



**SAÇ KORTİZOL DÜZEYİNİN  
KADIN ÜREME DÖNGÜLERİ VE  
STRES BELİRTEÇLERİYLE İLİŞKİSİ**

**Tuğçe ATCALI**

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Sedat YILDIZ**

**Doktora Tezi – 2019**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SAÇ KORTİZOL DÜZEYİNİN KADIN ÜREME DÖNGÜLERİ VE STRES  
BELİRTEÇLERİYLE İLİŞKİSİ**

**Tuğçe ATCALI**

**Fizyoloji Anabilim Dalı**

**Doktora Tezi**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Sedat YILDIZ**

Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından  
2017/812 proje numarası ile desteklenmiştir.

**MALATYA  
2019**

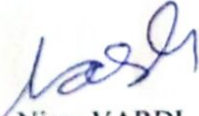
## KABUL VE ONAY SAYFASI

İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Anabilim Dalı Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan **Tuğçe ATCALI'nın "Saç Kortizol Düzeyinin Kadın Üreme Döngüleri ve Stres Belirteçleriyle İlişkisi"** konulu bu çalışması, aşağıdaki jüri tarafından Doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20/09/2019



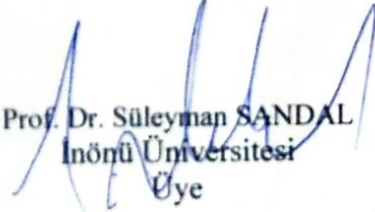
Prof. Dr. İsmail MERAL  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi  
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Nigar VARDI  
İnönü Üniversitesi  
Üye



Prof. Dr. Sedat YILDIZ  
İnönü Üniversitesi  
Tez Danışmanı  
Üye



Prof. Dr. Süleyman SANDAL  
İnönü Üniversitesi  
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Cihat UÇAR  
Adıyaman Üniversitesi  
Üye



### ONAY

Bu tez, İnönü Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından kabul edilmiş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun ...../...../2019 tarih ve 2019/..... sayılı Kararıyla da uygun görülmüştür.

Prof. Dr. Yusuf TÜRKÖZ  
Enstitü Müdürü

# İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	vi
ABSTRACT.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	xix
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Stres .....	3
2.2. Stres eksenleri .....	6
2.2.1. Sempato-adrenomedullar eksen .....	6
2.2.2. Hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) eksen.....	8
2.2.3. Kortizol .....	8
2.2.4. Kortizolün salgılanması .....	10
2.2.5. Kortizol uyanma yanıtı (KUY) .....	11
2.2.6. Kortizolün Etkileri .....	12
2.3. Vücutta stresin ölçüm yöntemleri .....	13
2.3.1. Ölçekler.....	13
2.3.2. Otonom sinir sistemi aktivitesinin ölçümü .....	14
2.3.3. Kalp hızı değişkenliği .....	14
2.3.4. Frekans bağımlı parametreler .....	17
2.3.5. HPA aksı aktivitesinin ölçümü .....	18
2.4. Saçta kortizol ölçümü .....	22
2.4.1. Saç ve histolojik yapısı .....	22
2.4.2. Saçın biyolojik bir materyal olarak kullanımı .....	25
2.5. Kortizolün saçta geçiş yolları.....	26
2.5.1. Kan yoluyla.....	26
2.5.2. Saç folikülünde endojen üretim yoluyla .....	26
2.5.3. Ter ve yağ bezi yoluyla.....	27
2.6. Kortizolün saçta birikimi .....	28
2.7. Saç kortizolü ve kronik hastalık.....	29
2.8. Kadın üreme döngüleri ve stress.....	35
2.8.1. Menstural döngüler ve stress .....	35

2.8.2. Menopoz ve stress.....	35
2.9. Saç kortizolünün kullanım alanları .....	37
3. MATERYAL VE METOT .....	38
3.1. Deneme 1: Saçta kortizol ölçümünün validasyonu .....	39
3.1.1. Saç kortizol ölçümü amacıyla uygulanan yöntemin detaylı anlatımı .....	41
3.2. Deneme 2: Kadınlardaki saç kortizol düzeyinin erkeklerden farklı olup olmadığının ortaya konması.....	55
3.2.1. Saç numunelerinin toplanması ve işlenmesi.....	56
3.2.2. Kalp hızı değişkenliğinin (KHD) ölçümü.....	58
3.2.3. Yaşamsal değerler.....	60
3.2.4. Tükürük toplama prosedürü.....	60
3.2.5. Katılımcılara Uygulanan Ölçekler .....	62
3.3. Deneme 3: Kadın üreme döngülerinde post pubertal dönemden başlayarak saç kortizolü ve diğer stres parametrelerinin ölçümü .....	64
3.3.1. Saç örneklerinin toplanması.....	66
3.3.2. Kalp hızı değişkenliğinin (KHD) ölçümü.....	68
3.3.3. Tükürük örneklerinin toplanması.....	68
3.3.4. Yaşamsal değerler.....	69
3.3.5. Ölçekler.....	69
3.4. Kortizol ELISA protokolü .....	70
3.5. İstatiksel değerlendirme .....	71
4. BULGULAR.....	72
4.1. Deneme 1 Saçta kortizol ölçümünün validasyonu.....	72
4.2. Deneme 2.A. Kadınlardaki saç kortizol düzeyinin erkeklerden farklı olup olmadığının ortaya konması .....	74
4.2.1. Katılımcıların fizyolojik özellikleri .....	74
4.2.2. Saç kortizol düzeyi.....	75
4.2.3. Tükürük kortizol düzeyi.....	76
4.2.4. Kalp hızı değişkenliği .....	79
4.2.5. Ölçekler.....	88
4.2.6. Korelasyonlar.....	100
4.2.7. Deneme 2B: Kadınlardaki saç kortizol düzeyinin erkeklerden farklı olup olmadığının ortaya konması-Kadınlarda kendi içinde karşılaştırılması .....	112
4.2.7.1. Menstruasyon süresi kortizol düzeyini etkiler mi? .....	112

4.2.7.2. Menstrual siklusun günü kortizol düzeyini etkiler mi? .....	116
4.2.7.3. En son siklusun süresi kortizol düzeyini etkiler mi? .....	121
4.3. Deneme 3: Kadınlarda yaşa bağlı olarak kortizol düzeyi .....	124
4.3.1. Katılımcıların fizyolojik özellikleri .....	124
4.3.2. Saç kortizol düzeyi.....	128
4.3.3. Tükürük kortizol düzeyi.....	129
4.3.4. Kalp hızı değişkenliği .....	132
4.3.5. Ölçekler.....	143
4.3.6. Korelasyonlar.....	149
5. TARTIŞMA.....	171
5.1. Saçta kortizol ölçümünün validasyonu .....	171
5.2. Kadınlarda ve erkeklerde saç kortizol düzeyi.....	172
5.2.1. Kadınlarda ve erkeklerde tükürük kortizol düzeyi .....	174
5.3. Kadın ve erkeklerde kalp hızı değişkenliği.....	175
5.4. Kadın ve erkeklerde ölçekler .....	176
5.4.1 Menstrual siklus, kortizol ve KHD .....	176
5.5. Kadınlarda yaşa bağlı olarak kortizol düzeyi .....	177
5.5.1. Kadınlarda yaşa bağlı kalp hızı değişkenliği .....	179
5.5.2. Kadınlarda yaşa bağlı ölçek sonuçları .....	180
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	181
KAYNAKLAR .....	183
EKLER.....	208
EK 1. Özgeçmiş .....	208
EK 2. Etik Kurul Onay Belgesi .....	212
EK 3. Uygulanan Ölçekler .....	215

## TEŞEKKÜR

Sahip olduğu ilmi ülkesine yeni ufuklar kazandırmak için kullanan, öğrencilerini büyük bir özveri ile yetiştiren, çalışma disiplini, sabrı ve kişiliği ile daima örnek aldığım saygı değer danışman hocam; Prof. Dr. Sedat YILDIZ'a,

Lisansüstü eğitimimde emekleri olan İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Her daim sevincimizi paylaşıp, derdimizi bir bardak çayda unutturan saygı değer hocam Halil DÜZOVA'ya

Laboratuvar çalışmalarında kortizol analizlerini yapan Dr. Öğr. Üyesi Cihat UÇAR'a,

Tez izleme komitemde yer alan ve tez sürecimde yaşadığım zorlukları anlayışla karşılayan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Süleyman SANDAL ve Prof. Dr. Nigar VARDI'ya

Doktora döneminde Malatya'da güzel anılar biriktirmemi sağlayan doktora arkadaşlarım; Özlem BARUTÇU, Pınar ÇAKAN, Seda UĞRAŞ, Kübranur KORKMAZ, Gül Büşra KAYA, Merve DURMUŞ, Kevser TANBEK'e

Doktora döneminde ve zor günlerde desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Nusret AÇIKGÖZ ve eşine, Prof. Dr. Şükrü KARTALCI'ya

Enstitü öğrencilerine her daim yardımcı olan güler yüzlü SİBEL ONUR'a

Bingöl Üniversitesi Veteriner Fakültesinde çalışmaktan büyük keyif aldığım, sevincimi paylaşan, kederimi silen, bir baba şefkatiyle koruyan, bilgilerini ve tecrübelerini daima paylaşan, yol gösteren, kişiliklerini her daim kendime örnek aldığım, başta asistanlığını yapmaktan onur duyduğum saygı değer hocam, manevi babam; Prof. Dr. Burhanettin BAYDAŞ, Prof. Dr. Abdurrahman GÜL, Prof. Dr. Hayati YÜKSEL'e

Tez çalışmamın laboratuvar kısmında her daim destek veren, yol gösteren, sevincimde, üzüntümdede yanımda olan, hakkını ödeyemeyeceğim iyiliklerin sahibi abim, Doç. Dr. Mehmet Nuri AÇIK ve eşi Perihan AÇIK'a

Gurbet ekmeğini, kederi, sevinci paylaştığım can dostlarım; Ezgi DOĞAN, Yasin ÖZTÜK, Merve ÖZTÜK, Faruk DİŞLİ, Seda YAKUT, Uğur YAKUT, M. Bahaeddin DÖRTBUDAK, Fuat ALACA, Alperen MERAL, Emin KAPLAN, Oğuz BAL, Senem BAL, Işıl SARAÇ, Sülem DOĞAN, Zahide SÜSLÜOĞLU'na

Zor günlerde hep yanımda olan manevi annem Demet TURUNÇ, ve kader arkadaşım, kardeşim Şehnaz TURUNÇ'a

Birlikte çalıştığımız zamanları özlemle hatırladığım, zor zamanları birlikte aştığım, kardeşim Emine ÖKSÜZ DURMAZ ve eşi Eren DURMAZ'a

Çalışmanın laboratuvar kısmında kapılarını açan, Bingöl Üniversitesi Merkezi laboratuvar müdürü Dr. Öğr. Üyesi Aydın Şükrü BENGÜ ve laboratuvar çalışanlarına,

Bingöl'ü bana yuva yapan, zor zamanlarda daima yanımda olan, bana bingöle ait en güzel anıları armağan eden sevgili kardeşim“Hatice BAYRAM, ablam Vildan BAYRAM ve AİLESİNE”,

Çalışmamın gerçekleşmesinde büyük bir özveri ile yardımcı olan Bingöl Üniversitesi Veteriner Fakültesi ve Tıbbi laboratuvar teknikerliğinde okuyan sevgili öğrencilerime,

Bingöl Halk Eğitim Merkezinde eğitim alan, çalışmaya katılan tüm emekçi kadınlara,

Bugünlere gelmemin mimarları olan, yolumu aydınlatan, elimi tutan, düştüğümde kaldıran, kederimi, sevincimi paylaşan, gözyaşımı silen, bugünkü ben olmamı sağlayan hakları “TEŞEKKÜR” kelimesine sığmayan başta“CANIMIN DİĞER YARISI, HAK EMANETİ, AY YÜZLÜ ANNEME”,

“Bir öğretmen olarak çocuklarını: “Kanla sulanmış toprağın memleketi olmaz, ay yıldızlı bayrağın dalgalandığı her yer senin görev yerindir” bilinciyle beni yetiştiren BABAMA,

Kader arkadaşım, kardeşim Türker ATÇALI’ya,

Sevgilerini hep gurbette yaşamak zorunda kaldığım anneanneme, dedeme ve teyzelerim; Rabia OKAR ve Yurdagül KOÇ’a

Çalışmamın gerçekleşmesine maddi destek veren İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi’ne sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Tuğçe ATCALI



## ÖZET

### **Saç Kortizol Düzeyinin Kadın Üreme Döngüleri ve Stres Belirteçleriyle İlişkisi**

**Amaç:** Stresin vücuttaki etkilerini, hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) eksen ve otonom sinir sistemi (OSS) yönetir. Bu çalışmada, HPA'nın son ürünü olan kortizolün saçta ölçümünün validasyonunun yapılması ve saç kortizol (SK) düzeyinin her iki cinsiyette ve farklı post-pubertal yaşlarda olan kadınlarda ölçülmesi amaçlandı. Ayrıca, tükürük kortizolü (TK) ve OSS aktivitesini değerlendirmek için kalp atış hızı değişkenliği (KHD) de incelendi.

**Materyal ve Metot:** SK ölçümünün validasyonu, çeşitli yıkama (ön yıkama yapma veya yapmama), öğütme (sıvı azotla havanda dövme ya da makas ile parçalama) ve metanol ekstraksiyon (sıcaklık ve/veya ultrason) prosedürleri kullanılarak yapıldı. Daha sonra, kadınların SK'ü (n=53), aynı yaştaki erkeklerle (n=54) karşılaştırıldı. Ayrıca SK farklı yaş gruplarındaki kadınlarda (19-30, 31-45, >45 yaş) da belirlendi. Tüm katılımcılarda TK, KHD ve kendi-bildirimine dayalı stres de ölçüldü.

**Bulgular:** Genel olarak, validasyon prosedürleri arasında fark belirlenmedi ancak sıvı azot ile öğütülmüş numunelerde SK daha yüksekti ( $P<0.05$ ). SK, kadın ve erkekler arasında farklı değildi ( $P>0.05$ ) fakat yaş arttıkça azaldı ( $P<0.05$ ). TK öğle vakti kadınlarda daha düşüktü ve kadınlarda yaş arttıkça ortalama konsantrasyon azaldı ( $P<0.05$ ). KHD parametreleri kadınlarda erkeklerden daha düşüktü ve kadınlarda yaş arttıkça azaldı ( $P<0.05$ ). Kadınlarda uzun vadeli stres algısı erkeklerden daha yüksekti ( $P<0.05$ ).

**Sonuç:** SK, TK ve KHD ölçümlerinin ve kendi bildirimine dayalı ölçeklerin, stres araştırmalarında kullanılabilecek, eşi bulunmayan non-invaziv teknikler oldukları belirlendi. SK, TK ve KHD'nin tümü kadınlarda yaş ilerledikçe azaldı, ancak SK'de cinsiyet farkı bulunmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Saç kortizolü, Tükürük Kortizolü, Kalp Hızı Değişkenliği, Kadın, Erkek, Validasyon, Yaş

## ABSTRACT

### Association of Hair Cortisol Level with Women's Reproductive cycles and Stress Markers

**Aim:** The hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis and the autonomous nervous system (ANS) govern the effects of stress in the body. The current study aimed to validate cortisol, the end product of HPA, measurement in hair (HC) and to assess its levels in both genders and in women at different post-pubertal ages. Moreover, salivary cortisol (SC) and heart rate variability (HRV), as a means of assessing the activity of the ANS, were also studied.

**Material and Method:** HC measurement was validated by using various washing (pre-wash or not), grinding (pestle with liquid nitrogen or particulate with scissor) and methanol extraction (temperature and/or ultrasound) procedures. Afterwards, HC of women (n=53) was compared with age-matched men (n=54) and measured in women at different age groups (19-30, 31-45, >45 years). SC, HRV and self-reported stress were also measured in all participants.

**Results:** In general, there were no differences between validation procedures but HC was slightly higher in samples grinded by liquid nitrogen ( $P < 0.05$ ). HC was not different between women and men ( $P > 0.05$ ) but decreased with increasing age ( $P < 0.05$ ). SC at noon was lower in women and mean concentration decreased by increasing age in women ( $P < 0.05$ ). HRV parameters were lower in women than men and decreased by increasing age in women ( $P < 0.05$ ). Long-term perceived stress was higher in women than men ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** It seems that HC, SC and HRV measurements and self-reported scales are all unreplaceable non-invasive technics that can be used in stress research. HC, SC and HRV all decreased by ageing in women but no gender difference was found in HC.

**Keywords:** Hair cortisol, Salivary cortisol, Heart Rate Variability, Women, Men, Validation, Age.


## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ACTH</b>	: Adrenokortikotropik hormon
<b>AVP</b>	: Arjinin vazopressin
<b>11<math>\beta</math>-HSD1</b>	: 11 $\beta$ -hidroksisteroit dehidogenaz-1
<b>11<math>\beta</math>-HSD2</b>	: 11 $\beta$ -hidroksisteroit dehidogenaz-2
<b>BSA</b>	: Bovine serum albumine
<b>CBG</b>	: Kortikosteroid bağlayıcı globülin
<b>CRH</b>	: Kortikotropin serbestleştirici hormon
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyogram
<b>ELISA</b>	: Enzim bağlı immunosorbent assay
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
<b>HF</b>	: Yüksek frekans
<b>HF av</b>	: HF dalga aralığının ortalama gücü
<b>HF norm</b>	: Normalize edilmiş HF
<b>HFt</b>	: HF'nin dominant periyodu
<b>HFmx</b>	: HF dalga aralığının maksimum gücü
<b>HPA</b>	: Hipotalamo-hipofizer-adrenal eksen
<b>HPG</b>	: Hipotalamo-hipofizer-gonadal eksen
<b>HR</b>	: Kalp hızı
<b>HR max</b>	: Maksimum kalp hızı
<b>HR min</b>	: Minimum kalp hızı
<b>KHD</b>	: Kalp hızı değişkenliği-Heart rate variability (HRV)
<b>KUY</b>	: Kortizol uyanma yanıtı-Cortisol awakening response (CAR)
<b>LF</b>	: Düşük frekans
<b>LF av</b>	: LF dalga aralığının ortalama gücü
<b>LF norm</b>	: Normalize edilmiş LF
<b>LFmx:</b>	: LF dalga aralığının maksimum gücü
<b>LFt</b>	: LF'nin dominant periyodu
<b>NE</b>	: Noradrenalin
<b>NN</b>	: Normal atımlar arasındaki süre
<b>OSS</b>	: Otonom sinir sistemi
<b>PBS</b>	: Fosfat tampon çözeltisi

<b>PCL-C</b>	: Post travmatik stres ölçeği-sivil versiyon
<b>pNN50(%)</b>	: Ardışık N-N aralıkları arasında 50 ms' den fazla fark olanların yüzdelerik değeri
<b>PSQI</b>	: Pitsburg uyku kalitesi indeksi
<b>PSS</b>	: Parasempatik sinir sistemi
<b>PUKİ</b>	: Pittsburgh uyku kalitesi indeksi
<b>PVN</b>	: Paraventriküler çekirdek
<b>RMSSD</b>	: Normal N-N aralıklarının arasındaki farklarının karelerinin toplamının ortalamasının karekökü
<b>SAM</b>	: Sempato-adrenomedullar eksen
<b>SDNN</b>	: R-R aralıklarındaki sürelerinin standart sapması
<b>SSS</b>	: Sempatik sinir sistemi
<b>STAI-1</b>	: Durumluluk kaygı envanteri
<b>STAI-2</b>	: Süreklilik kaygı envanteri
<b>TP</b>	: Total power
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>VLF</b>	: Çok düşük frekans
<b>VLFmx</b>	:VLF dalga aralğının maksimum gücü
<b>VLFav</b>	:VLF dalga aralğının ortalama gücü
<b>VLFt</b>	:VLF'nin dominant periyodu

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2.1. Stresin vücut üzerine etkileri.....	5
Şekil 2.2. Stres, vücutta iki ana sistemi aktive eder. Bunlar sempato-adrenomedullar (SAM) eksen ile hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) eksenlerdir.....	6
Şekil 2.3. HPA eksen. Hipotalamustan salgılanan CRH, hipofizin ön lobundan ACTH salgılanmasına yol açar. ACTH da adrenal bezinin korteks kısmından kortizol salgılanmasına yol açar. Kortizol salınımı negatif ve pozitif geribildirim yoluyla düzenlenir .....	8
Şekil 2.4. Kolesterolde kortizol (veya kemirgenlerde kortikosteron) sentezlenme aşamaları (üstte) ve kortizol ve kortizonun birbirine dönüşümü (altta).....	9
Şekil 2.5. Kortizol ve kortizonun enzimatik dönüşümü .....	9
Şekil 2.6. Kortizol salınımının diurnal ritmi. Kortizol salınımı sabah uyanmayla birlikte en yüksek düzeye çıkarken, akşama doğru girerek azalır ve gece yarısında en düşük seviyeye iner .....	11
Şekil 2.7. Kortizolün genel etkileri.....	13
Şekil 2.8. Otonom sinir sisteminin kalp atımları üzerine etkisi.....	15
Şekil 2.9. Saç ve saç follükülünün yapısı (literatürden faydalanılarak çizilmiştir).....	24
Şekil 2.10. Saç kortizolünün olası kaynakları. Saç kortizolünün ana kaynağı kandır (1 nolu yol) (133,134). Ayrıca kortizol saça yağ bezi yoluyla (2 nolu yol) (145,146), saç follükülünün kendi periferel HPA eksen yoluyla (3 nolu yol) (136,137) ve ter bezi yoluyla (4 nolu yol) (145,146) da gelebilir. Bununla beraber, bu kaynakların göreceli katkıları tam olarak bilinmemektedir. ....	28
Şekil 2.11. Kortizolün saç telinde dağılım bölgeleri. Kortizol saçın medulla kısmında (122), korteks kısmında ve kutiküler tabakada (77,130) birikebilmektedir. (Görsel amaçlı olarak kortizol moleküllerini tanımlamak üzere yıldız şekli kullanılmıştır. Fakat kortizol molekülleri çok daha küçüktür).....	29
Şekil 3.1. Saçta kortizol ölçüm yönteminin optimizasyon protokolü .....	40
Şekil 3.2. Saç örneklerine ekstraksiyon sonrasında uygulanan protokol .....	41
Şekil 3.3. Deneme 2 akış diyagramı. Erkek ve kadın katılımcılardan saç örneği alındı. Öğlen saatlerinde kalp hızı değişkenliği ölçüldü ve sonrasında katılımcılardan tükürük örnekleri alındı. Katılımcıların vital bulguları (kan basıncı, kilo, boy ölçümü) yapıldı. Kendi beyanları doğrultusunda stres	

- düzeylerini değerlendirmek amacıyla ölçekler uygulandı. Katılımcıların sabah ve uyumadan önceki tükürük numunelerini toplamak üzere 2 ml'lik godeler verildi. .... 56
- Şekil 3.4.** Saç numuneleri sert bir zemin üzerinde kök kısımlarından başlayarak 0-1 cm'lik kısımları örnekleri standardize etmek amacıyla kesildikten sonra 1-3 cm arası bir bisturi yaklaşık 1mm uzunluğunda parçalara ayrıldı ..... 57
- Şekil 3.5.** Erkek ve kadın katılımcılardan alınan saç örneklerine uygulanan ekstraksiyon protokolü. .... 58
- Şekil 3.6.** Kalp hızı değişkenliğinin ölçümü amacıyla elektrokardiyogram çekimi ve neurosoft program çıktısı ..... 59
- Şekil 3.7.** Erkek ve kadın katılımcılarda tükürük toplama protokolü ..... 61
- Şekil 3.8.** Deneme 3'ün akış diyagramı. Farklı yaş gruplarında bulunan kadınlardan gün ortasında saç örneği alındıktan sonra kalp hızı değişkenliğinin (KHD) belirlenmesi amacıyla 5 dakika süreyle elektrokardiyogram (EKG) çekilmiştir. Hemen sonrasında da tükürük örnekleri alınarak vital bulguları (kan basıncı, boy-kilo ölçümü) kaydedilmiş ve ölçekleri (GreeneKlimakterik ve PCL-C) doldurmaları istenmiştir. Sonraki günde de sabah uandıktan sonraki 30. dakikada ve gece uyumadan önce tükürük örneği almaları istendi. Katılımcılar tarafından alınan tükürük örnekleri toplanarak -18 C'de muhafaza edildi. .... 65
- Şekil 3.9.** Kadın katılımcılardan alınan saç örneklerine uygulanan ekstraksiyon protokolü. .... 67
- Şekil 4.1.** Saçta kortizol ölçümünün validasyon bulguları. Toplam 20 kişiden alınan saç örnekleri 12 kısma ayrılarak duplike olarak toplam 480 saç örneği kortizol düzeyi açısından incelenmiştir. Saç örnekleri makasla küçük parçalara ayrılmış ya da sıvı nitrojenle pulverize edilmiştir. Daha sonrasında da bunların yarısı yıkanarak (izopropanol) veya yıkanmadan ısı (52°C), ultrason (2h), ısı + ultrason (52°C, 2h) şartlarında ekstraksiyona tabi tutulmuştur. İstatiksel olarak grupların birbirleriyle karşılaştırılması mümkün olamamıştır. Fakat gerek Kruskal Wallis analizleri ve gerekse GLM (generalize lineer model) analizi, yalnızca pulverizasyonun makasla küçük parçalara ayırmaya göre küçük (yaklaşık 3.5 pg) fakat anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yıkamanın ve ısı veya ultrason veya her ikisinin uygulanması ise anlamlı bir fark oluşturmamıştır. (Y: Yıkama, ):

Yıkamama, US: ultrason).....	73
<b>Şekil 4.2.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, saç kortizol düzeyinin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.....	75
<b>Şekil 4.3.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, sabah uyanma yanıtı tükürük kortizol düzeyinin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.....	77
<b>Şekil 4.4.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, gün ortası tükürük kortizol düzeyinin box-plot grafiksel sunumu. Kadın katılımcıların gün ortası tükürük kortizol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış oluşturduğu tespit edilmiştir. 77	77
<b>Şekil 4.5.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, uyumadan önce tükürük kortizol düzeyinin Box-plot grafiksel sunumu. Kadın katılımcılarda istatistiksel olarak uyumadan önceki tükürük kortizol düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir.....	78
<b>Şekil 4.6.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, ortalama tükürük kortizol düzeyinin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.....	78
<b>Şekil 4.7.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, HR (bpm)'nin box-plot grafiksel sunumu. Kadın katılımcılarda HR (bpm)'nin istatistiksel olarak artmaya meyilli olduğu tespit edilmiştir.....	80
<b>Şekil 4.8.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, pNN 50 (%)'nin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.....	80
<b>Şekil 4.9.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, SDNN(ms)'nin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.....	81
<b>Şekil 4.10.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, RMSSD (ms)'nin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. ....	81
<b>Şekil 4.11.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, CV (%)'nin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. ....	82
<b>Şekil 4.12.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, TP (ms <sup>2</sup> )'nin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit	

edilmemiştir. ....	84
<b>Şekil 4.13.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, VLF (ms <sup>2</sup> )’nin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. ....	84
<b>Şekil 4.14.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, LF (ms <sup>2</sup> )’nin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. ....	85
<b>Şekil 4.15.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, HF (ms <sup>2</sup> )’nin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. ....	85
<b>Şekil 4.16.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, %VLF oranının box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. ....	86
<b>Şekil 4.17.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, %LF oranının box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. ....	86
<b>Şekil 4.18.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, %HF oranının box-plot grafiksel sunumu. Kadın katılımcılarda %HF oranının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir. ....	87
<b>Şekil 4.19.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, LF/HF oranının box-plot grafiksel sunumu. Erkek katılımcılarda LF/HF oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir. ....	87
<b>Şekil 4.20.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, toplam PCLC skorunun box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. ....	90
<b>Şekil 4.21.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, Karolinska uyku bozukluğu skorunun box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. ....	92
<b>Şekil 4.22.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, Karolinska uyanma sorunu skorunun box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. ....	92
<b>Şekil 4.23.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, Karolinska uyku kalitesi skorunun box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. (p=0.435) “ Genel uyku kalitenizi nasıl	



skorlarsınız?” sorusuna 1-5 arasında puan skalası uygulanmıştır. Düşük skor uyku kalitesinin yüksek olduğunu ifade etmektedir. ....	93
<b>Şekil 4.24.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, toplam Pittsburg skorunun box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.....	95
<b>Şekil 4.25.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, Total STAI I toplam skorunun box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.....	97
<b>Şekil 4.26.</b> Kadın ve erkek katılımcılarda, Total STAI II toplam skorunun box-plot grafiksel sunumu. Kadın katılımcılarda istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir.....	100
<b>Şekil 4.27.</b> Saç kortizol düzeyi ile tükürük kortizol düzeyi sabah uyanma yanıtı arasındaki korelasyon. Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi. ....	101
<b>Şekil 4.28.</b> Saç kortizol düzeyi ile tükürük kortizol düzeyi gün ortası arasındaki korelasyon. Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi. ....	102
<b>Şekil 4.29.</b> Saç kortizol düzeyi ile tükürük kortizol düzeyi uyumadan önce arasındaki korelasyon. Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi. ....	102
<b>Şekil 4.30.</b> Saç kortizol düzeyi ile ortalama tükürük kortizol düzeyi arasındaki korelasyon. Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi. ....	103
<b>Şekil 4.31.</b> Ortalama tükürük kortizol düzeyi ile tükürük kortizol düzeyi gün ortası arasındaki korelasyon.....	103
<b>Şekil 4.32.</b> Ortalama tükürük kortizol düzeyi ve uyumadan önceki tükürük kortizol düzeyi arasındaki korelasyon.....	104
<b>Şekil 4.33.</b> Tükürük kortizolü uyumadan önceki ve gün ortası tükürük kortizol düzeyi arasındaki korelasyon.....	104
<b>Şekil 4.34.</b> Tükürük kortizol sabah uyanma yanıtı ile ortalama tükürük kortizol düzeyi arasındaki korelasyon.....	105
<b>Şekil 4.35.</b> Tükürük kortizol sabah uyanma yanıtı ile tükürük kortizolü gün ortası arasındaki korelasyon.....	105
<b>Şekil 4.36.</b> Saç kortizol düzeyi ile pNN50 arasındaki korelasyon. Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi. ....	108
<b>Şekil 4.37.</b> Saç kortizol düzeyi ile RMSSD arasındaki korelasyon. Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi. ....	108
<b>Şekil 4.38.</b> Saç kortizol düzeyi ile SDNN arasındaki korelasyon. Korelasyon	

istatistiksel olarak anlamlı değildi. ....	109
<b>Şekil 4.39.</b> Saç kortizol düzeyi ile CV (%) arasındaki korelasyon. Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi. ....	109
<b>Şekil 4.40.</b> Saç kortizol düzeyi ile VLF arasındaki korelasyon. Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi. ....	111
<b>Şekil 4.41.</b> Kadınlarda boyun yaş gruplarındaki dağılımlarının Box-plot sunumu. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır. ....	126
<b>Şekil 4.42.</b> Kadınlarda vücut ağırlığının yaş gruplarındaki dağılımlarının Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.....	126
<b>Şekil 4.43.</b> Kadınlarda vücut kitle indeksinin yaş gruplarındaki dağılımlarının Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır. ....	127
<b>Şekil 4.44.</b> Kadınlarda sistolik kan basıncının yaş gruplarındaki dağılımlarının Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır. ....	127
<b>Şekil 4.45.</b> Kadınlarda diyastolik kan basıncının yaş gruplarındaki dağılımlarının Box-plot sunumu. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır. ..	128
<b>Şekil 4.46.</b> Kadınlarda saç kortizol düzeyinin yaş gruplarındaki düzeylerinin Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır. ....	129
<b>Şekil 4.47.</b> Kadınlarda tükürük kortizol düzeyinin sabah uyanma yanıtının yaş gruplarındaki düzeylerinin Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.....	130
<b>Şekil 4.48.</b> Kadınlarda gün ortası tükürük kortizol düzeyinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır. ....	131
<b>Şekil 4.49.</b> Kadınlarda gece uyumadan önceki tükürük kortizol düzeyinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır. ....	131
<b>Şekil 4.50.</b> Kadınlarda ortalama tükürük kortizol düzeyinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır. ....	132
<b>Şekil 4.51.</b> Kadınlarda dakikadaki kalp atım hızının yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.....	134
<b>Şekil 4.52.</b> Kadınlarda pNN50 parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır. ....	134
<b>Şekil 4.53.</b> Kadınlarda SDNN parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır. ....	135
<b>Şekil 4.54.</b> Kadınlarda RMSSD parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot	

	sunumu. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır. ....	135
<b>Şekil 4.55.</b>	Kadınlarda %CV parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır. ....	136
<b>Şekil 4.56.</b>	Kadınlarda TP parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır. ....	139
<b>Şekil 4.57.</b>	Kadınlarda VLF parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır. ....	139
<b>Şekil 4.58.</b>	Kadınlarda LF parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır. ....	140
<b>Şekil 4.59.</b>	Kadınlarda HF parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır. ....	140
<b>Şekil 4.60.</b>	Kadınlarda %VLF parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır. ....	141
<b>Şekil 4.61.</b>	Kadınlarda %LF parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır. ....	141
<b>Şekil 4.62.</b>	Kadınlarda %HF parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır. ....	142
<b>Şekil 4.63.</b>	Kadınlarda LF/HF oranının yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır. ....	142
<b>Şekil 4.64.</b>	Kadınlarda toplam Greene klimakterik ölçeğın (GKÖ) yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.	146
<b>Şekil 4.65.</b>	Kadınlarda post-travmatik stres ölçeğine (PCLC) verilen toplam yanıtın yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır. ....	149
<b>Şekil 4.66.</b>	Ortalama tükürük kortizol düzeyi ile saç kortizol düzeyi arasında lineer regresyon analizi (P=0.052). ....	151
<b>Şekil 4.67.</b>	Saç kortizol düzeyinin ve Log 10 saç kortizol düzeyinin regresyon analiziyle elde edilen rezidual plotları ve histogramları. Normal dağılım grafikleri ve histogramlar incelendiğinde, log transformasyonun verilerin dağılımını normalleştiremediğı gözlenmiştir. ....	152
<b>Şekil 4.68.</b>	Tükürük kortizol düzeyi sabah uyanma yanıtı ile gece uyumadan önceki kortizol düzeyi arasından pozitif lineer ilişki bulunduğı belirlenmiştir. ....	153
<b>Şekil 4.69.</b>	Gece uyumadan önceki kortizol düzeyi ile gün ortası tükürük kortizol düzeyi arasında pozitif lineer ilişki bulunduğı belirlenmiştir. ....	153

