959.29±3493.44b 22351.25(19132.5-31229.1)	25501.619±2853.20b 24896.8(21362.5-300393.0)	0.011 <sup>a</sup>
GDNF	2608.14±1458.57a 2063.12(1021.2-5551.9)	1569.81±752.42b 1303.60(1047.7-3457.8)	1782.89±595.84b 1672.7(905.0-3113.2)	0.018 <sup>b</sup>
NT3	2259.14±1505.56a 1605.80(670.4-5423.4)	1213.86±613.13b 999.65(717.3-3072.6)	1316.15±479.58b 1164.9(849.0-2755.6)	0.007 <sup>b</sup>

AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma. a: ANOVA, b: Kruskal Wallis. ANOVA sonucunda aralarında anlamlı farklılık tespit edilen ortalamaların karşılaştırılması DUNCAN çoklu karşılaştırma testi ile, Kruskal Wallis sonucunda anlamlı farklılık bulunan ortalamaların karşılaştırılması Mann Whitney U testleri gerçekleştirildi. Aynı satırda aynı harfle gösterilen ortalamalar arasında anlamlı farklılık yoktur (p>0.05).

*Öğrenim durumuna göre (İLKOKUL-ORTAOKUL; LİSE-ÖNLİSANS; LİSANS)* yapılan karşılaştırma sonuçlarında BDNF, GDNF ve NT-3 düzeylerinde istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır (p>0.05).

*Gündüz Çalışma İsteğine göre* yapılan karşılaştırma sonuçlarında Gündüz Çalışma İsteği gruplarının karşılaştırması ve tanımlayıcı istatistikler Tablo 4.7’de verilmiştir. Bu sonuçlara göre GDNF değerleri bakımından Çalışma İsteği grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak önemlidir (p=0.046). Fark etmez, hayır grubunun GDNF değerleri en yüksek, evet grubunun GDNF değerleri de en düşüktür.

**Tablo 4.7:** Gündüz Çalışma İsteğine göre yapılan karşılaştırma sonuçları.

	EVET	EVET, ÇOK İSTERİM	FARKETMEZ, HAYIR	p <sup>a</sup>
	AO±SS Medyan (Min-Maks.)	AO±SS Medyan (Min-Maks.)	AO±SS Medyan (Min-Maks.)	
BDNF	25293.68±6255.32 23234.8(20436.8-45639.8)	25907.49±3787.45 26243.2(19132.5-31229.1)	28664.4±7113.81 26495.6(22182.9-44272.3)	0.221
GDNF	1720.0±1145.9a 1278.1(905.0-5398.9)	1902.31±780.03b 1769.5(1047.7-3457.8)	2584.36±1446.97c 2218.1(1143.5-5551.9)	0.046
NT3	1450.57±1136.32 1063.30(893.6-5423.4)	1467.30±788.13 1291.0(370.4-3374.0)	2125.39±1445.62 1335.7(942.8-4968.0)	0.259

AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma. a: Kruskal Wallis sonucunda anlamlı farklılık bulunan ortalamaların karşılaştırılması Mann Whitney U testleri gerçekleştirildi. Aynı satırda aynı harfle gösterilen ortalamalar arasında anlamlı farklılık yoktur (p>0.05).

*TMT-A puanına, TMT-B puanına ve (TMT-B) – (TMT-A) puanına göre* yapılan grup karşılaştırma sonuçlarına göre; BDNF, GDNF ve NT-3 düzeylerinde istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır (p>0.05). Ancak *TMT-B ve NT-3 Nötrofil-3 korelasyonunda negatif yönlü anlamlı ilişki tespit edilmiştir* (ρ=-0.293\*, p=0.043) (Tablo 4.8).

**Tablo 4.8:** TMT-A, TMT-B değişkenleri ile BDNF, GDNF ve NT-3 değişkenleri arasındaki ilişki.

	BDNF		GDNF		NT-3	
	Rho	p*	Rho	p*	Rho	p*
TMT-A	-0.084	0.569	-0.012	0.936	-0.154	0.295
TMT-B	-0.091	0.539	-0.122	0.410	-0.293*	0.043

\*Spearman Rho Korelasyon analizi

*Beyin Hacimlerinde;* vardiyalı çalışma süresine göre yapılan karşılaştırma sonuçları; Grup 1 ve Grup 2 için incelenen beyin bölgelerindeki hacimlere ait karşılaştırmalar Tablo 4.9’da verilmiştir.

GM %, CB, Amygdala, AMY % ve Accumbens değerlerinin Grup 2 ile karşılaştırdığımızda Grup 1 de daha küçük olduğu belirlenmiştir ( $p < 0.05$ ). Diğer beyin bölgelerinde istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır.

Spearman Rho Korelasyon analizi sonuçlarına göre Vardiyalı çalışma süresi ile CB arasındaki ilişki pozitif ve istatistiki olarak anlamlıdır ( $\rho = 0.387^*$ ,  $p = 0.032$ ).

**Tablo 4.9:** Vardiya Çalışma süresine göre incelenen değişkenlere ait karşılaştırmalar.

	Grup 1	Grup 2	P
	AO $\pm$ SS Medyan (Min-Maks.)	AO $\pm$ SS Medyan (Min-Maks.)	
White Matter WM	502.12 $\pm$ 52.29 504.23(393.26-591.68)	480.52 $\pm$ 41.47 476.59(423.35-549.57)	0.210 <sup>a</sup>
WM %	30.78 $\pm$ 9.16 33.26(0.0-36.18)	32.27 $\pm$ 3.02 31.67(28.63-38.96)	0.553 <sup>a</sup>
Grey Matter GM	781.12 $\pm$ 69.94 769.64(690.42-915.93)	828.86 $\pm$ 99.58 816.51(700.8-1077.52)	0.142 <sup>a</sup>
GM %	51.71 $\pm$ 4.09 50.40(46.54-47.54)	55.41 $\pm$ 4.08 56.31(48.0-61.46)	<b>0.018<sup>a</sup></b>
Cereblum	1110.17 $\pm$ 74.98 1088.44(1003.42-1256.99)	1142.21 $\pm$ 87.73 1135.92(1031.19-1391.80)	0.289 <sup>a</sup>
CB	73.44 $\pm$ 2.49 73.32(69.63-77.41)	76.48 $\pm$ 2.04 76.46(73.38-81.45)	<b>0.001<sup>a</sup></b>
Brain Stem	24.77 $\pm$ 2.23 25.40(21.47-27.72)	24.13 $\pm$ 2.60 24.95(18.94-28.07)	0.471 <sup>a</sup>
BS %	1.64 $\pm$ 0.13 1.65(1.43-1.88)	1.61 $\pm$ 0.13 1.61(1.36-1.84)	0.626 <sup>a</sup>
Caudate	7.42 $\pm$ 0.65 7.28(6.19-8.59)	7.79 $\pm$ 0.93 7.79(6.21-9.69)	0.212 <sup>a</sup>
CAU %	0.49 $\pm$ 0.04 0.48(0.42-0.64)	0.52 $\pm$ 0.05 0.53(0.43-0.65)	0.119 <sup>a</sup>
Putamen	8.30 $\pm$ 0.92 8.39(5.77-9.33)	8.58 $\pm$ 0.75 8.46(7.53-10.24)	0.348 <sup>a</sup>
PT%	0.54 $\pm$ 0.05 0.56(0.39-0.63)	0.57 $\pm$ 0.05 0.57(0.43-0.70)	0.217 <sup>a</sup>
Thalamus	11.15 $\pm$ 1.70 11.36(8.86-14.06)	10.85 $\pm$ 1.08 10.69(9.37-13.34)	0.569 <sup>a</sup>
TH %	0.73 $\pm$ 0.09 0.75(0.58-0.90)	0.73 $\pm$ 0.08 0.72(0.56-0.96)	0.860 <sup>a</sup>

**Tablo 4.9 (Devamı) :** Vardiya Çalışma süresine göre incelenen değişkenlere ait karşılaştırmalar.

Hippocampus	9.14 $\pm$ 1.12 9.14(7.54-10.71)	9.76 $\pm$ 1.12 9.64(7.62-12.44)	0.136 <sup>a</sup>
HPP %	0.60 $\pm$ 0.09 0.59(0.51-0.80)	0.65 $\pm$ 0.05 0.67(0.51-0.72)	0.096 <sup>a</sup>
Amygdala	1.63 $\pm$ 0.14 1.66(1.42-1.99)	1.80 $\pm$ 0.26 1.81(1.50-2.48)	<b>0.041<sup>a</sup></b>
AMY %	0.10 $\pm$ 0.008 0.11(0.09-0.12)	0.11 $\pm$ 0.01 0.12(0.10-0.15)	<b>0.010<sup>a</sup></b>
Accumbens	0.66 $\pm$ 0.13 0.64(0.50-0.93)	0.79 $\pm$ 0.15 0.80(0.52-1.07)	<b>0.019<sup>a</sup></b>
ACC %	0.04 $\pm$ 0.009 0.04(0.03-0.06)	0.05 $\pm$ 0.01 0.05(0.03-0.07)	0.055 <sup>a</sup>

AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma, a: Independent t test, b: Mann Whitney U test

*Vardiya sayısına (1, 2 ve 3 vardiyalı çalışanlarda) göre yapılan karşılaştırma sonuçlarında Putamen değerleri bakımından vardiya sayısı grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.019). Putamen değeri vardiya 1 gurubunda vardiya 2 ve vardiya 3 gurubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Putamen değerleri bakımından vardiya 2 ve vardiya 3 arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p>0.05). PT% değerleri bakımından vardiya sayısı grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.001). PT% değeri vardiya 1 gurubunda vardiya 2 ve vardiya 3 gurubuna göre daha yüksek bulunmuştur. PT% değerleri bakımından vardiya 2 ve vardiya 3 arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p>0.05). TH % değerleri bakımından vardiya sayısı grupları arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.027). TH % değeri vardiya 1 gurubunda vardiya 2 ve vardiya 3 gurubuna göre daha yüksek bulunmuştur. TH % değerleri bakımından vardiya 2 ve vardiya 3 arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p>0.05)( Tablo 4.10).*

**Tablo 4.10:** Vardiya sayısına göre karşılaştırmalar

	Vardiya Sayısı			p
	1	2	3	
	AO $\pm$ SS Medyan (Min-Maks.)	AO $\pm$ SS Medyan (Min-Maks.)	AO $\pm$ SS Medyan (Min-Maks.)	
White Matter WM	510.64 $\pm$ 61.92 543.91(439.20-548.82)	478.86 $\pm$ 23.97 483.89(442.73-507.31)	494.07 $\pm$ 56.07 503.39(393.26-591.68)	0.534 <sup>a</sup>
WM %	35.13 $\pm$ 4.35 36.05(30.40-38.96)	31.34 $\pm$ 2.09 31.26(28.63-34.25)	31.13 $\pm$ 8.40 33.25(0.0-37.02)	0.622 <sup>a</sup>
Grey Matter GM	763.08 $\pm$ 83.42 730.58(700.8-857.86)	848.92 $\pm$ 111.55 848.65(690.42-1077.52)	788.17 $\pm$ 66.27 769.77(699.58-915.93)	0.143 <sup>a</sup>
GM %	52.52 $\pm$ 6.03 50.2(48.0-59.38)	55.28 $\pm$ 4.70 56.44(46.74-61.46)	52.96 $\pm$ 3.99 52.28(46.54-59.33)	0.365 <sup>a</sup>
Cereblum	1108.72 $\pm$ 32.07 1116.91(1073.35- 1135.92)	1154.73 $\pm$ 100.57 1161.01(1028.45- 1391.80)	1113.63 $\pm$ 74.33 1097.96(1003.42- 1256.99)	0.511 <sup>b</sup>
CB	76.29 $\pm$ 2.66 76.89(73.38-78.62)	75.32 $\pm$ 2.83 76.38(69.63-79.39)	74.76 $\pm$ 2.71 74.41(70.23-81.45)	0.644 <sup>a</sup>
Brain Stem	25.08 $\pm$ 0.13 25.08(24.95-25.22)	24.90 $\pm$ 2.04 24.96(22.09-28.07)	23.99 $\pm$ 2.82 23.83(18.94-27.91)	0.572 <sup>a</sup>
BS %	1.73 $\pm$ 0.80 1.73(1.65-1.81)	1.62 $\pm$ 0.11 1.60(1.51-1.88)	1.60 $\pm$ 0.14 1.61(1.36-1.84)	0.350 <sup>a</sup>

**Tablo 4.10 (Devam) : Vardiyasına göre karşılaştırmalar.**

Caudate	7.91 $\pm$ 0.23 7.81(7.75-8.18)	7.44 $\pm$ 0.89 7.35(6.19-9.25)	7.69 $\pm$ 0.85 7.60(6.32-9.69)	0.608 <sup>a</sup>
CAU %	0.54 $\pm$ 0.01 0.54(0.54-0.56)	0.48 $\pm$ 0.04 0.49(0.42-0.59)	0.51 $\pm$ 0.06 0.50(0.44-0.65)	0.148 <sup>a</sup>
Putamen	9.47 $\pm$ 0.91a 9.73(8.46-10.24)	8.04 $\pm$ 0.96b 8.28(5.77-9.38)	8.54 $\pm$ 0.54b 8.33(7.64-9.59)	<b>0.019<sup>a</sup></b>
PT%	0.65 $\pm$ 0.05a 0.67(0.59-0.70)	0.52 $\pm$ 0.06b 0.55(0.39-0.60)	0.57 $\pm$ 0.03b 0.58(0.51-0.63)	<b>0.001<sup>a</sup></b>
Thalamus	12.37 $\pm$ 0.97 12.37(11.40-13.34)	10.69 $\pm$ 0.93 10.69(8.86-11.81)	10.93 $\pm$ 1.58 10.41(8.86-14.06)	0.175 <sup>a</sup>
TH %	0.85 $\pm$ 0.09a 0.81(0.79-0.96)	0.70 $\pm$ 0.07b 0.70(0.56-0.80)	0.73 $\pm$ 0.08b 0.72(0.58-0.90)	<b>0.027<sup>a</sup></b>
Hippocampus	8.87 $\pm$ 1.14 8.51(7.95-10.16)	9.83 $\pm$ 1.52 10.16(7.54-12.44)	9.36 $\pm$ 0.83 9.48(7.62-10.66)	0.368 <sup>a</sup>
HPP %	0.61 $\pm$ 0.07 0.57(0.56-0.70)	0.64 $\pm$ 0.08 0.66(0.51-0.73)	0.63 $\pm$ 0.07 0.63(0.51-0.80)	0.822 <sup>a</sup>
Amygdala	1.70 $\pm$ 0.12 1.68(1.59-1.83)	1.79 $\pm$ 0.30 1.69(1.49-2.48)	1.68 $\pm$ 0.19 1.67(1.42-2.17)	0.502 <sup>a</sup>
AMY %	0.11 $\pm$ 0.01 0.11(0.11-0.13)	0.11 $\pm$ 0.1 0.12(0.10-0.14)	0.11 $\pm$ 0.01 0.11(0.09-0.15)	0.694 <sup>a</sup>
Accumbens	0.86 $\pm$ 0.11 0.80(0.79-1.0)	0.69 $\pm$ 0.16 0.70(0.51-1.00)	0.74 $\pm$ 0.15 0.76(0.5-1.07)	0.255 <sup>a</sup>
ACC %	0.06 $\pm$ 0.10 0.06(0.05-0.07)	0.04 $\pm$ 0.01 0.05(0.03-0.06)	0.05 $\pm$ 0.01 0.05(0.03-0.07)	0.053 <sup>a</sup>

AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma. a: ANOVA, b: Kruskal Wallis. ANOVA sonucunda aralarında anlamlı farklılık tespit edilen ortalamaların karşılaştırılması DUNCAN çoklu karşılaştırma testi ile, Kruskal Wallis sonucunda anlamlı farklılık bulunan ortalamaların karşılaştırılması Mann Whitney U testleri gerçekleştirildi. Aynı satırda aynı harfle gösterilen ortalamalar arasında anlamlı farklılık yoktur (p>0.05).