<b>Şekil 4.70.</b> Ortalama kortizol düzeyi ile gün ortası tükürük kortizol düzeyi arasında pozitif lineer bir ilişki bulunduğu belirlenmiştir.....	154
<b>Şekil 4.71.</b> Ortalama kortizol düzeyi ile gece uyumadan önceki tükürük kortizol düzeyi arasında negatif lineer bir ilişki bulunduğu belirlenmiştir. ....	154
<b>Şekil 4.72.</b> Yaş ile saç kortizol düzeyi arasında negatif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir. ....	156
<b>Şekil 4.73.</b> Diyastolik kan basıncı ile tükürük kortizol düzeyi sabah uyanma yanıtı arasında pozitif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir. ....	156
<b>Şekil 4.74.</b> Yaş ile tükürük kortizol düzeyi gün ortası arasında negatif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir. ....	157
<b>Şekil 4.75.</b> Vücut kitle indeksi ile ortalama tükürük kortizol düzeyi arasında negatif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.....	157
<b>Şekil 4.76.</b> Yaş ile vücut ağırlığı arasında pozitif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir. ....	159
<b>Şekil 4.77.</b> Yaş ile vücut kitle indeksi arasında negatif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir. ....	159
<b>Şekil 4.78.</b> Yaş ile sistolik kan basıncı arasında negatif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir. ....	160
<b>Şekil 4.79.</b> Yaş ile diyastolik kan basıncı arasında negatif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir. ....	160
<b>Şekil 4.80.</b> Vücut ağırlığı ile sistolik kan basıncı arasında negatif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir. ....	161
<b>Şekil 4.81.</b> Vücut kitle indeksi ile sistolik kan basıncı arasında negatif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir. ....	161
<b>Şekil 4.82.</b> Sistolik kan basıncı ile diyastolik kan basıncı arasında negatif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir. ....	162
<b>Şekil 4.83.</b> %VLF ile saç kortizol düzeyi arasında negatif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir. ....	165
<b>Şekil 4.84.</b> %VLF ile tükürük kortizol düzeyi sabah uyanma yanıtı arasında negatif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.....	165
<b>Şekil 4.85.</b> %HF ile tükürük kortizol düzeyi sabah uyanma yanıtı arasında pozitif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.....	166
<b>Şekil 4.86.</b> Toplam Greene klimakterik ölçek (GKÖ) skoru ile gün ortası tükürük	

kortizol düzeyi arasında pozitif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.....	169
<b>Şekil 4.87.</b> Vücut kitle indeksi ile toplam Greene klimakterik ölçek (GKÖ) skoru arasında pozitif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir. ....	169
<b>Şekil 4.88.</b> Yaş ile toplam Greene klimakterik ölçek (GKÖ) skoru arasında pozitif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.....	170



## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo No</b>	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 2.1.</b> Otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dallarının vücut fonksiyonları üzerine etkileri (Literatür verilerinden derlenerek hazırlanmıştır). ....	7
<b>Tablo 4.1.</b> Saç örneklerinin yıkanması ve yıkanmaması; parçalanması ve parçalanmaması ve ısı, ultrason veya ısı + ultrason ile muamele edilmesinin saç kortizol üzerine etkisi. ....	72
<b>Tablo 4.2.</b> Katılımcıların genel fizyolojik özellikleri. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	74
<b>Tablo 4.3.</b> Saç örneği veren erkek ve kadın katılımcıların sayıları, verdikleri saç örnek miktarı (mg) ve buna göre hesaplanmış saç kortizol düzeyleri (pg kortizol/mg saç). Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	75
<b>Tablo 4.4.</b> Erkek ve kadın katılımcıların tükürük kortizol düzeyleri. Sabah uyanma yanıtı erkek ve kadınlar arasında istatistiksel olarak farklı değilken, gün ortası kortizol düzeyleri ile uyumadan hemen önceki kortizol düzeyleri kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Ortalama kortizol düzeyleri ise istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	76
<b>Tablo 4.5.</b> Erkek ve kadın katılımcılarda kalp hızı değişkenliğinin zaman bağımlı parametreleri. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	79
<b>Tablo 4.6.</b> Erkek ve kadın katılımcılarda kalp hızı değişkenliğinin frekans bağımlı parametreleri. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	83
<b>Tablo 4.7.</b> Kadın ve erkeklerin post-travmatik stres ölçeğine verdikleri yanıtlar bakımından karşılaştırılması. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	89
<b>Tablo 4.8.</b> Erkek ve kadın katılımcılara uygulanan ve son 4 haftalık uyku düzenini ortaya koyan Karolinska uyku ölçeği'ne verilen yanıtlar. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	91
<b>Tablo 4.9.</b> Erkek ve kadın katılımcılara uygulanan ve dün geceki uyku düzenini	

ortaya koyan Karolinska uyku ölçeği'ne verilen yanıtlar. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	94
<b>Tablo 4.10.</b> Pittsburgh uyku kalitesi indeksine erkek ve kadınların verdikleri yanıtların karşılaştırılması. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	96
<b>Tablo 4.11.</b> Erkek ve kadın katılımcıların durumluluk kaygı ölçeğine (STAI-1) verdikleri yanıtların karşılaştırılması. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	98
<b>Tablo 4.12.</b> Erkek ve kadın katılımcıların süreklilik kaygı ölçeğine (STAI-2) verdikleri yanıtların karşılaştırılması. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	99
<b>Tablo 4.13.</b> Saç ve tükürük kortizol düzeyleri arasındaki korelasyonlar (Spearman rho; her sütunda ilk değer $R^2$ , ikinci değer ise P değeridir) .....	101
<b>Tablo 4.14.</b> Katılımcıların fizyolojik özelliklerinin birbirleriyle korelasyonları (Spearman rho; her sütunda ilk değer $R^2$ , ikinci değer ise P değeridir) .....	106
<b>Tablo 4.15.</b> Kortizol düzeylerinin zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleriyle ilişkisi. (Spearman rho; her sütunda ilk değer $R^2$ , ikinci değer ise P değeridir).....	107
<b>Tablo 4.16.</b> Kortizol düzeylerinin frekans bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleriyle ilişkisi. (Spearman rho; her sütunda ilk değer $R^2$ , ikinci değer ise P değeridir).....	110
<b>Tablo 4.17.</b> Kortizol düzeylerinin katılımcıların fizyolojik özellikleri ve durumluluk ve süreklilik total skorları ile ilişkisi. (Spearman rho; her sütunda ilk değer $R^2$ , ikinci değer ise P değeridir). ....	112
<b>Tablo 4.18.</b> Menstruasyon süresinin saç ve tükürük kortizol düzeyleri üzerine etkisi. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	114
<b>Tablo 4.19.</b> Menstruasyon süresinin zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği parameterleri üzerine etkisi. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	114
<b>Tablo 4.20.</b> Menstruasyon süresinin frekans bağımlı kalp hızı değişkenliği parameterleri üzerine etkisi. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	115

<b>Tablo 4.21.</b> Menstruasyon süresinin katılımcıların fizyolojik parametreleri üzerine etkisi. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	116
<b>Tablo 4.22.</b> Menstrual siklusun gününün saç ve tükürük kortizol düzeyleri üzerine etkileri. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	117
<b>Tablo 4.23.</b> Menstrual siklusun gününün zaman bağımlı kalp hızı değişikliği parametreleri üzerine etkileri. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	118
<b>Tablo 4.24.</b> Menstrual siklusun gününün frekans bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleri üzerine etkileri. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	119
<b>Tablo 4.25.</b> Menstrual siklusun gününün katılımcıların fizyolojik parametreleri üzerine etkileri. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	120
<b>Tablo 4.26.</b> Menstrual siklusun uzunluğunun saç ve tükürük kortizol düzeyleri üzerine etkileri. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	121
<b>Tablo 4.27.</b> Menstrual siklusun uzunluğunun zaman bağımlı kalp hızı değişimi parametreleri üzerine etkileri. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	122
<b>Tablo 4.28.</b> Menstrual siklusun uzunluğunun zaman bağımlı kalp hızı değişimi parametreleri üzerine etkileri. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	123
<b>Tablo 4.29.</b> Menstrual siklusun uzunluğunun zaman bağımlı kalp hızı değişimi parametreleri üzerine etkileri. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	124
<b>Tablo 4.30.</b> Katılımcıların genel fizyolojik özellikleri. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur. (VKİ: Vücut kitle indeksi) ....	125
<b>Tablo 4.31.</b> Saç örneği veren kadın katılımcıların sayıları, verdikleri saç örnek miktarı (mg) ve buna göre hesaplanmış saç kortizol düzeyleri (pg kortizol/mg saç). Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	128
<b>Tablo 4.32.</b> Farklı yaş gruplarındaki kadın katılımcıların tükürük kortizol düzeyleri. Sabah uyanma yanıtı farklı yaş gruplarındaki kadınlar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermezken, gün ortası, uyumadan önce ve ortalama kortizol düzeyleri istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur. ....	130



<b>Tablo 4.33.</b> Farklı yaş gruplarındaki kadın katılımcılarda kalp hızı değişkenliğinin zaman bağımlı parametreleri. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur.....	133
<b>Tablo 4.34.</b> Farklı yaş gruplarındaki kadın katılımcılarda kalp hızı değişkenliğinin frekans bağımlı parametreleri. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur.....	138
<b>Tablo 4.35.</b> Farklı yaş gruplarındaki kadınların Greene klimakterik ölçeğine verdikleri yanıtlar bakımından karşılaştırılması. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur.....	145
<b>Tablo 4.36.</b> Farklı yaş gruplarındaki kadınların post-travmatik stres ölçeğine verdikleri yanıtlar bakımından karşılaştırılması. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur.....	148
<b>Tablo 4.37.</b> Saç ve tükürük kortizol düzeyleri arasındaki korelasyonlar (Spearman rho; her sütunda ilk değer $R^2$ , ikinci değer ise P değeridir). .....	150
<b>Tablo 4.38.</b> Saç ve tükürük kortizol düzeylerinin katılımcıların fizyolojik özellikleri ile aralarındaki korelasyonlar (Spearman rho; her sütunda ilk değer $R^2$ , ikinci değer ise P değeridir) .....	155
<b>Tablo 4.39.</b> Katılımcıların fizyolojik özelliklerinin birbirleriyle korelasyonları (Spearman rho; her sütunda ilk değer $R^2$ , ikinci değer ise P değeridir) .....	158
<b>Tablo 4.40.</b> Kortizol düzeylerinin zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleriyle ilişkisi. (Spearman rho; her sütunda ilk değer $R^2$ , ikinci değer ise P değeridir).....	163
<b>Tablo 4.41.</b> Kortizol düzeylerinin frekans bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleriyle ilişkisi. (Spearman rho; her sütunda ilk değer $R^2$ , ikinci değer ise P değeridir).....	164
<b>Tablo 4.42.</b> Saç ve tükürük kortizol düzeylerinin Greene klimakterik ölçek soruları ile korelasyonlar (Spearman rho; her sütunda ilk değer $R^2$ , ikinci değer ise P değeridir).....	167
<b>Tablo 4.43.</b> Saç ve tükürük kortizol düzeylerinin post travmatik stres ölçeği (PCLC) soruları ile korelasyonlar (Spearman rho; her sütunda ilk değer $R^2$ , ikinci değer ise P değeridir).....	168

# 1. GİRİŞ

Stres; fiziksel ya da psikolojik sorunlara neden olabilen, hastalıklara yol açabilen ve hastalıkların iyileşmesini zorlaştıran yaygın bir sorundur (1,2). Vücut stres ile karşılaştığında iki önemli sistemi harekete geçirir: Otonom sinir sistemi ve hiotalamo-pituiter-adrenal (HPA) eksen (3). Stres karşısında otonom sinir sisteminin sempatik dalı aktifleştğinde, böbrek üstü bezinin medulla kısmından adrenal ve noradrenalin salgınımına sebep olur. Hem sempatik sistemin doğrudan etkisi ile hem de salgılanan adrenal ve noradrenalin ile organizmada “vur-ya da-kaç” yanıtı oluşarak; kalp atım hızında, kan glikoz düzeyinde, kan basıncında ve metabolizma hızında artış görülürken sindirim sistemi ve boşaltım sistemi aktivitelerinde ise azalma görülür (4). Otonom sinir sisteminin sempatik dalının aktivitesini ölçmek için kanda adrenal ve noradrenalin ölçümü yapılabilir. Ancak bu durum kan almayı gerektirdiğinden, kan alma işleminin yapay olarak bu hormonların konsantrasyonunu artırması söz konusudur (5). Adrenalin ve noradrenalin ağızda hızlıca yıkımlandığı için tükürükte ölçümü de anlamlı değildir. Sempatik aktiviteyi ortaya koymaya yarayan non-invazif bir diğer yöntem de otonom sinir sisteminin sempatik/parasempatik dalları arasındaki dengeyi yansıtan kalp hızı değişkenliğidir (KHD). Bu yöntem, kalbin atım hızının sempatik sistem tarafından artırılması ve parasempatik sistem tarafından yavaşlatılması prensibine dayanmaktadır. Normal şartlarda her iki sistem birbiriyle çekişme halinde olduğundan kalp hızında da atımdan-atıma farklılıklar olmaktadır. Bu farklılıkların tespiti sempatik/parasempatik (sempatovagal) dengeyi göstermekte ve stres araştırmalarında kullanılmaktadır (6).

Stresle aktifleşen bir diğer sistemde HPA eksenidir. HPA eksenin stresle aktifleşmesi sonucunda hipotalamustaki paraventriküler nükleusdan kortikotropin serbestletici hormon (CRH) salgınımı uyarılır. Bu da hipofiz bezinin ön lobundan adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgınımını yol açar. ACTH da adrenal korteksten glikokortikoid (kortizol) salgınımına neden olur (7,8). Kana karışan kortizol, steroid yapıda olduğu için vücuttaki tüm hücrelere yayılarak organizmayı strese karşı savaşa hazırlar; kan glikoz düzeyini yükseltir, plazma yağ asitlerini artırır (2,9). Bu nedenle, kanda kortizol düzeyinin ölçümü stres belirteci olarak kullanılabilir. Fakat kortizol kanda proteinlere bağlı (depo form) ve serbest (aktif form) formlarda bulunduğundan, kanda ölçümü total kortizölü yansıtır (10). Bununla beraber serbest ya da aktif formun ölçümü için, total kortizolden bağlı kortizölün çıkarılması gerekir. Fakat bu işlem hem

pahalı ve hem de zaman alıcı olduğu için rutin olarak incelenmemektedir. Kortizol kan yoluyla vücuda yayıldığında, serbest formu tükürüğe geçer. Bu nedenle, stres araştırmalarında tükürük, hem serbest-aktif kortizolü yansıması hem de non-invazif olarak istenilen zamanda, istenilen yerde ve kişinin kendisi tarafından alınabilmesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kortizol salınımı, diurnal bir ritim izler ve sabah uyanma döneminde en yüksek (kortizol uyanma yanıtı) iken gece yarısında da en düşük düzeye iner (11,12). Bu bağlamda da stres araştırmalarında diurnal ritmin dikkate alınarak örneklem yapılması, günün belirli saatlerindeki HPA aktivitesi ya da stres düzeyi hakkında fikir verir.

Kıl folikül hücrelerini besleyen kan akımı, beraberinde kan kortizolünü de götürür (13). Kortizol, kandaki düzeyi ile orantılı bir şekilde kandan kıl köküne geçerek birikir. Saç, her ay yaklaşık 1 cm uzadığından, kıl köküne yakın ilk 1 cm'lik saçta yapılan kortizol ölçümü, son 1 aylık periyotta ortalama kortizol düzeyini retrospektif olarak yansıtır. Bu yönüyle saç; stres düzeyinin son 1 aylık (1 cm), 3 aylık (3 cm) ve hatta 1 yıllık (12 cm) dönemlerde tespitini mümkün kılan eşsiz ve yeri doldurulamayan bir biyomateryeldir (13-16). Hem bu yönüyle hem de non-invazif olarak alınabilmesi, bir poşet içinde oda şartlarında dahi yıllarca saklanabilmesi, transportunun kolay olması gibi avantajlarından ötürü, saç telinde kortizol ölçümü stres araştırmalarında yeri doldurulamayan önemli bir analitik yöntemdir (13,17).

Saç kortizol düzeyinin tespitine yönelik araştırmaların yapılabilmesi amacıyla en verimli, kolay, hızlı ve ucuz olarak yapılabilecek bir ekstraksiyon ve örnek hazırlama yönteminin belirlenmesi, mevcut tez çalışmasının amaçlarından birini oluşturmaktadır. Ayrıca kadınlar strese daha meyilli olabildiklerinden, yaşa bağlı olarak (mevcut tezde 18-30, 31-45 ve 45 yaş üstü olarak sınıflandırılmıştır) stres sistemlerinde meydana gelebilecek değişikliklerin kısa vadede tükürük kortizol düzeyi ve kalp hızı değişkenliği yoluyla, uzun vadede ise saç kortizol düzeyi yoluyla retrospektif olarak ortaya konması da mevcut tezin ana amaçlarındandır. Bunun yanı sıra, öncelikle stres eksenlerinin aktivitelerinin (tükürük kortizolü, KHD, saç kortizolü) kadın ve erkeklerde (18-24 yaş) karşılaştırılması da hedeflenmiş ve aynı zamanda üreme döngüleri (menstrual siklus gibi) ve bu döngülerin özelliklerinin (menstruasyon süresi gibi) etkileri de incelenmiştir. Söz konusu eksenlerin aktiviteleri arasındaki ilişkiler de ortaya konulmuş olup, kişinin kendisinin algıladığı stres ve uyku parametreleri de çeşitli ölçekler yoluyla belirlenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Stres

Stres tanımı ilk olarak Selye tarafından “Herhangi bir talep karşısında vücudun spesifik olmayan yanıtı” şeklinde tanımlanmıştır (18). Stresi vücudun tehdit olarak algıladığı durumlar karşısında verdiği cevap olarak düşünebiliriz. Amerikan stres enstitüsüne göre; iş ve aile gibi günlük sorumluluklar yaşamı etkileyen ciddi olaylar, yeni teşhisler, savaş, ya da sevilen birinin ölümü gibi durumlar kişide stresi tetiklemektedir. Kısa süreli stres sağlık için faydalı olabilir (akut) ve ciddi durumlar karşısında kişiye bu durumlarla başa çıkmasında ve üstesinden gelmesinde yardımcı olabilir. Vücut strese cevap olarak birçok sistem çeşitli değişiklikler yaparak cevap verir. Bunlar; hormon salgılamak, kalp atımını ve nefes alışverişini hızlandırmak, kasları tepki vermek için hazır hale getirmek gibi cevaplardır. Şayet; stresi tetikleyen durum ortadan kalkmazsa ve stres seviyesinin hayatta kalmayı gerektiren dozdan daha yüksek düzeyde, uzun süre devam etmesi (kronik) sağlık üzerine zararlı etkilere neden olabilir. Stresin kronik bir hale gelmesi; gerginlik, kaygı bozukluğu, depresyon, baş ağrısı, uyku bozukluğu gibi vücutta çeşitli etkilere sebep olur (19).

Stresin vücuttaki sistemler üzerinde oluşturduğu etkiler şu şekilde özetlenmiştir (19) (The American Stress Institute, 2019);

**Merkezi sinir sistemi:** Stres karşısında vücuda; savaş ya da kaç şeklinde bir emir verir. Hipotalamus stres karşısında cevabı başlatan merkezdir. Adrenal bezleri uyararak adrenalini ve kortizol salınımına neden olur. Bu hormonlar kalp atımını hızlandırır. Vücut bu durumu acil olarak değerlendirir ve en çok ihtiyacı olan kaslara, kalbe ve diğer önemli organlara kan gönderir. Acil durum kalktığında hipotalamus tüm organların normale dönmelerini sağlar. Şayet stres faktörü devam ederse hipotalamus cevabı devam ettirir. Kronik stresin merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri; aşırı yemek ya da gıda tüketiminin azalması, alkol veya uyuşturucu kullanımı ve sosyal geri çekilme gibi davranışlar şeklinde karşımıza çıkar.

**Solunum sistemi ve Kardiyovasküler sistem:** Solunum sistemi stres karşısında hızlı nefes alış-verişini sağlayarak vücuda oksijen açısından zengin kanı hızlı bir şekilde dağıtır. Solunum sistemiyle ilgili çeşitli astım ya da amfizem gibi bir sorun stres karşısında nefes almayı daha da zorlaştırır.

Kardiyovasküler sistemin strese cevabı ise; daha hızlı kan pompalaması için kalbin hızlandırılması şeklindedir. Stres hormonları kan damarlarının kasılmasını sağlayarak stres karşısında oksijene daha çok ihtiyaç duyacak kaslara oksijenin daha fazla gitmesini sağlar. Bu durum kişiyi harekete geçirmede daha güçlü yapar. Vücudun strese karşı verdiği tepkinin sık ya da kronik bir hal alması kalbin çalışmasını zorlaştırarak kalp krizi ve felç riskini artırır.

**Sindirim sistemi:** Stres altında vücudun enerji ihtiyacı da artar. Bu ihtiyacı karşılamak için karaciğerden ekstra glikoz üretimi gerçekleşir. Stresin kronik bir hale gelmesi durumunda vücut bu durumu sürdüremeyebilir ve bu durum tip 2 diyabet riskini artırabilir. Hormonların salgılanması, nefes alışverişinin hızlanması ve artan kalp atımı sindirim sistemi üzerinde olumsuz etkiler oluşturabilir. Örneğin; midede asit salgısının artışı tetikleyerek reflüye ya da mide yanmasına sebep olabilir. Stres ülser neden olmaz fakat Helikobakter pilori strese sıklıkla neden olur. Stresin artması, riski artırır veya mevcut ülserin tetiklenmesine yol açabilir. Ayrıca vücutta yiyeceğin hareket etmesini etkileyebilir ishale ya da kabızlığa neden olabilir. Ayrıca mide bulantısı karın ağrısı ya da kusmaya neden olabilir.

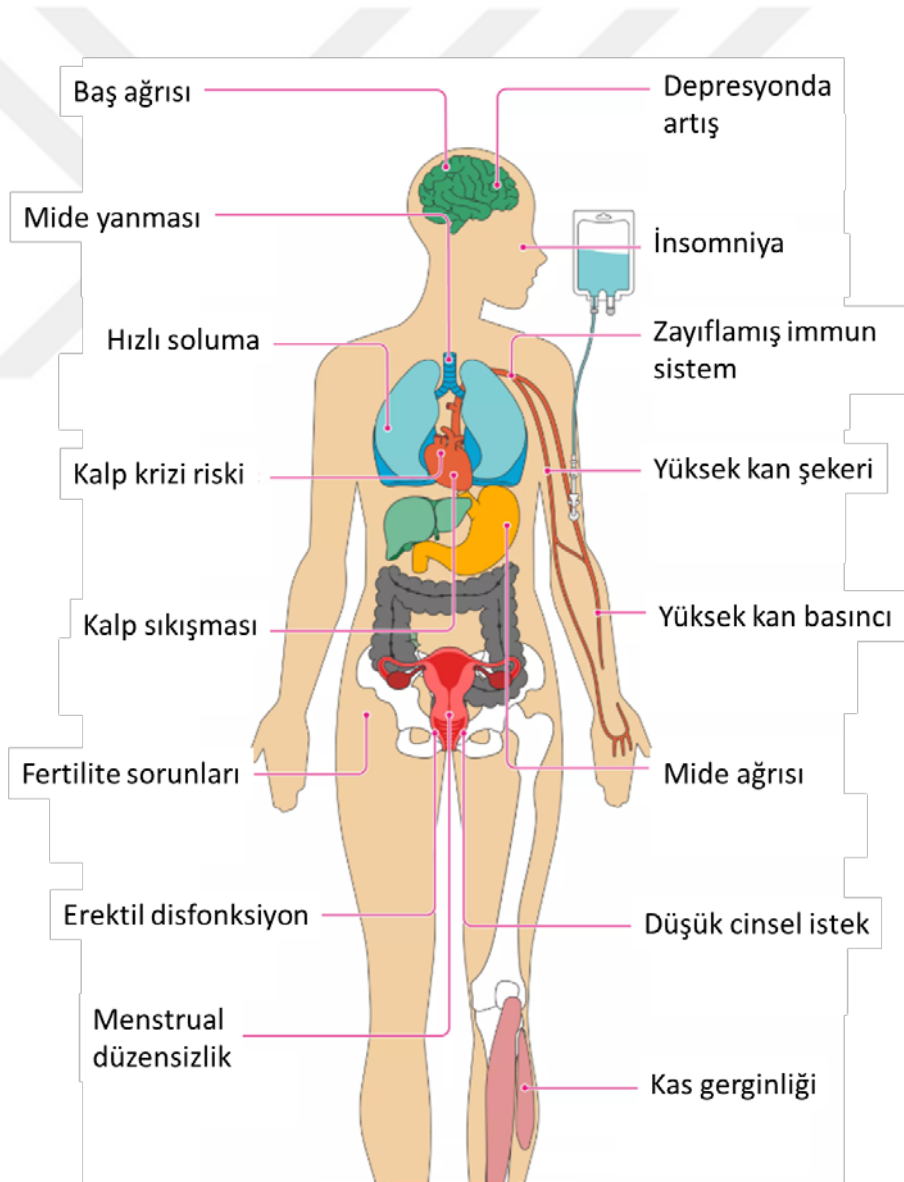
**Ürogenital sistem:** Stres gerek vücut gerek zihin üzerinde yorgunluğa sebep olur. Kısa süreli testosteronun daha fazla üretilmesine sebep olsa da bu etki uzun sürmez ve sürekli stres cinsel arzuları kaybetmeye yol açar. Stresin uzun süre devam etmesi testosteronun düşmesine ve sperm üretiminin etkilenmesine, erektil disfonksiyona ya da iktidarsızlığa neden olabilir. Stresin kronikleşmesi testis ve prostatlarda enfeksiyon riskini artırabilir. Stres kadınlarda menstrual siklusun düzensizliğine, ağrılı periyotlara, daha yoğun kanamalara sebep olabilir. Stresin kronikleşmesi menopozun fiziksel semptomlarının daha şiddetli hale gelmesine sebep olabilir.

**Kas sistemi:** Kaslar strese bağlı olarak gerilirler. Bu durum yaralanmalara karşı kişiyi korumak için bir savunma mekanizmasıdır. Stres faktörü ortadan kalktığında kaslar eski haline döner. Fakat sürekli stres altında kaldıklarında gevşemeye fırsatları olmaz gergin kalan kaslar; baş ağrısı, bel ağrısı, omuz ağrısı ve vücut ağrılarına neden olurlar. Stresin kronik hale gelmesi kas sistemi üzerinde sağlıksız durumlar oluşturur ve bu durum kas ağrılarını ortadan kaldırmak için ilaç kullanımına sebep olur.

**Bağışıklık sistemi:** Stresin aktifleştirdiği bir diğer sistem bağışıklık sistemidir. Acil durumlarda yara iyileşmesini hızlandırır ve enfeksiyonlara karşı korunmaya yardım eder. Fakat acil durumlarda stresin bağışıklık sistemi üzerindeki olumlu etkileri stresin kronik hale gelmesiyle immun sistemin zayıflamasına ve enfeksiyonlara hassas hale

gelmesine sebep olur. Bunun yanında stres; yaralanmalar ya da hastalıklardan sonra iyileşme zamanını uzatabilen bir faktör de olabilir. Kronik stres ise bireyin uzun süre devam eden ısrarcı stres faktörleri ya da tekrarlayan akut stres faktörleri karşısındaki cevabıdır. Kronik stres allostatik yük ile aşırı strese bağlı olarak sağlık üzerinde kümülatif olumsuz etkilere sebep olur (20,21). Kronik stres daha çok erken yaşlanma, erken ölüm, kuvvetsizlik, depresyon, yaşam kalitesinin zayıflığı gibi konularla ilişkilendirilir. Yaşlılarda stresin sebep olduğu kronik hastalık oranı %63 olarak rapor edilmiştir (13).

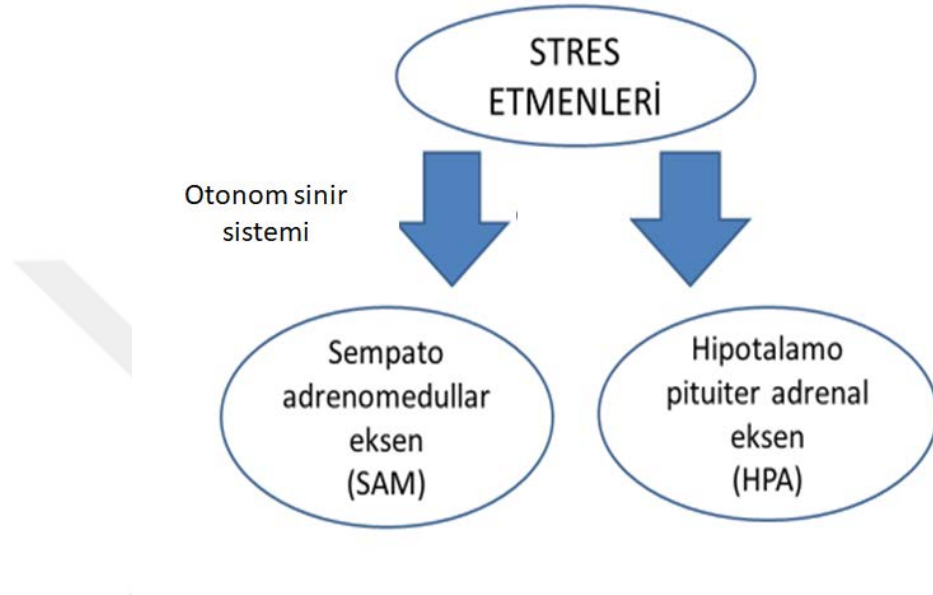
Stresin kronik bir hal alması beynin hipokampus ve prefrontal korteksi olumsuz yönde etkilediği ve hafıza üzerinde olumsuz etkilere sebep olduğu çalışmalarla ortaya konmuştur (22).



Şekil 2.1. Stresin vücut üzerine etkileri (19)

## 2.2. Stres eksenleri

Stres, vücutta başlıca iki sistemi aktive eder. Bunlar, hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksen ve sempato-adrenomedullar (SAM) eksendir (23); Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Stres, vücutta iki ana sistemi aktive eder. Bunlar sempato-adrenomedullar (SAM) eksen ile hipotalamo-pitüiter-adrenal (HPA) eksenlerdir (23).

### 2.2.1. Sempato-adrenomedullar eksen

Vücudumuz yöneten sistemlerden biri otonom sinir sistemidir (OSS). Bu sistemin sempatik dalı (sempatik sinir sistemi, SSS) vücudu aktive ederek tehlike ya da alarm karşısında *vur-ya da-kaç yanıtının* oluşmasını sağlarken, parasempatik dalı (parasempatik sinir sistemi, PSS) ise vücudun dinlenmesini ve sindirim sistemi faaliyetlerinin artmasını sağlar (13). Sempatik ve parasempatik sinirlerin organ sistemleri üzerine etkileri Tablo 2.1 'de özetlenmiştir.

Stres karşısında otonom sinir sisteminin sempatik dalı aktifleştğinde, böbrek üstü bezinin medulla kısmından adrenalın ve noradrenalin salgınımına sebep olur. Hem sempatik sistemin doğrudan etkisi ile hem de salgılanan adrenalın ve noradrenalin sayesinde organizmada “vur-ya da-kaç” yanıtı oluşarak; kalp atım hızında, kan glikoz düzeyinde, kan basıncında ve metabolizma hızında artış görülürken sindirim sistemi ve boşaltım sistemi aktivitelerinde ise azalma görülür. Otonom sinir sisteminin sempatik dalının aktivitesini ölçmek için kanda adrenalın ve noradrenalin ölçümü yapılabilir.

Ancak bu durum kan almayı gerektirdiğinden, kan alma işleminin yapay olarak bu hormonların konsantrasyonunu artırması söz konusudur (22).

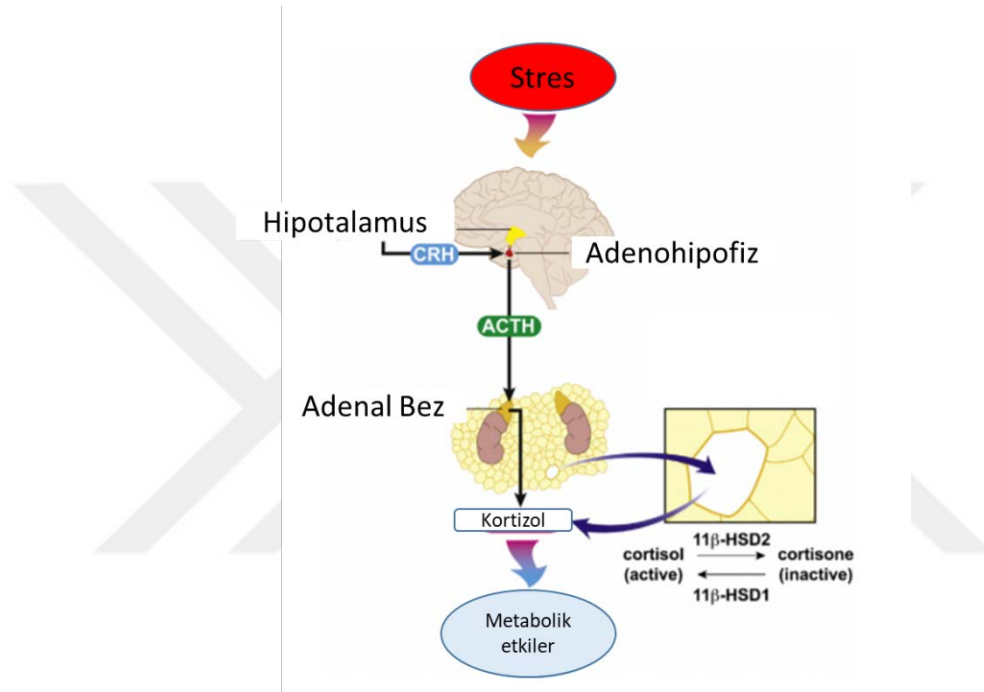
**Tablo 2.1.** Otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik dallarının vücut fonksiyonları üzerine etkileri (Literatür verilerinden derlenerek hazırlanmıştır).(9,58).

	<b>SEMPATİK ETKİ</b>	<b>PARASEMPATİK ETKİ</b>
Fonksiyon	Herhangi bir tehdit durumunda vücut fonksiyonlarını kontrol etmek	Dinlenme durumunda vücut fonksiyonlarını kontrol etmek
Dış etkenlere verdiği yanıt	Tehdit halinde savaş ya da kaç	Dinlenme ve sindirme
Nörotransmitter	Adrenalin ve noradrenalin	Asetilkolin
Kalp	Tüm kalbin gücünü artırır ve kalp atım hızı artar.	Atriumun kasılma gücünü azaltır ve kalp atım hızı azalır.
Kan damarları (arter)	Kasılma	Etkisi yok
Akciğer	Bronşiyollerde genişleme Mukus sekresyonunda azalma	Bronşiyollerde kasılma Mukus sekresyonunda artış
Karaciğer	Glikoneoneolizis sonucu glikoz salınması	Etkisi yok
Sindirim sistemi	Midede hareket azalışı Sfinkterlerin kasılmaları(öne hareket engellenir) Sindirim salgılarında azalma	Midede hareket artışı Sfinkterlerin gevşemesi(öne harekete izin verilir) Sindirim salgılarında artış
İdrar kesesi	Sifinkterin gevşeme	Sifinkterde kasılma (boşaltma)
Göz	Pupillerin gevşemesi Uzak görüş için gözün ayarlanması	Pupillerin kasılması Yakın görüş için gözün ayarlanması
Yağ hücreleri	Lipoliz sonucunda yağ asitlerinin serbest bırakılması	Etkisi yok
İskelet-kas sistemi	Kasların kasılması Kaslara giden kan akımını artırır	Kasların gevşemesi Kaslara giden kan akımını azaltır
Adrenal bezler	Adrenalin ve noradrenalin salınımı	Etkisi yok
Böbrek	İdrarda azalma Kan basıncının artmasını sağlayan renin salgısının artışı	İdrarda artma Etkisi yok
Penis	Düz kaslarda kontraksiyon sonucu ejakulasyon	Penil arterlerde vazodilatasyon sonucu ereksiyon
Vajina, Klitoris	Vajinal dönüş peristaltis	Vazodilatasyon sonucu ereksiyon
Kan pıhtılaşması	Pıhtılaşmayı artırır	Etkisi yok
Hücre metabolizma	Metabolizma hızını artırır	Etkisi yok
Ter bezleri	Ter salgısı artar	Etkisi yok
Tükürük salgısı	Azaltır	Arttırır
Burun salgısı	Azaltır	Arttırır



### 2.2.2. Hipotalamo-pituiter-adrenal (HPA) eksen

Bu eksen aktive olduğunda, hipotalamustan salgılanan kortikotropik hormon (CRH), hipofizer-portal dolaşım yoluyla hipofizin ön lobuna geçerek buradan adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasına yol açar. ACTH da kan yoluyla adrenal beze geçerek buradan kortizol hormonunun salgılanmasına neden olur. Kortizol salınımı negatif ve pozitif geribildirim yoluyla düzenlenir (24). (Şekil 2.3).



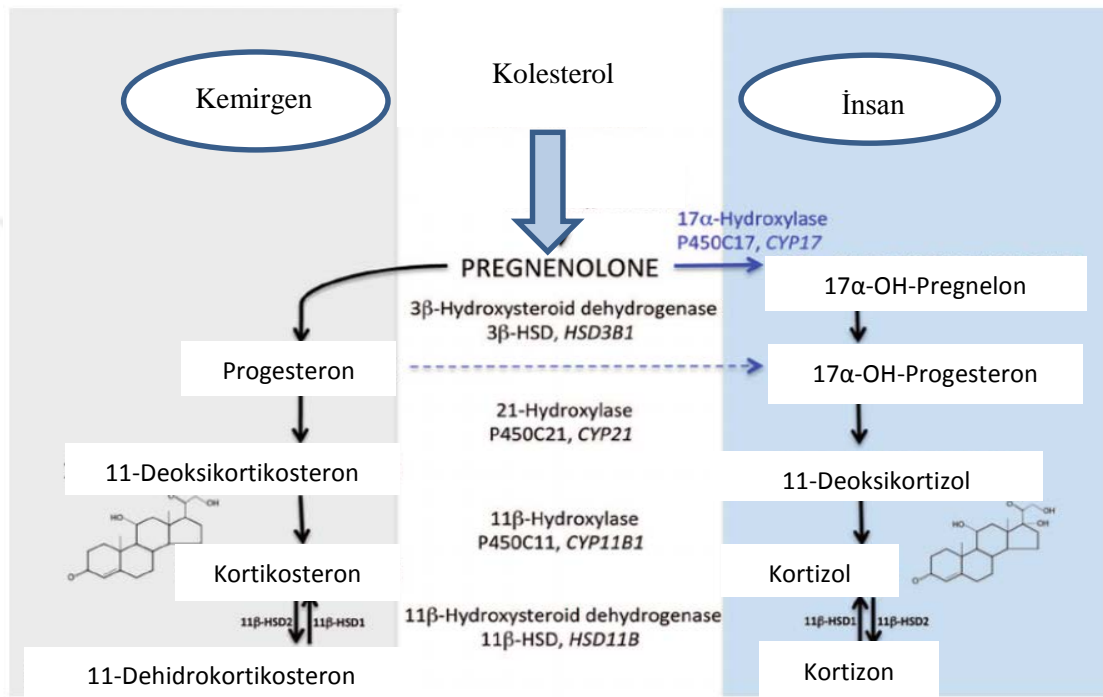
**Şekil 2.3.** HPA eksen. Hipotalamustan salgılanan CRH, hipofizin ön lobundan ACTH salgılanmasına yol açar. ACTH da adrenal bezinin korteks kısmından kortizol salgılanmasına yol açar. Kortizol salınımı negatif ve pozitif geribildirim yoluyla düzenlenir (25).

### 2.2.3. Kortizol

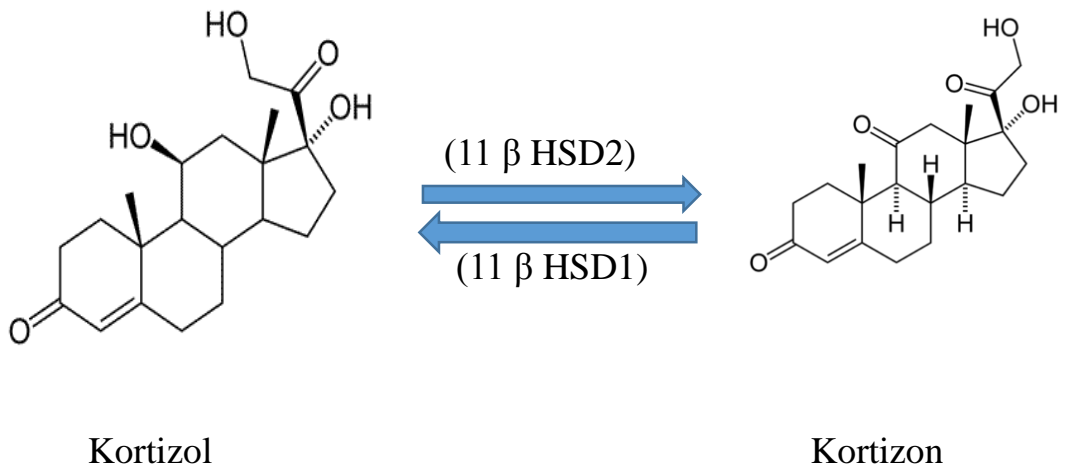
Kortizol HPA aksının uyarılmasıyla adrenal bezin korteks tabakasından salgılanan steroid yapıda bir hormondur (27). Glikokortikoid olarak da sınıflandırılan kortizolün molekül ağırlığı yaklaşık 362 Da olup oldukça küçüktür. Kortizol, adrenal bezde kolesterolden sentezlenir. Kolesterolün %80'i dolaşımdaki düşük dansiteli lipoproteinlerden (LDL) sağlanır ve steroid sentezi için kullanılır.

Adrenal bezden steroid sentezini uyarın ACTH salınımı, adrenokortikal hücrelerdeki LDL reseptörlerinin sayısını artırarak hücre içi kolesterol artışına yol açar. Hücre içinde bulunan kolesterol, mitokondriye girerek kolesterol desmolaz enzimi ile

pregnenolon'a parçalanır ve kortizol hormonunun sentezlenmesi pregnenolonun bir dizi enzimatik reaksiyona uğrayarak önce 17alfa-OH-pregnenolona, daha sonrasında da sırasıyla 17alfa-progesterona ve 11-deoksikortizole dönüştürülerek en sonunda kortizol sentezi tamamlanmış olur (Şekil 2.4). Dokularda bulunan enzimler sayesinde aktif olan kortizol inaktif kortizona dönüştürülebilir. Bu bağlamda 11β-hidroksisteroit dehidojenaz-2 (11β-HSD2) enzimi kortizolü kortizona çevirirken, 11β-hidroksisteroit dehidojenaz-1 (11β-HSD1) enzimi kortizonu kortizola dönüştürür (5) (Şekil 2.5)



**Şekil 2.4.** Kolesterolden kortizol (veya kemirgenlerde kortikosteron) sentezlenme aşamaları (üstte) ve kortizol ve kortizonun birbirine dönüşümü (altta) (26).

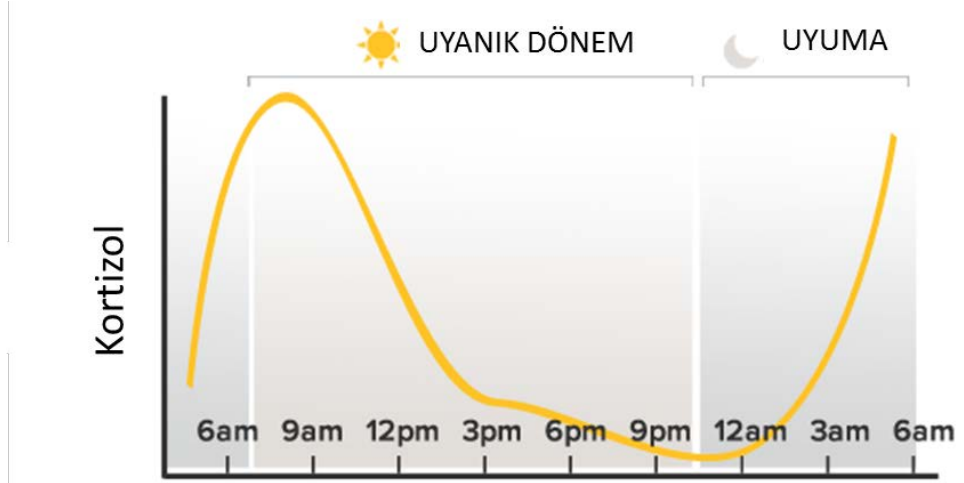


**Şekil 2.5.** Kortizol ve kortizonun enzimatik dönüşümü (5)

#### 2.2.4. Kortizolün salgılanması

Kortizol kanda proteinlere bağılı olarak veya serbest formlarda bulunan ve biyolojik yarılanma ömrü yaklaşık 80 dakika olan bir hormondur. Plazmada yaklaşık % 90 oranında kortikosteroid bağılayıcı globülin (CBG) ve az kısmı albümine bağılı iken çok az bir kısmı ise serbest halde bulunur (30). CBG, molekül ağırlığı 50-60 kDa arasında glikoprotein yapıda küçük bir moleküldür ve dolaşımında bulunan bağılı kortizol, CBG'ye bağılı olarak taşınır (5). Kortizolün proteinlere bağılı bir yapı göstermesi bağılanan proteinlerdeki değışimden etkilenmesine sebep olabilir buna bağılı olarak serumdaki kortizol düzeyi de değışiklikler gösterebilir. Serbest olarak bulunan kortizol biyolojik olarak aktif olan şeklidir (2). Kortizol, lipofilik bir yapıda olması ve moleküler ağırlığının düşük olması sebebiyle pasif difüzyon yoluyla hücre içerisine girerek tükürük ve idrar gibi vücut sıvılarına geçer (28). Bu bağlamda, kortizol ölçümünde genel olarak kan, idrar ve tükürük örnekleri kullanılmaktadır (29).

Kandaki kortizol bağılı ve serbest olan kortizolün her ikisini de yani total kortizölü içerir (10). Total kortizol miktarını belirlemek için öncelikle kanın santrifüj edilmesi ve serumun çıkartılarak dondurucuda saklanması gerekir (1). Total kortizölün hesaplanmasında immunoassay yöntemleri kullanılır. Serbest yani etkin kortizöl düzeyini ölçmek için total kortizöl ölçümünden kortizöl bağılayıcı proteinin düzeyi (CGB) çıkarılarak hesaplanır (27). Fakat uzun işlemler gerektirmesi, pahalı olması ve tahmini bir değıer vermesi nedeniyle pratikte kullanılmamaktadır. Ayrıca kan alımı invazif bir yöntem olduğundan bireyin strese girmesine ve kortizöl düzeyinin anormal şekilde artmasına sebep olur (30). Tükürük kortizölü serbest kortizöl düzeyini gösterir ve tükürük bezlerinden pasif difüzyon yoluyla geçer. İdrar kortizölü, glomerüler filtrasyondan geçebildiğı için serbest kortizölü yansıtır ve 24 saatlik idrar örneğı alınarak plazma serbest kortizöl düzeyi hakkında bilgi verir (5). Sistemik kortizöl pulsatil salınım, akut stres ve diürinal ritim göstermesi sebebiyle son derece değışkendir (31). Bu sebeple sabahın erken saatlerinde (uyandıktan 30-45 dk sonrasında) en yüksek düzeyine ulaşırken (% 20-50 artış) gece yarısında en alt düzeye düşer (11,12).



**Şekil 2.6.** Kortizol salınımının diurnal ritmi. Kortizol salınımı sabah uyanmayla birlikte en yüksek düzeye çıkarken, akşama doğru girerek azalır ve gece yarısında en düşük seviyeye iner (32).

### 2.2.5. Kortizol uyanma yanıtı (KUY)

Kortizol hormonu sabah uandıktan sonraki 30-60 dakikalık süre içerisinde en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Kortizolün bu süre zarfındaki ani artışına kortizol uyanma yanıtı (KUY veya Cortisol awakening response, CAR) adı verilmektedir. Kortizol seviyesindeki bu artışın maksimum düzeyde adrenokortikal aktivitenin bir sonucu olduğu bildirilmiştir (33). Bu sebeple KUY, bireyler arası ve her bir bireyde günler arası varyasyonlar göstermektedir. Aynı bireyde iki gün tekrarlanması durumunda %78 oranında KUY'un aynı olduğu görülmüştür (34). Akşam saatlerindeki uyuma sonrasındaki kortizol uyanma yanıtı ile sabah uyanmayı takiben alınan örnekler karşılaştırıldığında sabah kortizol seviyesinin daha yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise akşam saatlerindeki kısa süreli uyku sonrası kortizol uyanma yanıtının oluşmadığı bildirilmiştir (35).

KUY'ü etkilediği düşünülen sağlıkla ilişkili bazı faktörler aşağıdaki gibi sıralanabilir (36):

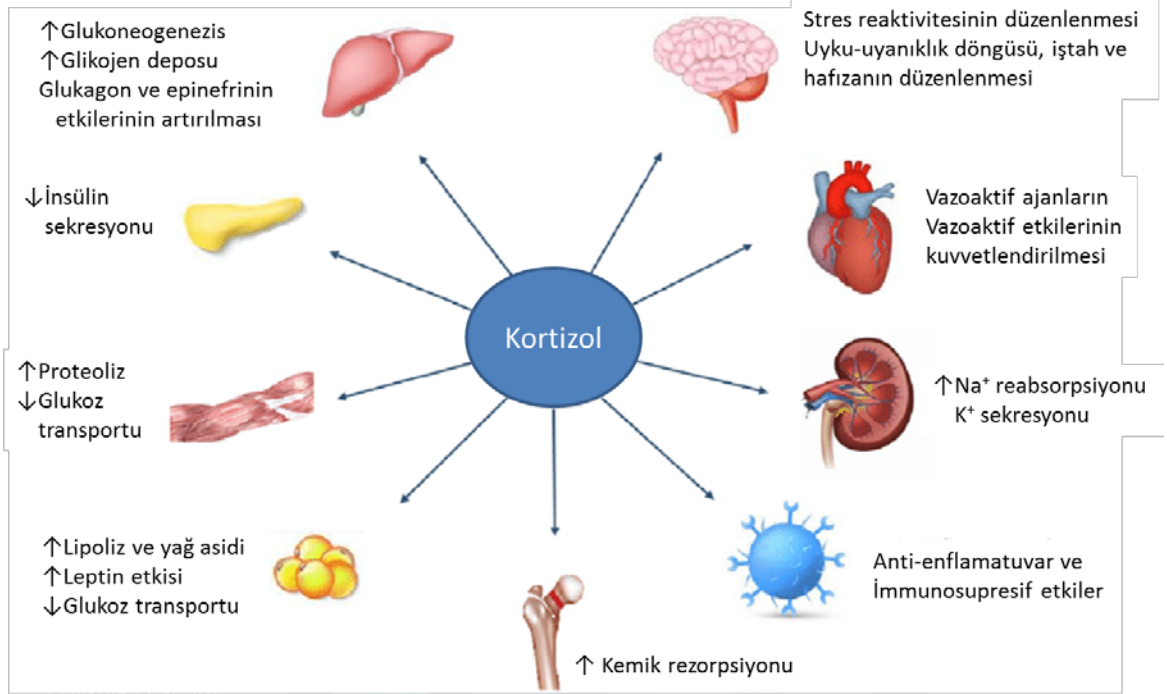
- 1) Stres
- 2) Menstrual döngü fazları ve oral kontraseptif kullanımı
- 3) Kardiyovasküler, otoimmün, psikiyatrik, alerji ve kaynaklı bazı hastalıklar,
- 4) Sigara kullanımı,
- 5) Uyku kaynaklı faktörler (uyanma saati, uyku süresi ve uyku kalitesi gibi)
- 6) Menapoz
- 7) Yaş ve cinsiyet,

### 2.2.6. Kortizolün Etkileri

Kortizol insanlardaki en önemli glikokortikoiddir ve vücut üzerine birçok etkisi vardır (37). Glikokortikoidler genellikle stresin biyo-belirteci olarak kullanılır (1). Kortizol vücut ve beyin fonksiyonlarının düzgün bir şekilde gerçekleşebilmesi için hayati bir öneme sahiptir çünkü yağ ve glikoz metabolizması, kan basıncı, yangı ve immün yanıt gibi vücuttaki çok sayıda işlemi düzenler ve çevresel engeller karşısında organizmaya adapte olabilmesi için yardımcı olur (4). Kortizolün genel anlamda vücut üzerindeki etkileri şunlardır:

- Protein ve yağların glikoza dönüştürülmesi ya da enerji için parçalanmasını sağlar (glikoneogenezis) ve karaciğerdeki glikojen depolarını artırır. Kanda glikoz düzeyinin yükselmesine sebep olur. Glukagon ve epinefrinin etkilerinin artırılmasını sağlar.
- Kortizol glikokortikoid ve minerokortikoid reseptörlerine aktive ederek çok sayıda bilişsel etkiye sebep olur (38). Kortizolün kısa dönemdeki artışı hafızanın oluşumunu sağlarken, uzun süreli kortizol maruziyeti hipokampüsteki hücrelerin hasarına sebep olur. Kortizol genellikle psikonöroendokrin araştırmalarında kullanılan bir hormon olarak karşımıza çıkar (4).
- Stres reaktivitesinin düzenler (39).
- Uyku-uyanıklık döngüsünü düzenler (39).
- İştah ve hafızanın düzenlemesini sağlar (39).
- İnsülin sekresyonunu azaltır (39).
- Katekolaminlerin etkinliğini artırarak damarlarda daralmaya ve kan basıncının artışına sebep olur. Kortizolün eksikliği vazodilatasyonla sonuçlanır.
- Kaslarda proteolizi artırır ve glukoz transportunu azaltır (39).
- Boşaltım sistemine etki ederek, böbreklerde idrarın hipotonik olarak üretilmesine sebep olur. Bu bağlamda Na reabsorpsiyonunu artırır ve K sekresyonuna yol açar.
- Yağların mobilizasyonunu artırır (lipoliz'e yol açar), leptinin etkisini artırır, yağ dokuya glikoz transportunu azaltır (40).
- İmmün sistemin baskılanmasına sebep olur (immunosupresif etki). Ayrıca T lenfositlerin proliferasyonunu engeller ve lökositlerden interlökin-1'in salınımını azaltır (32,41).

- Hücredeki potasyum ile hücre dışındaki sodyum iyonlarının değişimine sebep olarak kemik dokuya zarar verir ve bu durum uzun vadede kemik rezorpsiyonuna sebep olur (40).



Şekil 2.7. Kortizolün genel etkileri (39)

### 2.3. Vücutta stresin ölçüm yöntemleri

İnsanlarda stresin ölçüm yöntemleri subjektif veya objektif yöntemler olabilir. Subjektif yöntemler kişinin kendi bildirimine dayalı stres algılarını ölçmektedir. Objektif ölçüm yöntemleri ise vücutta kortizol gibi bazı parametrelerin ölçümüne dayanmaktadır. Bu ölçüm yöntemleri aşağıda sıralanmıştır.

#### 2.3.1. Ölçekler

Kişinin kendi bildirimine dayalı stres algısını ölçmektedir. Bu bağlamda kullanılan testler arasında durumluluk (State and trait anxiety inventory, STAI-1) ve süreklilik (STAI-2) anksiyete ölçekleri bulunmaktadır. Bu testler kişinin anlık veya o günkü anksiyete durumunu ya da genel anksiyete durumu hakkında bilgi vermektedir (42). Bu testler, yaygın olarak kullanılmakta ve önemli bilgiler sağlamaktadır. Fakat subjektif testler olduğundan, kişinin kendi anksiyete durumunu bildirmesinde, bireyler arasında farklılıklar bulunmaktadır.