*Çalışma sistemine göre (Gündüz-gece sıralı, Vardiya sıralı, Gece gündüz birleşik) yapılan karşılaştırma sonuçlarında (Tablo 4.11) Grey Matter GM değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.015). Gündüz-gece sıralı vardiya yapanların Grey Matter GM değerleri diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Vardiya sıralı ve Gece gündüz birleşik çalışanların Grey Matter GM değerleri arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p>0.05). Hippocampus değerleri bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır (p=0.043). Gündüz-gece sıralı vardiya yapanların Hippocampus değerleri diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Vardiya sıralı ve Gece gündüz birleşik çalışanların Hippocampus değerleri arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir (p>0.05).*

**Tablo 4.11: Çalışma sistemine göre karşılaştırmalar.**

	Çalışma sistemi			P
	Gündüz-gece sıralı	Vardiya sıralı	Gece gündüz birleşik	
	AO $\pm$ SS Medyan (Min-Maks.)	AO $\pm$ SS Medyan (Min-Maks.)	AO $\pm$ SS Medyan (Min-Maks.)	
White Matter WM	478.57 $\pm$ 22.46 480.24(445.00-505.00)	494.07 $\pm$ 56.07 503.39(393.26-591.68)	495.15 $\pm$ 47.58 498.12(439.20-548.82)	0.730 <sup>a</sup>
WM %	30.83 $\pm$ 2.03 30.90(28.63-33.93)	31.13 $\pm$ 8.40 33.25(0.00-37.02)	33.91 $\pm$ 3.28 33.76(30.40-38.96)	0.631 <sup>a</sup>

**Tablo 4.11 (Devam) : Çalışma sistemine göre karşılaştırmalar.**

Grey Matter GM	881.22±110.98a 879.42(690.42- 1077.52)	788.17±66.27b 769.77(699.58-915.93)	762.93±65.63b 733.66(700.80-857.86)	<b>0.015<sup>a</sup></b>
GM %	54.49±4.33 57.06(46.74-61.46)	52.96±3.99 52.28(46.54-59.33)	52.29±4.88 50.17(48.00-59.38)	0.118 <sup>a</sup>
Cereblum	1183.28±104.39 1165.99(1028.45- 1391.80)	113.63±74.33 1097.96(103.42- 1256.99)	1093.65±29.56 1088.43(1063.06- 1135.92)	0.072 <sup>a</sup>
CB	75.98±2.85 76.73(69.63-79.39)	74.76±2.71 74.41(70.23-81.45)	74.94±2.68 74.79(71.78-78.62)	0.583 <sup>a</sup>
Brain Stem	25.02±2.01 25.33(22.09-28.07)	23.99±2.82 23.83(18.94-27.91)	24.82±1.62 25.01(22.20-27.23)	0.569 <sup>a</sup>
BS %	1.60±0.08 1.59(1.51-1.74)	1.60±0.14 1.61(1.36-1.84)	1.70±0.13 1.69(1.51-1.88)	0.291 <sup>a</sup>
Caudate	7.68±0.90 7.54(6.21-9.25)	7.69±0.85 7.60(6.32-9.69)	7.35±0.71 7.48(6.19-8.18)	0.671 <sup>a</sup>
CAU %	0.49±0.50 0.49(0.43-0.59)	0.51±0.06 0.50(0.44-0.65)	0.50±0.05 0.51(0.42-0.56)	0.592 <sup>a</sup>
Putamen	8.34±0.67 8.54(7.37-9.38)	8.54±0.54 8.33(7.64-9.59)	8.35±1.58 8.37(5.77-10.24)	0.823 <sup>a</sup>
PT%	0.53±0.05 0.55(0.43-0.60)	0.57±0.03 0.58(0.51-0.63)	0.57±0.11 0.58(0.39-0.70)	0.359 <sup>a</sup>
Thalamus	10.68±0.69 10.65(9.73-11.81)	10.93±1.58 10.41(8.86-14.06)	11.55±1.49 11.67(8.86-13.34)	0.507 <sup>a</sup>
TH %	0.69±0.06 0.68(0.56-0.76)	0.73±0.08 0.72(0.58-0.90)	0.79±0.11 0.79(0.61-0.96)	0.108 <sup>a</sup>
Hippocampus	10.26±1.32a 10.24(7.79-12.44)	9.36±0.83b 9.48(7.62-10.66)	8.78±1.28b 8.23(7.54-10.62)	<b>0.043<sup>a</sup></b>
HPP %	0.66±0.06 0.66(0.53-0.72)	0.63±0.07 0.63(0.51-0.80)	0.60±0.09 0.56(0.51-0.73)	0.383 <sup>a</sup>
Amygdala	1.83±0.35 1.77(1.49-2.48)	1.68±0.19 1.67(1.42-2.17)	1.69±0.07 1.68(1.59-1.83)	0.337 <sup>a</sup>
AMY %	0.11±0.01 0.11(0.10-0.14)	0.11±0.01 0.11(0.09-0.15)	0.11±0.08 0.11(0.11-0.13)	0.693 <sup>a</sup>
Accumbens	0.72±0.17 0.76(0.51-1.00)	0.74±0.15 0.76(0.50-1.07)	0.74±0.16 0.74(0.52-1.00)	0.956 <sup>a</sup>
ACC %	0.04±0.01 0.05(0.03-0.06)	0.05±0.01 0.05(0.03-0.07)	0.51±0.01 0.05(0.04-0.07)	0.287 <sup>a</sup>

AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma. a: ANOVA, b: Kruskal Wallis. ANOVA sonucunda aralarında anlamlı farklılık tespit edilen ortalamaların karşılaştırılması DUNCAN çoklu karşılaştırma testi ile, Kruskal Wallis sonucunda anlamlı farklılık bulunan ortalamaların karşılaştırılması Mann Whitney U testleri gerçekleştirildi. Aynı satırda aynı harfle gösterilen ortalamalar arasında anlamlı farklılık yoktur (p>0.05).

Aylık Toplam Çalışma saatine göre (160-180, 181-209, 210 ve üzeri saat çalışanlar) yapılan karşılaştırma sonuçlarında ilgili beyin bölgelerinin hacimlerinde gruplar arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır (p>0.05).

Aylık 16:00 dan itibaren gün sayısına göre yapılan karşılaştırma sonuçlarında ilgili beyin bölgelerinin hacimlerinde gruplar arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır (p>0.05).

Medeni duruma göre grup karşılaştırmaları yapılan karşılaştırma sonuçlarında ilgili beyin bölgelerinin hacimlerinde gruplar arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

Çocuk sahibi olma durumuna göre yapılan karşılaştırma sonuçlarında ilgili beyin bölgelerinin hacimlerinde gruplar arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

Sigara içme durumuna göre yapılan grup karşılaştırma sonuçlarında ilgili beyin bölgelerinin hacimlerinde gruplar arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

*Yaş gruplarına göre yapılan karşılaştırma sonuçlarında (Tablo 4.12), Accumbens değerleri bakımından yaş grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.005$ ). 35-39 yaş gurubunda olan katılımcıların Accumbens değerleri diğer yaş gruplarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Accumbens değerleri bakımından 22-34 yıl ile 40 ve üzeri yaşta olan katılımcılar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ). ACC% değerleri bakımından yaş grupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.013$ ). 35-39 yaş gurubunda olan katılımcıların ACC% değerleri diğer yaş gruplarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ACC% değerleri bakımından 22-34 yıl ile 40 ve üzeri yaşta olan katılımcılar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0.05$ ).*

**Tablo 4.12:**Yaş guruplarına göre karşılaştırmalar.

	Yaş			p
	22-34	35-39	40 ve üzeri	
	AO $\pm$ SS Medyan (Min-Maks.)	AO $\pm$ SS Medyan (Min-Maks.)	AO $\pm$ SS Medyan (Min-Maks.)	
White Matter WM	500.40 $\pm$ 58.51 507.31(393.26-591.68)	481.30 $\pm$ 37.29 483.89(423.35-543.91)	493.11 $\pm$ 50.65 503.39(430.95-561.14)	0.647 <sup>a</sup>
WM %	32.16 $\pm$ 3.10 33.06(26.87-37.02)	30.16 $\pm$ 9.44 32.04(0.00-38.96)	33.09 $\pm$ 2.65 33.25(28.8-36.18)	0.568 <sup>a</sup>
Grey Matter GM	821.47 $\pm$ 82.09 839.89(718.37-915.93)	797.46 $\pm$ 77.62 775.90(690.42-950.123)	807.34 $\pm$ 117.52 769.52(699.58-1077.52)	0.835 <sup>a</sup>
GM %	2.83 $\pm$ 4.31 50.65(48.50-58.19)	54.16 $\pm$ 4.16 54.68(4674-59.38)	54.06 $\pm$ 5.27 55.91(46.54-61.46)	0.774 <sup>a</sup>
Cereblum	1147.08 $\pm$ 76.37 1148.90(1063.06- 1256.99)	1109.27 $\pm$ 62.55 1097.96(1028.45- 1236.50)	1135.08 $\pm$ 113.02 115.55(1003.42-1391.80)	0.560 <sup>a</sup>
CB	73.77 $\pm$ 2.08 73.84(70.23-77.00)	75.38 $\pm$ 2.68 76.46(69.63-78.62)	76.06 $\pm$ 3.01 76.20(72.19-81.45)	0.179 <sup>a</sup>
Brain Stem	24.84 $\pm$ 1.95 25.68(21.86-27.72)	24.21 $\pm$ 2.32 24.95(19.77-27.91)	24.31 $\pm$ 3.14 25.08(18.94-28.07)	0.835 <sup>a</sup>

**Tablo 4.12 (Devam) : Yaş guruplarına göre karşılaştırmalar.**

BS %	1.59 $\pm$ 0.07 1.61(1.49-1.69)	1.64 $\pm$ 0.13 1.67(1.41-1.84)	1.63 $\pm$ 0.17 1.65(1.36-1.88)	0.701 <sup>a</sup>
Caudate	7.85 $\pm$ 1.13 7.46(6.19-9.69)	7.49 $\pm$ 0.69 7.60(6.32-8.58)	7.58 $\pm$ 0.68 7.79(6.21-8.32)	0.607 <sup>a</sup>
CAU %	0.50 $\pm$ 0.06 0.48(0.42-0.65)	0.51 $\pm$ 0.04 0.50(0.44-0.57)	0.51 $\pm$ 0.06 0.52(0.43-0.64)	0.973 <sup>a</sup>
Putamen	8.35 $\pm$ 1.15 8.75(5.77-9.38)	8.58 $\pm$ 0.64 8.46(7.37-9.73)	8.37 $\pm$ 0.76 8.25(7.53-10.24)	0.783 <sup>a</sup>
PT%	0.53 $\pm$ 0.06 0.56(0.39-0.60)	0.58 $\pm$ 0.04 0.57(0.50-0.70)	0.56 $\pm$ 0.06 0.57(0.43-0.67)	0.194 <sup>a</sup>
Thalamus	11.50 $\pm$ 1.68 11.80(8.86-14.06)	11.15 $\pm$ 1.09 11.04(9.83-13.34)	10.23 $\pm$ 1.23 9.85(8.86-12.37)	0.127 <sup>a</sup>
TH %	0.74 $\pm$ 0.10 0.76(0.58-0.90)	0.76 $\pm$ 0.08 0.73(0.67-0.96)	0.68 $\pm$ 0.07 0.69(0.56-0.81)	0.162 <sup>a</sup>
Hippocampus	9.13 $\pm$ 1.27 9.43(7.54-11.12)	9.39 $\pm$ 1.06 9.48(7.62-10.71)	9.92 $\pm$ 1.14 9.64(8.51-12.44)	0.358 <sup>a</sup>
HPP %	0.59 $\pm$ 0.07 0.56(0.51-0.72)	0.63 $\pm$ 0.06 0.67(0.51-0.71)	0.66 $\pm$ 0.07 0.67(0.56-0.80)	0.090 <sup>a</sup>
Amygdala	1.75 $\pm$ 0.17 1.70(1.45-1.99)	1.71 $\pm$ 0.23 1.66(1.42-2.17)	1.71 $\pm$ 0.30 1.65(1.45-2.48)	0.935 <sup>a</sup>
AMY %	0.11 $\pm$ 0.01 0.11(0.10-0.13)	0.11 $\pm$ 0.01 0.11(0.10-0.15)	0.11 $\pm$ 0.01 0.11(0.09-0.14)	0.770 <sup>a</sup>
Accumbens	0.70 $\pm$ 0.16a 0.65(0.52-1.00)	0.83 $\pm$ 0.13b 0.83(0.51-1.07)	0.63 $\pm$ 0.09a 0.60(0.50-0.79)	<b>0.005<sup>a</sup></b>
ACC %	0.04 $\pm$ 0.01a 0.04(0.03-0.06)	0.05 $\pm$ 0.01b 0.06(0.03-0.07)	0.04 $\pm$ 0.008a 0.05(0.03-0.05)	<b>0.013<sup>a</sup></b>

AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma. a: ANOVA, b: Kruskal Wallis. ANOVA sonucunda aralarında anlamlı farklılık tespit edilen ortalamaların karşılaştırılması DUNCAN çoklu karşılaştırma testi ile, Kruskal Wallis sonucunda anlamlı farklılık bulunan ortalamaların karşılaştırılması Mann Whitney U testleri gerçekleştirildi. Aynı satırda aynı harfle gösterilen ortalamalar arasında anlamlı farklılık yoktur ( $p>0.05$ ).

Yaş ile *SFG.PFC\_L* ( $r= -0,715$ ;  $0,013$ ), *MFG.DPFC\_L* ( $r= -0,675$ ;  $0,023$ ) ve *CerebralCortex\_L* ( $r= -0,648$ ;  $0,031$ ) arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır.

TMT-A puanına, TMT-B puanına ve (TMT-B) – (TMT-A) puanına göre yapılan gurup karşılaştırma sonuçlarına göre,

Çalışanların TMT-A puanlarına göre ( $TMT-A \leq 34.83$ ,  $34.83 < TMT-A < 38.82$ ,  $TMT-A \geq 38.82$ ) yapılan karşılaştırma sonuçlarına göre PT% değerleri bakımından TMT-A gurupları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0.034$ ).  $38.83 < TMT-A < 38.82$  gurubunun PT% değerleri ( $0.64 \pm 0.07$ ) diğer TMT-A guruplarından ( $TMT-A \leq 34.83$ ,  $TMT-A \geq 38.82$ ; sırasıyla  $0.55 \pm 0.05$ ,  $0.57 \pm 0.06$ ) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 4.13).



**Tablo 4.13:** TMT-A puanına göre yapılan grup karşılaştırma sonuçları

	≤ 34.83	34.83<TMT-A<38.82	≥ 38.82	p <sup>a</sup>
	AO±SS Medyan (Min-Maks.)	AO±SS Medyan (Min-Maks.)	AO±SS Medyan (Min-Maks.)	
White Matter WM	491.59±48.05 488.93(393.26-591.68)	496.1±67.61 496.1(448.29-543.91)	485.38±47.20 500.47(423.35-543.77)	0.890
WM %	32.35±2.62 33.06(26.87-37.02)	35.5±4.89 35.5(32.04-38.96)	28.62±11.82 32.24(0.0-36.18)	0.525
Grey Matter GM	817.43±77.20 833.28(690.42-950.13)	724.40±33.38 724.40(700.8-748.01)	801.44±121.47 766.4(699.58-1077.52)	0.222
GM %	53.82±4.38 55.78(46.74-59.33)	51.83±2.30 51.83(50.20-53.46)	54.01±5.23 54.11(46.54-61.46)	0.853
Cereblum	1138.36±66.84 1148.9(1028.45- 1256.99)	1057.29±22.71 1057.29(1041.23- 1073.35)	1117.47±120.17 1088.44(1003.42- 1391.8)	0.147
CB	74.96±2.72 74.89(69.63-81.45)	75.65±1.75 75.65(74.41-76.89)	75.37±3.08 75.49(70.67-79.39)	0.839
Brain Stem	24.39±2.30 24.96(18.94-27.72)	22.49±3.85 22.49(19.77-25.22)	24.96±2.54 25.04(21.47-28.07)	0.582
BS %	1.60±0.11 1.57.65±0.90	1.61±0.28 1.61(1.41-1.81)	1.68±0.12 1.71(1.43-1.84)	0.225
Caudate	7.65±0.90 7.46(6.19-9.69)	7.70±0.14 7.70(7.60-7.81)	7.53±0.74 7.63(6.32-8.58)	0.926
CAU %	0.50±0.5 0.49(0.42-0.65)	0.55±0.01 0.55(0.54-0.56)	0.51±0.06 0.49(0.44-0.64)	0.348
Putamen	8.39±0.88 8.45(5.77-10.24)	9.01±1.01 9.01(8.29-9.73)	8.49±0.69 8.38(7.53-9.59)	0.673
PT%	0.55±0.05a 0.56(0.39-0.67)	0.64±0.07b 0.64(0.59-0.70)	0.57±0.06a 0.59(0.43-0.63)	<b>0.034</b>
Thalamus	10.96±1.38 10.74(8.86-14.06)	11.72±2.29 11.72(10.10-13.34)	10.86±1.32 10.72(8.94-13.08)	0.820
TH %	0.72±0.07 0.72(0.58-0.90)	0.84±0.16 0.84(0.72-0.96)	0.73±0.09 0.73(0.56-0.87)	0.479
Hippocampus	9.47±1.08 9.64(7.54-11.12)	8.71±1.08 8.71(7.95-9.48)	9.68±1.40 9.51(7.62-12.44)	0.651
HPP %	0.62±0.07 0.64(0.51-0.73)	0.62±0.07 0.62(0.57-0.68)	0.65±0.08 0.66(0.51-0.80)	0.731
Amygdala	1.72±0.20 1.68(1.45-2.17)	1.55±0.05 1.55(1.51-1.59)	1.76±0.31 1.66(1.42-2.48)	0.391
AMY %	0.11±0.01 0.11(0.09-0.15)	0.11±0.0 0.11(0.11-0.11)	0.11±0.01 0.12(0.10-0.14)	0.405
Accumbens	0.72±0.15 0.71(0.51-1.07)	0.86±0.08 0.86(0.80-0.92)	0.74±0.16 0.79(0.5-1.0)	0.472
ACC %	0.04±0.00 0.05(0.3-0.07)	0.06±0.00 0.06(0.06-0.07)	0.05±0.01 0.05(0.03-0.07)	0.117

AO: Aritmetik Ortalama, SS: Standart Sapma. a: Kruskal Wallis sonucunda anlamlı farklılık bulunan ortalamaların karşılaştırılması Mann Whitney U testleri gerçekleştirildi. Aynı satırda aynı harfle gösterilen ortalamalar arasında anlamlı farklılık yoktur (p>0.05).

TMT-A testinden alınan puana ve beyin bölgelerindeki hacim ölçüm değerleri arasındaki korelasyon analiz sonuçlarına göre; *TMT-A puanı ile Frontal\_L* ( $r = -0,864; 0,001$ ), *SFG.PFC\_L* ( $r = -0,691; 0,019$ ), *MFG.DPFC\_L* ( $r = -0,68; 0,021$ ), *CerebralCortex\_L* ( $r = -$

0,656; 0,028) ve *CerebralCortex\_R* ( $r = -0,609; 0,047$ ) arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır.

*Diğer korelasyon analiz sonuçları;*

- BDNF düzeyleri ve beyin bölgelerindeki hacim ölçüm değerleri arasındaki korelasyon analiz sonuçlarına göre; BDNF düzeyleri ile *MTG\_R* ( $r = -0,7; 0,016$ ) ve *MFG.DPFC\_R* ( $r = -0,63; 0,038$ ) arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır.
- NT3 düzeyleri ve beyin bölgelerindeki hacim ölçüm değerleri arasındaki korelasyon analiz sonuçlarına göre; NT3 ile *MFG.DPFC\_R* arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ( $r = -0,639; 0,034$ ).
- PUKİ sonuçları ve beyin bölgelerindeki hacim ölçüm değerleri arasındaki korelasyon analiz sonuçlarına göre; PUKİ ile *SFG.PFC\_L* arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ( $r = 0,621; 0,041$ ).
- TMT B testinden alınan puana ve beyin bölgelerindeki hacim ölçüm değerleri arasındaki korelasyon analiz sonuçlarına göre; TMT B puanı ile *Mamillary\_L* ( $r = -0,664; 0,026$ ) ve *Mamillary\_R* ( $r = -0,633; 0,036$ ) arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır.