### **2.3.2. Otonom sinir sistemi aktivitesinin ölçümü**

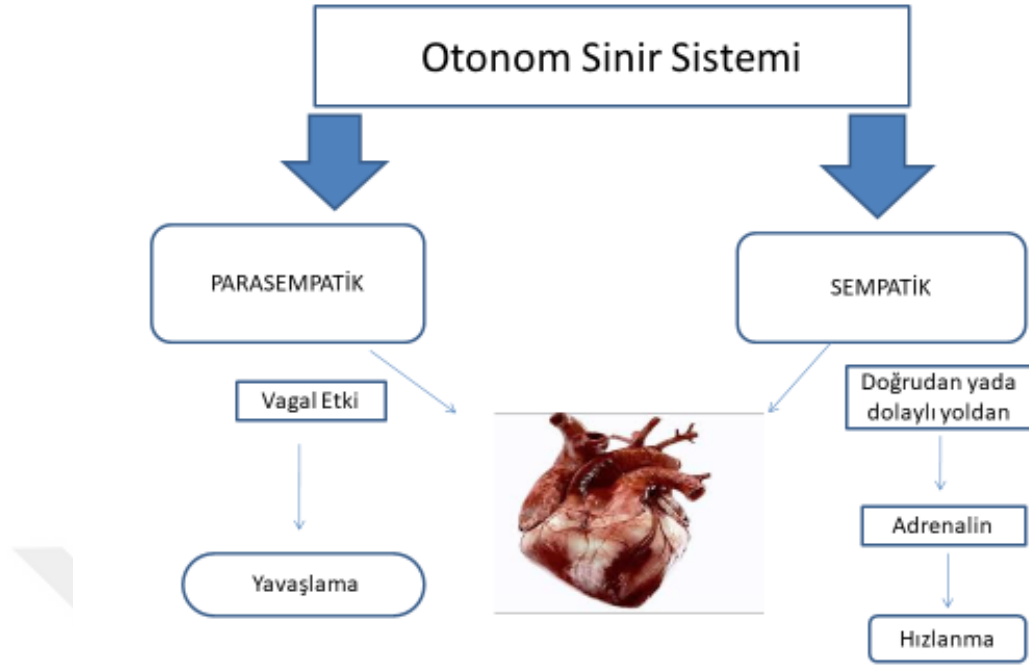
Otonom sinir sisteminin sempatik dalının aktivasyonunun ölçümü için sinir uçlarından bir prob yardımıyla sinir aktivitesinin ölçümü yapılabilir (43). Fakat bu uygulama da nispeten invazif olması ve pahalı aletler gerektirmesi v.s. gibi nedenlerden ötürü stres çalışmalarında çokça tercih edilmemektedir.

Otonom sinir sisteminin sempatik dalının aktivitesini ölçmenin bir diğer yolu da adrenalın ve noradrenalinin ölçümüdür. Bu amaçla kan örnekleri alınarak bu hormonların düzeyleri ölçülebilir. Fakat kan alma işlemi invazif bir işlem olduğu için stres çalışmalarında tercih edilmemektedir. Bu hormonların idrarda ölçümü de araştırılmış fakat gerek 24 saat boyunca idrarın toplanmasının zorluğu gerekse idrarda çok sayıda hormon metabolitinin bulunması ve yeterli hassasiyetinin olmaması nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamamıştır (44-46).

Adrenalin ve noradrenalinin tükürükte ölçümü de araştırılmış fakat bu hormonların ağızda kısa sürede yıkımlandıkları belirlenmiş olduğundan pratik kullanım alanı bulamamıştır.

### **2.3.3. Kalp hızı değişkenliği**

Stresin dolaylı ölçüm yöntemlerinden biri de sempatik ve parasempatik sistemlerin kalp atımları üzerine etkilerine dayanmaktadır. Sempatik sistem kalbi hızlandırırken, parasempatik sistem ise yavaşlatmaktadır (Şekil 2.8). Sağlıklı insanlarda kalp atımlarının monoton olmadığı, yani iki kalp atımı arasındaki sürenin aynı olmayıp değiştiği bildirilmiştir (47). Kalp atımları arasındaki sürenin nispeten değişken olması, kalp hızı değişkenliği (KHD veya heart rate variability, HRV) olarak adlandırılır. KHD hem bazı hastalıkların prognozunda hem de ileriki dönemlerde hastalanma riskiyle ilişkilendirilmiştir (48). Bu bağlamda, esasen kalbin çok düzenli atması değil, kalp atımları arasında değişkenlik olması sağlıklı olma ile ilişkilendirilmiştir (47). Fakat unutulmaması gereken nokta, kalp atımlarındaki değişimin aritmi oluşturacak düzeyde olmaması gerektiğidir.



**Şekil 2.8.** Otonom sinir sisteminin kalp atımları üzerine etkisi (Literatür verilerinden derlenerek çizilmiştir.(9, 58).

Konuya daha geniş bir perspektifle yaklaşıldığında, beyin sapında bulunan kardiyovasküler kontrol alanlarındaki sempatik ve parasempatik sistemin sinirleri; kardiyovasküler sistemi kontrol etmekle sorumludur (49). Stres tarafından (pozitif ve negatif) sempatik sinir sisteminin tetiklenmesiyle kardiyomiyositlerde adreno reseptörlere NE bağlanmasıyla kalp hızının ve kalbin kasılma gücünün arttığı görülür. (3, 50). Parasempatik sistemde asetilkolinin kardiyomiyositlerde muskarinik reseptörlere ve postsinaptik nöronlardaki nikotinik reseptörlere direk bağlanmasıyla homeostatik kalp hızının ve kalbin kontraksiyonlarındaki tonik aktivitenin azalmasına sebep olur (51). Yani; otonom sinir sisteminin parasempatik aktivasyonu vagal uyarı yoluyla kalbi yavaşlatırken, sempatik aktivasyon ise doğrudan veya dolaylı olarak adrenalin salgılanması yoluyla kalbi hızlandırır (Şekil 2.8). İki sistemin kalp üzerine etkisi, kalp hızında değişime yol açmakta ve bu da KHD olarak ölçülmektedir. KHD'nin ölçümü hem sempatik/parasempatik denge hakkında bilgi vermekte hem de psikopatolojik değişiklikleri yansıtmaktadır (6).

Sempatik ve parasempatik aktivitenin bozulması kardiyovasküler sistemdeki patolojik değişikliklerin bir belirteçidir (52). Kalp atım aralıklarındaki dalgalanmaları ölçmenin özellikle kardiyak sistemde parasempatik aktivitenin düzenlemesi konusunda,



otonomik aktiviteyi görüntüleyen yararlı bir metot olduğu düşünülmüştür (53). Artmış sempatik ve azalmış vagal aktivite ile ölümcül aritmi eğilimi arasındaki bağlantıya dair deneysel veriler otonomik aktivitenin kantitatif belirteçlerinin geliştirilmesi çabalarını arttırmıştır (54). Bu yönleriyle HRV umut verici biyo belirteç (54) olarak kabul edilmiş ve non-invasif bir parametre olması sebebiyle de stres çalışmalarında tercih edilen bir parametre olmuştur (47).

KHD ölçümü amacıyla, kişinin elektrokardiyografik (EKG) ölçümleri yapılarak R-R aralıkları arasındaki süre milisaniye olarak ölçülür. Normal şartlarda kayıt süresi 5 dakika olarak kabul edilmekte, bazen de saatlere kadar veya 24 saat boyunca ölçülebilmektedir (54). Öte yandan, stres çalışmalarında hızlı fizyolojik yanıt süresi sebebiyle 5 dakika gibi kısa vadeli analizler daha avantajlı görülmektedir (55). Elektrokardiyografi (EKG) kaydı ile laboratuvar şartlarında incelenebilen bir parametre olduğundan nispeten pratik bir yöntemdir (56).

KHD ölçümü yapan yazılımlar, R dalgalarını, sinüs atımlarından ve sinüs dışı atımlardan ayırt edebilen yazılımlardır. Ardışık normal (N) (sinüs ritmi) R dalgaları arasındaki zaman aralığı yazılım tarafından değerlendirilir ve NN aralığı olarak adlandırılır (57). R-R aralıklarının değişkenliği, kalp döngüsünün otonomik kontrolü hakkında önemli bilgiler verir (6).

KHD, zaman ve frekans bağımlı parametreler olarak iki veri grubu sunmaktadır. Normal olmayan atımlar değerlendirilmeye dâhil edilmemek koşuluyla normal atımlar arasındaki sürenin (NN) standart sapmasının (SD) değerlendirilmesi ile zaman bağımlı parametrelerin hesaplaması gerçekleştirilir.

Zaman bağımlı parametreler; HR kalp hızı, HR max ve HR min değeri; en yüksek ve en düşük kalp hızı değeri,

**SDNN:** NN aralıklarının standart sapmasıdır, bu değer strese verilen fizyolojik tepkiyi göstermektedir (47).

**RMSSD:** Normal N-N aralıklarının arasındaki farklarının karelerinin toplamının ortalamasının karekökü,

**pNN50(%):** Ardışık N-N aralıkları arasında 50 ms' den fazla fark olanların yüzdelik değeri (57). pNN50 ve RMSSD'nin her biri solunuma yanıt olarak kalp döngüsünün vagal kontrolü hakkında bilgi veren zaman bağımlı parametrelerdir (57). Frekans bağımlı metotlar, KHD sinyalindeki başlıca fizyolojik ritimleri frekans ve güç (power) ayrımı yaparak tanımlar ve ölçer.

### 2.3.4. Frekans bağımlı parametreler

**Yüksek frekanslı güç (HF):** 0.15-0.45 Hz frekans kayıtlarını içeren, solunumun sıklığından ve patolojik şekillerinden etkilenmekle beraber ve parasempatik aktiviteyi yansıtan bir parametredir.

**HF av:** HF dalga aralığının ortalama gücünü ifade eder.

**HF norm:** Normalize edilmiş HF.

**HF mx:** HF dalga aralığının maksimum gücüdür.

**HF t:** HF'nin dominant periyodunu ifade eder.

**Düşük frekanslı güç (LF):** 0.04-0.15 Hz frekans kayıtlarını içeren, arteriyel kan basıncını düzenleyen baroreseptör refleksiyle ilişkili olmakla beraber kalbin sempatik aktivitesi hakkında bilgi veren bir parametredir.

**LF av:** LF dalga aralığının ortalama gücünü ifade eder.

**LF norm:** Normalize edilmiş LF

**LF mx:** LF dalga aralığının maksimum gücü

**LFt:** LF'nin dominant periyodunu ifade eder.

**Çok düşük frekans (VLF):** 0.01-0.04 arasındaki frekans kayıtlarını içeren, renin-anjiyotensin sisteminden muhtemelen etkilendiği düşünülen, kalp ve solunum yetmezliği olan kişilerde görülen bir parametredir (59-61).

**VLF av:** VLF dalga aralıklarının ortalama gücünü ifade eden parametredir.

**VLF mx:** VLF dalga aralıklarının maksimum gücünü ifade eden parametredir.

**VLFt:** VLF'nin dominant periyodunu ifade eder.

**TP:** Total güç değeridir. VLF, HF, LF değerleri hakkında bilgi verir.

**%CV:** Varyasyon katsayısı.

LF/HF oranı, kalbin sempatik ve parasempatik dengesi hakkında bilgi veren bir parametredir ve bu orandaki artış sempatik aktivitedeki artışa işaret eder (62).

KHD ve ilişkili parametreler kalp hızının değişiminden faydalanarak hesaplanan parametreler olmalarına karşın, birçok hastalığın prognozunda veya hastalığın ilerleyişi hakkında önemli bilgiler verdikleri belirlenmiştir. Ayrıca, nedeni tam olarak anlaşılmasa da, bazı hastalıklarda KHD parametreleri değişiklikler göstermektedir (6).

Sempatik sistem aşırı aktifken, parasempatik sistemin az çalışması otonom sistemde dengesizliklere sebep olur. Bu durumun uzun süre devam etmesiyle vücut üzerinde aşırı enerji talebi oluşmasına erken yaşlanmaya ve kalp hastalıklarının oluşmasını tetikleyen, morbidite ve mortalite oranlarında artışa neden olan bir faktör olarak karşımıza çıkar (63).

Her ne kadar KHD, kalbin birçok fizyolojik ve çevresel olaya (nefes alma, fiziksel egzersiz, mental stres hemodinamik ve metabolik değişimler ve uyku, duruş) cevap verme yeteneğini gösteren bir parametre olsa da, çok sayıda sorun ile ilişkilendirilmiştir. KHD ve mental sağlık arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Örneğin, düşük HRV depresyon, kaygı bozukluğu, travma sonrası stres bozukluğu, alkol bağımlılığı gibi çeşitli psikolojik bozukluklarla ilişkili bulunmuştur (64,65). Bu yüzden, düşük KHD değerinin psikopatolojinin tanımlanmasında bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.

KHD diyabetik nöropati ve mortalite ile ilişkili bir parametre olabileceği yapılan çalışmalar sonucunda ortaya konmuştur (66). KHD, kardivasküler hastalıklar, ölümler ile otonom denge arasındaki ilişkiyi ortaya koymada kullanılan bir parametre olarak da belirtilmiştir (63).

Sloan ve ark (1994) yılında yapmış oldukları çalışmada sağlıklı kişilerde RR aralıklarının stresin artması sonucunda azaldığını göstermişlerdir (67). Kaegi ve ark (1999) yılında yapmış oldukları başka bir çalışmada mental stresle birlikte kalp atımının arttığı görülmüştür (68). Kang ve ark. (2004) 40 yaş üstü erkek katılımcılar üzerinde yaptığı çalışmada işyeri stresiyle LF/HF oranında ilişki bulunamazken, SDNN değerinin çok zorlanan gruptaki kişilerde daha düşük olduğunu belirlemişlerdir (69).

Dishman ve ark. (2000) yılında çalışmada algılanan duygusal stres ve kaygı durumu değerlendirilmiş ve daha fazla stres algılayan katılımcılarda HF oranı düşük çıkmıştır (70). Lucini ve ark. (2002) üniversite sınavından 30 ve 60 dk önce kısa süreli yaptıkları EKG çekiminin sonucunda RR, LF, HF, HFnu, LF/HF, değerlerinin önemli ölçüde değiştiğini belirlemişlerdir (71). Yüksek HRV duyguların iyi yönetilmesiyle ilişkilendirilirken, düşük olması ise duyguların iyi yönetilemediği gösteren bir parametre olmuştur (72).

### **2.3.5. HPA aksı aktivitesinin ölçümü**

HPA aksının son ürünü olan kortizolün ölçümü, bu aksın işleyişi hakkında önemli bilgiler vermektedir. Bu bağlamda, kan (73), idrar (74), tükürük (75), ter (76), ve saç teli (77) gibi farklı biyolojik örneklerde ölçülebilmektedir (78).

#### **Kortizolün kanda ölçümü**

Kortizolün kanda ölçümü stres çalışmalarında çokça kullanılmamaktadır. Çünkü kan alım işleminin kendisi stresi eksenini tetikleyici bir işlemdir. Bu nedenle kişinin yaşamakta olduğu stres düzeyini yansıtmaktan ziyade “beyaz önlük stresi” gibi

nedenlerden ötürü aksın aktivitesini yapay olarak artırabilmektedir (5). Yine de kan kortizol ölçümü bazı durumlarda faydalı olabilmektedir. Örneğin kan damarına katater takılı olan kişilerde istenildiği zaman kan örneği nispeten ağrısız bir şekilde alınabilir.

Kanda kortizol ölçümünün bir diğer olumsuz yanı da kandaki kortizolün bir kısmının proteinlere bağlı “depo” formunda olması, diğer kısmının da bağlı olmayan “serbest” ya da “aktif” formda bulunmasıdır (5). Kanda kortizol ölçümü yapıldığında, bu ölçüm “total” kortizolü vermektedir. Hâlbuki ilgilenilen form, aktif olan serbest formdur. Kanda serbest kortizolün ölçümü ise pahalı ve zaman alıcı olup aynı zamanda “her kortizol molekülünün bir kortizol bağlayıcı proteine bağlandığı” varsayımına dayanmaktadır. Serbest kortizol kanda %3-10 gibi küçük bir orandadır (79). Ölçümü rutinde ve pratikte de kullanılmamaktadır.

### **Kortizolün idrarda ölçümü**

Kortizolün idrarda ölçümü 24 saat boyunca idrar toplanmasını gerektirmektedir. İdrar kortizol ölçümü yapmak için; kortizolün günlük dalgalanma engelini ortadan kaldırmak adına 24 saat boyunca idrar toplanmasını gerektirir (80). Bu nedenle çalışmalarda bir dezavantaj oluşturmaktadır. Ayrıca, akut bir stresörün etkisini yansıtmaktan ziyade günlük ortalamaı verir. Bu da stres çalışmalarında bir kısıt olarak kabul edilebilir (81). Ayrıca, idrarda çok sayıda steroid hormon metaboliti bulunduğundan, bunlar da kortizol ölçümünde çapraz reaksiyona neden olarak, ölçümde hassasiyetin azalmasına neden olabilmektedir. Ayrıca, kısa vadeli (saatlik) ölçümler için de idrar örneği alınıp kortizol ölçülebilir. Fakat böylesi bir durum da başka bir soruna yol açmaktadır. Böbrekler vücut su dengesini idrara az veya çok su atarak sağladığı için, idrarın konsantrasyon ve dilüe edilmesi olasılığı kortizol konsantrasyonunu etkilemektedir. Ayrıca kadınlarda menstrual siklus gözönüne alındığında kadın katılımcılar idrar toplama hususunda isteksiz olabilirler (81).

### **Terde kortizol ölçümü**

Kortizolün tere de geçtiği bildirilmesine rağmen (76), örnek toplama işleminin zor olması nedeniyle pratik araştırma uygulamalarında kullanım alanı bulamamıştır.

### **Tükürükte kortizol ölçümü**

Tükürük; dişlerin ve mukoza zarının hidrasyonu sağlayan kelimelerin hecelenmesi ve yutmaya olanak sağlayan ağız boşluğundaki ekosistemin sıvı ortamını oluşturur (82). Tükürük başlıca glandula parotis, glandula submandibularis, sublingualis ve ağız mukozası içerisine dağılmış birçok küçük tükürük bezi tarafından üretilir (82-

86). Tükürük bezleri dinlenme halinde 1000-1500 ml tükürük üretebilir (87,88). Şayet herhangi bir uyarı söz konusuysa tükürük üretimini birkaç kat artabilir (82). Peroksidaz, prolince zengin glikoprotein, ve alfa amilaz enzimleri glandula parotis tarafından salgılanır(82, 89-91)

Tükürük; ağız boşluğunda çeşitli işlevlere sahiptir (82,92);

- Dişlerin ve mukoza zarının hidrasyonu sağlama
- Kelimelerin hecelenmesi kolaylaştırma
- Yiyecekleri yumuşatarak yutmaya olanak sağlama
- Dış etmenler karşısında (biyolojik, mekanik, kimyasal) oral dokunun korunması
- Tat duyusunun algılanması

Tükürük salgısının yapısı ve fonksiyonları elektrolidlere, tampon sistemlere, proteinlere ve lipitlere katkıda bulunması yönüyle önemlidir (93,94). Tükürük kortizolü stres çalışmalarında ve hastalıklarda biyobelirteç olarak kullanım alanı bulan değerli bir materyaldir (95-99).

Tükürük kortizolü, stres araştırmalarında HPA eksen aktivitesini ortaya koymak için en yaygın olarak kullanılan parametredir (27). Tükürük kortizol düzeyi vücudun su düzeyinden idrar kadar etkilenmez ve nispeten sabittir. Bunun yanı sıra, herhangi bir nedenle tükürük akış hızı artışı veya azlığı, tükürük kortizol düzeyi etkilenmemektedir. Ayrıca, kandaki serbest kortizol doğrudan tükürüğe geçtiği için, serbest kortizolü yansıtan ucuz ve kolay alınabilen bir biyolojik materyaldir (100-102).

Tükürük kortizolü, kişideki somatik ya da psikolojik semptomlardaki dalgalanmalarla stres arasındaki bağlantıyı saat ya da dakika gibi kısa sürede ortaya koyan bir parametredir (103). Tükürükte kortizol ölçümü non-invaziftir ve kan için geçerli olan dezavantajları içermez (27).

Tükürük kortizolü de kan kortizolü gibi sabah uyanmayla birlikte artar (kortizol uyanma yanıtı, KUY) ve gün içinde azalarak gece yarısında en düşük seviyeye iner (104). Tükürük kortizolü serbest ya da biyolojik olarak aktif özellikteki formu olduğu için hızlı bir şekilde hormonun ölçülebilmesine imkân verir. Fiziksel yada psikolojik stresörler karşısında tükürük kortizol düzeyi 15-20 dakikalık bir süre zarfında artış gösterir (105,106).

HPA aksındaki fizyolojik olarak ilişkili değişimleri işaret etmesinin yanında örnek alımının nispeten kolay olduğu bir yöntemdir (101,102).Tekrarlanan ölçümlerde

stressiz şekilde hormon takibine ve birden fazla örnek alınmasına imkân sağlar. Kolaylıkla hızlı bir şekilde her hangi bir ekipmana ihtiyaç duyulmaksızın numuneler toplanabilir. Kişi istediği zaman istediği yerde tükürük örneğini toplayabilir. Uzun süreli olarak buzdolabında +4 °C de 3 ay, -20°C ve -80°C numunelerin saklanabilmesine imkân sağlaması sebepleriyle tükürükte kortizol analizlerinin avantajları olarak karşımıza çıkar.

Tükürük toplama prosedürünün de bazı dezavantajları bulunmaktadır. Katılımcıların katı ve sıvı gıda tüketimi, diş fırçalama ve sigara içme faaliyetleri kortizol düzeyini etkileyebileceği için, bu kuralların ihlal edilmesi analizleri sonuçlarını etkileyebilir (81). Ayrıca yiyecek tüketiminden sonra kortizolün arttığına ve bu etkinin 30 dakikadan 2 saate kadar sürdüğüne dair yapılan çalışmalar bulunmaktadır. Bu nedenle tükürük numunelerinin gıda tüketiminden en az 30 dakika sonra veya ideal olarak 2 saat sonra ölçülmesinde fayda vardır (107-109). Bunların yanı sıra, tükürük örneklerinden bir kısmı (örneğin sabah uyanma yanıtı ve gece uyumadan önceki örnekler) kişinin kendisi tarafından toplanmak zorunda olduğu için kişinin prosedüre uyması önemli olmaktadır.

Tükürük kortizol düzeyi, stresi anlık olarak yansıtmakta ve son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Bilim insanları insanlarda stres cevabını ve olası sonuçlarını değerlendirmede tükürüğün davranış biliminin umut veren bir biyobelirteci olarak görmektedirler (95-98). Bu yönüyle tükürükte kortizol ölçümü özellikle psikonöroendokrinolojik çalışmalarda sıklıkla kullanılan değerli bir parametredir (110). Örneğin, şizofrenik hastalarda HPA aksının değerlendirilmesinde kullanılabileceği 2016 yılında yapılmış bir çalışmayla gösterilmiştir (111). Yapılan çalışmalar gece alınan tükürük örneklerindeki kortizol konsantrasyonunun, tip 2 şeker hastalığı hakkında kandaki kortizolden daha iyi bir belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir (112). Tükürük kortizolü stres araştırmalarında kardiyovasküler hastalık risklerinin değerlendirilmesinde de önemli non-invasif bir biyobelirteç olduğu da kabul edilmiştir (99).

### **Tırnakta kortizol ölçümü**

İnsanlarda uzun süreli kortizol maruziyetinin ölçülebildiği biyolojik materyallerden biri olan tırnakların büyümesi sırasında kılcal damarlardan difüzyonla gelen hormonların keratinle bütünleşmesi tırnakta hormonların ölçülebilmesine imkân tanır. Ayrıca, oda sıcaklığında saklanabilmesi ve non-invasif bir yöntem olması bu biyolojik materyale kullanım alanı oluşturabilir (81,113). Tırnak günde 0.1 m, ayda 3

mm uzar ve tırnakta kortizol düzeyinin ölçümünde bunun dikkate alınması gereklidir (114). Daha da önemlisi, alınan 3 mm'lik örnek, tırnak kökten itibaren uzadığı için son 3 mm parça, en az 3 ay öncesinin kortizol düzeyini yansıtabilir. Ayrıca, tırnak büyüme sürecinin çoğunda, altındaki dokuyla irtibatlı olduğu için, günlük kortizol değişimlerinin, önceki kortizol düzeyini etkileyebileceği düşünülebilir. Bunun dışında, kullanılan kozmetik maddelerin etkisi bilinmemekte olup, bazı kişilerde tırnak yeme alışkanlığının bulunması dikkate alınması gereken faktörler olabilir (81,115).

## **2.4. Saçta kortizol ölçümü**

### **2.4.1. Saç ve histolojik yapısı**

Saç tüm memeli türlerinde bulunan, epidermisin türevi olan bir yapıdır. İnsanlarda sağlıklı saçlara sahip olmak sağlığın, gençliğin, canlılığın bir ifadesi olarak karşımıza çıkar (116). Bilimsel araştırmalar insanların kafatası bölgesinde farklı büyüme fazlarında bulunan yaklaşık 100,000 saç teli bulunduğu göstermektedir (116). Her bir saç teli elastik olup yaklaşık 100 g ağırlığı taşıyacak kadar kuvvetlidir. Kaba bir hesaplamayla, bir insanın başındaki saçlar yaklaşık 10 ton ağırlığı taşıyabilir (116).

Saç kafatasını mekanik etkilerden (sıcak, soğuk, vb) korumakla beraber dışarıdan gelen dokunsal uyarılarda derideki algıyı artırır. Saç; psikolojik sağlık (iyi olma hali) ve sosyal etkileşim üzerinde önemli bir rol alır (117). Karşı cinsle ilişkilerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (118,119). Saç kaybı insanların yaşam kaliteleri üzerinde psikolojik etkiler oluşturur. Melaninlerin türü, miktarı, dağılımı ise saçın rengini meydana getirir (116).

Saçın anatomisi ilk kez Montagna ve Van Scott tarafından 1958 yılında tanımlanmıştır (120). Ultra yapı ise Hashimoto ve Shibizaki tarafından 1977 yılında ortaya konmuştur (120). Saç anatomik olarak iki kısımdan oluşmaktadır. Saçın dermis tabakasına gömülü bulunan folikül kısmı; saçın yaşayan kısmıdır. İnsanlarda saç köklerinin oluşumu embriyogenez döneminde meydana gelir. Doğumdan sonra yeni saç kökleri oluşmamasına rağmen saç foliküllerinin karakteri doğum sonraki dönemde zaman içinde değişim gösterebilir. Saç foliküller üniteler halinde; tek tek, 2-3'lü gruplar hatta 4-5'li gruplar olarak büyüyebilir (116).

Saçın anatomisi incelendiğinde derinin içinde yer alan saç folikülü ile vücudun dışından yer alan saç telinden (şaft) oluştuğu görülür (Şekil 2.9).

Saç folikülü, saçın esas büyüme yapısı olup bulb (ampül) şeklindedir (117).

Folikülün alt kısmında dermal papilla bulunur ve bu yapıya dermal papilla hücreleri, mukopolisakkarit bakımından zengin stroma hücreleri, sinir telleri ve tek bir arteriyel kapiller dahildir (121). Papilla yumurta şekilli mezenşimal hücrelerin birikmesinden oluşur ve saç bulbunun içine doğru çıkıntı yapar (116). Papilla, saç follikülünün büyümeye yönlendirilmesini ve belirli büyüklükte ve pigmentli saçın telinin oluşumunu sağlayan en önemli yapıdır. Ayrıca, bu bölge saç büyümesi ve melanogenezis için çok önemli büyüme faktörlerini (keratinosit büyüme faktörü, kemik morfogenetik protein, hepatosit büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktör, kök hücre faktörü) içerir (117). Bulb saçı aktif olarak oluşturan kısımdır ve dermal papilla kısmını da içine alır.

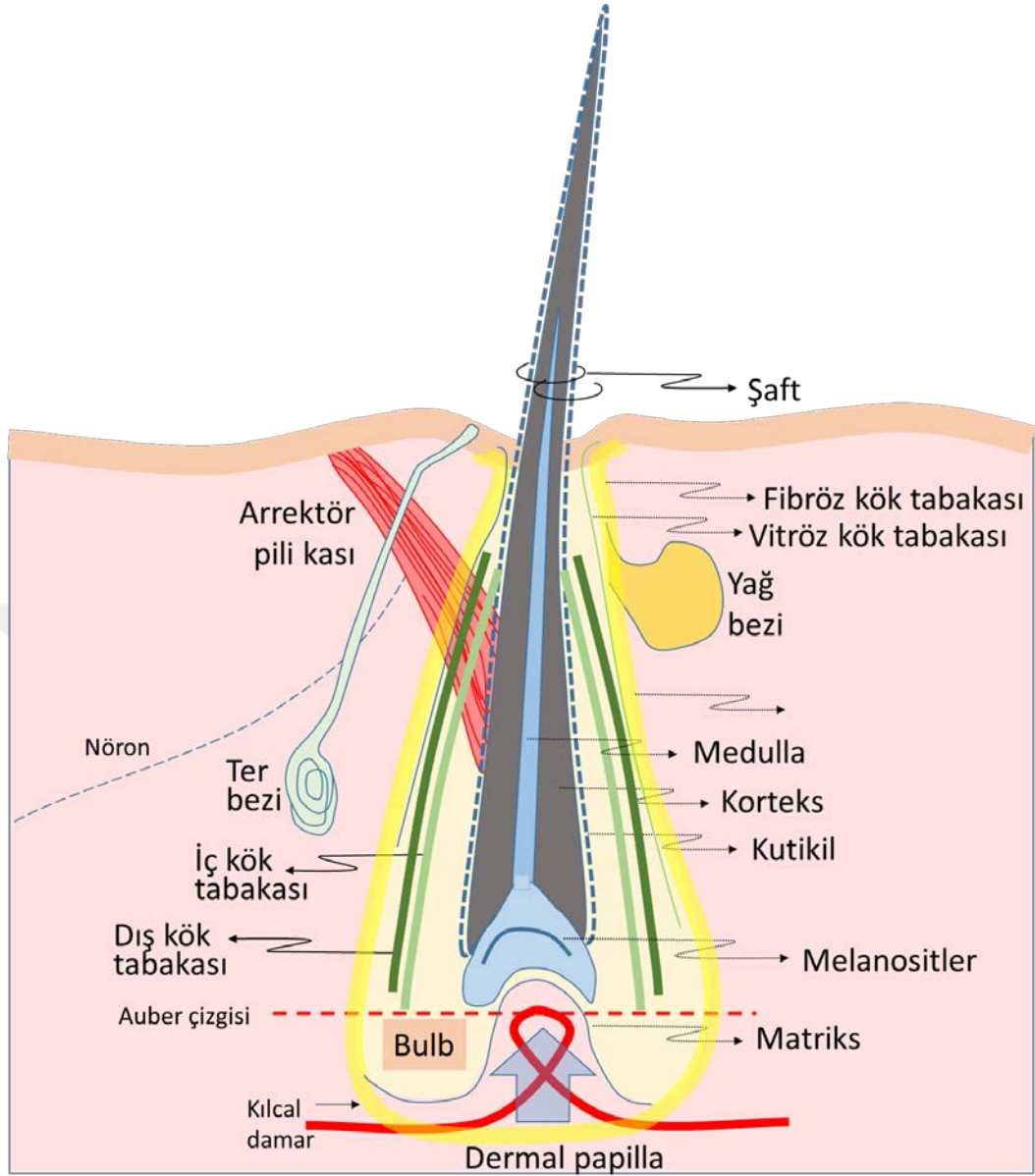
Bulbu oluşturan matriks hücreleri esasen Auber çizgisiyle (bulbun en geniş kısmına çizilen hayali bir çizgi) iki kısma ayrılır: alt kısımda farklılaşmamış matriks hücreleri bulunurken (ki burası yüksek mitotik aktiviteye sahip olup folikülün jermantasyon merkezidir), üst kısım ise farklılaşmış matriks hücreleri bulunur. Matriksteki hücreler, bulbun yukarısına doğru göç eder ve burada büyür ve vertikal olarak uzarlar.

Matrikste 6 tip hücre bulunur ve bunlar saç shaftı ve etrafındaki katmanlarını oluşturur. Bu katmanlar dıştan içe doğru fibröz kök kılıfı, vitroz/camsı tabaka, dış kök katmanı, iç kök katmanı, shaftın kütikül tabakası ve shaftın korteksi (117). Shaftın orta kısmında içi boş olan medulla yer alır fakat medulla shaftın özellikle ince uç kısımlarında bulunmaz.

Matriksteki hücrelerin bir kısmını melanositler oluşturur. Esasen melanositler hem deride hem de saç follikülünde bulunur. Melanositlerin, melanozom adı verilen organellerinde sentez edilen melanin keratinositlere transfer edilerek deriye ve saça renk verir (Şekil; 2.9). Keratinositler, korteks ve kütikül tabakasında bulunur (117).

Saç folikülü kılcal damarlar, yağ bezleri ve ter bezleri ile ilişkilidir (116). Saç folikülleri büyüyen saç kökünü (bulb) besleyen arteriyel kapiller damarları içerir (117). Yağ bezleri, yağ salgılar ve üretilen yağ saç telini kaplar. Ayrıca foliküler kök hücreleri tarafından indüklenen saç folükülünün yenilenmesinde, yağ doku ve adipoz kök hücreleriyle yakından ilişkili olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir (121). Saç köklerinin etrafında bol miktarda ekrin ter bezleri bulunduğu için ter kanallarından çıkan ter saçın yıkanmasına sebep olur (122).





**Şekil 2.9.** Saç ve saç follükülünün yapısı (literatürden faydalanılarak çizilmiştir) (117,119, 121, 253).

Saç şaftının korteks kısmı yüksek oranda protein ve keratin içerir. Matrikse gömülü mikrofibril çubuklar makrofibrilleri oluşturur ve makrofibrillerin yaklaşık %50-60'ı saçın korteksini oluşturur (117). Korteks; saça hacmi sağlayan ve mekanik gücüne katkıda bulunan kısımdır (116). Uzun sarmal yapıda demetlerden meydana gelmiştir. Korteks tabakası saçın neminin muhafaza edilmesi sağlar. Ayrıca bu tabaka; melanin granüllerinin tipleri, dağılımı, sayısı gibi saça rengini veren özellikleri barındırır. Epidermisin kökten uca kadar kapladığı ve üst üste binen düz hücreler tarafından şekillendirilen saç şaftının en dış kısmı kutikül katmanıdır. Bu tabaka korteksi fiziksel ve kimyasal etkenlere karşı korur, saça parlaklık verir ve kişinin sağlığının iyi olduğunu

yansıtır (116). Saç şaftının ortalama ömrü 3,5 yıldır ve saç şaftı her ay ortalama 0,05 büyüme gösterir. İnsan saçının büyüme fazları 1959 yılında Kligman tarafından ortaya konmuştur (123). Saç foliküllerinin dönüşümü 4 aşamadan meydana gelir:

- Hızlı büyüme ve kıl şaftının oluşum aşaması olan **anajen** fazı ortalama 2 ila 7 yıl sürer ve saçların % 84'ü anajen fazında bulunur.
- **Katajen** fazı saçların gerileme dönemidir ve 2 ila 4 hafta devam eder, saçların % 12'lik kısmı bu fazda bulunur. Bu fazda hücrelerde apoptozis görülür.
- Saçın dinlenme dönemi olan **telojen** fazı ise; yaklaşık olarak 3 aydır saçların yaklaşık olarak %15 lik kısmı bu fazda bulunur.
- **Eksojen** ise saçların dökülme dönemini oluşturur.

#### 2.4.2. Saçın biyolojik bir materyal olarak kullanımı

Glukokortikoidler fiziksel direnci arttıran ve ağrıyı azaltan maddelerdir. Bu amaçla doping kullanımının serbest olduğu 1960'lı yıllarda sporcu atletler tarafından doping olarak kullanılmış ve sonrasında da istismar edilen ilaçlar grubuna dahil edilmişlerdir (77). Doping kullanımının yasaklanmasıyla birlikte, kanda ve idrarda glikokortikoid analizleri yapılmıştır. Ancak bu biyo belirteç sadece kısa süreli glikokortikoid kullanımının ortaya konmasında kullanılmaktadırlar (77). Bileşiklerin yarışmalardan birkaç gün önce bırakılması doping ve toksikolojik taramalarda yanlış negatif sonuçların ortaya çıkmasına sebep olmuştur.

Endojen ve eksojen kaynaklı bileşiklere kronik maruziyetin belirlenmesinde ya da ilaç istismarın ortaya konmasını sağlayacak biyolojik bir materyal arayışı saçta çeşitli steroidlerin belirlenmesiyle üzerinde araştırmaların yapıldığı bir konu haline gelmiştir (146). Bevalot ve ark. (2000), Gaillard ve ark. (2000) tarafından yapılan çalışmalarla saçta doğal ve sentetik kortikosteroidler belirlenmiştir (124,125). Raul ve ark (2004) tarafından insanlarda yapılan çalışmayla saçta endojen üretilen kortizol ve kortizonun ölçülebileceği ilk kez gösterilmiştir (77). Saç analizleri çeşitli sübstanslara maruziyetin ortaya konmasında adli tıp ve toksikoloji (126) alanında, saçta kortizol ölçümü ile özellikle psikonöroendokrinolojik çalışmalarda kullanılmaktadır (4).

Giovanoli-Jakubczak ve Berg (1974) ile Harkey (1993) saçın ayda 0.6-3.35 cm aralığında değişken bir büyüme gösterdiğini iddia etmektedir (127,128). Ayrıca bu saçın uzamasının ırk, cinsiyet, yaş gibi faktörlerden etkilenebileceği iddia edilsede literatürde saçın ayda yaklaşık 1cm uzadığı kabul edilmektedir (129). Saç analizlerinde örnekler posterior verteksten alınır. Çünkü; posterior vertekste bulunan saç, hem daha düzenli

büyüme göstermekte hem de kortizol düzeyi bakımından daha düşük varyasyon göstermektedir (130,131).

## **2.5. Kortizolün saça geçiş yolları**

Saç kortizolün geçişiyle ilgili farklı kaynakların bulunduğu bildirilmiştir (132). Bu kortizol kaynakları Şekil 2.10'de de gösterilmiştir.

### **2.5.1. Kan yoluyla**

Esas görüş; saça hormonların girişinin saç shaftının üretilmesini sağlayan foliküler hücreleri besleyen damarlar yoluyla olduğu yönündedir (133). Saç folikülündeki arteriyel kılcal damarlar yoluyla gelen kortizol matriks hücrelerine difüzyon yoluyla geçerek matriksteki bileşenlere ve pigmentlere bağlanır. Saç büyüdükçe, matriks hücreleri yaşlanarak ölür ve matriks, içinde barındırdığı kortizol ile birlikte saçın shaftında hapsolür (134).

Kortizolün de saça diğer steroid hormonlar gibi geçtiği bildirilmiştir. Nitekim yapılan deneysel çalışmalarda bu sonuca ulaşılmıştır. Rhesus maymunlarında yapılan çalışmada, tiryum ile işaretlenmiş kortizol intra venöz olarak dolaşıma verilmiş ve kıllardaki kortizolün kaynağı araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucunda 14 gün sonra alınan kıl örneklerinde; kıllarda bulunan kortizolün doğrudan kandaki kortizol olduğunu ispatlanmıştır. Saç folikülünde bölünen keratinosit ve/ya da melenositlerin içine dolaşımdaki kortizolün difüzyonla geçtiği saç büyüdükçe saç matriksine kortizolün dahil edildiği gösterilmiştir. Saçtaki kortizolün merkezi HPA aksının etkinliğinin bir belirteci olduğunu açıkça ortaya koyar (135).

### **2.5.2. Saç folikülünde endojen üretim yoluyla**

Merkezi kortizol üretim aksı olan HPA'ya paralel olarak kortizol ürettiği varsayılan diğer kaynak ise saçın kendine ait olan nöroendokrin sistemidir. Bu sistem, periferal aks olarak isimlendirilir (136-138). Periferal aksın varlığı memelilerde kesin olamamakla beraber kortizol konsantrasyonunu bazen bağımsız olarak artırdığı var sayılmaktadır. İki eksen arasındaki ilişki de henüz aydınlatılamamıştır. Aron ve ark. (2007) yaptığı çalışma ile CRH ve ACTH verildiğinde saç folikülünün kortizolünü kendisinin sentezlediğini göstermesi bakımından önemlidir (139,140).

Periferal aksın, merkezi stres aksı olan HPA'nın önemli bir destekleyicisi olduğunu gösteren çalışmalar ise Russell ve ark ile Stalder ve Kirschbaum (2012) tarafından gösterilmiştir (1,132).

Kıl folikülleri bir ya da daha fazla sayıda sebasöz bez içerdikleri için foliküllere piloseböz ünite adı verilir. Bu bezler saçı kaplayan mumsu bir salgı üretirler ve hormonların özellikle de androjenlerin etkisi ile düzenlenir (141). Keckeis ve ark. (2012) kobaylara tirityum ile işaretlenmiş radyoaktif kortizolü intraperitoneal olarak enjekte etmişler ve radyoaktif maddenin çoğunluğunun kortizol metaboliti olan kortizonun az miktarda da olsa hayvanların kıllarında tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca işaretlenmemiş kortizol de kıllarda tespit edilmiştir. Çalışma neticesinde başka kaynaklardan saçta kortizolün geçebileceği ve kıl foliküllerinin kortizol üretebileceği sonucuna ulaşmışlardır (142). Cattet ve ark. (2014) da bu sonucu desteklemektedir (143). Bu iki çalışma saçtaki kortizol konsantrasyonu dikkatli bir şekilde yorumlanmasını gerektirmektedir (144).

### **2.5.3. Ter ve yağ bezi yoluyla**

Kortizol kaynakları olarak gösterilen merkezi ve periferal aksların yanında, henüz tam olarak kaynak olup olmadığı belirlenememiş dış kaynaklar da saçtaki kortizolün kaynağı olabilir. Bu kaynaklar ter ve yağ bezleridir. Ter ve yağ bezlerinin salgıları, saç telinin dış kısmına yayıldığı için ikisinin etkisini birbirinden ayırt etmek zordur. Bu nedenle literatürde, kortizol kaynağı olarak çoğunlukla beraber incelenmişlerdir.

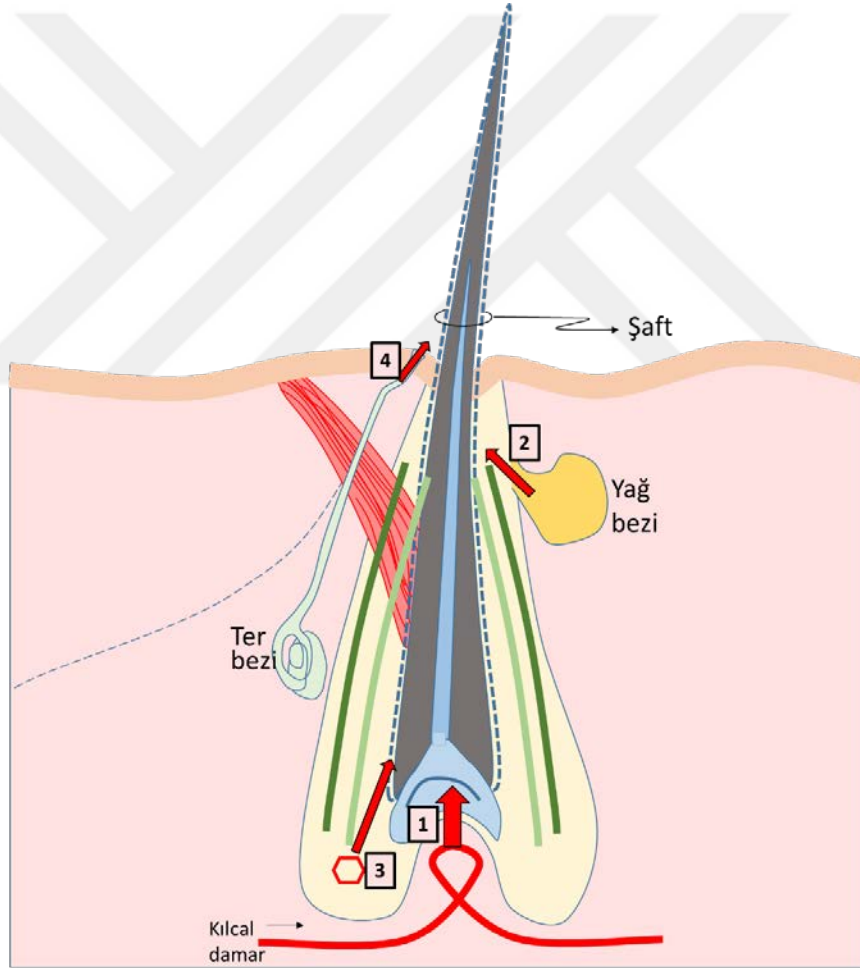
Kortizolün saç shaftına büyüme sırasında difüzyonla kandan geçmesi muhtemel görünse de bazı yazarlar saçtaki kortizolün ter ya da yağdan geldiğini iddia etmektedir (122,134). İnsanlar diğer memelilerden daha fazla ter bezi içerir. Ter bezleri ve kıl folikülleri birbirine anatomik olarak çok yakın bulunurlar bu sebeple terleme sonucunda saç telleri terle yıkanır. Terle yıkanan saç telinin de, terdeki kortizolü bağladığı sonucuna varılmıştır. Russel ve ark. (2014) saç telini, içinde kortizol bulunan solüsyona 60 dakika ve daha uzun bir süre daldırdıklarında ve saç yıkansa dahi kortizol düzeyinin yükseldiğini belirlemişlerdir (122).

İnsanlar diğer memelilerden daha fazla ter bezi içerir. Terdeki kortizolün tıpkı tükürükteki kortizol gibi serbest kortizol olduğu ve HPA ekseninin akut dönemini yansıttığı iddia edilmiştir (122). Radyoaktif maddeyle işaretlenmiş kortizolün intra

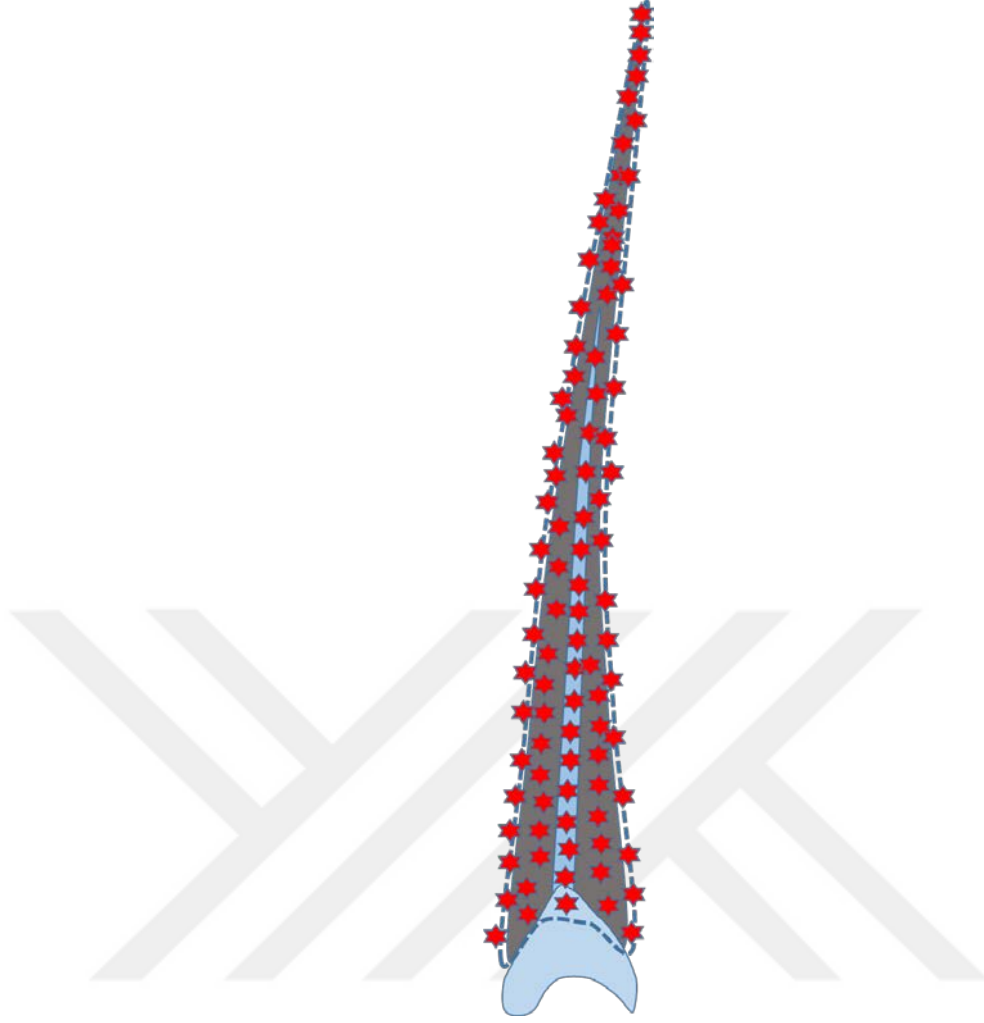
venöz olarak insanlara verildiği çalışmalar da, terde ve yağda kortizolün olduğunu göstermiştir (145,146).

## 2.6. Kortizolün saçta birikimi

Literatür incelendiğinde, kortizolün matriks hücrelerine geçtikten sonra, matriks hücrelerinin büyüyerek yukarı doğru çıkmaları ve ölmeleri sonucu kortizolün de bu hücreler içinde hapsoldüğü bildirilmektedir. Bu bağlamda kortizolün saçın shaft kısmının korteks ve kütikül tabakasında biriktiği belirlenmiştir (77,130). Öte yandan, saçın büyüme sürecinde bir kortizolün de medullada hapsoldüğü ve burada birikerek saçın büyümesi yoluyla yukarı doğru itildiği bildirilmiştir (122). Dolayısıyla, mevcut veriler, kortizolün saçın shaftının tüm kısımlarında biriktiğini göstermektedir (Şekil 2.11).



**Şekil 2.10.** Saç kortizolünün olası kaynakları. Saç kortizolünün ana kaynağı kandır (1 nolu yol) (133,134). Ayrıca kortizol saça yağ bezi yoluyla (2 nolu yol) (145,146), saç follükülünün kendi periferik HPA eksenini yoluyla (3 nolu yol) (136,137) ve ter bezi yoluyla (4 nolu yol) (145,146) da gelebilir. Bununla beraber, bu kaynakların göreceli katkıları tam olarak bilinmemektedir.



**Şekil 2.11.** Kortizolün saç telinde dağılım bölgeleri. Kortizol saçın medulla kısmında (122), korteks kısmında ve kutiküler tabakada (77,130) birikebilmektedir. (Görsel amaçlı olarak kortizol moleküllerini tanımlamak üzere yıldız şekli kullanılmıştır. Fakat kortizol molekülleri çok daha küçüktür)

### 2.7. Saç kortizolü ve kronik hastalık

Glikokortikoidlere endojen ya da eksojen kaynaklı uzun süreli maruziyet diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, obezite, koroner arter hastalıkları, trombotik hastalıklar, kongestif kalp yetmezliği, fragility fractures, mental hastalıklar, Cushing hastalığı, proksimal kas atrofileri, iç organlarda yağlanma, depresyon, metabolik sendrom, hafızada azalma, bazı kronik hastalıklara zemin hazırlar (13). Kortizol konsantrasyonunun yüksekliği çok sayıda kardiyometabolik hastalık, yangısal, endokrin, nöronal bozuklukların etiyolojisinde ve akıl sağlığı sorunları ile ilişkili olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir (4, 20).

Kortizol ölçüm yöntemlerinin çoğu akut stresi ölçmektedir. Ancak kronik stresin hastalıkların bir tetikleyicisi olduğu düşünüldüğünde kronik stresin ölçülmesinin ne

kadar önemli olduğu anlaşılabilir. Saçta kortizol ölçümü kronik stresin ortaya konmasında çok değerli bir biyobelirteçtir (4).

Saç kortizolü ve gebelik arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalarda; algılanan stres düzeyi ile saç kortizolünün arasında pozitif bir ilişki olduğu (147) saç kortizolünün yüksek düzeylerde olmasının düşük riskini artırdığı, prematüre doğum ve doğumda bebeğin düşük ağırlıkla doğması gibi olumsuz sonuçlara sebep olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (148). Yetişkinlerde yapılmış bir çalışmada kronik strese maruz kalan şiddetli kronik ağrı yaşayan hastalar ve sağlıklı grup karşılaştırılmış ve hasta grupta saçtaki kortizol düzeyinin 2 kat fazla olduğu, algılanan stres düzeyinin de daha yüksek olduğu gösterilmiştir (149).

Saç kortizolü, Pubmed’te “Hair”, “cortisol”, “human” yazıldığında 23.05.2019 tarihinde 677 makale çıkmaktadır. Arama parametrelerine “women” ve “men” eklendiğinde bu sayı 21’e düşmüştür. Söz konusu makaleler detaylı olarak incelendiğinde 3 çalışmada kortizolün kanda ölçüldüğü belirlenmiştir. Geri kalan 18 makaleye ilişkin özet bilgi aşağıdaki tabloda (Tablo 2.2) sunulmuştur.

**Tablo 2.2.** Pubmed’te “Hair”, “cortisol”, “human” yazıldığında 23.05.2019 tarihinde 677 makale çıkmaktadır. Arama parametrelerine “women” ve “men” eklendiğinde bu sayı 21’e düşmüştür. Söz konusu makaleler detaylı olarak incelendiğinde 3 çalışmada kortizolün kanda ölçüldüğü belirlenmiştir. Geri kalan 18 makaleye ilişkin özet bilgi aşağıda sunulmuştur.

<b>Makale</b>	<b>Saç işleme yöntemi</b>	<b>Denekler/Tasarım</b>	<b>Sonuç</b>
<u>Davison</u> ve ark., 2018 Hair cortisol and cortisone as markers of stress in Indigenous and non-Indigenous young adults	En az 3 mg ve $\geq 1$ cm uzunluğunda saç örnekleri makasla küçük parçalara ayrılarak 1,5 ml metanol eklenerek 24 saat çalkalayıcıda bekletildi. 1,5 ml başka bir tüpe alınarak vakum altında uçurulmuş.	21–28 yaş aralığında Avusturalya yerlileri ( $n = 253$ ) ve yerli olmayanlar ( $n = 72$ ) kadın ve erkek katılımcı.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Saçtaki kortizol düzeyi; Avusturalya yerlisi olan erkeklerde 3.11 (1.6-6.7) ve yerli olmayanlarda 4.86 (3.3-7.5) pg/mg, Avusturalya yerlisi olan kadınlarda 3.28 (1.4-11.5) pg/mg ve yerli olmayan kadınlarda 2.60 (0.8-7.8) pg/mg olarak bulunmuştur.</li> <li>Saç kortizolünde cinsiyetler arasında fark yoktur.</li> <li>Yerli kadın ve erkeklerde saçtaki kortizol yaşla pozitif ilişkili bulunmuştur.</li> </ul>
Bossé ve ark.,2018 Childhood Trauma, Perceived Stress, and Hair Cortisol in Adults With and Without Cardiovascular Disease	Posteriyor vertexten 3 cm saç alınarak 7,5 mg öğütülmemiş saç örneği 2,5 ml izopropanol ile yıkandı. 1800 $\mu$ l metanol eklendi. 18 saat 45°C inkübe edildi. Kortizol değerlendirilmesi immunoassay ile yapılmış.	$n=1124$ kişi. $n=707$ erkek ve $n=417$ kadın). Koroner hastalığı olan ve olmayan kişiler. 598 katılımcıdan saç örneği alınmış.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Algılanan stres ve saç kortizolü arasında bir ilişki yoktur.</li> <li>Kadınlardaki saç kortizolü erkeklerden önemli düzeyde düşüktür.</li> <li>Saç kortizolü ve yaş arasında önemli bir korelasyon yoktur.</li> <li>Koroner arter hastalarında kardiyovasküler hasta olmayanlara göre saç kortizolü daha yüksektir.</li> <li>Çocukluk travması saçtaki 3 aylık saçtaki kortizolle ilişkili değildir.</li> </ul>
Stephoe ve ark.,2017 Conscientiousness, hair cortisol concentration, and health behaviour in older men and women	3 cm posteriyor vertexten saç alınarak 7.5 mg $\pm$ 0.2 mg saç mümkün olduğunca küçük medikal makasla kesilmiş.	$n=2318$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dürüstlük ve saç kortizol konsantrasyonu arasında ters ilişki bulunmuştur ancak yaş, cinsiyet, eğitim ve sağlık durumuyla ilişki yoktur.</li> </ul>
Binz ve ark.,2018. Endogenous cortisol in keratinized matrices: Systematic determination of baseline cortisol levels in hair and the influence of sex, age and hair color	3 cm 20 mg saç 15 ml su ile elle sallanarak yıkandı (3 dk). 10ml aseton eklenerek 2 dk muamele edildikten sonra 4 saat kurutularak küçük parçalar halinde kesilerek LC–MS/MS ile kortizol konsantrasyonları belirlenmiş.	$n=554$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kortizol seviyesi yaşa bağlı olarak önemli ölçüde farklıydı.</li> <li>Yetişkin saç kortizol düzeyi &gt;7 aydan 3 yaşa kadar olan yaşta olan saç kortizol düzeyi grubu&gt;ergenlik saç kortizol düzeyi</li> <li>Yetişkin grupta erkeklerdeki kortizol kadınlardan önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. <math>&lt; 0.05</math>, <math>d = 0.17</math>).</li> <li>Bu etki ergenlik döneminde görülmedi. Siyah saç renginde bulunan kortizol, sarı saçta bulunandan daha yüksek bulunmuştur.</li> </ul>



Page-Reeves ve ark.,2017 A comparative effectiveness study of two culturally competent models of diabetes self-management programming for Latinos from low-income households	Deneme başlangıcı ve 6 aylık sonraki saç kortizolü incelendi. Yalnızca diyabet hastalardan örnek alınmış.	n= 240  n=120 diyabetik bireyden örnek alınmış.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Uzun vadeli diyabet kontrol modellerinin uygulanması sonucu bu modelin uygulandığı kişilerde saç kortizolü düşmüştür.</li> </ul>
Jackson ve ark.,2017  Hair Cortisol and Adiposity in a Population-Based Sample of 2,527 Men and Women Aged 54 to 87 Years	10 mg posterior vertexten 2 cm saç 2 aylık kısım araştırılmış,5 ml izopropanol ile 3dk yıkanmış. Çeker ocakta 10 mg kurutulmuş, öğütülmeden 1,8ml metanol ve 0,5ml standart 18 saat oda sıcaklığında inkübasyon yapılmış, 10000 devirde 2 dk santrifüj edilerek 1 ml süpernatant başka bir ependorf tüpe alınmış. 65 derecede azot altında 20 dk.uçurularak 200 ml distile su ile resuspense ediliş ve LC/MS/MS ile analiz yapılmış.	n=2,527 erkek ve kadın, 54-87 yaş	<ul style="list-style-type: none"> <li>Saç kortizol konsantrasyonu ağırlık ve bel çevresi ile pozitif ilişkili bulunmuş.</li> <li>Obez (VKI&gt;30 kg/m<sup>2</sup>) ve bel çevresi artmış (erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm in women) katılımcılarda önemli ölçüde yüksek bulunmuştur(P=0.001).</li> </ul>
Larsen ve ark.,2016 Association between Hair Cortisol Concentration and Adiposity Measures among Children and Parents from the “Healthy Start” Study	10-20 mg saç 1-2 cm başa en yakın şekilde tamamı tartılıp makasla küçük parçalara ayrılmış.Metanol eklenerek tüm gece 50°C çalkalayıcıda inkübe edilmiş. Süpernatant başka bir tüpe alınmış ve nitrojen altında kurutulmuş. 250 µl PBS (pH=8) ile tekrar resuspense edilmiş.	n=363 çocuk, n=301 anne, n=231 baba çalışmaya katılmış.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Saç kortizolü, babalarda ve annelerde vücut kitle indeksi ile pozitif ilişkili olarak belirlenmiş.</li> <li>Saç kortizolü ile çocuklardaki yağ ölçümleri arasında kayda değer bir ilişki belirlenmemiş.</li> <li>Ancak yüksek maternal saç kortizolü olan annelerin çocuklarında,yüksek yağ kütlesi ile ilişkili bulundu.</li> </ul>
Abell ve ark.,2016  Assessing cortisol from hair samples in a large observational cohort:The Whitehall II study	3 cm saç 2,5 ml izopropanol ile 3dk yıkanmış. Çeker ocak 10 mg kurutulmuş.Öğütülmeden 1,8ml metanol ve 0,5ml standart 18 saat oda sıcaklığında inkübe edilmiş ve 10000 devirde 2 dk santrifüj edilerek 1 ml süpernatant başka bir ependorf tüpe alınmış. 65 derecede azot altında 20dk.uçurularak 200 ml distile su ile resuspense edilmiş ve LC-APCI-	n=3675  59-83 yaş aralığındaki saç örneği toplanmış.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Saç boyası kullanan katılımcılarda saç kortizol düzeyi daha düşük bulunmuştur.</li> <li>Erkeklerle kıyaslandığında kadınlardaki saç kortizolü daha düşük bulunmuştur.</li> <li>Diğer etnik gruplarla karşılaştırıldığında saç kortizolü siyah ırkta daha yüksektir.</li> <li>Diyabet, sistemik kortikosteroid kullanımı ve kardiyovasküler ilaç tedavisi yüksek saç kortizolüyle ilişkili değil.</li> <li>Depresif semptomlar yüksek saç kortizolüyle ilişkilidir.</li> </ul>