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Vardiya sistemi günümüzde sağlık, güvenlik, imalat, ulaşım gibi birçok sektörde kendine özgü sistemlerle devam etmektedir. Bu araştırmada farklı meslek gruplarından ve farklı vardiya sistemlerinden kişilere yer verilmiştir. Odaklanılan konu hangi iş kolu olduğundan ziyade yalnızca yaklaşık 16.00 itibaren başlayan gece çalışmayı kapsayan vardiyanın ( $\geq 4$ gün/1 ayda minimum) kognitif fonksiyonlara etkisidir. Bu çalışmanın amacı vardiyalı çalışan erkeklerde BDNF, GDNF ve Nörotrofin 3 düzeylerinin ve beyin hacimlerinin incelenmesidir. Ayrıca nöbetli çalışanlarda uyku kalitesini değerlendirmek için PUKİ, bilişsel performansı değerlendirmek için MOCA ve TMT, anksiyete düzeyini belirlemek için BECK anksiyete ölçeği kullanılmıştır. Kişilerden alınan sosyodemografik bilgiler doğrultusunda her bir parametrenin nasıl değiştiği de incelenmiştir. Araştırmamız, kadınların mestürasyon döngüsü zamanlarındaki hormonal değişimlerin nörotransmitterle etkileşimleri (86-88) nedeniyle ve daha sağlıklı ölçüm yapabilmek amacıyla değişken sayısını teke indirmek için yalnızca erkeklerde gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamız sonuçlarına göre vardiyalı çalışmak uyku kalitesini olumsuz olarak etkilemektedir. Elde edilen PUKİ sonuçları vardiyalı çalışanların %77'sinin kötü uyku kalitesine sahip olduğunu göstermektedir. Ancak 6 yıl ve daha fazla süredir vardiyalı çalışanlar ile 5 yıl ve daha az çalışanların PUKİ sonuçlarını birbirine benzer çıkmıştır. 1, 2 ve 3 vardiyalı çalışmak, çalışma sistemi ya da aylık toplam çalışma saati de PUKİ sonuçlarında bir farklılığa neden olmamıştır. Literatürdeki çeşitli çalışmalarda ise çalışma süresi ile PUKİ arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmış; bir ayda tutulan gece nöbeti sayısı arttıkça uyku kalitesinin azaldığı (74), haftalık 40 saatten fazla vardiyalı çalışanların, daha kötü uyku kalitesine sahip olduğu rapor edilmiştir (75). Aynı zamanda vardiya programlarını düzensiz olarak değerlendiren vardiyalı çalışanların, Avusturyalı bir demiryolu şirketinde çalışan 185 vardiya çalışanı PUKİ ile yaptığı çalışmada gündüz uykululuğu ve uyku süresi alt ölçeklerine göre uyku kalitesini önemli ölçüde düşürdüğünü bildirmiştir (115). Ayrıca bu çalışmada PUKİ puanlarına göre İlkokul – Ortaokul mezunu vardiyalı çalışanlar ile karşılaştırıldığında Lise – Önlisans ve Lisans mezunu vardiyalı çalışanların uyku kalitesinin daha kötü olduğu belirlenmiştir. Ancak literatürde vardiyalı çalışanların öğrenim düzeylerine göre uyku kalitesini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır.

Temel inceleme noktalarımızdan biri olan *vardiyalı çalışma süresine göre* oranlara baktığımızda 1-5 yıl vardiyalı çalışanların oranı 51.0 %, 6-36 yıl vardiyalı çalışanların oranı 49.0%'dur. Elde ettiğimiz sonuçlara göre vardiya çalışma süresi gruplarına göre incelenen *BDNF ve NT3 değerleri bakımından* gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır. 1-5 yıl süre ile vardiyalı çalışanların BDNF ve NT3 değerleri 6-36 yıl vardiyalı çalışanlara göre daha yüksek bulunmuştur. 1-5 yıl süre ile vardiyalı çalışanların GDNF değerleri ile 6-36 yıl vardiyalı çalışanlardan daha yüksektir fakat gruplar arasındaki bu farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir. Bildiğimiz kadarıyla literatürde kısa vadeli vardiyalı çalışma ile uzun vadeli vardiyalı çalışma süresinin dolayısıyla sirkadiyen ritm uyku bozukluğunun BDNF ile ilişkisinin incelendiği ilk çalışmadır ve araştırma sonuçlarımıza göre BDNF'nin vardiyalı çalışma maruziyeti arttıkça negatif yönde etkilenmesi, vardiyalı çalışmanın süresi uzadıkça bilişsel fonksiyonların olumsuz etkilenebileceğini göstermektedir. Literatürde plazma BDNF düzeyleri ile uyku bozukluğu arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalara baktığımızda kronik uyku kısıtlamasının BDNF'de düşüşe yola açtığı kanıtlanmıştır (49). Uykusuzluk şikayeti yaşayanların serum BDNF değerlerinin, uyku sağlığı yerinde olanlara göre düşük bulunduğu (89), kalite ve miktar düzeyi az olan uyku sonucu düşük düzeyde bulunan serum BDNF değeri (90) gibi sonuçlar, BDNF değerinin olumsuz uyku deneyimleri ile düştüğünü gösteriyor. Benzer şekilde eksojen BDNF'nin sıçanlarda ve tavşanlarda uyku süresini arttırdığı bildirilmiştir, bu da uykunun düzenlenmesinde BDNF'nin rolü olduğunu göstermektedir (91). 6 saat tam uyku yoksunluğunun sıçan serebral korteksi ve talamusunda BDNF mRNA'yı arttırdığı bildirilmiştir. Bu BDNF mRNA artışı uyku yoksunluğu ile BDNF proteini azalmasına karşı bir yanıt olabilir (92). Ayrıca artık bilişsel bir gösterge olan BDNF'nin bilişsel performansı olumsuz etkileyen Alzheimer (49, 98), şizofreni (89), depresyon (90, 93, 94, 95) ve bipolar (96, 97), ve demans (98) gibi hastalıkların etkisiyle düştüğünü gösteren pek çok araştırma mevcuttur. Bu ve benzer araştırmaların bazıları söz konusu hastalıkların düzeyinin artmasıyla BDNF oranının daha fazla düştüğünü göstermektedir. Hastalık iyileştikçe BDNF'nin arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (89, 99).

Araştırmamız sonuçlarına göre vardiyalı çalışanlarda *MOCA değerleri bakımından vardiya grupları* arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.010$ ). 1-5 yıl süre ile vardiyalı çalışanların MOCA değerlerinin 6-36 yıl vardiyalı çalışanlara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Literatürdeki çalışmalara baktığımızda bizim çalışmamız sonuçlarının aksine MOCA testi sonucuna göre hem toplam puanda, hem de gecikmeli hatırlama ve

lisan alt kategorilerinde hasta grubunun daha kötü performans sergilediği bulunmuştur (100). Başka bir çalışmada gece uyku bozukluğunun 4 yıl takip sonra bilişsel etkisi incelenmiş, MOCA skorları anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir (101). Bizim çalışmamız sonuçlarının literatür ile uyumlu olmamasının sebebi iki grup arasında öğrenim durumu farklılığından (Grup 1'in lisans oranı %36,0, Grup 2 lisans oranı ise %41,6) kaynaklanıyor olabilir. *MOCA değerleri* bakımından *TMTB grupları* arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ( $p=0.027$ ). Bilişsel fonksiyonları normal TMTB grubu MOCA daki iyi performansla tutarlılık göstererek diğer TMTB gruplarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Literatürde bu konuda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamız sonuçlarına göre katılımcıların *vardiya sayıları* ile *TMTB değerleri* bakımından gruplar arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. 3 vardiyalı çalışan grubun TMTB değerleri vardiya 2 ve Vardiya 1'deki katılımcılardan önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. TMTB değerleri bakımından Vardiya 1 ve Vardiya 2 grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunamadı. Bu sonuçlar çalışmamızda öngörülenin aksine bir sonuç vermiştir. 3 vardiyalı çalışan grubun daha az işte kalma süresi nedeniyle daha iyi TMTB performansı ve daha iyi MOCA değerlerinin olabileceği yönündeydi. Sonuçların bu şekilde olması gruplar arasındaki eğitim düzeyi farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Literatürde vardiya sayısı ve dikkatsizlik ile buna bağlı olarak kaza oranları ile ilgili bir çalışma bulunmaktadır. 2002'den 2007'ye ve 2014'ten 2017'ye kadar bir ABD'de bulunan tüm tıp öğrencileri, ileriye dönük kohort çalışmasında, katılımcılar her ay çalışma saatleri, uzun vardiya süreleri ve motorlu araç kazaları, yaralanmalar ve dikkat bozuklukları dâhil olmak üzere olumsuz sonuçlar bildirilmiştir. Lisansüstü Tıp Eğitimi Akreditasyon Konseyi'nin 16 saatlik çalışma saati sınırının uygulanmasının ardından, ayda ortalama uzatılan süre ( $\geq 24$  saat) vardiya sayısı 3,9'dan 0,2'ye düşürülmüştür. Bunun sonucunda motorlu araç kazası riski %24 azaldı (göreceli risk [RR] 0.76; 0.67-0.85), perkütan yaralanma riski %40'tan fazla azaldı (göreceli risk 0.54; 0.48-0.61) ve dikkatsizlik oranı %18 azaldığı bildirilmiştir (102).

Çalışmamızdan elde edilen verilere göre *çocuk sahibi olmayanların* BDNF, GDNF ve NT-3 düzeyleri çocuk sahibi olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu sonuç da çalışmamızın katılımcılarında eğitim düzeyi düşük olan grubun çocuk sayısının fazla olması ile ilgili olduğunu düşünüyoruz. Öte yandan, araştırmamız sonuçlarına göre BDNF, GDNF ve NT3 değerleri bakımından vardiyalı çalışanların *yaş grupları arasındaki farklılık*

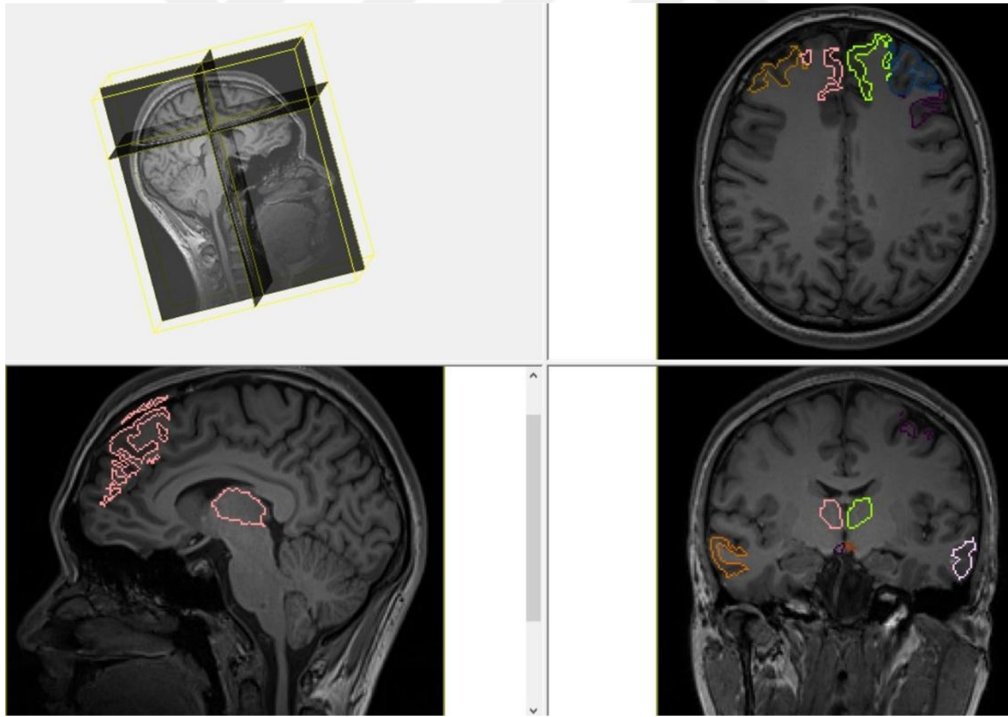
istatistiki olarak anlamlı bulunmuş, 23-34 yaş gurubunda olan katılımcıların BDNF değerleri diğer yaş gruplarından (35-39, 40 ve üzeri) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Literatürde yapılan bir çalışmada 3237 kişide yapılan vardiya süresi ve bilişsel özellikler araştırılmıştır. Bilişsel puanlar yaşla birlikte azaldığı ve eğitim düzeyi ile arttığı, Erkekler için, vardiyalı çalışma süresi arttıkça bellek performansı düşme eğiliminde olduğu belirlenmiştir. En düşük maruz kalma süresi (1-4 yıl) ile karşılaştırıldığında 10 – 20 yıl grubu, her yaşta bilişsel verimlilik üzerinde aynı etkiye sahip olduğunu göstermiştir (103). Bu çalışma 10 yıl sonra hayatta kalan aynı kişilerle ve aynı testlerle yapılmış; vardiyalı çalışmanın bozulmuş bilişle ilişkili olduğu açıklanmıştır. Bu ilişki, 10 yılı aşan maruziyet süreleri için daha güçlüdür (doz etkisi; mevcut kohortta 6.5 yıllık yaşa bağlı düşüşe eşdeğer bilişsel kayıp). Vardiyalı işten ayrıldıktan sonra bilişsel işlevlerin iyileşmesi en az 5 yıl sürmüştür (tersine çevrilebilirlik). Bu örnekte bize vardiyalı çalışmanın bilişsel performans üzerindeki etkisini güçlü bir şekilde göstermektedir.

Uyku yoksunluğu ilk önce bilişsel ve daha sonra fiziksel performansta kayba yol açmakla kalmaz, aynı zamanda büyüme hormonu ve melatonin zamanında salınımının baskılanması, kortizol konsantrasyonunda artış ve insülin duyarlılığının bozulması gibi ciddi metabolik sonuçlara da yol açar (104). Uyku yoksunluğu, gece ve dönüşümlü vardiyalı çalışanlarda gözlenen karakteristik özelliklerden biri olduğundan, bu etkilerle oluşabilecek hipertansiyon ve bağışıklık sistemi baskılanması ile birlikte 'metabolik sendrom' ve tip II diabetes mellitus gelişimi ile birlikte kilo alımı ve obezite gibi metabolik bozukluklar (105, 106) belirli malignitelerin artan insidansı da dahil olmak üzere, uzun süreli vardiyalı çalışmanın uzun vadede ortaya çıkan olumsuz etkilerinin bazılarını açıklayabilir (107). Tüm bunlar uzun süre vardiyalı çalışmayla ortaya çıkan nörotransmitter sonuçlarımızla uyumlu olsa da PUKİ ile uzun süre vardiyalı çalışma arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (BDNF, GDNF, Nötotrofin 3 sırasıyla;  $q=0.758$ ,  $q=0.608$ ,  $Q=0.934$ ). PUKİ'nin uyku kalitesi değerlendirmesi güzel olmakla birlikte toplam uyuma saatinin ne kadarının geceye denk geldiğini yeterince dikkkate almamaktadır. Yeterli ve zamanında uyku, sağlıklı bilişsel yaşlanma için zorunludur, çünkü anıları pekiştirmede, bilişsel performansı sürdürmede ve uyanıklık sırasında biriken potansiyel olarak nörotoksik metabolitleri temizlemede önemli bir rol oynar (108, 109). Uyku problemlerinin bilişi kötü yönde etkilediğini anlatan pek çok araştırma bulunmaktadır (110-113). Düzensiz programlar ve artan gece vardiyaları, uyku bozuklukları ve çalışma saatleri, polislerde daha yüksek tükenmişlik riski ile ilişkilidir (114). Başka bir çalışmada ise sabit gün,

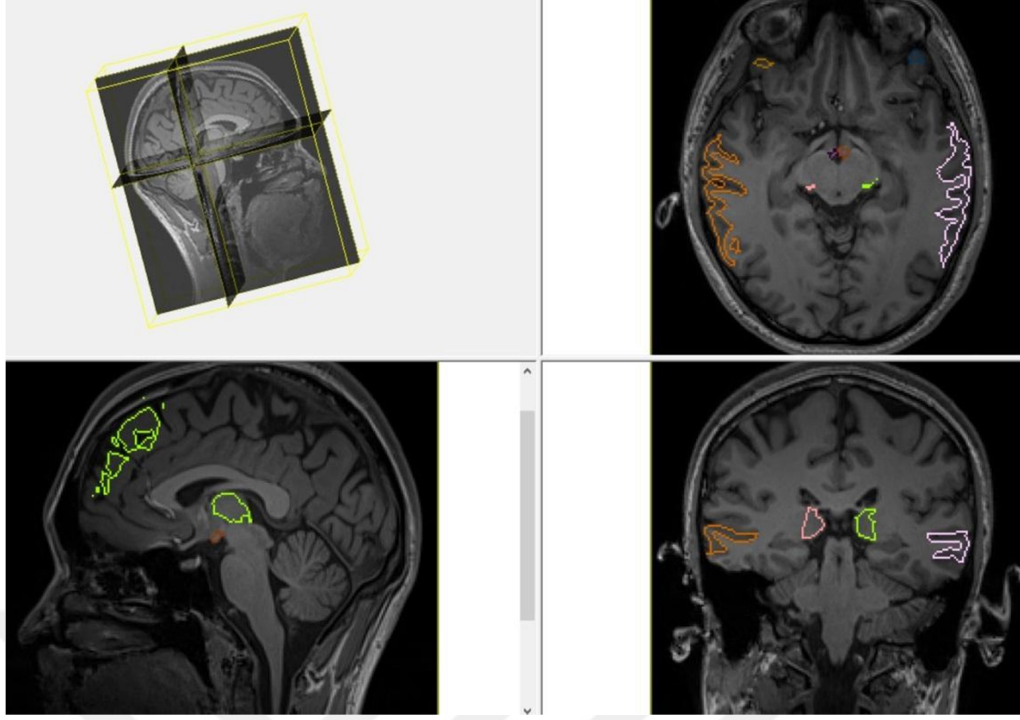
dönüşümlü gündüz, sabit gece ve dönüşümlü gece vardiyaları olarak gruplanmıştır. Tüm vardiya türleri arasında, sabit gece vardiyalı çalışanların en kısa uyku süresine, en yüksek tükenmişlik puanına ve en yüksek uykusuzluk ve minör ruhsal bozukluk prevalansına sahip olduğu bulunmuştur. Sabit bir gece vardiyasının uyku ve zihinsel sağlık sorunları için daha büyük risklerle ilişkili olduğunu ve bu ilişkilere uyku bozukluğunun aracılık edebileceği ileri sürülmüştür (116).

### 5.1.Kranial Hacim Ölçümleri

Sirkadiyen bozulma, serebrovasküler ve nörodejeneratif bozukluklar için önemli bir risk faktörü olabilir (117). Nörogörüntüleme teknikleri son yıllarda pek çok araştırmada bilişsel işlevler açısından anatomik, morfolojik olarak inceleme için kullanılmıştır. Bunlar başta nörolojik hastalıklar olmak üzere, psikiyatrik çalışmalar, gelişimsel gözlemler gibi klinik ya da klinik olmayan pek çok alanda gerçekleşmiştir.



Şekil 5.1. Prefrontal korteks, medial temporal lob, talamus ve mamiller cisim konumları-1.



**Şekil 5.2.** Prefrontal korteks, medial temporal lob, talamus ve mamiller cisim konumları-2.

Her iki şekilde (Şekil 5.1 ve Şekil 5.2)'de koyu lacivert: Mamiller cisim sağ lob, koyu kahverengi: Mamiller cisim sol lob, lila: medial temporal sol lob, açık kahverengi: medial temporal sağ lob, açık yeşil: prefrontal korteks sol lob, sol talamus; pembe: prefrontal korteks sağ lob, sağ talamus; açık kahverengi dorsolateral prefrontal cortex sol lob, açık lacivert: dorsolateral prefrontal cortex sol lobu gösteriyor. Bölgelerin daha net gösterilebilmesi için farklı sagittal, aksiyal ve koronal açılardan da gösterilmiştir.

Frontal lob ve medial temporal lob iki temel bellek bölgesidir (118) (Şekil 5.1, Şekil 5.2). Medial temporal lob yaygın olarak uzun süreli hafıza bölgesi olarak tanımlanır (119), bizim çalışmamızda *BDNF ile* sağ Medial Temporal Lob (MTG\_R) arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. Prefrontal korteks(prefrontal lob(özellikle dorsolateral)) bölge kısa süreli bellek, bilgi güncelliği ile ilgilidir (118) ancak bizim çalışmamızda *BDNF ile* sağ dorsolateral prefrontal cortex (MFG.DPFC\_R) arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Literatürde Hafif Bilişsel Bozukluk (HBB) ve demans hastaları sağlıklı katılımcılara göre daha düşük *BDNF* serum seviyeleri gösterdi; demans hastaları, HBB hastalarına ve sağlıklı katılımcılara göre daha küçük bir hipokampal hacim gösterdiğini, *BDNF*'deki düşüşün, hipokampal azalma ile ifade edilen nöronal hasarın oluşumundan önce başlayabileceğini destekleyen bir çalışma mevcuttur (144).



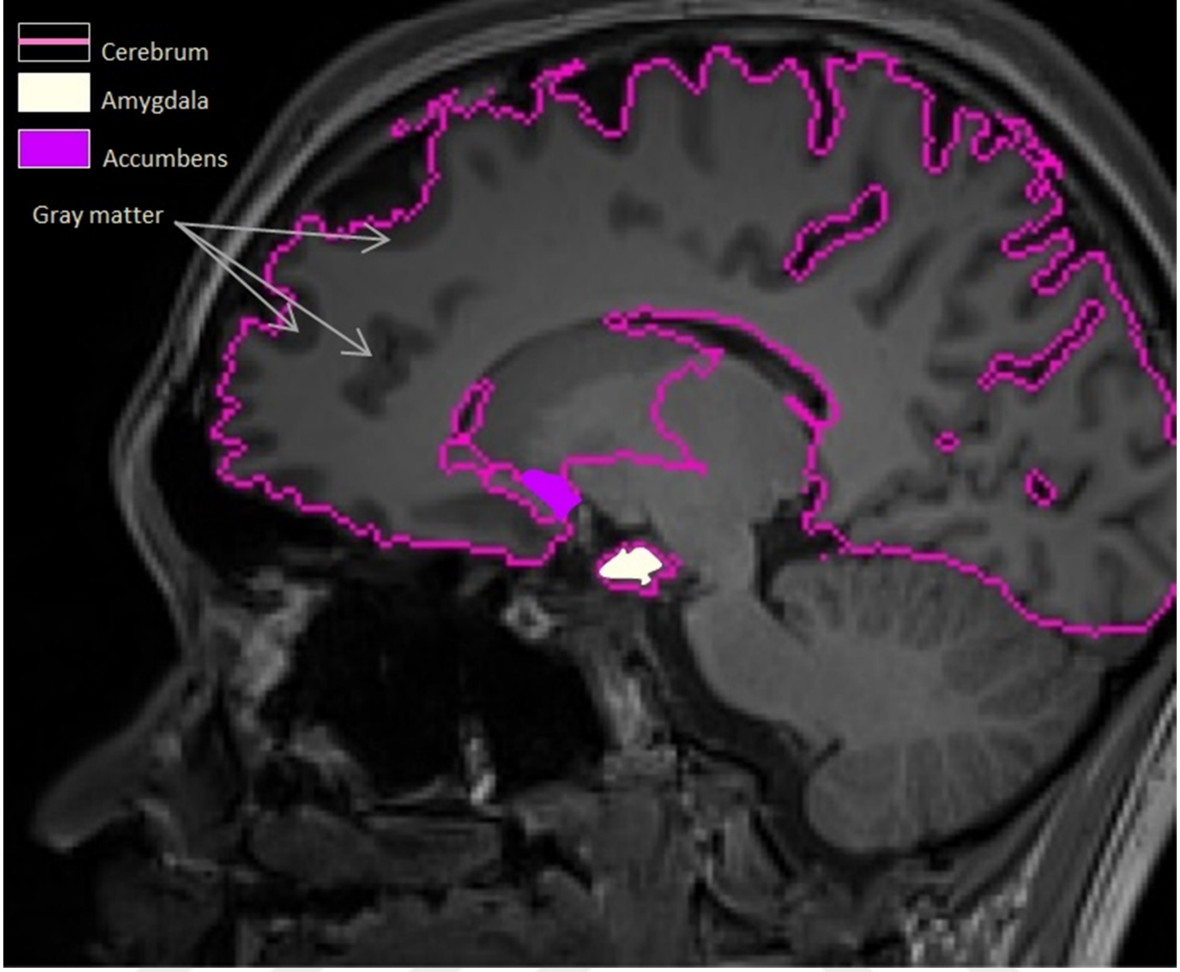
Uzun süreli bellekte, bu iki bölge kadar talamus, mamiller cisimler ve retrosplenial korteksin de rolü olduğunu gösteren çalışmalar vardır (119). Çalışmamızda da *TMT B ile Mamillary\_L* arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. *TMT B ile Mamillary\_R* arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. Araştırma sonuçlarımıza göre vardiyalı çalışanlarda *TMT A ile Sol Frontal* bölge arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. Sol frontal korteksin belleğin kodlama aşamasında, sağ frontal korteksin ise geri çağırma aşamasında rolü olduğuna dair yapılmış bir çalışma(121) ve frontotemporal bölgenin bilgiyi geri çağırmasıyla ilgili başka bir çalışma mevcuttur. (Sağ frontotemporal bölge; olaysal bilgiyi geri çağırılması, sol frontotemporal bölge; anlamsal bilgiyi) (122) .Daha sonra dorsolateral prefrontalkorteks'in araçları kodlamadan önce düzenlemekle görevli olduğu ve uzun süreli bellekten çağrılan anı\_izdüşümlerinin gerçekliğini doğrulama, denetleme ve değerlendirmeyi gerçekleştirdiği ve ventrolateral prefrontal korteksin de sürekliliği sağladığı belirtilmiştir (119). Bizim sonuçlarımıza göre yine vardiyalı çalışanların *TMT A* sonuçları ile *SFG.PFC\_L* arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır, *TMT A* sonuçları ile *MFG.DPFC\_L* arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. Bellek, öncelikle iki taraflı prefrontal ve parietal bölgelerle ilişkilendirilmiştir; sol prefrontal ve zamansal bölgelerle anlamsal bellek; sol prefrontal ve medial temporal bölgelerle epizodik bellek kodlaması; sağ prefrontal, posterior orta hat ve medial temporal bölgeler ile epizodik hafıza alımı ve motor, parietal ve subkortikal bölgelerle öğrenme. Son çalışmalar, karmaşık bellek görevlerinin farklı alt bileşenlerinin sinirsel bağıntılarını ve daha büyük beyin alanlarının farklı alt bölgelerinin bilişsel rollerini ayırıştırarak daha yüksek özgüllük sağlamıştır (123). Biz de daha geniş alanı kapsayan *TMT A ile CerebralCortex\_L* arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ( $r = -0,656$ ;  $0,028$ ), *TMT A ile CerebralCortex\_R* arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki ( $r = -0,609$ ;  $0,047$ ) bulduk.

Araştırma sonuçlarımıza göre vardiyalı çalışanlarda *Yaş ile SFG.PFC\_L* arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki, *MFG.DPFC\_L* arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki, *CerebralCortex\_L* arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. Yaş artışıyla bilişsel işlevlerdeki değişiklikler (bellek güncelleme, yeniden sıralama veya engelleme gibi yönetici işlevler gibi ) daha belirgindir (124). Nörogörüntülemelerde bu aktivasyonlarla ilgili özellikle işleyen bellek, görsel dikkat ve epizodik geri almada yaşlı yetişkinler, genç yetişkinlere göre daha zayıf oksipital

aktivite ve daha güçlü prefrontal(işlevsel telafiye yansıtabilir) ve parietal aktivite gösterdiğini, ayrıca çalışma belleği ve görsel dikkat görevleri sırasında genç yetişkinlere göre daha fazla ikili prefrontal aktivite modeli gösterdiğini ve genç yetişkinlerle karşılaştırıldığında, yaşlı yetişkinler her üç görevde de daha zayıf hipokampal oluşum aktivitesi, ancak epizodik alma görevinde daha güçlü parahipokampal aktivite gösterir (125). Nörogörüntüleme verileri, benzer nesnel zorluk seviyeleri için yaşlı yetişkinlerin genellikle genç yetişkinlerden daha büyük ölçüde beyin aktivasyonu ve/veya daha fazla aktivasyon bölgesi gösterdiğini vurgulamaktadır (125, 126, 127). Bu durum bellek görevi zorlaştıkça aktivasyon artışı daha fazla karşılanamayarak yerini daha kötü performansa bırakır (124, 126, 128). Literatür orta yaştaki zayıf uykunun nörodejenerasyonla ilişkili biyolojik faktörlerin birikimi (örneğin amiloid(129, 130, 131), ardından bilişsel gerileme ile bağlantılı olmasından söz eder (132). Uyku yoksunluğu genç yetişkinlerde yaşlı yetişkinlere göre daha fazla bilişsel bozulmaya neden olur, uyku hafıza konsolidasyonunu genç yetişkinlerde yaşlı yetişkinlere göre daha fazla teşvik eder, şekerleme yapmak ve gece uykusunu iyileştirmek ise genç ve orta yaşlı yetişkinlerde bilişsel işlevlere yarar sağlar, ancak genellikle yaşlı erişkinlerde değil (132). Yaşla birlikte hafıza düşüşü özellikle yaşa bağlı küçülmeye karşı savunmasız olan MTL bölgelerindeki hacimsel düşüşlerle ilişkilidir (133, 134). Aynı zamanda Kişinin bir çevrede yolunu bulması ve içinde meydana gelen olayları hatırlaması da hipokampus ve medial temporal loblarla bağlantılı çok önemli bilişsel yeteneklerdir (135). Tüm bunlara rağmen erken yaş vardiyalı yaşta nörolojik hasar riskine karşı kolay kolay direnç sağlamaz. Bir araştırmada vardiyalı çalışmaya 20 yaştan önce maruz kalmanın MS hastalığına yakalanmak için yüksek bir risk olduğu açıklanmıştır (136). ABD’de 198.419 hemşire ile yapılan bir çalışma ise 20 yıllık gece çalışmasından sonra kesin MS tanısı alma riski önemli ölçüde arttığını bulmuştur (137). Ayrıca vardiyalı çalışmanın daha önce söz ettiğimiz inflamatuvar süreçlerle çok yakın ilişkisinden sonra, MS’in çevresel faktörler tarafından tetiklenen özellikle bazı aşama tedavilerinde bağışıklık terapilerinin kullanılıyor olması (138) da çok dikkat çekicidir. Yine ABD’de yapılan başka bir çalışmada  $\geq 5$  yıl boyunca gece vardiyasında çalışan kadınların tüm nedenlere bağlı ölümlerinde ve KVH mortalitesinde orta düzeyde bir artış açıklanmıştır (138).

Literatürde bulunan yakın tarihli bir çalışmada; vardiyalı çalışıyor olan, hiç vardiyalı çalışmamış olan ve daha önceden vardiyalı çalışmış (en az 2 yıldır vardiyalı çalışmayı bırakmış) şeklinde üç grup oluşturulmuş ve bilişsel yönden çeşitli kategorilerde incelenmiştir. MRI sonuçlarına göre hala vardiyalı çalışıyor olanların sol talamaus gri

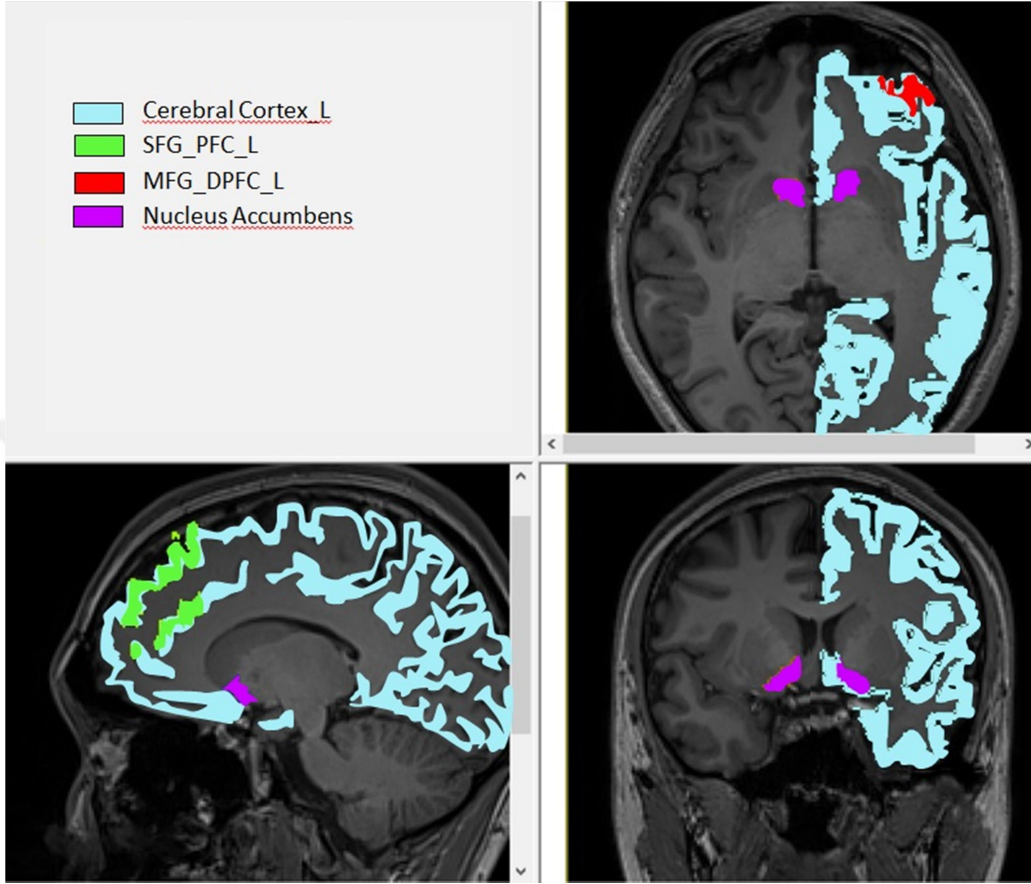
madde hacminin, eskiden vardiyalı çalışanlardan ve hiç vardiyalı çalışmamış olanlardan daha düşük olduğunu, yine hala vardiyalı çalışanlardan daha yüksek sayıda vardiyalı çalışma yılı olanların da sol talamusun daha düşük gri madde hacmine sahip olduğu belirlenmiştir (139). Bizim araştırmamızda da vardiyalı çalışma süresine göre yaptığımız karşılaştırma sonuçlarına göre 6 yıl ve daha fazla süredir vardiyalı çalışanlar ile karşılaştırdığımızda 5 yıl ve daha az vardiyalı çalışanlarda Grey Matter (GM)%, Cerebrum(CB), Amygdala (AMY), AMY % ve Accumbens (ACC) hacimlerinin daha küçük olduğu belirlenmiştir. Korelasyon analizi sonuçlarına göre vardiyalı çalışma süresi ile CB hacmi arasında pozitif ve istatistiki olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. *GM*, omuriliğin merkezinde kelebek şeklinde bir bölümdür. Bu beyin dokusu cerebellum, cerebrum ve beyin sapında bol miktarda bulunur. Sinir sinapslarının yanı sıra, nöron hücre gövdesinin, akson terminalinin ve dendritlerin bulunduğu bölgedir. *CB*, beynin en büyük kısmını oluşturur. Duyuları işler yönetir, okuma, yazma ve konuşma yeteneğinizi kontrol eder, Working memory yani kısa süreli bellekten sorumludur, davranış ve kişilik, hareket, öğrenme, mantık ve muhakeme den sorumludur. Amigdala, öncelikle korkuyla ilişkili duygu ve hatıraların işlenmesinde rol oynar. Beyindeki limbik sistemin bir parçası olarak kabul edilir ve korku ya da zevk gibi güçlü duyguları nasıl işlediğimizin anahtarıdır. Ana görevi korku ve saldırganlık gibi duyguları düzenlemektir. Anılarımıza duygusal anlamlar bağlamada, ödül işleme ve karar verme rol oynar. *Accumbens*, Çekirdek akumbens (NAcc), ödüller ve motivasyon dahil olmak üzere çeşitli davranışlara aracılık ettiği düşünülen önemli bir beyin alanıdır (Şekil 5.3). Literatürdeki çalışmalar ise bizim çalışmamıza zıt sonuçlar elde etmiştir. Çalışmamız sonuçlarının literatürden farklı çıkmasının sebebi olarak bu çalışmadaki vardiyalı çalışanların yaş dağılımlarının ve eğitim düzeyinin farklı olmasından dolayı olabileceğini düşünüyoruz.