	MS/MS ile kortizol düzeyi belirlenmiş.		<ul style="list-style-type: none"> <li>Hem mental hem fiziksel sağlık durumu saç kortizolüyle ilişkilidir.</li> </ul>
<p>Ceccato ve ark.,2016</p> <p>Increased risk taking in relation to choronic stres in adults</p>	<p>7.5 ± 0.5 mg saç derisine mümkün olduğunca yakın olacak şekilde, iki bölgeden, posterior vertex pozisyonunda kesim yapmak için ince makaslarla saç örnekleri alınmış. University of Dresden, Germany (Prof. Kirschbaum) laboratuvarlarında kortizol düzeyi belirlenmiş.</p>	<p>n=21 Kadın n=30 Erkek</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Saç kortizol düzeyi ortalama 7.04 pg/mg Kadın 6.26 pg/mg Erkek 7.59 pg/mg</li> <li>Saç kortizolü erkeklerde kadınlardan daha yüksek olma eğilimi göstermiştir (p=0.075).</li> <li>Saç kortizolü davranış ve algılanan stresle ilişkili değil.</li> </ul>
<p>Wosu MPH ve ark.,2015</p> <p>Hair cortisol in relation to sociodemographic and lifestyle characteristics in a multiethnic US sample</p>	<p>2 cm 2 ay değerlendirilmiş. 2,5 ml izopropanol ile saç yıkanmış (3 dk). En az 12 saat kurutulmuş ve sonrasında 7,5 ± 0,5 mg öğütülmemiş saç tartılmış ve santrifüj edilmiş. 1,8 ml 18 saat oda sıcaklığında inkübe edilmiş. 1,6ml başka bir tüpe aktarılıp 55_C nitrojen altında uçurulmuş. LC-MS-MS ile kortizol düzeyleri ölçülmüş.</p>	<p>n=102 (18-72) yaş aralığı</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Saç kortizol düzeyi: Siyahi&gt;Hispanik&gt;diğer katılımcılar şeklindedir.</li> <li>Sigara içen&gt;Önceden sigara içen &gt;Hiç içmeyen</li> <li>Saçını boyayanlar&lt;saçını boyamayanlar</li> </ul>
<p>Chumbley ve ark.,2014</p> <p>Stress and reward: Long term cortisol exposure predicts the strength of sexual preference</p>	<p>Kortizolün metanol ekstraksiyonu yapılmış. Kısaca 2 cm saç başa en yakın şekilde makasla küçük parçalara ayrılmış (20mg). 1 ml metanol eklenerek 30 dk sonik banyoda 52 °C'de bir gece inkübe edilmiş. Metanol bir tüpe aktarılmış ve azot altında kurutulmuş. ELISA ile kortizol düzeyi ölçülmüş.</p>	<p>n=24 18-32 yaş arası üniversite öğrencisi</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erkeklerde karşı cins tercihinin saç kortizolü ile pozitif ilişkili olduğu belirlenmiştir.</li> </ul>
<p>Feller ve ark.,2014</p> <p>Predictors of hair cortisol concentrations in older adults</p>	<p>İlk 3cm 10 mg tüm saç öğütülmeden 1800 ml metanol 18 saat oda sıcaklığında inkübe edilmiş. Ekstraksiyon sonrası immunoassay (CLIA, IBL-Hamburg, Germany) ile belirlenmiş.</p>	<p>n=654 47- 82 yaş</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Saç kortizol düzeyi, Erkeklerde kadınlardan yüksek Yaşla birlikte saç kortizol artmış. Bel-kalça oranı, bel çevresi, sigara içme, tip 2 diyabet, akıl sağlığı, gündüz uyuma, işsizlik yada emeklilik ile pozitif ilişkili iken, diyastolik kan basıncıyla negatif ilişkili.</li> <li>Kadınlarda saç kortizolü ve alkol tüketimi arasında pozitif ilişki.</li> <li>Yüksek saç kortizolü yaş,cinsiyet,alkol tüketimi,tip 2 diyabet ile pozitif ilişkili</li> <li>Sigara içen yaşlı insanlarda kortizol seviyesi artmış.</li> </ul>

Manenschijn ve ark.,2013 High Long-Term Cortisol Levels, Measured in Scalp Hair, Are Associated With a History of Cardiovascular Disease	3 cm 3 ay değerlendirilmesi yapılmış. Yaklaşık 150 tel saç, 15 mg olarak tartılmış ve küçük parçalara ayrılmış. Cam tüpe koyulmuş ve metanol eklenmiştir.16 saat 52°C de inkübe edilmiş. Metanol cam tüpe alınmış ve azot akımı altında kurutulmuş ve PBS eklenerek (pH=8) vortexlenmiş. ELISA kiti ile kortizol düzeyi belirlenmiş.	n=283 65- 85 yaş	<ul style="list-style-type: none"> <li>Saç kortizol düzeyi erkeklerde, kadınlardan önemli düzeyde düşük (21.0 ve 26.3 pg/mg).</li> <li>Saç kortizol düzeyi, kardiyovasküler risk ve tip 2 diyabet ile ilişkili bulunmuş.</li> <li>Saç kortizol düzeyi ile kardiyovasküler olmayan hastalıklar arasında ilişki bulunmamış.</li> </ul>
Gao ve ark.,2013 Quantitative analysis of steroid hormones in human hair using a column-switching LC-APCI-MS/MS assay	İlk 3 cm Posterior vertexten alınan 10 mg saç 2,5 ml izopropanol ile 3dk yıkanmış ve kurutulmuş.1,8ml metanol ve 0,5ml standart 18 saat oda sıcaklığında inkübasyon 10000 devirde 2 dk santrifüj edilerek 1 ml süpernatant başka bir ependorf tüpe alınmış ve 65 derecede azot altında 20dk. uçurularak 200 ml distile su ile resuspansed edilmiş ve LC/MS/MS ile analiz edilmiş.	n=30 15 kadın/ 15 erkek	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bu yöntemle 30 doğal saç örneği (15 erkek / 15 kadın) LC-APCI-MS/MS ile incelenmiş</li> <li>Tüm steroid hormonlarının endojen düzeylerinin ölçülebileceği belirlenmiş</li> <li>Ek olarak, çok sayıda örneğin incelenmesinin gerektiği araştırmalarda bu yöntemin kullanılabilirliği belirlenmiştir</li> </ul>
Dettenborn ve ark., 2011 Introducing a novel method to assess cumulative steroid concentrations: Increased hair cortisol concentrations over 6 months in medicated patients with depression	3 cm 25 mg numuneler ball mill ile toz haline getirildikten sonra 2ml'lik mikrosantrifüj tüplerine yerleştirildi ve oda sıcaklığında rotasyona tabi tutuldu(yavaş). 24 saat inkübe edildikten sonra 0.6 ml süpernatant azot altında 38 °C uçuruldu. 0.4 ml'lik PBS eklendikten sonra ELISA ile analizi yapılmış.	n=64 sağlıklı birey n=23 depresyonlu hasta	<ul style="list-style-type: none"> <li>9 aylık depresyon hikâyesi olanlarda, 6 aylık kortizol maruziyeti incelenmiş</li> <li>Depresyonlu hastalarda kortizol salınımının artmış olduğu belirlenmiş.</li> </ul>

## **2.8. Kadın üreme döngüleri ve stress**

Kadında, pubertayla birlikte başlayan menstrual döngüleri gebelik izleyebilir ve en sonunda menopoza oluşumuyla döngüler sona erer. Tüm bu süreçlerde hormonal döngülerdeki değişkenlikler farklı dönemlerde farklı stres algılarına yol açar.

### **2.8.1. Menstrual döngüler ve stress**

Kadında, fetal yaşamda yaklaşık 6 milyon oosit oluşturulur fakat oositler atreziye bağlı olarak doğumla birlikte yaklaşık 1 milyon oosit kalır (150). Bu oosit havuzu, ilk menarşe kadar muhafaza edilir. Puberta; çocukluk ve yetişkinlik arasında bulunan ve büyüme, değişme, üreme gücü kazanma gibi birçok fizyolojik değişimi barındıran fizyolojik bir süreçtir (151). Pubertaya girme yaşı, 12 ila 18 arasında değişiklik gösterir ve prepubertal dönem ilk menarşe ile sona erer (152). Böylece yaklaşık 28 günde bir tekrarlayan menstrual döngüler başlamış olur. İlk menarşe ile yaklaşık 300.000 ve üreme döngüsü boyunca aylık yaklaşık olarak 1000 folikül kaybedilir (150).

Üreme döngüsü; sinir sistemi ve endokrin sistemin iş birliği ile yürütülür. Hipotalamus nöroendokrin bezleri uyarır ve GnRH salınımı gerçekleşir. Bunun sonucunda ovaryumların aktivitesini sağlayan LH ve FSH salınır (153). Bu döngü hipotalamo-pituitier-gonadal (HPG) aks olarak bilinir. Psikolojik, fiziksel ya da metabolik stres etmenlerine bağlı olarak HPG aksı olumsuz etkilenebilir (154). Stres karşısında aktive olan HPA aksı ve HPG aksı birbiriyle etkileşim içinde olan akslardır (155). Örneğin; kronik stres karşısında HPG aksı cinsiyet hormonlarının salınımını durdurabilir (155).

### **2.8.2. Menopoz ve stress**

Menopoz kadınlardaki ovaryum fonksiyonlarının azalmasına bağlı olarak, menstrual siklusun ve ovaryumlarda oosit salınımının sona ermesidir (156,157). Fizyolojik bir geçiş süreci olan menapoza giren kadınlarda oosit havuzunda, yaklaşık 1000'den az oosit kalmıştır (158). Menopoz yaşı, ülkeler arasında farklılıklar gösterir: Asya ülkelerinde 42-49, Avrupada 50-53, Kuzey Amerikada 50-51, Latin Amerika 44-53 (159). Menapoza girme yaşı, sosyo-ekonomik durum, beslenme, çevresel ve hormonal maruziyetler, kilo, boy, vücut büyüklüğü, büyüme oranı, yaşlanma ve stres gibi birçok faktörün etkisi altındadır (156).

Menapozda geçişte kadınlarda çeşitli rahatsızlıklar görülür. Yaklaşık %85 oranında değişen tipte ve şiddette rahatsızlık rapor edilmiştir (156). Semptomlar genel anlamda vazomotor sistemdeki bozukluklar şeklinde görülür. Sıcak basmaları, gece terlemeleri, uyku bozuklukları, seksüel bozukluklar, bilişsel ve ruhsal sorunlar bunun yanında ürogenital sistem ve kardiyovasküler sisteme ait hastalıklar, osteoporoz riskinde artış menopozda karşılaşılan en yaygın görülen semptomlardır (160,162).

Menapozda saç kortizolü araştırmaları, henüz başlangıç aşamasında denebilir. Yaptığımız literatür taramalarında saç kortizolü ve menopoz ile ilgili olarak bir araştırmaya rastlanmıştır. Söz konusu çalışmada, sıcak basmaları ile saç kortizolü arasında pozitif bir ilişki olduğu ve bu nedenle HPA aksının menopoz semptomlarının etiolojisinde yer alabileceği bildirilmiştir (163).

Saçta kortizol ölçümünün birçok avantajı bulunmaktadır:

- Saç her ay yaklaşık 1 cm uzadığından, ölçülen kortizol, HPA aksının son 1 aydaki aktivitesi hakkında bilgi verir (13,17,164). Saçtaki kortizol düzeyi kökten uca doğru gittikçe azalır ve segmentlere ayrılan saç 12 cm'den uzun saçta bile HPA aksının aktivesinin ölçümü için retrospektif olarak kullanılabilir (13,15,165). Saçtaki kortizol ve tükürükteki kortizolün pozitif ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar sistemik kortizol maruziyetini değerlendirmede saç örneklerinin kullanılabilmesini göstermektedir. Saç kortizolü de tükürük gibi yalnızca serbest yani aktif formunu yansıtır (13).
- Saçta kortizol analizleri basit ve nispeten ucuzdur (166).
- Saç örneği katılımcıdan bir kez alınır ve idrar gibi katılımcılar için yorucu bir prosedür değildir.
- Küçük miktarlardaki saçtan (10 mg) kortizol konsantrasyonu belirlenebilir (132).
- Non invazif bir yöntem olmasıyla katılımcılarda anksiyete oluşturmaz (132).
- Folyolar ya da naylon poşetler içinde oda sıcaklığında uzun süre depolanabilir (13,17).
- Saçtaki kortizol çevresel maruziyetten sonra ya da zamana bağlı olarak azalma göstermez (143).

## 2.9. Saç kortizolünün kullanım alanları

Saç kortizolü akut bir stres biyobelirteci olmayıp, bazı kronik hastalıklarda, hastalığın öyküsü hakkında da bilgi verir. Saç kortizolü Cushing sendromu (16,37) veya hastalığı gibi kortizolün artışıyla karakterize durumların belirlenmesine imkân sağladığı gibi, adrenal yetmezlik gibi kortizolün düşüşü ile karakterize Addison hastalığının ortaya konmasında önemli bir parametredir (16,167). Bu yönüyle glikokortikoidlerle ilgili endokrin hastalıklarda saç kortizolü hastalığın belirlenmesinde endokrinolojik bir parametre olarak kullanılır (165,167). HPA aksındaki sorunlar ya da kortizol konsantrasyonunun aşırı artışı ve uzun süre yüksek kalmasına bağlı olarak; kişilerde duygusal kontrolün kaybı, depresyon, ankiyete, sinirlilik gibi psikolojik semptomlara sebep olur (13,23). Depresyon durumlarında saç kortizolünün arttığı buna karşın, post travmatik stres bozukluğunda, atipik depresyonda, anksiyete, bipolar ve panik bozukluğu olan kişilerde de azaldığı bildirilmiştir (37,168). Aynı zamanda saç kortizolü kardiyovasküler hastalıklar ve kronik stres arasındaki ilişkilerin araştırılmasında (169), sosyal olarak çalışmanın ağır olduğu vardiyalı işlerde, işsizlik durumlarında, abdominal obesite gösterenlerde, maddi kısıtlamaları olan insanlarda, anksiyetik bozukluk gösteren bireylerde, kronik ağrı durumlarında, depresyon ve yeni doğan bebeklerde stresin değerlendirilmesinde kullanıldığına dair çalışmalar vardır (4). Bu yönleriyle, saç kortizolü psikonöroendokrinolojik çalışmalarda sıklıkla kullanılan bir hormondur (4).

Yukarıdaki literatür bilgileri incelendiğinde, stresin hem kısa vadede hem de uzun vadede ölçümü ve bunun non-invazif olarak ortaya konması önemli gözükmektedir. Bu bağlamda gerek HPA eksenin (tükürük ve saç kortizolü) gerekse otonom sinir sisteminin aktivitelerinin (KHD) incelenmesi gerektiği açıktır. Ayrıca, kadınların strese daha yatkın olduklarının bildirilmesi nedeniyle, bu eksenlerin aktiviteleri açısından hem kadınların erkeklerle karşılaştırılmaları hem de kadınlarda puberte sonrası yaşla birlikte meydana gelmesi muhtemel değişikliklerin ortaya konması önemlidir. Bu nedenle, mevcut tez çalışmasının amaçları aşağıda sıralanmıştır:

- Saçta kortizol ölçümünün validasyonunu yapmak,
- Üniversite okumakta olan, aynı yaşta kadın ve erkeklerin saç kortizolü, tükürük kortizolü, KHD parametreleri açısından karşılaştırmak,
- Kadınlarda puberte sonrası, farklı yaş gruplarını (19-30, 31-45, >45) saç kortizolü, tükürük kortizolü, KHD parametreleri açısından karşılaştırmak,
- Elde edilen verileri, stres ölçekleriyle karşılaştırmaktır.

### 3. MATERYAL VE METOT

Çalışmanın gerçekleştirilmesi için Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan Protokol Kodu 2017/59 ile onay alınmıştır.

Çalışma üç deneyden oluşmaktadır. Deneme 1’de saçta kortizolü ekstrakte etmek amacıyla en iyi metodun belirlenmesi için berberden 20 kişiye ait saç örneklerine 3 farklı işlem uygulandı.

1.Saçı yıkama ve yıkamamanın saçtaki kortizol konsantrasyonuna etkisi

2.Saç örneklerini makasla küçük parçalara ayırma ve pulverize etmenin saçtaki kortizol konsantrasyonuna etkisi

3.Saç numunelerine ısı (16 saat 52 °C), ultrason (2 saat) ve ultrason (2 saat) +ısı (16 saat 52 °C), uygulanmış ve saçtaki kortizol konsantrasyonuna etkisi incelenerek en iyi metod belirlenmeye çalışıldı.

Deneme 2’de 54 erkek ve 53 kadın katılımcıdan saç örnekleri toplanarak saçtaki ve tükürükteki kortizol konsantrasyonu, kalp hızı değişkenliği, yaşamsal parametreler ve katılımcıların kendilerinin bir ölçek yardımıyla belirttiği stres düzeylerinin cinsiyete bağlı olarak değişip değişmediği araştırıldı.

Deneme 3’de 90 kadın katılımcı puberta sonrası dönemden başlayarak, 19-30 yaş, 31-45 yaş ve 45 yaş üstü olmak üzere üç farklı yaş grubuna ayrıldı. Saçtaki ve tükürükteki kortizol konsantrasyonu, kalp hızı değişkenliği, yaşamsal parametreler ve katılımcıların kendilerinin bir ölçek yardımıyla belirttiği stres düzeylerinin yaşa bağlı olarak değişimi incelendi.

Çalışma; Bingöl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi ve Bingöl Üniversitesi, Tıbbi Laboratuvar Teknikerliğinde okuyan öğrenciler ve halk eğitim merkezinde eğitim alan kadınlar üzerinde yapılmıştır. Ayrıca saçta kortizol ölçümünü optimize etmek amacıyla berberden toplanan erkek saç örnekleri üzerinde çalışılmıştır. Tanımlayıcı bir çalışma olması nedeniyle, gönüllüler mümkün olduğunca çalışmaya dâhil edilmiştir. Katılımcıların sigara kullanımı, kronik hastalık durumu ve ilaç kullanımı vb. kaydedilmiştir.

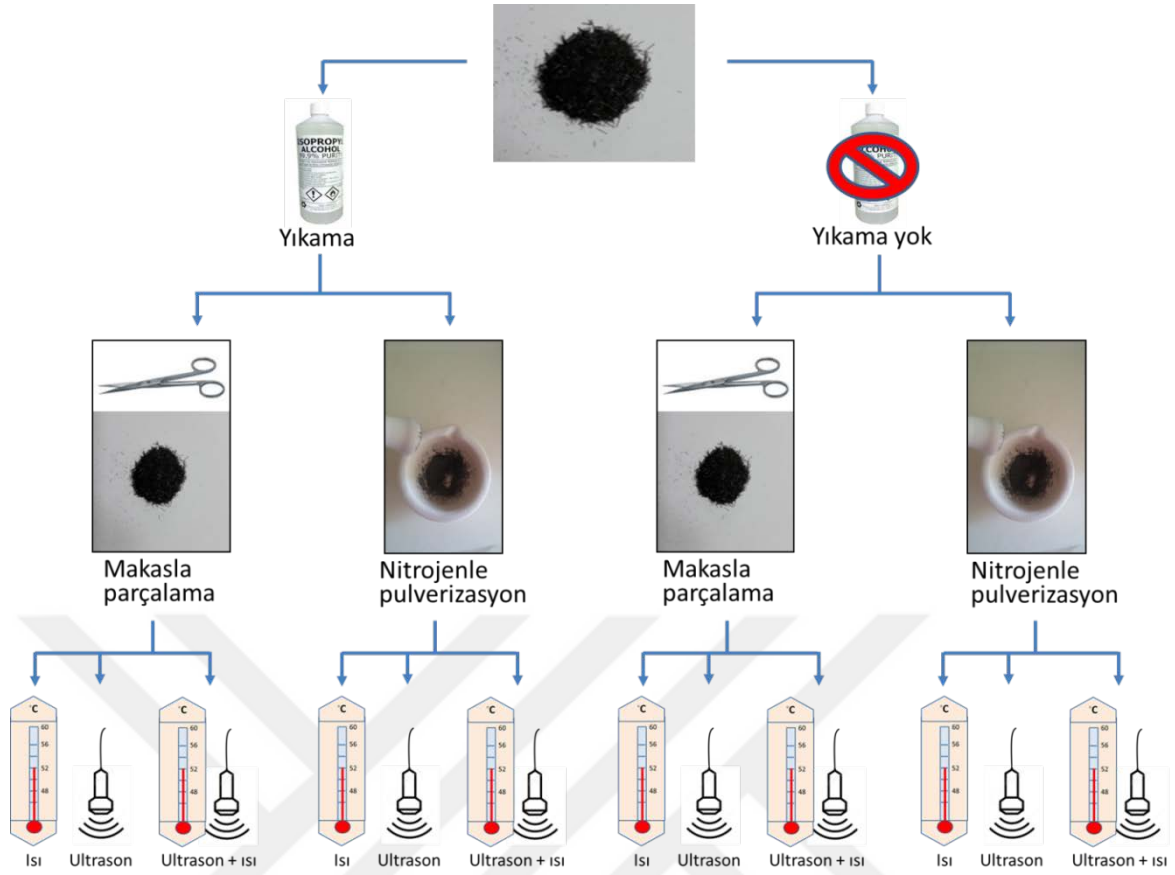
Çalışma kapsamında katılımcıların dâhil edilmeme kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

1. Kortikosteroid tedavisi almak
2. Uyku ilaçları kullanmak
3. Antideprasan, antiinflamatuvar kullanmak
4. Ağrı kesici kullanmak
5. Anti inflamatuvar kullanmak
6. Lityum preparatı kullanmak
7. Teşhis edilmiş psikiyatrik bir hastalığının olması

### **3.1. Deneme 1: Saçta kortizol ölçümünün validasyonu**

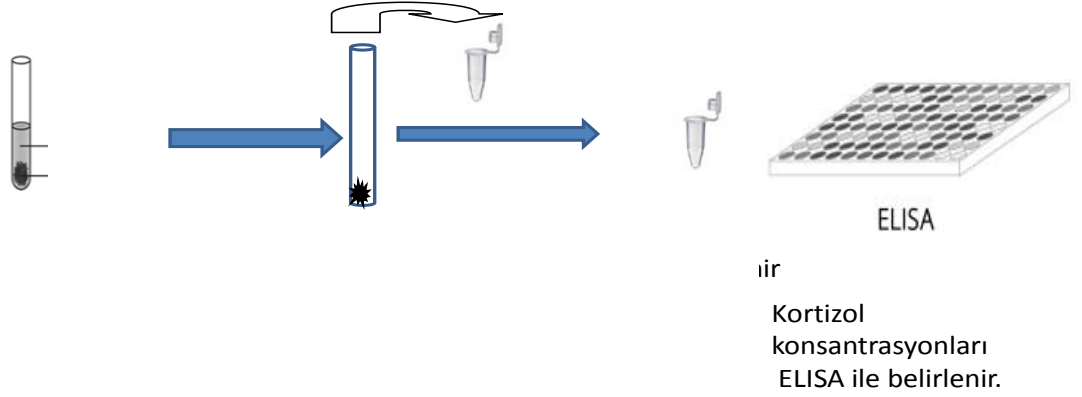
Bu çalışmada saçta kortizol ölçüm yönteminin optimize edilebilmesi amacıyla berberden 20 kişiye ait saç numuneleri posterior verteksten toplandı (130,131). Alınan numuneler öncelikle ikiye ayrıldı. Birinci numunede, izopropanol (% 99.9) ile iki kez, üç dakikalık yıkama yapıldıktan sonra kirli sıvı atıldı. Diğer paralel numuneye ise yıkama yapılmadı. Yıkanan numune bir gün oda sıcaklığında kuruması için bekletildi. Sonrasında, örnekler ya makasla küçük parçalara ayrıldı ya da sıvı azotla pulverize edildi. Makasla küçük parçalara ayrılan (yaklaşık 1 mm) ya da sıvı azotla pulverize edilen örnekler tartılarak (50 mg/tüp) duplike olarak cam deney tüplerinine konuldu (170,171). Üzerine 1ml metanol (HPCL grade, % 99.9) eklendikten sonra ısı (16 saat 52 °C), ultrason (2 saat) ve ultrason (2 saat) +ısı (16 saat 52 °C), olmak üzere olmak üzere 3 farklı işleme tabi tutuldu. Böylece 20 numune 12 farklı şekilde duplike olarak işlenerek toplamda 480 numune elde edilmiş oldu. Alınan saç örneklerine uygulanan işlemler şematik olarak Şekil 3.1'de anlatılmıştır (20,131,170,172).





**Şekil 3.1.** Saçta kortizol ölçüm yönteminin optimizasyon protokolü.

Cam tüplerdeki metanol, 5000 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi. Elde edilen supernatant, saç kalıntıları kalmayacak şekilde dikkatlice 2 ml’lik godeye aktarıldı. Bu gode, 5 dakika süreyle bekletilerek, olası saç kalıntılarının dibе çökmesi sağlandı. Sonrasında, bu godedeki supernatant bir pipet yardımıyla dikkatlice çekilerek (tüpün alt kısmına mümkün olduğunca değdirilmeksizin) başka bir godeye aktarıldı. Bu godedeki supernatant, soğuk hava akımında (vantilatör kullanılarak) kurutuldu ve -18 °C’de saklandı. Analiz sürecinde, her godenin üzerine 500 µl fosfat tampon çözeltisi (PBS, pH 7.2; 1.265 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O, 12.1 g Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.12H<sub>2</sub>O, 8.5 g NaCl) eklenerek vortekslendi ve kortizol konsantrasyonları ELISA yöntemiyle (173) tespit edildi (Şekil 3.2).



**Şekil 3.2.** Saç örneklerine ekstraksiyon sonrasında uygulanan protokol

### **3.1.1. Saç kortizol ölçümü amacıyla uygulanan yöntemin detaylı anlatımı**

#### ***A-Yıkama yapıp makasla parçalanmış saç örneklerinin işlenmesi***

Bu aşamada yıkama yapılan ve makasla parçalanmış saç örnekleri ısı uygulaması, ultrason ve ısı + ultrason yöntemleriyle ekstrakte edilmiştir. Her yöntem işlemlerin başlangıcından sonuna kadar aşağıda detaylı bir şekilde verilmiştir.

#### ***Isı uygulanması yoluyla ekstraksiyon yöntemi***

Aşağıda, yıkama işlemi (1. madde), makasla parçalama işlemi (2. madde) ve ekstraksiyona ön hazırlık aşaması (3-4. madde) ve ısı uygulanarak ekstraksiyon yapılması (5. madde), ekstraktın elde edilmesi ve metanolün uçurulması (6-7. madde) ve kurutulmuş ekstraktın analiz aşamasında tamponla yeniden çözündürülerek kortizol konsantrasyonunun belirlenmesi (8. madde) detaylı olarak sunulmuştur.

- 1) Saç numuneleri (n=20 yetişkin erkek) havan içerisinde izopropanol ile yıkandı. Bu amaçla, 50 mg saç örneğine 1 ml izopropanol konuldu ve 3 dakika bekletildi. Sonra bu sıvı atılarak işlem bir kez daha tekrarlandı. Daha sonrasında da saç örnekleri havan içerisinde kurutuldu (Havanlar bir sonraki örnekte kullanılmadan önce deterjanla yıkanarak etil alkol ile temizlenip kurutuldu).
- 2) Yıkanan saç örnekleri cerrahi bir makasla yaklaşık olarak 1mm uzunluğunda küçük parçalara ayrıldı.

- 3) 50 mg olarak tüm numuneler tartıldı ve duplike olarak vida kapaklı cam deney tüplerine (16 X 100 mm) konuldu.
- 4) Bu tüplere metanol (1ml/tüp)eklenerek cam tüpler üzerinde 50 tane delik bulunan sac-metal bir portüp içerisine (10 cm (en) X 40 cm (uzunluk) X 15 cm (derinlik)) konuldu. metal sacdan yapılmış portüp içine yerleştirildi.
- 5) Sıcak su banyosundaki numunelerin yüzmemesi için su seviyesi kullanım klavuzunda belirtilen noktaya kadar distile su koyuldu ve örnekler yerleştirilip suyun etkisiyle portüpten çıkıp çıkmayacağı konusunda ön kontrol yapıldı. Akabinde çalkalayıcı ayarı minimum düzeye getirildi, sıcak su banyosunun ısı 52 °C'ye ayarlandı ve belirlenen sıcaklığa geldiğinde örnekler sıcak su banyosuna yerleştirildi. Saat 17:00 sıcak su banyosuna yerleştirilen örnekler 16 saat( bir gece) bırakıldı. Ertesi gün sabah 09:00 örnekler sıcak su banyosundan portüp ile birlikte çıkarıldı.
- 6) Çalkayıcı sıcak su banyosundan çıkarılan tüpler santrifüj edildi (5000 rpm, 5 dak) ve her örnekteki süpernatantı dikkatli bir şekilde (içerisinde saç örneği bulunması amacıyla) 2 ml'lik godelere konuldu. Saç örneğinin supernatanta geçmediğinden emin olmak için, bu godeler 5 dakika çalkalanmaksızın bekletildi ve supernatant başka bir godeye aktarıldı.
- 7) İçerisinde supernatant bulunan godeler, vantilatör vasıtasıyla oluşturulan hava akımıyla bir gece boyunca kurutuldu. Her gode tek tek kontrol edilerek, kurutma işleminin gerçekleştiğinden emin olundu. Tam olarak kurumayan örnekler hava akımında tutulmaya devam edildi. Kuruyan godelerin kapakları kapatılarak -18 C'de analizler yapılınca kadar saklandı.
- 8) Analizlerin yapılacağı gün, her godeye 500 µl PBS eklenerek her bir numune 2 dak vortekslendikten sonra kortizol konsantrasyonları ELİSA ile tespit edildi.

#### ***Ultrason uygulamasıyla ekstraksiyon yöntemi:***

Aşağıda, yıkama işlemi (1. madde), makasla parçalama işlemi (2. madde) ve ekstraksiyona ön hazırlık aşaması (3. madde) ve ultrason uygulanarak ekstraksiyon yapılması (4-5. madde), ekstraktın elde edilmesi ve metanolün uçurulması (6-7. madde) ve kurutulmuş ekstraktın analiz aşamasında tamponla yeniden çözdürülerek kortizol konsantrasyonunun belirlenmesi (8. madde) detaylı olarak sunulmuştur:

- 1) Saç numuneleri (n=20 erişkin erkek) havan içerisinde isopropanol ile yıkandı. Bu amaçla, 50 mg saç örneğine 1 ml izopropanol konuldu ve 3 dakika bekletildi. Sonra bu sıvı atılarak işlem bir kez daha tekrarlandı. Daha

sonrasında da saç örnekleri havan içerisinde kurutuldu (Havanlar bir sonraki örnekte kullanılmadan önce deterjanla yıkanarak etil alkol ile temizlenip kurutuldu).