**Şekil 5.3.** Cerebrum, GM, Accumbens ve Amygdala bölgelerinin saggital MR görüntüsü üzerinde konumu.

Çalışmamız sonuçlarına göre 2 ve 3 vardiyalı çalışanlar ile karşılaştırdığımızda 1 vardiyalı çalışanlarda Putamen, PT% ve Talamus (TH) % hacimlerinin daha büyük olduğu görülmüştür. Vardiya sıralı ve Gece gündüz birleşik çalışanlar ile karşılaştırdığımızda Gündüz-gece sıralı vardiya yapanların GM (Grey Matter) ve Hippocampus hacimlerinin yüksek olduğu bulunmuştur. *Putamenin* birincil işlevi, hareketleri çeşitli aşamalarda (örneğin hazırlık ve yürütme aşamaları) düzenlemek ve çeşitli öğrenme tiplerini etkilemektir. *Talamus*, diensefalonun bir parçasıdır. Koku duyusu hariç, tüm sistemlerden gelen afferent sinyaller için bir kapı olarak kabul edilir. Ayrıca amaca yönelik bilinçli davranışlardan sorumludur. Vücuda gelen çeşitli uyarılara bir çeşit filtre görevi yapar. Bu sayede konsantrasyon sağlanabilir. *Hipokampus*, beynin medial temporal lobunda yer alan, hafıza ve yön bulmada önemli rolü olan bölge. Bir gri cevher tabakası olup, lateral ventrikülün alt boynuz tabanı boyunca uzanır. Filogenetik olarak en eski beyin kısımlarındandır. Hareketlerin davranış biçimine dönüşmesinde önemli role sahip bulunan

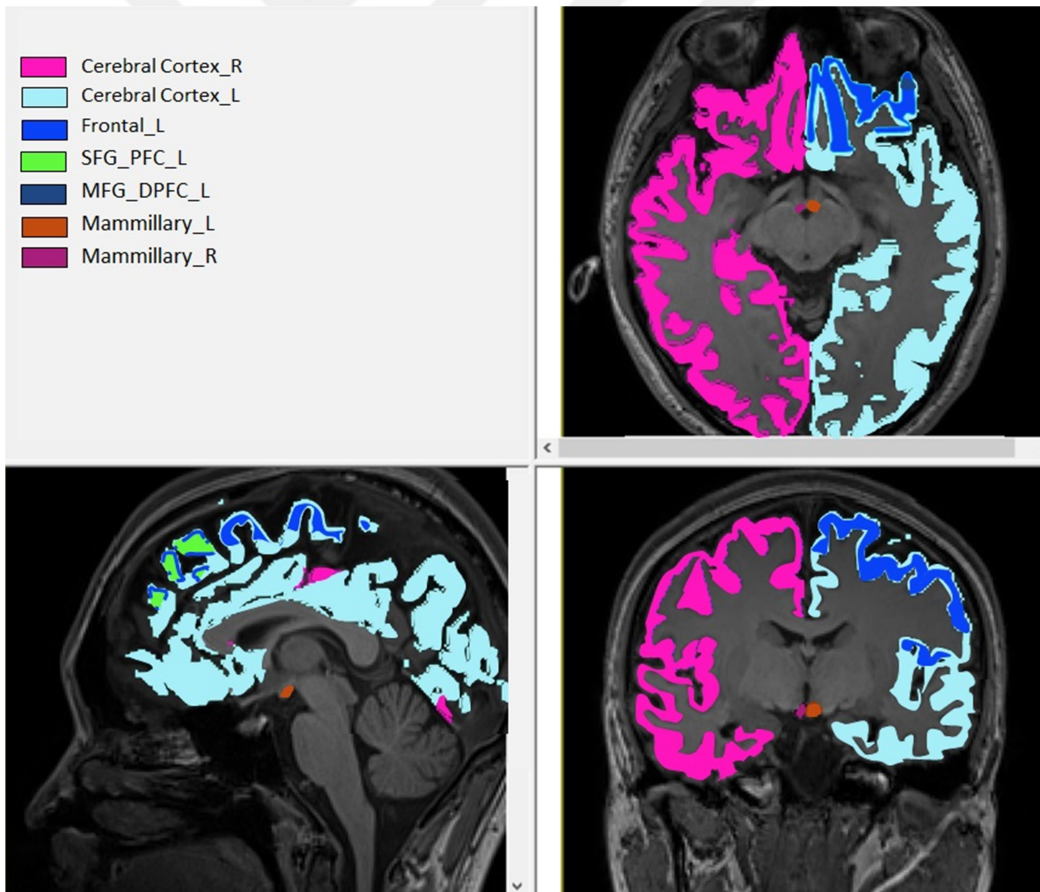
limbik sistemde rol alır. Ayrıca hafıza ve özellikle de kısa süreli hafıza üzerinde rolü vardır. Uzaysal yön bulmada da etkilidir (Şekil 5.4). Ancak literatürde farklı vardiya çalışma sistemlerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır.



Şekil 5.4. Cerebral Cortex\_L, Nucleus Accumbens, Amygdala, SFG\_PFC\_L, MFG\_DPFC\_L bölgelerinin saggital, aksiyal ve koronal açılardan MR görüntüsü üzerinde konumları.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre 22-34 yaş aralığında ve 40 yaş ve üzeri vardiyalı çalışanlar ile karşılaştırdığımızda 35-39 yaş aralığındaki vardiyalı çalışanların Accumbens ve ACC% hacimleri yüksek bulunmuştur. Korelasyon analiz sonuçlarına göre yaş ile SFG.PFC\_L, MFG.DPFC\_L ve CerebralCortex\_L arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Bu sonuca göre İleri yaştaki vardiyalı çalışanların sol beyin yarısındaki bu bölgelerinin daha küçük olduğu görülmektedir. *Beynin sol lobu* mantıksal, matematiksel işlemlerde başarılıdır. Dili iyi kullanır. Sebep-sonuç ilişkisini iyi kurar ve analitik düşünme becerisine sahiptir. Sağ lob yaratıcı kısmıdır. görsel ve işitsel konularla ilgilenir. İnsan, sezgilerinde beyninin sağ tarafını kullanır. Sanatsal konular ile ilgilenir. ACC, Ödül sistemi (mezokortikolimbik devre); teşvik edicilik özelliği (yani "istemek"; bir ödül ve motivasyonu arzulamak), çağrışımsal öğrenme (öncelikle olumlu pekiştirme ve

klasik koşullanma) ve pozitif değere sahip duygulardan (özellikle ana bileşen olarak hazza içeren duygular; örneğin keyif, öfori ve coşku) sorumlu bir grup nöral yapıdır. *Prefrontal korteks* frontal lobun korteksi ve altında bulunan beyaz cevher en üst düzeydeki davranışların bütün bileşenlerinin bağlantılarını yapan limbik sistemle ve onları bütünleştiren, önemli duyu ve motor sistemlerinin arasındaki geri bildirim döngülerinin ve bağlantılarının yer aldığı alandır. Prefrontal korteks hacmi insanda en büyüktür, memelilerde evrimsel süreçte aşağıya inildikçe küçülür. *Beyin korteksi*; bilginin depolanması(118), *ventrolateral prefrontal korteks*'nin orta bölümü, uyarının seçilmesi, karşılaştırılması ve karar verilmesi süreci ile kısa ve uzun süreli bellekte tutulması, bilginin olaysal belleğe aktarılması gibi görevlerden sorumlu olup bellekle ilgili bilişsel süreçlerde en önemli bölümdür (120). Serebral korteks sağ ve sol yarım küre olmak üzere iki yapısal kısma ayrılmaktadır. İnsan beyninin en gelişmiş kısmıdır. Düşünme, algı, ve dil gibi işlevlerden sorumludur (Şekil 5.5).



**Şekil 5.5.** Cerebral Cortex\_R, Cerebral Cortex\_L, Frontal\_L, SFG\_PFC\_L, MFG\_DPFC\_L bölgelerinin saggital, aksiyal ve koronal açılardan MR görüntüsü üzerinde konumları.

Uzun züre vardiyaya maruziyetin beyin hacmini olumsuz etkilediğini gösteren başka bir çalışma da bir sirkadiyen ritm bozukluk sebebi olan jet- lag'ın kronik olma durumunda önemli ölçüde ve uzun süreli kortizol yükselmelere sebep olduğunu (140) bunun etkisiyle öğrenme ve hafızada azalmış temporal lob hacmine neden olduğunu, bu bilişsel eksikliklerin yüksek kortizol seviyelerine beş yıl maruz kaldıktan sonra ortaya çıktığını açıklamıştır (141).

## 5.2. Kognitif Testler

İnsan davranışlarındaki farklılıkların sebebi yüzyıllardır merak konusu olmuş, ilk bilimsel çalışmalarda performans ölçümünü araştırmak için vücut ısısı döngüsü araştırılmış (142, 143), günümüzde ise pek çok standartlaşmış teknik bulunmaktadır. Bilişsel testler uzun yıllardır objektif sonuçlar veren tekniklerdendir. Bunun yanında gelişen bilim ışığında çok önemli görüşler de vardır. Örneğin öğrenim değerleri bilişsel performansla, hatta bilişsel rezevle birbir ilişkili olduğu ile ilgili önemli görüşler (144,145) ve çalışmalar (146) vardır. Araştırmamızda bilişsel testler ile eğitim durumu arasındaki ilişki incelenmiştir. Türkiye eğitim sisteminde çalışmamızda yer alan yaş grubundakiler için genel olarak öğrenim süresi ilkokul 5 yıl, ortaokul 3 yıl, lise 3 yıl, önlisans 2 yıl ve lisans 4 yıldır.

*MOCA değerleri bakımından* öğrenim düzeyleri arasındaki farklılık istatistiki olarak önemli bulunmuş. İLKOKUL, ORTAOKUL (5 yıl ve 8yıl) grubunun MOCA değerleri diğer öğrenim düzeylerine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. *TMTA değerleri bakımından* öğrenim düzeyleri arasındaki farklılık istatistiki olarak önemlidir, İLKOKUL, ORTAOKUL grubunun TMTA değerleri diğer öğrenim düzeylerine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. *TMTB değerleri bakımından* öğrenim düzeyleri arasındaki farklılık istatistiki olarak önemlidir. İLKOKUL, ORTAOKUL (5-8 yıl) grubunun TMTB değerleri en yüksek, Lisans (15yıl) gurubunun TMTB değerleri en düşük olarak tespit edilmiştir. 593 kişide yapılan bir araştırmada 8 yıldan daha az eğitime sahip bireylerin demans geliştirme riski, daha fazla eğitim almış olanlara göre 2,2 kat daha fazla bulunmuştur (147). *TMT-B ve NT-3 korelasyonunda negatif yönlü anlamlı ilişki* tespit edilmiş olması NT-3'ün bilişsel işlevle ilgisini gösteren önemli bir bulgudur.TMT-B frontal bölge işlevlerini ölçmede ve merkezi sinir sistemi hasarını değerlendirme kullanılabilen bir testtir ve testi tamamlama süresinin artması; karmaşık dikkati sürdürme, planlama gibi yürütücü işlevlerin azaldığını gösterir. Bu korelasyon sonucu, testi tamamlama süresi arttıkça NT-3'ün azalmasının yani

yürütücü işlevler azaldıkça NT-3 düzeyindeki azalmayı göstermiş oluyor. Bu da NT-3 en önemli fonksiyonu olan nöronal sağkalımı desteklemesi (61) Sempatik ve duyuşal nöronlarda Periferik Sinir Sistemi (PSS) ve Merkezi Sinir Sistemi (MSS')de nöronal bakımı da düzenlemesi (62) göz önüne alındığında vardiyalı çalışmanın nöral kayba ve/veya hasara neden olduğunu gösterir. Üstelik vardiyalı çalışma süresi arttıkça bu kaybın artma durumu söz konusudur. Çünkü çalışmamızda aynı zamanda vardiyalı çalışma süresi ile NT3 arasında negatif yönlü istatistiki olarak anlamlı ilişki de tespit edilmiştir.

### **5.3. PUKİ**

Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'ni kullanan bazı kesitsel çalışmalar, daha kötü uyku kalitesini daha büyük genel kortikal atrofi (148,149), hipokampal ve talamik atrofi (150) ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamız sonuçlarına göre PUKİ ile sol superior frontal gyrus/ prefrontal cortex (SFG.PFC\_L) arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu sonuca göre uyku kalitesi düştükçe analitik düşünme özelliği azalmakta, algı ve düşünme süreci olumsuz etkilenmektedir. Çalışmamızda vardiyalı çalışanların %77 si kötü uyku kalitesine sahip olduğu ortaya çıkmıştır. Bu sonuçlar bize vardiyalı çalışanlarda uyku kalitesindeki kötüleşme arttıkça bir problemi detaylandırma, mevcut verileri birleştirerek etkili problem çözme gibi işlevlerin de olumsuz etkilendiğini gösteriyor.

### **5.4. Beck Anksiyete Ölçeği**

Araştırmamızda katılımcıların %85 ( %16 orta düzey, %29 hafif düzey, %29 minimal düzey, %10 ağır düzey) oranında anksiyeteye sahip olduğu belirlenmiştir. Uyku doğrudan bilişsel fonksiyonları olumsuz etkilediği gibi dolaylı olarak anksiyete düzeyini de etkilemektedir. Bilişsel özellikler anksiyete ile ilişkilidir. Anksiyete düzeyi arttıkça bilişsel fonksiyonlarında olumsuz etkilendiği bildirilmiştir (151,152). Bizim araştırma sonucumuza göre de BECK ile PUKİ arasında pozitif yönlü korelasyon tespit edilmiştir ve elde edilen korelasyon değeri istatistiksel olarak anlamlıdır. Literatürdeki boylamsal bir çalışmada 1.053 erkeğin üniversite yıllarında uyku bozukluğu ve psikolojik durumla ilgili ortalama 34 yıl takip edilmiştir. Çalışmada genç erkeklerde uykusuzluğun, en az 30 yıl boyunca devam eden daha sonraki klinik depresyon ve psikiyatrik sıkıntı için daha büyük bir riskin göstergesi olduğu belirtilmiştir (153). 172.077 katılımcıyı içeren otuz dört kohort çalışması meta-analizle, ortalama 60,4 aylık takip sonucu uyku bozukluğu ve depresyon riski



arasında önemli ölçüde ilişki bulunmuş (154), 18-64 yaşları arasında toplam 6510 kişinin katıldığı başka bir çalışmada ise 5 saatten az uyuyanlarda anksiyete bozukluğu görülmüş (155)tür. Hatta uyku bozukluğunun ciddi şekilde intiharla ilişkili olduğuyla ilgili pek çok kayda değer çalışma vardır (156-158). Norveç'te 75.000 kişi üzerinde yapılan ve 20 yıl süren çalışmanın sonucu uyku sorunlarını, hem esas olarak uyku sorunlarının hem de karışık anksiyete ve depresyonun varlığı nedeniyle intihar riskinin bir göstergesi olarak açıklamıştır (159). Vardiyalı çalışanlarla yapılan bir çalışmada da 4 yıl sonra anksiyete için risk düzeyi arttığı bulunmuştur (160). Ortalama 35 yaşında ve mevcut işlerini 2 yıldan fazla süredir yapan vardiyalı çalışanlar ve gündüz çalışanlar arasında psikometrik ölçümlerde uykusuzluk, anksiyete, depresyon ve hiperaktivite-huzursuzluk düzeyleri vardiyalı çalışanlarda gündüz çalışanlardan daha yüksek bulunmuştur. Vardiyalı çalışanlarda uykunun başlangıç ve süre düzensizliği uykusuzluk, duygudurum, hiperaktivite/huzursuzluk ve yaşam kalitesini etkilediği bildirilmiştir (161).

Kranial olarak biliş ve duygular tamamen içiçedir diyemesek de birbiriyle çok kuvvetli, yakın ve karmaşık bağ içindedir. Medial temporal lob ve amigdala arasındaki etkileşim hafıza sistemi, duygusal olaylar için daha iyi hafıza söz konusudur (133). Duygunun (yani uyarılmanın) biliş üzerinde kognitif fonksiyonları etkilemesini anlatır (162,163). Örneğin BDNF'nin stresteki rolünü gösteren ilk çalışma, immobilizasyon stresinin hipokampusta, özellikle de dentat girusta BDNF ekspresyonunu azalttığını göstermiş (164), daha sonra bu sonucu destekler sonuçlara sahip çalışmalar yapılmıştır (165,166). Bir fare deneyinde Normalde karanlık bir gecenin ortasında 4 saat ışığa maruz bırakılan fareler, hipokampusta ve duygusal düzenlemeyle ilgili diğer beyin bölgelerinde BDNF mRNA ekspresyonunu azalttığı açıklanmıştır (167).

Yaş, öğrenim durumu gibi etkenlerle ilgili birkaç nokta daha var. Beyin bilişsel işlevlerinde, patolojik bozulmalar ya da normal yaşlanma sürecine bağlı bozulmalara karşı bilişsel rezerv (168,169) çok önemlidir (170). Bu konuda değiştirelemeyen yapısal özelliklerin yanında önlenebilen ya da geciktirelilebilen pek çok fizyolojik fonksiyon vardır. Yaşa bağlı değişiklikleri tolere edebilme ya da bilişsel işlevselliğin sürdürülebilmesinde bireysel farklılıklar söz konusudur. Çok daha uzun süre sağlıklı bir şekilde işlevlerini yerine getirebilme kabiliyeti bilişsel rezervler ile ilgilidir. Bu rezervlerin arttırılabilmesi ile ilgili kanıtlar vardır (170). Beyin rezervi aktif bir süreç olup beyin hasarlarında hasarı telafi edışı söz konusudur (170). 622 yaşlı yetişkinle yapılan bir araştırmada fiziksel ve sosyal aktivite yapısal bozulmaya karşı koruma sağlayabilirken,

diğer yaşam tarzı davranışları hızlandırıcı faktörler olabileceği açıklanmıştır (171). Yaşlı olduğu halde, hatta çok yaşlı olduğu halde zihni çok dinç insanlar görmüş olabiliriz. Hafızaları kusursuzdur, zihinleri berraktır. Bu çalışma bu konuyu bazı açılardan inceleyerek pek çok çalışmanın değindiği fiziksel egzersizin bilişsel fonksiyonlara faydasını (172-177) vurgulamış, sosyal ilişkilerle ilişkisini anlatmış ve en önemlisi yaşam tarzı alışkanlıklarının “normal” yaşlanan yaşlı yetişkinlerden oluşan bir kohortta, nörodejeneratif hastalıkları olmayan insanların bile bu kadar farklı yaşlandığına dair beyin yaşlanmasındaki farklılıklara dikkati çekmiştir. Burada yaşamın olağan tarzını vurgulamak istiyoruz. Örneğin eğitim düzeyinin bilişsel gelişimi ve rezervi desteklediğine dair kanıtlar olduğu gibi eğitim düzeyi yüksek olanların bilişsel patolojiye maruz kaldıktan sonra daha düşük eğitim seviyesine sahip olanlardan çok daha hızlı rezerv düşüşüne sahip olurlar ve prognoz mortalite de dahil, çok kötüdür (178-180). Eğitim durumu olağan yaşama biraz daha ek özelliktir, çalışırken okumak gibi. Ya da aerobik egzersiz, anjiyogenez ve nörogenez dahil olmak üzere kortikal fonksiyon üzerinde olumlu etkileri olan çeşitli fizyolojik adaptasyonlarla ilişkilidir (181), çalışırken ekstra yapılabilecek bir aktivitedir. Ayrıca rezerv yüksekliğinin genç-orta yaş dönemlerinde oluşması (ya da en azından hasar görmemesi) da çok önemlidir. Çünkü yaşlandıkça uyku-biliş bağlantısının daha az esnek hale gelir (182). Normal yaşlanma sırasında meydana gelen uyku ve uyanıklık değişiklikleri, belirli bir yaştan sonra Amiloid-beta(A $\beta$ ) üretimini artırarak bilişsel gerileme riskini artırabilir (183). Yaşam biçiminin (çevresel faktörlerin) bilişsel rezerv üzerine etkisi ile ilgili pek çok çalışmanın ışığında; vardiyalı çalışma bir yaşam biçimi olduğu için, bu çalışma biçiminin kişide geleceğe yönelik de bilişsel sağlığına zarar verebileceğini öngörüyoruz. Bu zararlar yılar sonra geridönüşümsüz bazı hastalıkların temeli olabilir. Yapılan bir araştırmada uyku yoksunluğu veya uzun süreli uyanıklık, beyin omurilik sıvısı  $\beta$ -amiloid 42 (A $\beta$ 42)'de fizyolojik bir sabah azalmasına etki ettiğini bulmuş ve bu çalışma kronik uyku yoksunluğunun, Alzheimer hastalığı riskini artıran serebral A $\beta$ 42 düzeylerini artırdığını varsaymıştır (184). Bu tanımlanan durum bir nöbet çıkışını anlatmaktadır ve bu mesleki bir maruziyettir. Bazı epidemiyolojik çalışmalar ise uyku bozukluklarının, normal olmayan uyku sürelerinin hastalıktan ziyade ölüm riskini artırdığını rapor etmiştir (185, 186).