- 2) Yıkanan saç örnekleri cerrahi bir makasla yaklaşık olarak 1mm uzunluğunda küçük parçalara ayrıldı.
- 3) 50 mg olarak tüm numuneler tartıldı ve duplike olarak vida kapaklı cam deney tüplerine (16 X 100 mm) konuldu. Bu tüplere metanol (1ml/tüp) eklenerek 2 saat ultrasonik su banyosunda tutuldu.
- 4) Ultrason (marka, model), kullanım kılavuzunda belirtilen çizgiye kadar distile su ile dolduruldu. Hazırlanan saç numuneleri, üzerinde 50 tane delik bulunan sac-metal bir portüp içerisine (10 cm (en) X 40 cm (uzunluk) X 15 cm (derinlik)) konuldu. Tüplerin üzerine, ultrasonik banyodaki sıvının içine tamamen daldırabilmeleri için bir ağırlık konuldu. Tüpler iki saat boyunca ultrasona maruz bırakıldı.
- 5) Daha sonra, tüpler portüp ile birlikte ultrasonik banyodan çıkarıldı ve santrifüj edildi (5000 rpm, 5 dak).
- 6) Ultrasonik su banyosundan çıkarılan tüpler santrifüj edildi ve her örnekteki süpernatantı dikkatli bir şekilde (içerisinde saç örneği bulunması amacıyla) 2 ml'lik godelere konuldu. Saç örneğinin supernatanta geçmediğinden emin olmak için, bu godeler 5 dakika çalkalanmaksızın bekletildi ve supernatant başka bir godeye aktarıldı.
- 7) İçerisinde supernatant bulunan godeler, vantilatör vasıtasıyla oluşturulan hava akımıyla bir gece boyunca kurutuldu. Her gode tek tek kontrol edilerek, kurutma işleminin gerçekleştiğinden emin olundu. Tam olarak kurumayan örnekler hava akımında tutulmaya devam edildi. Kuruyan godelerin kapakları kapatılarak -18 C'de analizler yapılmaya kadar saklandı.
- 8) Analizlerin yapılacağı gün, her godeye 500 µl PBS eklenerek her bir numune 2 dak vortekslendikten sonra kortizol konsantrasyonları ELİSA ile tespit edildi.

#### ***Ultrason + ısı uygulaması yoluyla ekstraksiyon yöntemi***

Aşağıda, yıkama işlemi (1. madde), makasla parçalama işlemi (2. madde) ve ekstraksiyona ön hazırlık aşaması (3. madde) ve ultrason + ısı uygulanarak ekstraksiyon yapılması (4-5. madde), ekstraktın elde edilmesi ve metanolün uçurulması (6-7. madde)

ve kurutulmuş ekstraktın analiz aşamasında tamponla yeniden çözdürülerek kortizol konsantrasyonunun belirlenmesi (8. madde) detaylı olarak sunulmuştur:

- 1) Saç numuneleri (n=20 erişkin erkek) havan içerisinde isopropanol ile yıkandı. Bu amaçla, 50 mg saç örneğine 1 ml izopropanol konuldu ve 3 dakika bekletildi. Sonra bu sıvı atılarak işlem bir kez daha tekrarlandı. Daha sonrasında da saç örnekleri havan içerisinde kurutuldu (Havanlar bir sonraki örnekte kullanılmadan önce deterjanla yıkanarak etil alkol ile temizlenip kurutuldu).
- 2) Yıkanan saç örnekleri cerrahi bir makasla yaklaşık olarak 1mm uzunluğunda küçük parçalara ayrıldı.
- 3) 50 mg olarak tüm numuneler tartıldı ve duplike olarak vida kapaklı cam deney tüplerine (16 X 100 mm) konuldu. Bu tüplere metanol (1ml/tüp)eklenerek 2 saat ultrasonik su banyosunda tutuldu.Ultrason (marka, model), kullanım kılavuzunda belirtilen çizgiye kadar distile su ile dolduruldu. Hazırlanan saç numuneleri, üzerinde 50 tane delik bulunan sac-metal bir portüp içerisine (10 cm (en) X 40 cm (uzunluk) X 15 cm (derinlik)) konuldu.
- 4) Tüplerin üzerine, ultrasonik banyodaki sıvının içine tamamen daldırabilmeleri için bir ağırlık konuldu. Tüpler iki saat boyunca ultrasona maruz bırakıldı.Daha sonra, tüpler portüp ile birlikte ultrasonik banyodan çıkarıldı.
- 5) Sonrasında tüpler portüp ile birlikte çalkalayıcılı sıcak su banyosunda yüzmeyecek şekilde yerleştirilmek üzere ön kontrol yapıldı ve çalkalayıcının ayarı minimuma getirildi. Ardından ısı ayarı 52 °C'ye ayarlandı. Sıcaklık 52 °C'ye geldiğinde örnekler sıcak su banyosuna saat 17:00 (16 saat) yerleştirildi. Ertesi sabah 09:00 'da numuneler sıcak su banyosundan çıkarıldı.
- 6) Çıkarılan örnekler santrifüj edildi (5000 rpm, 5 dak).Her örnekteki süpernatantı dikkatli bir şekilde (içerisinde saç örneği bulunmaması amacıyla) 2 ml'lik godelere konuldu. Saç örneğinin süpernatanta geçmediğinden emin olmak için, bu godeler 5 dakika çalkalanmaksızın bekletildi ve süpernatant başka bir godeye aktarıldı.
- 7) İçerisinde süpernatant bulunan godeler, vantilatör vasıtasıyla oluşturulan hava akımıyla bir gece boyunca kurutuldu. Her gode tek tek kontrol edilerek, kurutma işleminin gerçekleştiğinden emin olundu. Tam olarak kurumayan

örnekler hava akımında tutulmaya devam edildi. Kuruyan godelerin kapakları kapatılarak -18 °C'de analizler yapılmaya kadar saklandı.

- 8) Analizlerin yapılacağı gün, her godeye 500 µl PBS eklenerek her bir numune 2 dak vortekslelendikten sonra kortizol konsantrasyonları ELİSA ile tespit edildi.

### ***B-Yıkama yapıp pulverize edilen saç örneklerinin işlenmesinin anlatımı***

Bu aşamada yıkama yapılan ve pulverize edilen saç örnekleri ısı uygulaması, ultrason ve ısı + ultrason yöntemleriyle ekstrakte edilmiştir. Her yöntem işlemlerin başlangıcından sonuna kadar aşağıda detaylı bir şekilde verilmiştir.

#### ***Isı uygulanması yoluyla ekstraksiyon yöntemi***

Aşağıda, yıkama işlemi (1. madde), pulverizasyon işlemi (2. madde) ve ekstraksiyona ön hazırlık aşaması (3-4. madde) ve ısı uygulanarak ekstraksiyon yapılması (5. madde), ekstraktın elde edilmesi ve metanolün uçurulması (6-7. madde) ve kurutulmuş ekstraktın analiz aşamasında tamponla yeniden çözündürülerek kortizol konsantrasyonunun belirlenmesi (8. madde) detaylı olarak sunulmuştur.

- 1) Saç numuneleri (n=20 erişkin erkek) havan içerisinde isopropanol ile yıkandı. Bu amaçla, 50 mg saç örneğine 1 ml izopropanol konuldu ve 3 dakika bekletildi. Sonra bu sıvı atılarak işlem bir kez daha tekrarlandı. Daha sonrasında da saç örnekleri havan içerisinde kurutuldu (Havanlar bir sonraki örnekte kullanılmadan önce deterjanla yıkanarak etil alkol ile temizlenip kurutuldu).
- 2) Porselen havan içinde yıkanan saç örneklerinin üzerine sıvı azot (-196°C) ilave edilerek saçın donması sağlandı. Saç donduktan sonra porselen tokmakla vurmak suretiyle örnekler pulverize edildi.
- 3) 50 mg olarak tüm numuneler tartıldı ve duplike olarak vida kapaklı cam deney tüplerine (16 X 100 mm) konuldu.
- 4) Bu tüplere metanol (1ml/tüp)eklenerek cam tüpler üzerinde 50 tane delik bulunan sac-metal bir portüp içerisinde [10 cm (en) X 40 cm (uzunluk) X 15 cm (derinlik)] yerleştirildi.
- 5) Sıcak su banyosundaki numunelerin yüzmemesi için su seviyesi kullanım klavuzunda belirtilen noktaya kadar distile su koyuldu ve örnekler yerleştirilip suyun etkisiyle portüpten çıkıp çıkmayacağı konusunda ön kontrol yapıldı. Sonrasında, çalkalayıcı ayarı minimum düzeye getirildi, sıcak su banyosunun

ısı 52 °C'ye ayarlandı ve belirlenen sıcaklığa geldiğinde örnekler sıcak su banyosuna yerleştirildi. Yaklaşık olarak saat 17:00'de sıcak su banyosuna yerleştirilen örnekler 16 saat(bir gece) bırakıldı. Ertesi gün sabah 09:00 örnekler sıcak su banyosundan portüp ile birlikte çıkarıldı.

- 6) Çalkayıcılı sıcak su banyosundan çıkarılan tüpler santrifüj edildi (5000 rpm, 5 dak) ve her örnekteki süpernatantı dikkatli bir şekilde (içerisinde saç örneği bulunması amacıyla) 2 ml'lik godelere konuldu. Saç örneğinin süpernatanta geçmediğinden emin olmak için, bu godeler 5 dakika çalkalanmaksızın bekletildi ve süpernatant başka bir godeye aktarıldı.
- 7) İçerisinde süpernatant bulunan godeler, vantilatör vasıtasıyla oluşturulan hava akımıyla bir gece boyunca kurutuldu. Her gode tek tek kontrol edilerek, kurutma işleminin gerçekleştiğinden emin olundu. Tam olarak kurumayan örnekler hava akımında tutulmaya devam edildi. Kuruyan godelerin kapakları kapatılarak -18 C'de analizler yapılncaya kadar saklandı.
- 8) Analizlerin yapılacağı gün, her godeye 500 µl PBS eklenerek her bir numune 2 dak vortekslelendikten sonra kortizol konsantrasyonları ELİSA ile tespit edildi.

#### ***Ultrason uygulamasıyla ekstraksiyon yöntemi***

Aşağıda, yıkama işlemi (1. madde), pulverizasyon işlemi (2. madde) ve ekstraksiyona ön hazırlık aşaması (3-4. madde) ve ultrason uygulanarak ekstraksiyon yapılması (5. madde), ekstraktın elde edilmesi ve metanolün uçurulması (6-7. madde) ve kurutulmuş ekstraktın analiz aşamasında tamponla yeniden çözdürülerek kortizol konsantrasyonunun belirlenmesi (8. madde) detaylı olarak sunulmuştur:

- 1) Saç numuneleri (n=20 erişkin erkek) havan içerisinde isopropanol ile yıkandı. Bu amaçla, 50 mg saç örneğine 1 ml izopropanol konuldu ve 3 dakika bekletildi. Sonra bu sıvı atılarak işlem bir kez daha tekrarlandı. Daha sonrasında da saç örnekleri havan içerisinde kurutuldu (Havanlar bir sonraki örnekte kullanılmadan önce deterjanla yıkanarak etil alkol ile temizlenip kurutuldu).
- 2) Porselen havan içindeki yıkanan saç örneklerinin üzerine sıvı azot (-196°C) ilave edilerek saçın donması sağlanır. Saç donduktan sonra porselen tokmakla vurmak suretiyle örnekler pulverize edilir.
- 3) 50 mg olarak tüm numuneler tartıldı ve duplike olarak vida kapaklı cam deney tüplerine (16 X 100 mm) konuldu. Bu tüplere metanol (1ml/tüp)

eklenerek 2 saat ultrasonik su banyosunda tutuldu. Ultrason (marka, model), kullanım kılavuzunda belirtilen çizgiye kadar distile su ile dolduruldu.

- 4) Hazırlanan saç numuneleri, üzerinde 50 tane delik bulunan sac-metal bir portüp içerisine (10 cm (en) X 40 cm (uzunluk) X 15 cm (derinlik)) konuldu.
- 5) Tüplerin üzerine, ultrasonik banyodaki sıvının içine tamamen daldırabilmeleri için bir ağırlık konuldu. Tüpler iki saat boyunca ultrasona maruz bırakıldı.
- 6) Daha sonra, tüpler portüp ile birlikte ultrasonik banyodan çıkarıldı ve santrifüj edildi (5000 rpm, 5 dak). Ultrasonik su banyosundan çıkarılan tüpler santrifüj edildi ve her örnekteki süpernatantı dikkatli bir şekilde (içerisinde saç örneği bulunması amacıyla) 2 ml'lik godelere konuldu. Saç örneğinin süpernatanta geçmediğinden emin olmak için, bu godeler 5 dakika çalkalanmaksızın bekletildi ve süpernatant başka bir godeye aktarıldı.
- 7) İçerisinde süpernatant bulunan godeler, vantilatör vasıtasıyla oluşturulan hava akımıyla bir gece boyunca kurutuldu. Her gode tek tek kontrol edilerek, kurutma işleminin gerçekleştiğinden emin olundu. Tam olarak kurumayan örnekler hava akımında tutulmaya devam edildi. Kuruyan godelerin kapakları kapatılarak -18 C'de analizler yapılincaya kadar saklandı.
- 8) Analizlerin yapılacağı gün, her godeye 500 µl PBS eklenerek her bir numune 2 dak vortekslelendikten sonra kortizol konsantrasyonları ELİSA ile tespit edildi.

#### ***Ultrason + ısı uygulaması yoluyla ekstraksiyon yöntemi***

Aşağıda, yıkama işlemi (1. madde), pulverizasyon işlemi (2. madde) ve ekstraksiyona ön hazırlık aşaması (3-4. madde) ve ultrason + ısı uygulanarak ekstraksiyon yapılması (5-6. madde), ekstraktın elde edilmesi ve metanolün uçurulması (7. madde) ve kurutulmuş ekstraktın analiz aşamasında tamponla yeniden çözündürülerek kortizol konsantrasyonunun belirlenmesi (8. madde) detaylı olarak sunulmuştur:

- 1) Saç numuneleri (n=20 erişkin erkek) havan içerisinde isopropanol ile yıkandı. Bu amaçla, 50 mg saç örneğine 1 ml izopropanol konuldu ve 3 dakika bekletildi. Sonra bu sıvı atılarak işlem bir kez daha tekrarlandı. Daha sonrasında da saç örnekleri havan içerisinde kurutuldu (Havanlar bir sonraki örnekte kullanılmadan önce deterjanla yıkanarak etil alkol ile temizlenip kurutuldu).
- 2) Porselen havan içindeki yıkanan saç örneklerinin üzerine sıvı azot (-196°C) ilave edilerek saçın donması sağlanır. Saç donduktan sonra porselen tokmakla vurmak suretiyle örnekler pulverize edilir.



- 3) 50 mg olarak tüm numuneler tartıldı ve duplike olarak vida kapaklı cam deney tüplerine (16 X 100 mm) konuldu. Bu tüplere metanol (1ml/tüp) eklenerek 2 saat ultrasonik su banyosunda tutuldu. Ultrason (marka, model), kullanım kılavuzunda belirtilen çizgiye kadar distile su ile dolduruldu.
- 4) Hazırlanan saç numuneleri, üzerinde 50 tane delik bulunan sac-metal bir portüp içerisine (10 cm (en) X 40 cm (uzunluk) X 15 cm (derinlik)) konuldu.
- 5) Tüplerin üzerine, ultrasonik banyodaki sıvının içine tamamen daldırabilmeleri için bir ağırlık konuldu. Tüpler iki saat boyunca ultrasona maruz bırakıldı.
- 6) Daha sonra, tüpler portüp ile birlikte ultrasonik banyodan çıkarıldı.Sonrasında, tüpler portüp ile birlikte çalkalayıcı sıcak su banyosunda yüzmeyecek şekilde yerleştirilmek üzere ön kontrol yapıldı ve çalkalayıcının ayarı minimuma getirildi. Ardından ısı ayarı 52 °C'ye ayarlandı. Sıcaklık 52 °C'ye geldiğinde örnekler sıcak su banyosuna saat 17:00 (16 saat) yerleştirildi. Ertesi sabah 09:00'da numuneler sıcak su banyosundan çıkarıldı.
- 7) Çıkarılan örnekler santrifüj edildi (5000 rpm, 5 dak).Her örnekteki süpernatant dikkatli bir şekilde (içerisinde saç örneği bulunmaması amacıyla) 2 ml'lik godelere konuldu. Saç örneğinin supernatanta geçmediğinden emin olmak için, bu godeler 5 dakika çalkalanmaksızın bekletildi ve supernatant başka bir godeye aktarıldı.İçerisinde supernatant bulunan godeler, vantilatör vasıtasıyla oluşturulan hava akımıyla bir gece boyunca kurutuldu. Her gode tek tek kontrol edilerek, kurutma işleminin gerçekleştiğinden emin olundu. Tam olarak kurumayan örnekler hava akımında tutulmaya devam edildi. Kuruyan godelerin kapakları kapatılarak -18 C'de analizler yapılincaya kadar saklandı.
- 8) Analizlerin yapılacağı gün, her godeye 500 µl PBS eklenerek her bir numune 2 dak vortekslendikten sonra kortizol konsantrasyonları ELİSA ile tespit edildi.

### ***C-Yıkama yapılmayıp makasla parçalanmış saç örneklerinin işlenmesinin anlatımı***

Bu aşamada yıkama yapılmaksızın makasla parçalanmış saç örnekleri ısı uygulaması, ultrason ve ısı + ultrason yöntemleriyle ekstrakte edilmiştir. Her yöntem işlemlerin başlangıcından sonuna kadar aşağıda detaylı bir şekilde verilmiştir.

### ***Isı uygulanması yoluyla ekstraksiyon yöntemi***

Aşağıda, makasla parçalama işlemi (1. madde) ve ekstraksiyona ön hazırlık aşaması (2-3. madde) ve ısı uygulanarak ekstraksiyon yapılması (4. madde), ekstraktın elde edilmesi ve metanolün uçurulması (5-6. madde) ve kurutulmuş ekstraktın analiz aşamasında tamponla yeniden çözdürülerek kortizol konsantrasyonunun belirlenmesi (7. madde) detaylı olarak sunulmuştur:

- 1) Saç numuneleri (n=20 erişkin erkek) alındı ve saç örnekleri cerrahi bir makasla yaklaşık olarak 1mm uzunluğunda küçük parçalara ayrıldı.
- 2) 50 mg olarak tüm numuneler tartıldı ve duplike olarak vida kapaklı cam deney tüplerine (16 X 100 mm) konuldu.
- 3) Bu tüplere metanol (1ml/tüp)eklenerek cam tüpler üzerinde 50 tane delik bulunan sac-metal bir portüp içerisine (10 cm (en) X 40 cm (uzunluk) X 15 cm (derinlik)) yerleştirildi.
- 4) Sıcak su banyosundaki numunelerin yüzmemesi için su seviyesi kullanım klavuzunda belirtilen noktaya kadar distile su koyuldu ve örnekler yerleştirilip suyun etkisiyle portüpten çıkıp çıkmayacağında konusunda ön kontrol yapıldı. Akabinde çalkalayıcı ayarı minimum düzeye getirildi, sıcak su banyosunun ısısı 52 °C'ye ayarlandı ve belirlenen sıcaklığa geldiğinde örnekler sıcak su banyosuna yerleştirildi. Yaklaşık olarak saat 17:00'de sıcak su banyosuna yerleştirilen örnekler 16 saat (bir gece) bırakıldı. Ertesi gün sabah 09:00 örnekler sıcak su banyosundan portüp ile birlikte çıkarıldı.
- 5) Çalkayıcı sıcak su banyosundan çıkarılan tüpler santrifüj edildi (5000 rpm, 5 dak) ve her örnekteki süpernatantı dikkatli bir şekilde (içerisinde saç örneği bulunmaması amacıyla) 2 ml'lik godelere konuldu. Saç örneğinin supernatanta geçmediğinden emin olmak için, bu godeler 5 dakika çalkalanmaksızın bekletildi ve supernatant başka bir godeye aktarıldı.
- 6) İçerisinde supernatant bulunan godeler, vantilatör vasıtasıyla oluşturulan hava akımıyla bir gece boyunca kurutuldu. Her gode tek tek kontrol edilerek, kurutma işleminin gerçekleştiğinden emin olundu. Tam olarak kurumayan örnekler hava akımında tutulmaya devam edildi. Kuruyan godelerin kapakları kapatılarak -18 C'de analizler yapılncaya kadar saklandı.

- 7) Analizlerin yapılacağı gün, her godeye 500 µl PBS eklenerek her bir numune 2 dak vortekslendikten sonra kortizol konsantrasyonları ELİSA ile tespit edildi.

### ***Ultrason uygulaması yoluyla ekstraksiyon yöntemi***

Aşağıda, makasla parçalama işlemi (1. madde) ve ekstraksiyona ön hazırlık aşaması (2-3. madde) ve ultrason uygulanarak ekstraksiyon yapılması ve ekstraktın elde edilmesi (4. madde) ve metanolün uçurulması (5. madde) ve kurutulmuş ekstraktın analiz aşamasında tamponla yeniden çözdürülerek kortizol konsantrasyonunun belirlenmesi (6. madde) detaylı olarak sunulmuştur:

- 1) Saç numuneleri (n=20 erişkin erkek) alındı ve saç örnekleri cerrahi bir makasla yaklaşık olarak 1mm uzunluğunda küçük parçalara ayrıldı.
- 2) 50 mg olarak tüm numuneler tartıldı ve duplike olarak vida kapaklı cam deney tüplerine (16 X 100 mm) konuldu. Bu tüplere metanol (1ml/tüp) eklenerek 2 saat ultrasonik su banyosunda tutuldu.
- 3) Ultrason (marka, model), kullanım kılavuzunda belirtilen çizgiye kadar distile su ile dolduruldu. Hazırlanan saç numuneleri, üzerinde 50 tane delik bulunan sac-metal bir portüp içerisine (10 cm (en) X 40 cm (uzunluk) X 15 cm (derinlik)) konuldu. Tüplerin üzerine, ultrasonik banyodaki sıvının içine tamamen daldırabilmeleri için bir ağırlık konuldu.
- 4) Tüpler iki saat boyunca ultrasona maruz bırakıldı. Daha sonra, tüpler portüp ile birlikte ultrasonik banyodan çıkarıldı ve santrifüj edildi (5000 rpm, 5 dak). Her örnekteki süpernatant dikkatli bir şekilde (içerisinde saç örneği bulunmaması amacıyla) 2 ml'lik godelere konuldu. Saç örneğinin süpernatanta geçmediğinden emin olmak için, bu godeler 5 dakika çalkalanmaksızın bekletildi ve süpernatant başka bir godeye aktarıldı.
- 5) İçerisinde süpernatant bulunan godeler, vantilatör vasıtasıyla oluşturulan hava akımıyla bir gece boyunca kurutuldu. Her gode tek tek kontrol edilerek, kurutma işleminin gerçekleştiğinden emin olundu. Tam olarak kurumayan örnekler hava akımında tutulmaya devam edildi. Kuruyan godelerin kapakları kapatılarak -18 C'de analizler yapılincaya kadar saklandı.
- 6) Analizlerin yapılacağı gün, her godeye 500 µl PBS eklenerek her bir numune 2 dak vortekslendikten sonra kortizol konsantrasyonları ELİSA ile tespit edildi.

### ***Ultrason + ısı uygulaması yoluyla ekstraksiyon yöntemi***

Aşağıda, makasla parçalama işlemi (1. madde) ve ekstraksiyona ön hazırlık aşaması (2. madde) ve ultrason +ısı uygulanarak ekstraksiyon yapılması ve ekstraktın elde edilmesi (3-4. madde) ve metanolün uçurulması (5-6. madde) ve kurutulmuş ekstraktın analiz aşamasında tamponla yeniden çözdürülerek kortizol konsantrasyonun belirlenmesi (7. madde) detaylı olarak sunulmuştur:

- 1) Saç numuneleri (n=20 erişkin erkek) alındı ve saç örnekleri cerrahi bir makasla yaklaşık olarak 1mm uzunluğunda küçük parçalara ayrıldı.
- 2) 50 mg olarak tüm numuneler tartıldı ve duplike olarak vida kapaklı cam deney tüplerine (16 X 100 mm) konuldu. Bu tüplere metanol (1ml/tüp)eklenerek 2 saat ultrasonik su banyosunda tutuldu.
- 3) Ultrason (marka, model), kullanım kılavuzunda belirtilen çizgiye kadar distile su ile dolduruldu. Hazırlanan saç numuneleri, üzerinde 50 tane delik bulunan sac-metal bir portüp içerisine (10 cm (en) X 40 cm (uzunluk) X 15 cm (derinlik)) konuldu. Tüplerin üzerine, ultrasonik banyodaki sıvının içine tamamen daldırabilmeleri için bir ağırlık konuldu. Tüpler iki saat boyunca ultrasona maruz bırakıldı.
- 4) Daha sonra, tüpler portüp ile birlikte ultrasonik banyodan çıkarıldı.Akabinde tüpler portüp ile birlikte çalkalayıcı sıcak su banyosunda yüzmeyecek şekilde yerleştirilmek üzere ön kontrol yapıldı ve çalkalayıcının ayarı minimuma getirildi. Ardından ısı ayarı 52 °C'ye ayarlandı. Sıcaklık 52 °C'ye geldiğinde örnekler sıcak su banyosuna saat 17:00 (16 saat) yerleştirildi. Ertesi sabah 09:00 'da numuneler sıcak su banyosundan çıkarıldı.
- 5) Çıkarılan örnekler santrifüj edildi (5000 rpm, 5 dak).Her örnekteki süpernatantı dikkatli bir şekilde (içerisinde saç örneği bulunmaması amacıyla) 2 ml'lik godelere konuldu. Saç örneğinin supernatanta geçmediğinden emin olmak için, bu godeler 5 dakika çalkalanmaksızın bekletildi ve supernatant başka bir godeye aktarıldı.
- 6) İçerisinde supernatant bulunan godeler, vantilatör vasıtasıyla oluşturulan hava akımıyla bir gece boyunca kurutuldu. Her gode tek tek kontrol edilerek, kurutma işleminin gerçekleştiğinden emin olundu. Tam olarak kurumayan örnekler hava akımında tutulmaya devam edildi. Kuruyan godelerin kapakları kapatılarak -18 °C'de analizler yapılincaya kadar saklandı.

- 7) Analizlerin yapılacağı gün, her godeye 500 µl PBS eklenerek her bir numune 2 dak vortekslelendikten sonra kortizol konsantrasyonları ELİSA ile tespit edildi.

#### ***D- Yıkama yapılmayıp pulverize edilen saç örneklerinin işlenmesinin anlatımı***

Bu aşamada yıkama yapılmaksızın pulverize edilen saç örnekleri ısı uygulaması, ultrason ve ısı + ultrason yöntemleriyle ekstrakte edilmiştir. Her yöntem işlemlerin başlangıcından sonuna kadar aşağıda detaylı bir şekilde verilmiştir.

#### ***Isı uygulanması yoluyla ekstraksiyon yöntemi***

Aşağıda, pulverizasyon işlemi (1. madde) ve ekstraksiyona ön hazırlık aşaması (2-3. madde) ve ısı uygulanarak ekstraksiyon yapılması (4. madde), ekstraktın elde edilmesi ve metanolün uçurulması (5-6. madde) ve kurutulmuş ekstraktın analiz aşamasında tamponla yeniden çözdürülerek kortizol konsantrasyonunun belirlenmesi (7. madde) detaylı olarak sunulmuştur:

- 1) Saç numuneleri (n=20 erişkin erkek) alındı ve Porselen havan içindeki yıkanan saç örneklerinin üzerine sıvı azot (-196°C) ilave edilerek saçın donması sağlandı. Saç donduktan sonra porselen tokmakla vurmak suretiyle örnekler pulverize edildi.
- 2) 50 mg olarak tüm numuneler tartıldı ve duplike olarak vida kapaklı cam deney tüplerine (16 X 100 mm) konuldu.
- 3) Bu tüplere metanol (1ml/tüp) eklenerek cam tüpler üzerinde 50 tane delik bulunan sac-metal bir portüp içerisine (10 cm (en) X 40 cm (uzunluk) X 15 cm (derinlik)) yerleştirildi.
- 4) Sıcak su banyosundaki numunelerin yüzmemesi için su seviyesi kullanım klavuzunda belirtilen noktaya kadar distile su koyuldu ve örnekler yerleştirilip suyun etkisiyle portüpten çıkıp çıkmayacağı konusunda ön kontrol yapıldı. Akabinde çalkalayıcı ayarı minimum düzeye getirildi, sıcak su banyosunun ısı 52 °C'ye ayarlandı ve belirlenen sıcaklığa geldiğinde örnekler sıcak su banyosuna yerleştirildi. Yaklaşık olarak saat 17:00'de sıcak su banyosuna yerleştirilen örnekler 16 saat (bir gece) bırakıldı. Ertesi gün sabah 09:00 örnekler sıcak su banyosundan portüp ile birlikte çıkarıldı.
- 5) Çalkayıcı sıcak su banyosundan çıkarılan tüpler santrifüj edildi (5000 rpm, 5 dak) ve her örnekteki süpernatantı dikkatli bir şekilde (içerisinde saç örneği bulunmaması amacıyla) 2 ml'lik godelere konuldu. Saç örneğinin

supernatanta geçmediğinden emin olmak için, bu godeler 5 dakika çalkalanmaksızın bekletildi ve supernatant başka bir godeye aktarıldı.

- 6) İçerisinde supernatant bulunan godeler, vantilatör vasıtasıyla oluşturulan hava akımıyla bir gece boyunca kurutuldu. Her gode tek tek kontrol edilerek, kurutma işleminin gerçekleştiğinden emin olundu. Tam olarak kurumayan örnekler hava akımında tutulmaya devam edildi. Kuruyan godelerin kapakları kapatılarak -18 C’de analizler yapılincaya kadar saklandı.
- 7) Analizlerin yapılacağı gün, her godeye 500 µl PBS eklenerek her bir numune 2 dak vortekslendikten sonra kortizol konsantrasyonları ELİSA ile tespit edildi.