Kısıtlılıklarımız olarak, katılımcılarımızın her ne kadar nörolojik, psikiyatrik mevcut bir hastalığı olmasa da, elde ettiğimiz verilere göre bunlar bir nörolojik, psikiyatrik ya da şuan bilinen ya da bilinmeyen başka bir hastalığın başlangıcı, belirtisi ya da ilk evresi olabilir.

Bu uzun zaman sonra ortaya çıkabilir ya da minimum düzeyde devam edebilir. Bu belirsizlik mevcut kısıtlılıklarımızdan biridir. Ayrıca zaman kısıtlılığı bulunduğundan katılımcı sayısı da düşük olmuştur. Katılımcıların dağılımı bazı meslek gruplarında ve öğrenim gruplarında tek tip olması daha sağlam sonuçlar verebilirdi.



## 6. SONUÇ

Çalışmamızdan elde ettiğimiz PUKİ sonuçları vardiyalı çalışanların %77 oranında kalitesiz uyku sahibi olduğunu göstermektedir. BECK Anksiyete sonuçlarına göre vardiyalı çalışanların büyük bir kısmının anksiyete yaşadığı belirlenmiştir. Ayrıca uyku kalitesinin bozulduğu vardiyalı çalışanlarda anksiyete düzeyinde artış olduğu belirlenmiştir. Bilişsel fonksiyonları ölçmek için uyguladığımız testler olan MOCA ve TBT sonuçlarına göre uzun süreli vardiyalı çalışmanın bir fark oluşturmadığını tespit edilmiştir. Ancak İlkokul - Ortaokul mezunu çalışanların MOCA değerinin daha düşük, TMT-A ve TMT-B testi puanlarının ise daha fazla olduğu görülmüştür. Bilişsel fonksiyon testlerinde eğitim düzeyinin etkili olduğu sonucuna varılmıştır. Bilişsel fonksiyonlar ile ilişkili olduğu bilinen Nörotrofin ailesi üyelerinden BDNF, GDNF ve NT-3 düzeylerinin uzun süreli (6 yıl ve daha fazla) vardiyalı çalışanlarda düşük olduğu ve BDNF, GDNF ve NT-3 düzeylerinin ileri yaş vardiyalı çalışanlarda daha düşük olduğu belirlenmiştir. Uzun süre vardiyalı çalışmak özellikle sinaptik plastisiteyi olumsuz yönde etkileyerek LTP oluşumunu bozabilir ve dolayısıyla öğrenme ve bellek bozukluklarına yol açabilir.. Buna bağlı olarak vardiyalı çalışma süresi arttıkça başta uzun süreli hafıza olmak üzere bilişsel fonksiyonlar olumsuz yönde etkilenebilir.

Vardiyalı çalışanların beyin hacimlerine baktığımızda uzun süreli vardiyalı çalışanlarda Grey Matter (GM)%, Cerebrum(CB), Amygdala (AMY), AMY % ve Accumbens (ACC) bölgelerinin daha büyük olduğu tespit edilmiştir. Beynin sol lobundaki prefrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks ve Serebral korteksin vardiyalı çalışan ileri yaş grubunda daha küçük olduğu görülmüştür. TMT-A puanı yüksek olan vardiyalı çalışanların sol lob Frontal\_korteks, prefrontal korteks, dorsolateral prefrontal cortex, CerebralCortex , ve sağ lob CerebralCortex; TMT B puanı yüksek olan vardiyalı çalışanların ise sağ ve sol lob Mamillary\_çekirdeğinin küçük olduğu belirlenmiştir.

Tüm bu önemli sonuçların toplumun en az yaklaşık % 20 lik kısmını etkiliyor olabileceği çok önemlidir çünkü bu kadar devamlı ve yaygın olması bu problemin ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu gösterir. Üstelik bu durumu önleyebilmek ya da düzeltebilmek için pek çok seçenek vardır. Örneğin Bir meta analiz çalışması uyku problemlerini ve bozukluklarını azaltmak için müdahalelerin uygulanması halinde Alzheimer hastalığı (AH)'nın yaklaşık %15'inin önlenebileceğini düşündürmektedir. AH ve diğer demanslar,

dünya çapında maliyetlerle birlikte önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. 2010 yılında 604 milyar ABD Doları olarak tahmin edilmektedir (187). Bağışıklık sistemini içeren çok sayıda tıbbi bozukluk, uyku-uyanıklık fizyolojisindeki değişikliklerle ilişkili olarak ya uyku bozukluğundan kaynaklanır ya da uyku bozukluğu ile şiddetlenir. Bu bozukluklar arasında bulaşıcı hastalıklar, fibromiyalji, kanserler ve majör depresif bozukluk yer alır (188). Tüm bu nedenlerle, bu toplumsal yükü hafifletmek için AH'yi geciktirmeyi veya iyileştirmeyi hedefleyen ya da önleyici önlemler zorunludur (189). Ayrıca daha önce başka araştırmacılar da vardiyalı çalışmanın, yalnızca ilgili bireyler için değil, aynı zamanda toplum için de potansiyel olarak önemli güvenlik sonuçlarıyla birlikte bilişi kronik olarak bozması sonucunu açıklamıştır (190).Maalesef bu döngüye müdahale edilmezse önceki bölümlerde de tartıştığımız gibi hem kısa vadeli hem uzun vadeli sağlık problemleri söz konusudur ve bedeli vücut için külfetlidir. Örneğin Gece vardiyasında çalışan hemşirelerin kortizol salgılarının sirkadiyen ritimlerini ayarlamaları en az 4 gün sürmektedir. Ve bu çalışma gece vardiyasından diğer vardiyalara geçişte hemşirelere 2 günden fazla çalışma izni verilmesi gerektiğini anlatır (191).

Her iş yerinde ve her iş kolunda çalışanların sağlığı ve güvenliği esastır. Bunun için düzenleyici yaklaşımlar veri odaklı olmalıdır. Uyku bozukluklarını ve çalışan sağlığını değerlendirmek için yeterli stratejiler, idari ve düzenleyici yetkiler gerektiren bir iş güvenliği sorunudur (192). Vardiyalı çalışma modunun değişmesi beklenmese de, bazı örneklerde olduğu gibi iş performansını artırmak ve vardiyalı çalışmaya tahammülü olmayan personele yeterli desteği sağlamak amacıyla vardiyalı çalışma için bireyleri seçebilirler (193). Uluslararası İş Sağlığı Komisyonu (International Commission on Occupational Health) tarafından görevlendirilen Çalışma Zamanı Derneği (Working Time Society) tarafından geliştirilen bir dizi fikir birliği belgesinde bir takım kurallardan söz eder; (a) tek bir vardiya için ve 1-4 haftalık bir süre için maksimum görev limitlerini ve (b) bir vardiya sırasında izin verilen süreler ve ardışık vardiyalar arasındaki izinler için minimum dinlenme sınırlarını içermelidir. Tek bir vardiya için maksimum görev limitleri ve ardışık vardiyalar arasındaki izin için minimum dinlenme limitleri, görevin/dinlenmenin gerçekleştiği günün saatine göre değişmelidir (194). Bu sirkadiyen dengeye çok önemli bir katkıdır. Bunların dışında başka bir konu da Geceleri Light At Night (LAN) ışığa maruz kalarak melatonin (MLT) baskılanmasının, gelişmiş ülkelerde meme ve kolorektal kanser oranlarının yüksek olmasının bir nedeni olabileceğinin anlatıldığı çalışma sayıları artmaktadır. MLT koruyucu, onkostatik bir hormondur ve binlerce yıldır tüm bitki ve

hayvanlarda evrimleşmiş güçlü bir antioksidandır. Omurgalılarda, MLT normalde epifiz bezi tarafından sabahın erken saatlerinde, hatta gece hayvanlarında bile üretilir ve LAN'a maruz bırakılarak bastırılır (195). Sanayileşmiş ülkelerde, toplam işgücünün %75'inin vardiyalı ve gece çalışmasına dahil olduğu tahmin edilmektedir. Başta hemşireler olmak üzere epidemiyolojik çalışmalar, sürekli gece çalışması ile %50-100 daha yüksek meme kanseri insidansı arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Etkilerin potansiyel ve çok faktörlü mekanizmaları, LAN tarafından melatonin sekresyonunun baskılanmasını, uyku yoksunluğunu ve sirkadiyen bozulmayı içerir. Son olarak, ALAN'ın endokrin sisteme müdahale ettiği için yeni bir endokrin bozucu olarak kabul edilebileceğinin altı çizilmelidir. Bununla birlikte, doğası gereği, WHO tarafından “endokrin sistemin fonksiyon(lar)ını değiştiren ve sonuç olarak bozulmamış bir organizmada veya onun soyunda olumsuz etkilere neden olan eksojen bileşikler veya karışımlar” olarak tanımlanan tipik endokrin bozucu kimyasallardan temelde farklıdır (196), linoleik asit (LA) LAN'ın meme kanseri büyümesiyle ilgili olarak insanlar üzerindeki etkilerini incelemeye yönelik benzersiz bir deneysel yaklaşım, yerinde büyüyen dokudan izole edilmiş ER $\alpha$  + veya – insan meme kanseri ksenogreftlerinin doğrudan perfüzyonunu içerir. gündüz, gece veya LAN'a maruz kaldıktan sonra insan dişi deneklerden alınan kanla çıplak sıçanlarda. Gündüzleri melatonin eksikliği olan kan, yüksek seviyelerde tümör sinyal iletimi, linoleik asit (LA) metabolik ve büyüme aktivitesini korurken, gece boyunca toplanan melatonin bakımından zengin kan bu parametrelerde belirgin bir azalmaya neden oldu; bununla birlikte, deneklerin daha sonra parlak, polikromatik beyaz floresan LAN'a maruz kalması, yüksek melatonin konsantrasyonları tarafından gece kanına verilen sirkadiyen antikanser sinyalini tamamen ortadan kaldırdı (197). Buna karşılık enzer şekilde hastanede yatan hastalar 7/24 çalışma ortamı olduğu için geceleri ışığa maruz kalmaktadır ve hemşirelerin her saat hasta ile ilgilenmesi gerekmektedir. Bu durumda, bu hassas popülasyonda rahatsız edici ışığa maruz kalmayı azaltmak için mavi ışığı engelleyen gözlükler veya uyku maskeleri düşünülebilir hatta daha geniş sosyal önlemler alınmalıdır (200) ya da Mavi ile zenginleştirilmiş, artan yoğunlukta ışığa maruz kalma ile uyanıklık ve performansta iyileşmeler gösteren bulgular, ışığın gece vardiyalı çalışma ortamlarında bozulmuş uyanıklığa karşı bir önlem olarak kullanılmasına destek sağlayabilir (198). Kombine ışık ve egzersiz önlemi, gece boyunca vardiyalı çalışanlarda uyanıklığı, performansı ve ruh halini iyileştirebilir (199).

Çalışmamızda vardiyalı çalışanlar için çalışılmamış pek çok sonuç elde edilmiştir. Vardiyalı çalışanlarda ortaya çıkabilecek olumsuz etkiler incelendiği için literatüre önemli bir katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Konu ile ilgili daha fazla sayıda araştırma yapılması ihtiyaç vardır. Gelecekteki çalışmalarda her meslek grubunu ayrı ayrı ve/vaya eğitim düzeylerini gözetererek, ayrıca daha fazla katılımcı ile çalışılması literatürdeki açığın kapatılması açısından için önemlidir.



## KAYNAKLAR

1. Eurofound - European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions, European Working Conditions Survey - Data visualisation, How many times a month do you work at night? [Internet]. [Erişim tarihi: 17 Nisan 2022]. Erişim adresi: <https://www.eurofound.europa.eu/data/european-working-conditions-survey>
2. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2020 Haber Bülteni, sf 8 [Internet]. 2020 [Erişim tarihi: 16.04.2022]. <https://sbsgm.saglik.gov.tr/Eklenti/41611/0/haber-bulteni-2020pdf.pdf>
3. T.C. İçişleri Bakanlığı Sivil Toplumla İlişkiler Genel Müdürlüğü, Türk Polis Teşkilatı 176 Yaşında [Internet]. [Erişim tarihi: 16.04.2022]. Erişim adresi: <https://www.siviltoplum.gov.tr/turk-polis-teskilati-176-yasinda-merkezicerik>
4. Fishbein AB, Knutson KL, Zee PC. Circadian disruption and human health. *J Clin Invest.* 2021; 131(19): e148286. doi: 10.1172/JCI148286.
5. Kramer A, Lange T, Spies C, Finger AM, Berg D, Oster H. Foundations of circadian medicine. *PLoS Biol.* 2022; 24; 20 (3): e3001567. doi: 10.1371/journal.pbio.3001567.
6. Iversen S, Iversen L, Saper CB. *Principles of Neural Science.* 4th Edition, McGraw-Hill Press, New York. 2004;976-978.
7. Erik Herzog, Alexis Webb. Adapting Your Body Clock to a 24-Hour Society [Internet]. 2017. [Erişim tarihi: 01.05.2022 ]. Erişim adresi: <https://www.americanscientist.org/article/adapting-your-body-clock-to-a-24-hour-society>
8. Bedrosian TA, Nelson RJ. Timing of light exposure affects mood and brain circuits. *Transl Psychiatry.* 2017; 7(1):e1017. doi: 10.1038/tp.2016.262.
9. Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM, Byrne B, Glickman G, Gerner E et al. Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci.* 2001; 21: 6405–6412.
10. Google Earth. [Internet]. 2022. [Erişim tarihi: 06.2022]. Erişim adresi: <https://earth.google.com/web/@44.65263887,23.46123533,->



9.80719504a,3353625.0438273d,35y,0h,0t,0r/data=CiQSIhIgMGY3ZTJkYzdLOGEx  
MTFlNjk5MGQ2ZjgxOGQ2OWE2ZTc

11. Irwin MR. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective. *Annu Rev Psychol.* 2015; 66: 143-72. doi: 10.1146/annurev-psych-010213-115205.
12. Ko YJ, Kwon YM, Kim KH, Choi HC, Chun SH, et al. High-sensitivity C-reactive protein levels and cancer mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012; 21: 2076–86.
13. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation.* 2002; 105: 1135–43.
14. Morris CJ, Purvis TE, Mistretta J, Hu K, Scheer F. Circadian Misalignment Increases C-Reactive Protein and Blood Pressure in Chronic Shift Workers. *Journal of biological rhythms,* 2017; 32(2); 154–164. <https://doi.org/10.1177/0748730417697537>
15. Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Liao D, Bixler EO. Insomnia with objective short sleep duration: the most biologically severe phenotype of the disorder. *Sleep Med Rev.* 2013; 17: 241–54.
16. Şahin L, Aşçıoğlu M. Uyku ve uykunun düzenlenmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)* 2013; 22(1) 93-98
17. Magrini A, Pietroiusti A, Coppeta L, Babbucci A, Barnaba E, Papadia C et al. Shift work and autoimmune thyroid disorders. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006; 19: 31–6.
18. Puttonen S, Oksanen T, Vahtera J, Pentti J, Virtanen M, Salo P et al. Is shift work a risk factor for rheumatoid arthritis? The Finnish Public Sector study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 779–80.
19. Blask DE, Brainard GC, Dauchy RT, Hanifin JP, Davidson LK, Krause JA et al. Melatonin-depleted blood from premenopausal women exposed to light at night stimulates growth of human breast cancer xenografts in nude rats. *Cancer Res.* 2005; 65: 11174–11184.

20. Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 1557–1562.
21. Straif K, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Altieri A, Benbrahim-Tallaa L, Cogliano V; WHO International agency for research on cancer monograph working group. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol.* 2007 Dec; 8(12): 1065-6. doi: 10.1016/S1470-2045(07)70373-X.
22. Swedish Council on Health Technology Assessment. Occupational Exposures and Cardiovascular Disease. Stockholm: Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU); 2015. SBU Yellow Report No. 240.
23. Algm Dİ, Akdağ G, Erdiñç O O. Kaliteli uyku ve uyku bozuklukları. *Osmangazi Tıp Dergisi.* 2016; 38 (Özel Sayı 1): 29-34
24. Patel AK, Reddy V, Araujo JF. Physiology, sleep stages. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet]. 2021 [Erişim tarihi: Mart 2022]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/>
25. American Academy of Sleep Medicine (2014). The International Classification of Sleep Disorders, Third Edition (ICSD-3). [Erişim tarihi: 26.04.2022]. Erişim adresi: <http://www.aasmnet.org/library/default.aspx?id=9>
26. Chellappa SL, Morris CJ, Scheer F. Effects of circadian misalignment on cognition in chronic shift workers. 2019; *Sci:* 9(1): 699. doi: 10.1038/s41598-018-36762-w
27. Puttonen S, Viitasalo K, Harma M. Effect of shiftwork on systemic markers of inflammation. *Chronobiol Int.* 2011; 28: 528–535.
28. Cankurtaran M, Yavuz BB, Cankurtaran E, Halil M, Ulger Z, Arioğul S. Risk factors and type of dementia: vascular or alzheimer?. *Archives Of Gerontology And Geriatrics* 47. 2008; 25–34.
29. Özdemir SD. Toplumda Yaşayan Yaşlılarda Mini-Cog Testinin Demans Taramasındaki Etkinliğinin Mmse, Q-Mc1 ve Moca Testleriyle Kıyası: Bir Saha Çalışması [Uzmanlık Tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2019.
30. Annerbo S, Wahlund LO, Lökk J. The significance of thyroid-stimulating hormone and homocysteine in the development of Alzheimer's disease in mild cognitive

- impairment: a 6-year follow-up study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2006 ; 21(3): 182-8. doi: 10.1177/1533317506289282.
31. Polat İE. Şizofreni ve bipolar bozukluğu olan hastalarda bazı biyokimyasal parametrelerin incelenmesi ve risk kestirim modellerinin oluşturulması [Yüksek lisans tezi]. Kırşehir: Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi; 2019.
32. Xiao W, Ye F, Liu C, Tang X, Li J, Dong H ve diğerleri. Cognitive impairment in first-episode drug-naive patients with schizophrenia: relationships with serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 76. 2017; 163-168
33. Thoenen H. Neurotrophins and activity-dependent plasticity. *Prog Brain Res.* 2000; 128: 183-91. doi: 10.1016/S0079-6123(00)28016-3.
34. Huang E, Reichardt L.F. Neurotrophins: Roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci.* 2001; 24: 677–736.
35. Murawska-Ciałowicz E, Wiatr M, Ciałowicz M, Gomes de Assis G, Borowicz W, Rocha-Rodrigues S, Paprocka-Borowicz M, Marques A. BDNF impact on biological markers of depression-role of physical exercise and training. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(14): 7553. doi: 10.3390/ijerph18147553.
36. Noble EE, Billington CJ, Kotz CM, Wang C. The lighter side of BDNF. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011; 300(5): R1053-69. doi: 10.1152/ajpregu.00776.2010.
37. Gibon J, Barker PA, Séguéla P. Opposing presynaptic roles of BDNF and ProBDNF in the regulation of persistent activity in the entorhinal cortex. *Mol. Brain.* 2016; 9: 23.
38. Marosi K., Mattson M.P. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *trends endocrinol. Metab.* 2014; 25: 89–98.
39. Blum R, Konnerth A. neurotrophin-mediated rapid signaling in the central nervous system: mechanisms and functions. *Physiology (Bethesda)* 2005; 20: 70–78. doi: 10.1152/physiol.00042.2004.

40. Begliuomini S, Casarosa E, Pluchino N, Lenzi E, Centofanti M, Freschi L et al. Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Hum Reprod.* 2007; 22 (4): 995-1002. doi: 10.1093/humrep/del479.
41. Tyler WJ, Alonso M, Bramham CR, Pozzo-Miller LD. From acquisition to consolidation: on the role of brain-derived neurotrophic factor signaling in hippocampal-dependent learning. *Learn Mem.* 2002; 9: 224–237.
42. Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, Waśkow M, Steliga A, Moryś J. BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *Cell Mol Neurobiol.* 2018; 38(3): 579-593.
43. Sasi M, Vignoli B, Canossa M, Blum R. Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling. *Pflugers Arch.* 2017; 469: 593–610.
44. Prowse N, Hayley S. Microglia and BDNF at the crossroads of stressor related disorders: Towards a unique trophic phenotype. *Neurosci Biobehav Rev.* 2021; 131: 135-163.
45. Reichardt LF. Neurotrophin-regulated signalling pathways. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006; 361: 1545–1564.
46. Bekinschtein P, Cammarota M, Izquierdo I, Medina JH. Reviews: BDNF and memory formation and storage. *The Neuroscientist.* 2008; 14 (2): 147–156.
47. Itoh T, Imano M, Nishida S, Tsubaki M, Hashimoto S, Ito A, Satou T. Exercise inhibits neuronal apoptosis and improves cerebral function following rat traumatic brain injury. *Journal of Neural Transmission.* 2011; 118(9): 1263–1272.
48. Deuschle M, Schredl M, Wisch C, Schilling C, Gilles M, Geisel O, Hellweg R. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in sleep-disordered patients: relation to sleep stage N3 and rapid eye movement (REM) sleep across diagnostic entities. *J Sleep Res.* 2018; 27 (1): 73-77.
49. Zielinski MR, Kim Y, Karpova SA, McCarley RW, Strecker RE, Gerashchenko D. Chronic sleep restriction elevates brain interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha and attenuates brain-derived neurotrophic factor expression. *Neurosci Lett.* 2014; 580: 27-31.

50. Xiao W, Ye F, Liu C, Tang X, Li J, Dong H, Sha W, Zhang X. Cognitive impairment in first-episode drug-naïve patients with schizophrenia: Relationships with serum concentrations of brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017; 76: 163-168.
51. Cintrón-Colón AF, Almeida-Alves G, Boynton AM, Spitsbergen JM. GDNF synthesis, signaling, and retrograde transport in motor neurons. *Cell Tissue Res*. 2020; 382 (1): 47-56. doi: 10.1007/s00441-020-03287-6.
52. Chiavellini P, Canatelli-Mallat M, Lehmann M, Goya RG, Morel GR. Therapeutic potential of glial cell line-derived neurotrophic factor and cell reprogramming for hippocampal-related neurological disorders. *Neural Regen Res*. 2022; 17(3): 469-476.
53. Naumenko VS, Bazovkina DV, Semenova AA, Tsybko AS, Il'chibaeva TV, Kondaurova EM, Popova NK. Effect of glial cell line-derived neurotrophic factor on behavior and key members of the brain serotonin system in mouse strains genetically predisposed to behavioral disorders. *J Neurosci Res*. 2013; 91: 1628–1638
54. Yuan B, Yuan M. Changes of mental state and serum prolactin levels in patients with schizophrenia and depression after receiving the combination therapy of amisulpride and chlorprothixol tablets. *Comput Math Methods Med*. 2022: 6580030.
55. Henderson CE, Phillips HS, Pollock RA, Davies AM, Lemeulle C, Armanini M et al. GDNF: a potent survival factor for motoneurons present in peripheral nerve and muscle. *Science*. 1994; 266 1062–1064.
56. Li L, Wu W, Lin LF, Lei M, Oppenheim RW, Houenou LJ. Rescue of adult mouse motoneurons from injury-induced cell death by glial cell line-derived neurotrophic factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1995; 92 9771–9775.
57. Eggers R, de Winter F, Tannemaat MR, Malessy MJA, Verhaagen J. GDNF gene therapy to repair the injured peripheral nerve. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020; 8: 583184. doi: 10.3389/fbioe.2020.583184.
58. Chang HM, Wu HC, Sun ZG, Lian F, Leung PCK. Neurotrophins and glial cell line-derived neurotrophic factor in the ovary: physiological and pathophysiological implications. *Hum Reprod Update*. 2019; 25 (2): 224-242. doi: 10.1093/humupd/dmy047.

59. Longo FM, Massa SM. Small-molecule modulation of neurotrophin receptors: a strategy for the treatment of neurological disease. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12: 507–525.
60. Benedetti M, Levi A, Chao MV. Differential expression of nerve growth factor receptors leads to altered binding affinity and neurotrophin responsiveness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993; 90: 7859–7863.
61. Shimazu K, Zhao M, Sakata K, Akbarian S, Bates B, Jaenisch R, Lu B. NT-3 facilitates hippocampal plasticity and learning and memory by regulating neurogenesis. *Learn Mem.* 2006; 13: 307-315.
62. Lin PH, Kuo LT, Luh HT. The roles of neurotrophins in traumatic brain injury. *Life (Basel)*. 2021; 12 (1): 26. doi: 10.3390/life12010026.
63. Akyol O, Sherchan P, Yilmaz G, Reis C, Ho WM, Wang Y ve arkadaşları. Neurotrophin-3 provides neuroprotection via TrkC receptor-dependent pErk5 activation in a rat surgical brain injury model. *Exp. Neurol.* 2018; 307: 82–89. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.06.002.
64. Selekler K, Cangöz B, Uluç S. Montreal Bilişsel Değerlendirme Ölçeği (MOCA)'nin hafif bilişsel bozukluk ve Alzheimer hastalarını ayırt edebilme gücünün incelenmesi. *Turkish Journal of Geriatrics* 2010; 13: 166-171.
65. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The montreal cognitive assessment, moca: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 695-699.
66. Ger F, Algin DI, Akdag G, Adapinar D, Erdiñç OO. Orta ve ileri derecede obstrüktif uyku apneli hastalarda kognitif durum değerlendirilmesi. *Journal of Turkish Sleep Medicine.* 2016; 3(1), 2.
67. Reitan R. The validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills.* 1958; 8: 271–6.
68. Crowe SF. The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol.* 1998; 54: 585-91.

69. Reitan R. The relation of the Trail Making Test to organic brain damage. *J Consult Psychol.* 1955; 19: 393-4.
70. Mutlu, D. Alzheimer Hastalığında Sirkadiyen Ritm Değişikliği ve Morfolojik Karşılığının İncelenmesi. [Doktora tezi]. Ankara: Hacettepe Üniversitesi; 2020.
71. Titova OE, Lindberg E, Elmståhl S, Lind L, Schiöth HB, Benedict C. Association between shift work history and performance on the trail making test in middle-aged and elderly humans: the EpiHealth study. *Neurobiol Aging.* 2016; 45: 23-29. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.05.007.
72. Karna B, Gupta V. Sleep Disorder (20 Kasım 2021'de güncellendi). [Internet]. 2021 [Erişim Tarihi: Mart 2022]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560720/>
73. Castro LS, Poyares D, Leger D, Bittencourt L, Tufik S. Objective prevalence of insomnia in the São Paulo, Brazil epidemiologic sleep study. *Ann Neurol.* 2013 ; 74 (4): 537-46. doi: 10.1002/ana.23945.
74. Gülser N, Öztürk L, Top MŞ, Asil T, Balci K ve Çelik Y. Vardiyalı Çalışanlarda Huzursuz Bacaklar Sendromu ve subjektif uyku kalitesi. *Archives of Neuropsychiatry/Noropsikiatri Arsivi.* 2012; 49 (4); 281-285.
75. Asi Karakaş S, Gönültaş N, Okanlı A. Vardiyalı çalışan hemşirelerde uyku kalitesi. *ERÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi.* 2017; 4 (1) , 17-26
76. Chopra S, Fornito A, Francey SM, O'Donoghue B, Cropley V, Nelson B ve arkadaşları. Differentiating the effect of antipsychotic medication and illness on brain volume reductions in first-episode psychosis: A Longitudinal, Randomised, Triple-blind, Placebo-controlled MRI Study. *Neuropsychopharmacology.* 2021 Jul; 46(8): 1494-1501. doi: 10.1038/s41386-021-00980-0.
77. Öztürk, S. B. Obstrüktif uyku apne sendromunda beyin hacim değişikliklerinin Mr görüntüleme ile araştırılması. [Tıpta uzmanlık tezi]. Bursa: Uludağ Üniversitesi; 2011.
78. Malhotra RK. Neurodegenerative Disorders and Sleep. *Sleep Med Clin.* 2018; 13 (1): 63-70. doi: 10.1016/j.jsmc.2017.09.006.

79. Selekler K, Cangöz B, Uluç S. Montreal Bilissel Değerlendirme Ölçeği (MOBİD)“nin Hafif Bilissel Bozukluk ve Alzheimer Hastalığını ayırt edebilme gücünün incelenmesi. *Turkish Journal of Geriatrics* 2010; 13: 166-71
80. Türkeş N, Can H, Kurt M, Elmastaş Dikeç B, İz Sürme Testi'nin 20-49 yaş aralığında Türkiye için norm belirleme çalışması, *Türk Psikiyatri Dergisi* 2015; 26 (3): 189-96.
81. Ulusoy M, Sahin N, Erkmen H. Turkish version of The Beck Anxiety Inventory : psychometric properties. *Journal of Cognitive Psychotherapy* 1998; 12, 28–35.
82. Buysse DJ, et al. Quantification of subjective sleep quality in healthy elderly men and women using The Pittsburg Sleep Quality Index, *Sleep* 1991; 14(4): 331-334.
83. Ağargün MY, Kara H, Anlar Ö. Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi'nin geçerliliği ve güvenilirliği, *Türk Psikiyatri Dergisi* 1996; 7(2): 107-115
84. Manjón JV, Pierrick C. volBrain: an online MRI brain volumetry system *Front. Neuroinf.* 2016; 10 (30): 1-14. <https://doi.org/10.3389/fninf.2016.00030>
85. Mori S, Wu D, Ceritoglu C, Li Y, Kolasny A, Vaillant ve arkadaşları. MRICloud: delivering high-throughput MRI neuroinformatics as cloud-based software as a service. *Computing in Science & Engineering*, 2016; 18 (5), 21-35.
86. Begliomini S, Casarosa E, Pluchino N, Lenzi E, Centofanti M, Freschi L, Pieri M, Genazzani AD, Luisi S, Genazzani AR. Influence of endogenous and exogenous sex hormones on plasma brain-derived neurotrophic factor. *Hum Reprod.* 2007; 22 (4): 995-1002.
87. Pluchino N, Cubeddu A, Begliomini S, Merlini S, Giannini A, Bucci F ve arkadaşları. Daily variation of brain-derived neurotrophic factor and cortisol in women with normal menstrual cycles, undergoing oral contraception and in postmenopause. *Hum Reprod.* 2009; 24 (9): 2303-9.
88. Lommatzsch M, Zingler D, Schuhbaeck K, Schloetcke K, Zingler C, Schuff-Werner P ve arkadaşları. The impact of age, weight and gender on BDNF levels in human platelets and plasma. *Neurobiol Aging.* 2005; 26 (1): 115-23. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.03.002.



89. Borba EM, Duarte JA, Bristot G, Scotton E, Camozzato AL, Chaves ML. Brain-Derived Neurotrophic Factor serum levels and hippocampal volume in Mild Cognitive Impairment and Dementia due to Alzheimer Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2016; 6 (3): 559-567.
90. Fernandes BS, Steiner J, Berk M, Molendijk ML, Gonzalez-Pinto A, Turck CW, et al. Peripheral brain-derived neurotrophic factor in schizophrenia and the role of antipsychotics: meta-analysis and implications. *Molecular psychiatry*. 2015.
91. Sei H, Saitoh D, Yamamoto K, Morita K, Morita Y. Differential effect of short-term REM sleep deprivation on NGF and BDNF protein levels in the rat brain. *Brain Res* 2000; 877(2): 387-90.
92. Kushikata T, Fang J, Krueger JM. Brain-derived neurotrophic factor enhances spontaneous sleep in rats and rabbits. *Am J Physiol* 1999; 276(5 Pt 2): 1334-38.
93. Palmer ACS, Zortea M, Souza A, Santos V, Biazús JV, Torres ILS ve arkadaşları. Clinical impact of melatonin on breast cancer patients undergoing chemotherapy; effects on cognition, sleep and depressive symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One*. 2020; 15 (4): e0231379. doi: 10.1371/journal.pone.0231379.
94. Aydemir C, Yalcin ES, Aksaray S, Kisa C, Yildirim SG, Uzbay T, Goka E. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2006; 30 (7): 1256-60. doi: 10.1016/j.pnpbp.2006.03.025.
95. Sen S, Duman R, Sanacora G. Serum brain-derived neurotrophic factor, depression, and antidepressant medications: meta-analyses and implications. *Biol Psychiatry*. 2008 ; 64 (6): 527-32. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.05.005.
96. Shimizu E, Hashimoto K, Okamura N, Koike K, Komatsu N, Kumakiri C et al. Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*. 2003; 54 (1): 70-5.
97. Kauer-Sant'Anna M, Kapczinski F, Andreazza AC, Bond DJ, Lam RW, Young LT et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in patients with

- early- vs. late-stage bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009 May; 12 (4): 447-58. doi: 10.1017/S1461145708009310.
98. Young AH, Juruena MF. The Neurobiology of Bipolar Disorder. *Curr Top Behav Neurosci*. 2021; 48: 1-20.
99. Gonul AS, Akdeniz F, Taneli F, Donat O, Eker C, Vahip S. Effect of treatment on serum brain-derived neurotrophic factor levels in depressed patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 255 (6): 381-6.
100. Ger, F. Obstruktif uyku apne sendromlu hastalarda kognitif durum, otonomik fonksiyon, depresyon ve metabolik sendromun araştırılması. . [Tıpta uzmanlık tezi]. Eskişehir: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi; 2017.
101. Bugalho P, Ladeira F, Barbosa R, Marto JP, Borbinha C, da Conceição L. Polysomnographic predictors of sleep, motor and cognitive dysfunction progression in Parkinson's disease: a longitudinal study. *Sleep Medicine*. 2021; 77, 205-208.
102. Weaver MD, Landrigan CP, Sullivan JP, O'Brien CS, Qadri S, Viyaran N et al. The association between resident physician work-hour regulations and physician safety and health. *Am J Med*. 2020; 133 (7): e343-e354. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.12.053.
103. Rouch I, Wild P, Ansiau D, Marquié JC. Shiftwork experience, age and cognitive performance. *Ergonomics*. 2005; 48(10), 1282-93
104. Spiegel K, Leproult R, VanCauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet*. 1999; 354: 1435–1439.
105. Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shiftwork and having a metabolic syndrome X? Results from a population based study of 27,485 people. *Occup Environ Med*. 2001; 58: 747–752
106. Schedlowski M, Teves U (eds) *Born in Psychoneuroimmunology: an interdisciplinary introduction*, Plenum Publ, NY. 1999; 417–442
107. Haus E, Smolensky M. Biological clocks and shift work: circadian dysregulation and potential long-term effects. *Cancer Causes Control*. 2006; 17 (4): 489-500. doi: 10.1007/s10552-005-9015-4.

108. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M et al. Nedergaard M Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013; 342, 373–377.
109. Pace-Schott EF, Spencer. Sleep-dependent memory consolidation in healthy aging and mild cognitive impairment. *Curr Top Behav Neurosci*. 2015; 25, 307–330.
110. Shi L, Chen S-J, Ma M-Y, Bao Y-P, Han Y, Wang Y-M ve arkadaşları. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2018; 40, 4–16.
111. Tsapanou A, Gu Y, Manly J, Schupf N, Tang M-X, Zimmerman M ve arkadaşları. Daytime sleepiness and sleep inadequacy as risk factors for dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 5. 2015; 286–295.
112. Sprecher KE, Bendlin BB, Racine AM, Okonkwo OC, Christian BT, Kosciak RL ve arkadaşları. Amyloid burden is associated with self-reported sleep in nondemented late middle-aged adults. *Neurobiol Aging* 36. 2015; 2568–2576.
113. Sprecher KE, Kosciak RL, Carlsson CM, Zetterberg H, Blennow K, Okonkwo OC ve arkadaşları. Poor sleep is associated with CSF biomarkers of amyloid pathology in cognitively normal adults. *Neurology* 89. 2017; 445–453.
114. Peterson SA, Wolkow AP, Lockley SW, O'Brien CS, Qadri S, Sullivan JP ve arkadaşları. Associations between shift work characteristics, shift work schedules, sleep and burnout in North American police officers: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019; 9 (11): e030302. doi: 10.1136/bmjopen-2019-030302.
115. Holzinger B, Mayer L, Klösch G. Night today, day tomorrow: how irregular work shifts interfere with our psychological health. *Chronobiol Int*. 2021; 38(11): 1611-1617. doi: 10.1080/07420528.2021.1937199.
116. Cheng WJ, Cheng Y. Night shift and rotating shift in association with sleep problems, burnout and minor mental disorder in male and female employees. *Occup Environ Med*. 2017; 74 (7): 483-488. doi: 10.1136/oemed-2016-103898.
117. Videnovic A, Zee PC. Consequences of circadian disruption on neurologic health. *Sleep Med Clin*. 2015; 10 (4): 469-80. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.08.004.

118. Özen NE, Rezaki M. Prefrontal korteks: bellek işlevi ve bunama ile ilişkisi. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2007; 18(3), 262 - 269.
119. Simons JS, Spiers HJ. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nature Rev Neurosci*. 2003; 4: 637-648.
120. Ramnani N, Owen AM. Anterior prefrontal cortex: Insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nature Rev Neurosci*. 2004; 5: 184-194.
121. Aggleton JP, Brown MW. Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behavioral and Brain Sciences*. 1999; 22: 425–489.
122. Tulving E, Kapur S, Craik F ve ark. Hemispheric encoding/ retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994; 91: 2016-2020.
123. Cabeza R, Nyberg L. Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. *Curr Opin Neurol*. 2000; 13 (4): 415-21. doi: 10.1097/00019052-200008000-00008.
124. Reuter-Lorenz PA, Park DC. Human neuroscience and the aging mind: a new look at old problems. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2010; 65 (4): 405-15. doi: 10.1093/geronb/gbq035.
125. Cabeza R, Daselaar SM, Dolcos F, Prince SE, Budde M, Nyberg L. Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. *Cerebral Cortex*. 2004; 14: 364–375.
126. Cappell KA, Gmeindl L, Reuter-Lorenz PA. Age differences in prefrontal recruitment during verbal working memory maintenance depend on memory load. *Cortex*. 2010; 46: 462–473
127. Morcom AM, Li J, Rugg MD. Age effects on the neural correlates of episodic retrieval: Increased cortical recruitment with matched performance. *Cerebral Cortex*. 2007; 17: 2491–2506.
128. Mattay VS, Fera F, Tessitore A, Hariri AR, Berman KF, Das S ve arkadaşları. Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neuroscience Letters*. 2006; 392: 32–37.

129. Borlikova GG, Trejo M, Mably AJ, Mc Donald JM, Sala Frigerio C, Regan CM ve arkadaşları. Alzheimer brain-derived amyloid  $\beta$ -protein impairs synaptic remodeling and memory consolidation. *Neurobiology of Aging*. 2013; 34: 1315–1327.
130. Freir DB, Fedriani R, Scully D, Smith IM, Selkoe DJ, Walsh DM, Regan CM. A $\beta$  oligomers inhibit synapse remodelling necessary for memory consolidation. *Neurobiology of Aging*. 2011; 32: 2211–2218.
131. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: Progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002; 297: 353–356.
132. Scullin MK, Bliwise DL. Sleep, cognition, and normal aging: integrating a half century of multidisciplinary research. *Perspect Psychol Sci*. 2015; 10 (1): 97-137. doi: 10.1177/1745691614556680.
133. Mitchell KJ, Johnson MK. Source monitoring 15 years later: What have we learned from fMRI about the neural mechanisms of source memory? *Psychological Bulletin*. 2009; 135: 638–677.
134. O'Brien JT, Desmond P, Ames D, Schweitzer I, Tress B. Magnetic resonance imaging correlates of memory impairment in the healthy elderly: Association with medial temporal lobe atrophy but not white matter lesions. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1997; 12: 369–374.
135. Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*. 2002; 35(4): 625-41. doi: 10.1016/s0896-6273(02)00830-9.
136. Hedstrom AK, Akerstedt T, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2011; 70: 733–41.
137. Papantoniou K, Massa J, Devore E, Munger KL, Chitnis T, Ascherio A, Schernhammer ES. Rotating night shift work and risk of multiple sclerosis in the Nurses' Health Studies. *Occup Environ Med*. 2019; 76 (10): 733-738. doi: 10.1136/oemed-2019-106016.
138. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron*. 2018; 97 (4): 742-768. doi: 10.1016/j.neuron.2018.01.021

139. Gu F, Han J, Laden F, Pan A, Caporaso NE, Stampfer MJ ve arkadaşları. Total and cause-specific mortality of U.S. nurses working rotating night shifts. *Am J Prev Med.* 2015; 48(3): 241-52. doi: 10.1016/j.amepre.2014.10.018.
140. Bittner N, Korf HW, Stumme J, Jockwitz C, Moebus S, Schmidt B, Dragano N, Caspers S. Multimodal investigation of the association between shift work and the brain in a population-based sample of older adults. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 2969. doi: 10.1038/s41598-022-05418-1.
141. Cho K, Ennaceur A, Cole JC, Suh CK J. Chronic jet lag produces cognitive deficits. *The Journal of Neuroscience*, 2000, Vol. 20 RC66 1-5.
142. Cho K. Chronic 'jet lag' produces temporal lobe atrophy and spatial cognitive deficits. *Nat Neurosci.* 2001; 4 (6): 567-8. doi: 10.1038/88384.
143. Kleitman N, Jackson DP. Body temperature and performance under different routines. *J Appl Physiol.* 1950; 3,309–328.
144. Lavie P. The search for cycles in mental performance from Lombard to Kleitman. *Chronobiologia.* 1980; 7, 247–256.
145. Gurland B. The borderlands of dementia: the influence of sociocultural characteristics on rates of dementia occurring in the senium. *Aging.* 1981; 15: 61–84.
146. Kittner SJ, White LR, Farmer ME, Wolz M, Kaplan E, Moes E et al. Methodological issues in screening for dementia: The problem of education adjustment. *Journal of Chronic Diseases.* 1986; 39: 163–170.
147. Zhang M, Katzman R, Salmon D, Jin H, Cai G, Wang Z et al. The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: Impact of age, gender and education. *Annals of Neurology.* 1990; 27: 428–437.
148. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, Tang MX, Wilder D, Mayeux R. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *Journal of the American Medical Association.* 1994; 71: 1004–1010.
149. Borba EM, Duarte JA, Bristot G, Scotton E, Camozzato AL, Chaves ML. Brain-Derived Neurotrophic Factor serum levels and hippocampal volume in mild cognitive

impairment and dementia due to Alzheimer Disease. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2016; 6 (3): 559-567. doi: 10.1159/000450601.

150. Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, Castillo PR: The association between poor sleep quality and global cortical atrophy is related to age. Results from the Atahualpa Project. *Sleep Sci Sao Paulo Braz* 2016, 9: 147–150.

151. Liu Y-R, Fan D-Q, Gui W-J, Long Z-L, Lei X ve arkadaşları: Sleep-related brain atrophy and disrupted functional connectivity in older adults. *Behav Brain Res* 2018, 347: 292–299

152. Chodosh J, Kado DM, Seeman TE, Karlamangla AS. Depressive symptoms as a predictor of cognitive decline: MacArthur studies of successful aging. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15(5): 406–15

153. Beaudreau SA, O’Hara R. Late-life anxiety and cognitive impairment: a review. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008; 16(10): 790–803 10.1097/JGP.0b013e31817945c3

154. Chang PP, Ford DE, Mead LA, Cooper-Patrick L, Klag MJ. Insomnia in young men and subsequent depression. The Johns Hopkins Precursors Study. *Am J Epidemiol*. 1997; 146 (2): 105-14.

155. Li L, Wu C, Gan Y, Qu X, Lu Z. Insomnia and the risk of depression: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2016; 16 (1): 375. doi: 10.1186/s12888-016-1075-3.

156. Park S, Cho MJ, Chang SM, Bae JN, Jeon HJ, Cho SJ ve arkadaşları. Relationships of sleep duration with sociodemographic and health-related factors, psychiatric disorders and sleep disturbances in a community sample of Korean adults. *J Sleep Res*. 2010; 19 (4): 567-77. doi: 10.1111/j.1365-2869.2010.00841.x.

157. McCall WV. Insomnia is a risk factor for suicide-what are the next steps? *Sleep*. 2011; 34(9): 1149-50. doi: 10.5665/SLEEP.1222.

158. Nadorff MR, Nazem S, Fiske A. Insomnia symptoms, nightmares, and suicidal ideation in a college student sample. *Sleep*. 2011; 34: 93–8.

159. McCall WV, Blocker JN, D'Agostino R Jr, Kimball J, Boggs N, Lasater B et al. Insomnia severity is an indicator of suicidal ideation during a depression clinical trial. *Sleep Med.* 2010; 11: 822–7.
160. Bjørngaard JH, Bjerkeset O, Romundstad P, Gunnell D. Sleeping problems and suicide in 75,000 Norwegian adults: a 20 year follow-up of the HUNT I study. *Sleep.* 2011; 34 (9): 1155-9. doi: 10.5665/SLEEP.1228.
161. Bara AC, Arber S. Working shifts and mental health--findings from the British Household Panel Survey (1995-2005). *Scand J Work Environ Health.* 2009; 35 (5): 361-7. doi: 10.5271/sjweh.1344.
162. Park YK, Kim JH, Choi SJ, Kim ST, Joo EY. Altered Regional Cerebral Blood Flow Associated with Mood and Sleep in Shift Workers: Cerebral Perfusion Magnetic Resonance Imaging Study. *J Clin Neurol.* 2019; 15 (4): 438-447. doi: 10.3988/jcn.2019.15.4.438.
163. Mather M. Emotional Arousal and Memory Binding: An Object-Based Framework. *Perspect Psychol Sci.* 2007; 2(1): 33-52. doi: 10.1111/j.1745-6916.2007.00028.x.
164. Phelps EA, Sharot T. How (and Why) Emotion Enhances the Subjective Sense of Recollection. *Curr Dir Psychol Sci.* 2008 Apr 1; 17(2): 147-152. doi: 10.1111/j.1467-8721.2008.00565.x.
165. Giese M, Unternährer E, Hüttig H, Beck J, Brand S, Calabrese P, Holsboer-Trachsler E, Eckert A. BDNF: an indicator of insomnia? *Mol Psychiatry.* 2014; 19 (2): 151-2. doi: 10.1038/mp.2013.10.
166. Suzuki G, Tokuno S, Nibuya M, Ishida T, Yamamoto T, Mukai Y ve arkadaşları. Decreased plasma brain-derived neurotrophic factor and vascular endothelial growth factor concentrations during military training, *Plos one*, 9. 2014; p. e89455.
167. Smith M.A, Makino S, Kvetnansky R, Post R.M. Stress and glucocorticoids affect the expression of brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-3 mRNAs in the hippocampus. *J Neurosci.* 1995; 15: 1768–1777.



168. Ikeno T, Yan L. Chronic light exposure in the middle of the night disturbs the circadian system and emotional regulation. *J Biol Rhythms* 2016; 31: 352–364.
169. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2002; 8: 448–460.
170. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009; 47: 2015–2028.
171. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2012; 11 (11): 1006-12. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6.
172. Bittner N, Jockwitz C, Franke K, Gaser C, Moebus S, Bayen UJ, Amunts K, Caspers S. When your brain looks older than expected: combined lifestyle risk and BrainAGE. *Brain Struct Funct*. 2021; 226 (3): 621-645. doi: 10.1007/s00429-020-02184-6.
173. Colcombe SJ, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci*. 2003; 14(2): 125–130.
174. Kramer AF, Colcombe SJ, McAuley E, Eriksen KI, Scalf P, Jerome GJ, Webb AG. Enhancing brain and cognitive function of older adults through fitness training. *J Mol Neurosci*. 2003; 20 (3): 213–221.
175. Hughes TF, Ganguli M. Modifiable midlife risk factors for late-life cognitive impairment and dementia. *Curr Psychiatry Rev*. 2009; 5(2): 73–92.
176. Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, Kramer AF. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2003; 58(2): 176–180.
177. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, Kramer AF. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci*. 2011; 108 (7): 3017–3022. doi: 10.1073/pnas.1015950108.
178. Voelcker-Rehage C, Godde B, Staudinger UM. Cardiovascular and coordination training differentially improve cognitive performance and neural processing in older adults. *Front Human Neurosci*. 2011; 5: 26. doi: 10.3389/fnhum.2011.00026.

179. Stern Y, Tang MX, Denaro J, Mayeux R. Increased risk of mortality in Alzheimer's disease patients with more advanced educational and occupational attainment. *Annals of Neurology*. 1995; 37: 590–595.
180. Scarmeas N, Albert SM, Manly JJ, Stern Y. Education and rates of cognitive decline in incident Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2006; 77 (3): 308–316.
181. Helzner EP, Scarmeas N, Cosentino S, Portet F, Stern Y. Leisure activity and cognitive decline in incident Alzheimer disease. *Archives of Neurology*. 2007; 64(12): 1749–1754.
182. Cotman CW, Berchtold NC, Christie L-A. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci*. 2007; 30 (9): 464–472
183. Palma JA, Urrestarazu E, Iriarte J. Sleep loss as risk factor for neurologic disorders: a review. *Sleep Med*. 2013; 14 (3): 229-36. doi: 10.1016/j.sleep.2012.11.019.
184. Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science*. 2009; 326: 1005–1007.
185. Ooms S, Overeem S, Besse K, Rikkert MO, Verbeek M, Claassen JA. Effect of 1 night of total sleep deprivation on cerebrospinal fluid  $\beta$ -amyloid 42 in healthy middle-aged men: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2014; 71 (8): 971-7. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1173.
186. Tamakoshi A, Ohno Y. Self-reported sleep duration as a predictor of all-cause mortality: results from the JACC study, Japan. *Sleep*. 2004; 27: 51–4.
187. Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatr*. 2002; 59: 131–6.
188. Wimo A, Jonsson L, Bond J, Prince M, Winblad B. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimer's & Dementia*. *Alzheimers Dement*. 2013; 9 (1): 1–11 e3.

189. Rogers NL, Szuba MP, Staab JP, Evans DL, Dinges DF. Neuroimmunologic aspects of sleep and sleep loss. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2001; 6 (4): 295-307. doi: 10.1053/scnp.2001.27907.
190. Bubu OM, Brannick M, Mortimer J, Umasabor-Bubu O, Sebastião YV, Wen Y ve arkadaşları. Sleep, Cognitive impairment, and Alzheimer's disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*. 2017; 40 (1). doi: 10.1093/sleep/zsw032.
191. Marquié JC, Tucker P, Folkard S, Gentil C, Ansiau D. Chronic effects of shift work on cognition: findings from the VISAT longitudinal study. *Occup Environ Med*. 2015; 72 (4): 258-64. doi: 10.1136/oemed-2013-101993.
192. Niu SF, Chung MH, Chu H, Tsai JC, Lin CC, Liao YM, Ou KL, O'Brien AP, Chou KR. Differences in cortisol profiles and circadian adjustment time between nurses working night shifts and regular day shifts: A prospective longitudinal study. *Int J Nurs Stud*. 2015; 52 (7): 1193-201. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2015.04.001
193. Nayak CS, Anilkumar AC. EEG normal sleep. In: StatPearls [Internet]. 2022 [Erişim tarihi: 07.2022]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537023/>
194. Kang X, Yang L, Xu L, Yue Y, Ding M. Latent Classes of Circadian Type and Presenteeism and Work-Related Flow Differences Among Clinical Nurses: A Cross-Sectional Study. *Psychiatry Investig*. 2022; 19 (4): 311-319. doi: 10.30773/pi.2021.0357.
195. Gärtner J, Rosa RR, Roach G, Kubo T, Takahashi M. Working Time Society consensus statements: Regulatory approaches to reduce risks associated with shift work-a global comparison. *Ind Health*. 2019; 57 (2): 245-263. doi: 10.2486/indhealth.SW-7.
196. Pauley SM. Lighting for the human circadian clock: recent research indicates that lighting has become a public health issue. *Med Hypotheses*. 2004; 63(4): 588-96. doi: 10.1016/j.mehy.2004.03.020.
197. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: Health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci*. 2017; 173: 94-106. doi: 10.1016/j.lfs.2017.02.008.

198. Blask DE, Hill SM, Dauchy RT, Xiang S, Yuan L, Duplessis T ve arkadaşları. Circadian regulation of molecular, dietary, and metabolic signaling mechanisms of human breast cancer growth by the nocturnal melatonin signal and the consequences of its disruption by light at night. *J Pineal Res.* 2011; 51 (3): 259-69. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00888.x.
199. Sletten TL, Raman B, Magee M, Ferguson SA, Kennaway DJ, Grunstein RR, Lockley SW, Rajaratnam SMW. A Blue-Enriched, Increased Intensity Light Intervention to Improve Alertness and Performance in Rotating Night Shift Workers in an Operational Setting. *Nat Sci Sleep.* 2021 May 24; 13: 647-657. doi: 10.2147/NSS.S287097.
200. Barger LK, Sullivan JP, Lockley SW, Czeisler CA. Exposure to Short Wavelength-Enriched white light and exercise improves alertness and performance in operational NASA flight controllers working overnight shifts. *J Occup Environ Med.* 2021; 63 (2): 111-118. doi: 10.1097/JOM.0000000000002054
201. Gentry NW, Ashbrook LH, Fu YH, Ptáček LJ. Human circadian variations. *J Clin Invest.* 2021; 131 (16): e148282. doi: 10.1172/JCI148282.

## ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Mücahide Büşra BALCIOĞLU

Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Bölüm	Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümü
Mezuniyet Yılı	2014

Makale ve Bildiriler
<p><b><i>Uluslararası Kongre</i></b></p> <p>Balcıoğlu MB. Uykunun Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör Üzerindeki Etkisi [Bildiri]. 5. Uluslararası Başkent Fen, Sosyal Ve Sağlık Bilimleri Kongresi; 11/06/2022; Ankara, Türkiye.</p>