### ***Ultrason uygulaması yoluyla ekstraksiyon yöntemi***

Aşağıda, pulverizasyon (1. madde) ve ekstraksiyona ön hazırlık aşaması (2-3. madde) ve ultrason uygulanarak ekstraksiyon yapılması ve ekstraktın elde edilmesi (4. madde) ve metanolün uçurulması (5. madde) ve kurutulmuş ekstraktın analiz aşamasında tamponla yeniden çözdürülerek kortizol konsantrasyonunun belirlenmesi (6. madde) detaylı olarak sunulmuştur:

- 1) Saç numuneleri (n=20 erişkin erkek) alındı ve Porselen havan içindeki yıkanan saç örneklerinin üzerine sıvı azot (-196°C) ilave edilerek saçın donması sağlandı. Saç donduktan sonra porselen tokmakla vurmak suretiyle örnekler pulverize edildi.
- 2) 50 mg olarak tüm numuneler tartıldı ve duplike olarak vida kapaklı cam deney tüplerine (16 X 100 mm) konuldu. Bu tüplere metanol (1ml/tüp)eklenerek 2 saat ultrasonik su banyosunda tutuldu.
- 3) Ultrason (marka, model), kullanım kılavuzunda belirtilen çizgiye kadar distile su ile dolduruldu. Hazırlanan saç numuneleri, üzerinde 50 tane delik bulunan sac-metal bir portüp içerisine (10 cm (en) X 40 cm (uzunluk) X 15 cm (derinlik)) konuldu. Tüplerin üzerine, ultrasonik banyodaki sıvının içine tamamen daldırabilmeleri için bir ağırlık konuldu.
- 4) Tüpler iki saat boyunca ultrasona maruz bırakıldı. Daha sonra, tüpler portüp ile birlikte ultrasonik banyodan çıkarıldı ve santrifüj edildi (5000 rpm, 5 dak). Her örnekteki süpernatant dikkatli bir şekilde (içerisinde saç örneği bulunmaması amacıyla) 2 ml’lik godelere konuldu. Saç örneğinin

supernatanta geçmediğinden emin olmak için, bu godeler 5 dakika çalkalanmaksızın bekletildi ve supernatant başka bir godeye aktarıldı.

- 5) İçerisinde supernatant bulunan godeler, vantilatör vasıtasıyla oluşturulan hava akımıyla bir gece boyunca kurutuldu. Her gode tek tek kontrol edilerek, kurutma işleminin gerçekleştiğinden emin olundu. Tam olarak kurumayan örnekler hava akımında tutulmaya devam edildi. Kuruyan godelerin kapakları kapatılarak -18 C’de analizler yapılmaya kadar saklandı.
- 6) Analizlerin yapılacağı gün, her godeye 500 µl PBS eklenerek her bir numune 2 dak vortekslenildikten sonra kortizol konsantrasyonları ELİSA ile tespit edildi.

### ***Ultrason + ısı uygulaması yoluyla ekstraksiyon yöntemi***

Aşağıda, pulverizasyon (1. madde) ve ekstraksiyona ön hazırlık aşaması (2. madde) ve ultrason + ısı uygulanarak ekstraksiyon yapılması ve ekstraktın elde edilmesi (3-4. madde) ve metanolün uçurulması (5-6. madde) ve kurutulmuş ekstraktın analiz aşamasında tamponla yeniden çözdürülerek kortizol konsantrasyonunun belirlenmesi (7. madde) detaylı olarak sunulmuştur:

- 1) Saç numuneleri (n=20 erişkin erkek) alındı ve porselen havan içindeki yıkanan saç örneklerinin üzerine sıvı azot (-196°C) ilave edilerek saçın donması sağlandı. Saç donduktan sonra porselen tokmakla vurmak suretiyle örnekler pulverize edildi.
- 2) 50 mg olarak tüm numuneler tartıldı ve duplike olarak vida kapaklı cam deney tüplerine (16 X 100 mm) konuldu. Bu tüplere metanol (1ml/tüp) eklenerek 2 saat ultrasonik su banyosunda tutuldu.
- 3) Ultrason (marka, model), kullanım kılavuzunda belirtilen çizgiye kadar distile su ile dolduruldu. Hazırlanan saç numuneleri, üzerinde 50 tane delik bulunan sac-metal bir portüp içerisine (10 cm (en) X 40 cm (uzunluk) X 15 cm (derinlik)) konuldu. Tüplerin üzerine, ultrasonik banyodaki sıvının içine tamamen daldırabilmeleri için bir ağırlık konuldu. Tüpler iki saat boyunca ultrasona maruz bırakıldı.
- 4) Daha sonra, tüpler portüp ile birlikte ultrasonik banyodan çıkarıldı. Akabinde tüpler portüp ile birlikte çalkalayıcılı sıcak su banyosunda yüzmeyecek şekilde yerleştirilmek üzere ön kontrol yapıldı ve çalkalayıcının ayarı minimuma getirildi. Ardından ısı ayarı 52 °C’ye ayarlandı. Sıcaklık 52 °C’ye

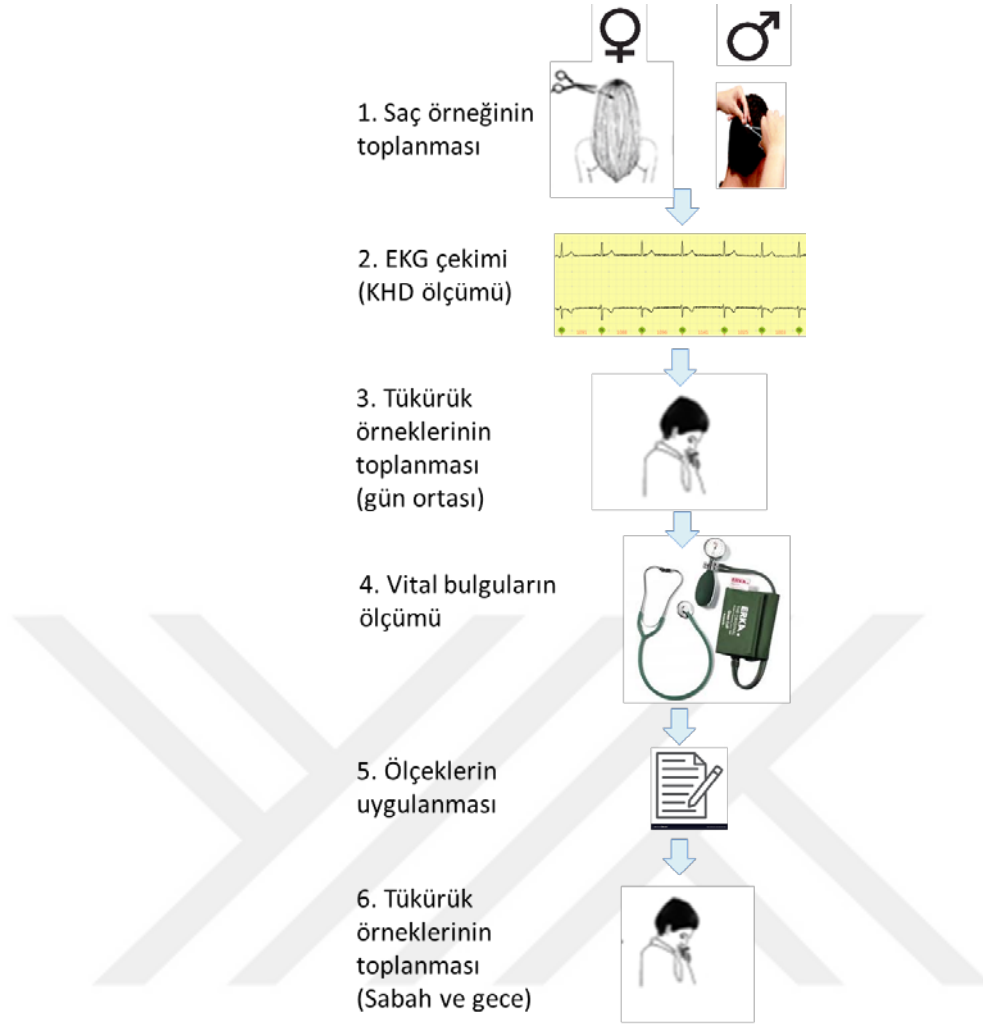
geldiğinde örnekler sıcak su banyosuna saat 17:00 (16 saat) yerleştirildi. Ertesi sabah 09:00 'da numuneler sıcak su banyosundan çıkarıldı.

- 5) Çıkarılan örnekler santrifüj edildi (5000 rpm, 5 dak). Her örnekteki süpernatantı dikkatli bir şekilde (içerisinde saç örneği bulunmaması amacıyla) 2 ml'lik godelere konuldu. Saç örneğinin süpernatanta geçmediğinden emin olmak için, bu godeler 5 dakika çalkalanmaksızın bekletildi ve süpernatant başka bir godeye aktarıldı.
- 6) İçerisinde süpernatant bulunan godeler, vantilatör vasıtasıyla oluşturulan hava akımıyla bir gece boyunca kurutuldu. Her gode tek tek kontrol edilerek, kurutma işleminin gerçekleştiğinden emin olundu. Tam olarak kurumayan örnekler hava akımında tutulmaya devam edildi. Kuruyan godelerin kapakları kapatılarak -18 °C'de analizler yapılincaya kadar saklandı.
- 7) Analizlerin yapılacağı gün, her godeye 500 µl PBS eklenerek her bir numune 2 dak vortekslelendikten sonra kortizol konsantrasyonları ELİSA ile tespit edildi.

### **3.2. Deneme 2 Kadınlardaki saç kortizol düzeyinin erkeklerden farklı olup olmadığının ortaya konması**

Çalışmanın bu bölümüne, Bingöl Üniversitesi, Veteriner Fakültesi ve Tıbbi Laboratuvar Tekniklerinde okuyan gönüllü öğrenciler katıldı. Bu amaçla çalışmaya 18-32 yaş aralığında, bulunan 54 erkek ve 53 kız öğrenci dâhil edilerek gönüllü olduklarına dair onam formları imzalı olarak alındı. Katılımcılardan saç ve tükürük örnekleri toplandı. Oturur pozisyonda EKG çekimi yapıldı. Katılımcıların; boy, kilo, tansiyon verileri ile kişilerin kendilerine dair stres düzeylerini belirten ölçekleri uygulandı.

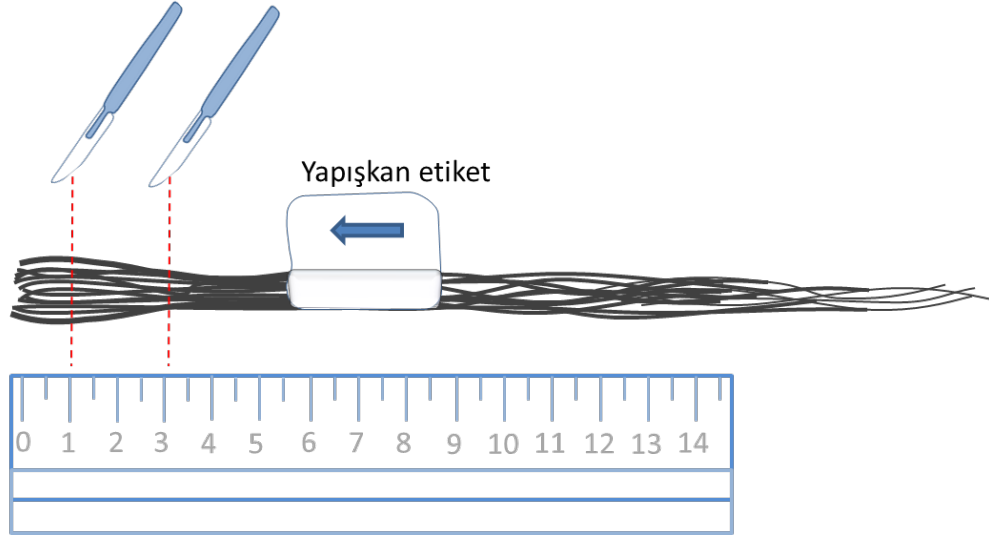




**Şekil 3.3.** Deneme 2 akış diyagramı. Erkek ve kadın katılımcılardan saç örneği alındı. Öğlen saatlerinde kalp hızı değişkenliği ölçüldü ve sonrasında katılımcılardan tükürük örnekleri alındı. Katılımcıların vital bulguları (kan basıncı, kilo, boy ölçümü) yapıldı. Kendi beyanları doğrultusunda stres düzeylerini değerlendirmek amacıyla ölçekler uygulandı. Katılımcıların sabah ve uyumadan önceki tükürük numunlerini toplamak üzere 2ml'lik godeler verildi.

### 3.2.1. Sa numunelerinin toplanması ve işlenmesi

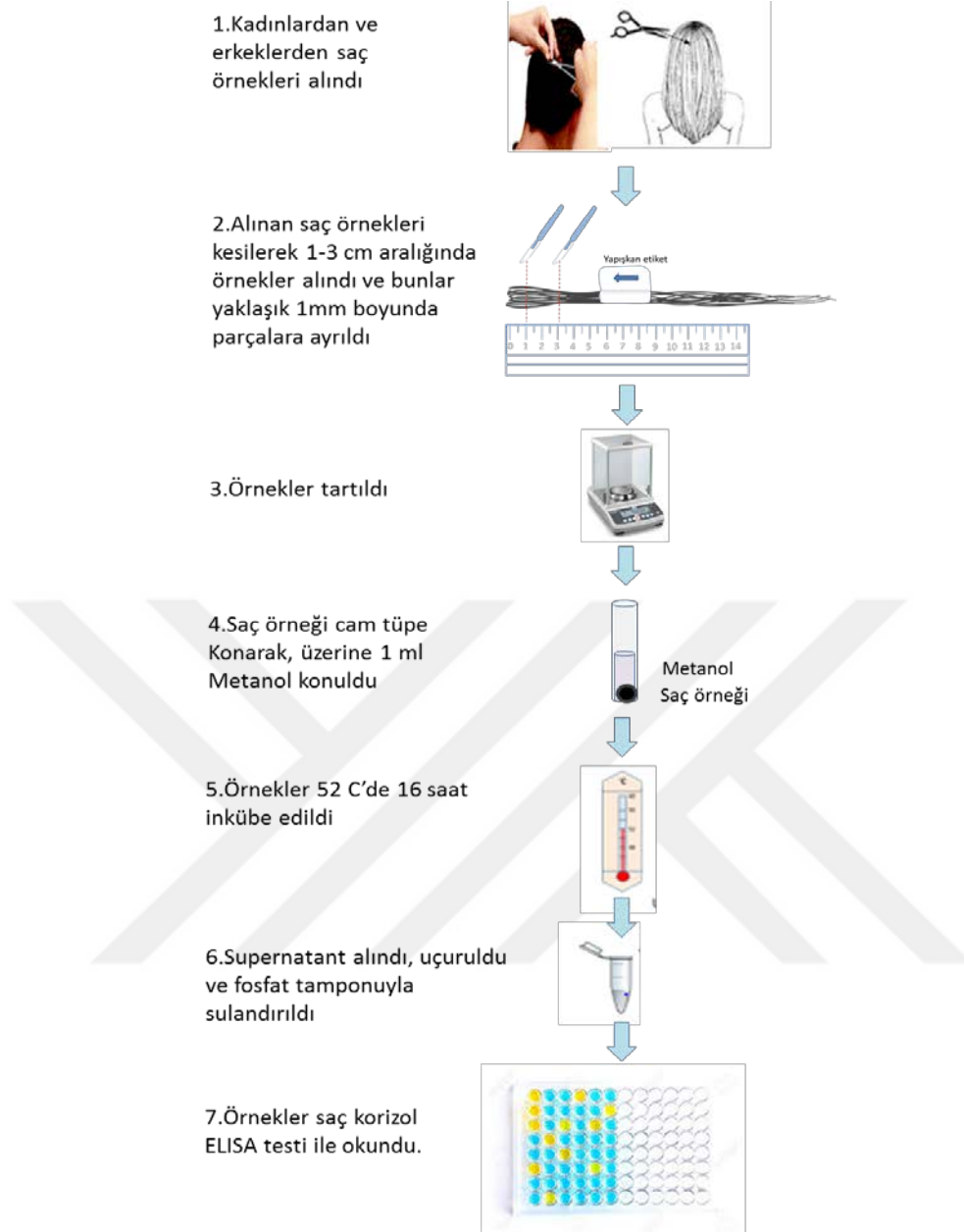
Erkek ve kadın katılımcılardan saç numuneleri başın posterior verteks bölgesinden toplandı. Toplanan saç numuneleri kilitli poşetlerde analizler yapılincaya kadar oda sıcaklığında muhafaza edildi. Ayrıca numuneler içinde uzun olan saçlar kök kısmı bir etiketle belirtildi. Sa numunelerinin 1-3 cm'lik kısımları kullanılmış, geri kalan kısımları ekstraksiyona dahil edilmemiştir (171).



**Şekil 3.4.** Saç numuneleri sert bir zemin üzerinde kök kısımlarından başlayarak 0-1 cm'lik kısımları örnekleri standardize etmek amacıyla kesildikten sonra 1-3 cm arası bir bisturi yaklaşık 1mm uzunluğunda parçalara ayrıldı (171).

Saç numuneleri yaklaşık 1mm uzunluğunda küçük parçalara ayrılmıştır. Saç numunelerinin her biri tartıldıktan sonra, katılımcılardan toplanan saç örneklerinin miktarı kayıt altına alınmıştır. Kayıtlar incelendiğinde; 6.8 - 80.0 mg aralığında saç örneği toplandığı tespit edilmiştir. Numunelerin az olması sebebiyle bu deney grubunda mono çalışılmıştır. Saç örnekleri deney tüpüne koyulduktan sonra, 1ml metanol eklenerek 16 saat 52 °C sıcaklıkta çalkayıcı sıcak su banyosunda tutuldu.

Çalkayıcı sıcak su banyosundan çıkarılan tüpler santrifüj edildi (5000 rpm, 5 dak) ve her örnekteki süpernatantı dikkatli bir şekilde (içerisinde saç örneği bulunması amacıyla) 2 ml'lik godelere konuldu. Saç örneğinin süpernatanta geçmediğinden emin olmak için, bu godeler 5 dakika çalkalanmaksızın bekletildi ve süpernatant başka bir godeye aktarıldı. Godelere 500 µl PBS eklenerek her bir örnek 2 dakika vortekslendi ve kortizol konsantrasyonu Enzim-link immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle belirlendi. Şekil 3.5'de saç örneklerinin toplanma ve işleme prosedürü anlatılmıştır.



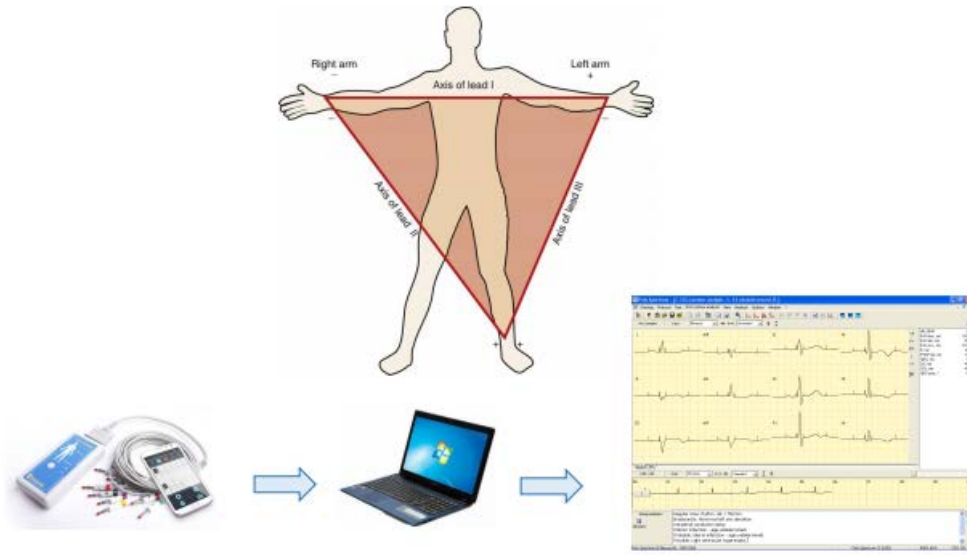
**Şekil 3.5.** Erkek ve kadın katılımcılardan alınan saç örneklerine uygulanan ekstraksiyon protokolü.

### 3.2.2. Kalp hızı değişkenliğinin (KHD) ölçümü

Katılımcıların kalp hızı değişkenliğini (KHD) belirlemek amacıyla EKG çekimi yapıldı. Çekim başlamadan katılımcılara son iki saat içerisinde çay, kahve, kola ve enerji içeceği gibi tein ve kafein içeren kalbi etkileyebilecek içecekler tüketip tüketmediği soruldu. Şayet böyle bir durum söz konusuysa, çekim bu tür içecekler tüketilmeksizin bir sonraki güne ertelendi. Katılımcıların üzerinde, EKG çekimini

etkileyebilecek herhangi bir metal eşya (demir para, kemer, saat, bilezik, telefon vb.) varsa çıkartıldı. Çekim öncesi katılımcıların 5 dak dinlenmesi sağlandı.

Katılımcılara çekim sırasında herhangi bir şekilde hareket etmemeleri, konuşmamaları, normal nefes alıp vermeleri ve oturur pozisyonda kalmaları konusunda bilgilendirme yapıldı. Katılımcılara sandalyede oturur vaziyette iletkenliği arttırmak için elektrotlar üzerine jel sürüldükten sonra iki kol ve bacak derivasyonları takıldı (Şekil 3.6).



**Şekil 3.6.** Kalp hızı değişkenliğinin ölçümü amacıyla elektrokardiyogram çekimi ve neurosoft program çıktısı

Neurosoft EKG cihazı ile Poly-Spectrum yazılım programı kullanılarak EKG çekimleri yapıldı (174). (Neurosoft, Rusya). Ekstremiteler derivasyonları kullanılarak beş dakikalık EKG çekimi yapıldı ve KHD verileri elde edildi. KHD'nin hesaplanan zaman bağımlı parametreler, HR (bpm), R-R min (ms), R-R max (ms), RRNN (ms), pNN50 (%), SDNN (ms), RMSSD (ms), RM min (ms), RM max (ms), R-R avg min (ms), R-R avg max (ms), CV %'dir. KHD'nin hesaplanan frekans bağımlı parametreleri ise; TP (ms<sup>2</sup>), VLF (ms<sup>2</sup>), LF (ms<sup>2</sup>), HF (ms<sup>2</sup>), LF norm, HF norm, LF/HF, % VLF, %LF, %HF, HFmx (ms<sup>2</sup>/Hz\*1000), HFt (s), HFav (ms<sup>2</sup>/Hz), LFmx (s), LFav (ms<sup>2</sup>/Hz), VLFmx (ms<sup>2</sup>/Hz\*1000), VLFav (ms<sup>2</sup>/Hz)'dir.

### 3.2.3. Yaşamsal değerler

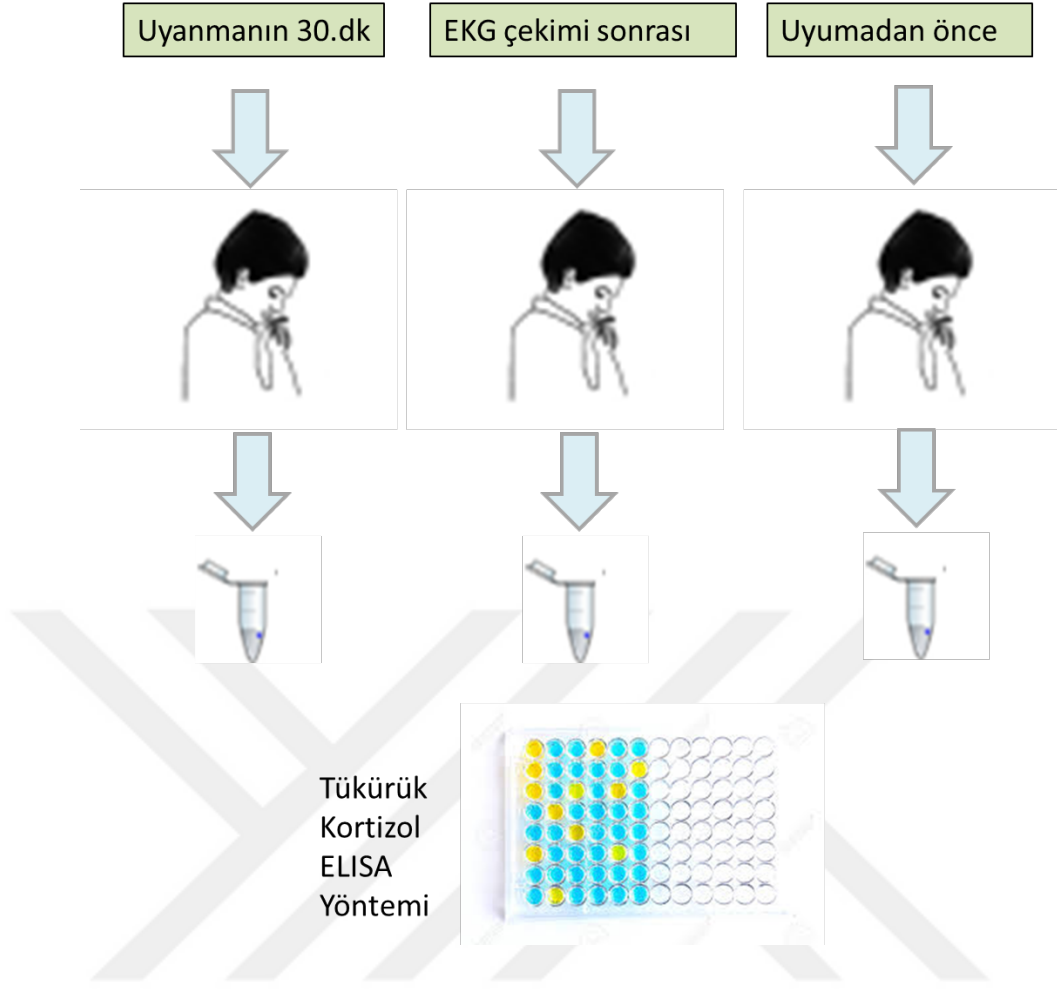
Kişilere ait fizyolojik yaşamsal parametreleri değerlendirmek amacıyla kan basıncı, boy ve kilo ölçümleri yapılmıştır. Kan basıncı ölçümü öncesinde katılımcılar 5 dakika dinlendirildikten sonra oturur pozisyonda sol koldan manuel olarak (Erka, Almanya) arteriyel kan basıncı ölçümü yapılmıştır. Ayrıca boy ve kilo ölçümleri kayıt altına alınarak vücut kitle indeksi hesaplanmıştır.

### 3.2.4. Tükürük toplama prosedürü

Kortizol diüurnal ritim gösteren bir hormon olduğu için kişinin bir gün içindeki değişkenliğini ortaya koymak ve akut stresini belirlemek amacıyla; sabah uyandıktan sonraki 30'uncu dakika, gün ortasında (öğle saatleri) ve uyumadan önce tükürük örnekleri alınmıştır (175). Katılımcıların tükürük örneği verirken dikkat edecekleri hususlar görsel olarak anlatılmıştır. Bunlar:

1. Tükürük numunelerinin pasif akış yöntemiyle (passive drool) çene göğüs kafesine doğru eğilerek, kendiliğinden ağız içine dolan tükürüğün tüpe aktarılması gösterildi.
2. Kadın ve erkeklere, uyandıktan sonraki ilk yarım saat içerisinde su dışında (tükürük örneği vermeden en az 5 dakika önce sonlanmış olmak kaydıyla) her türlü yeme-içme, diş fırçalama gibi aktivitelerden uzak durması için uyarıda bulunulmuştur. 30'uncu dakikadan sonra bireylerin yeme-içme faaliyetlerine ait sınırlandırma kaldırılmıştır.
3. Katılımcılara vermek üzere sabah ve uyumadan önce yazan etiketli tüpler hazırlandı.
4. Tükürük numunesinin alındığı sabah ve uyumadan önceki godeler laboratuvara getirilinceye kadar +4°C'de saklanması için katılımcılar uyarıldı.

Öğlen saatlerinde EKG çekimi sonrasında alınmış tükürük örneği laboratuvarında -18°C muhafaza edildi. Katılımcıların üç farklı zamana ait bir günlük örnekleri, her kişinin kendisine ait kilitli poşeti içinde -18°C de muhafaza edilmiş ve serbest kortizolkonsantrasyonu Enzim-linkedimmunosorbentassay (ELISA) ile değerlendirildi. Şekil 3.7'de tükürük alma prosedürü gösterilmiştir.



**Şekil 3.7.** Erkek ve kadın katılımcılarda tükürük toplama protokolü

### **3.2.5. Katılımcılara Uygulanan Ölçekler**

Katılımcılara stres durumları hakkında bilgi edinebilmek amacıyla kendi beyanları doğrultusunda bazı ölçekler uygulanmıştır. Kadın ve erkek katılımcılara; Karolinska uyku ölçeği (dün gece ve son 4 haftalık uyku düzeni), Pittsburgh uyku kalite indeksi(PUKİ), durumluluk ve sürekli kaygı envanteri (sırasıyla STAI 1 ve STAI 2), post travmatik stres skalası sivil versiyonu (PCL-C) uygulanmıştır (176-181).

#### **Karolinska uyku ölçeği**

Uyku bozukluğu, uyanma sorunu, uyku kalitesi Karolinska uyku ölçeğine göre hesaplanmıştır. Uyku bozukluğu skorlaması 1- 5 arasında yapılır. “1” puanı uyku bozukluğunun daima yaşandığını, “5” puanı ise asla yaşamadığını belirtmektedir. Karolinska uyku ölçeği(4 haftalık) ilk 4 soruya verilen puanlar toplanarak aritmetik ortalama ile Uyku bozukluğu skoru oluşturulur. Uyanma sorunu 1-5 puan arasında skorlanır ve 5 ve 6. Soruya verilen puanların aritmetik ortalaması alınır. Uyku kalitesi puanlaması “1- 5” arasında yapılır. Puanlamada “1” harika uyku kalitesini ifade ederken, “5” kötü uyku kalitesini ifade etmektedir.

#### **Pittsburgh uyku kalite indeksi (PUKİ)**

Pittsburgh uyku kalite indeksi(PUKİ) ile katılımcılardan hangi saatte yatağa girdiği, hangi saatte uyumaya başladığı, saat kaçta uyandığı, gece kaç defa uyandığı gibi bilgiler istenmiş ve kişinin uyku düzeni hakkında bilgiler kayıt altına alınmıştır.

Ölçeğin değerlendirilmesinde;

1. unsur, 9. sorunun skoru olarak kabul edilir.

2. unsur, 2. Soruya verilen cevap 15 dakikadan küçük ise 0; 16-30 dakika arasında ise 1; 31 60 dakika arasında ise 2; 60 dakikadan fazla ise 3 olarak skorlar düzenlenmiştir. Ardından 5. sorunun A şikkına verilen cevap ile toplanmıştır. Şayet toplam 0 ise sonuç 0; 1 ya da 2 ise sonuç 1; 3 ya da 4 ise sonuç 2; 5 ya da 6 ise sonuç 3 olarak düzenlenmiştir.

3. unsur, 4. soruda şayet skor 7 den büyükse 0; 6 ile 7 arasında ise 1; 5 ile 6 arasında ise 2; 5'ten küçük ise 3 olarak puanlanmıştır.

4. unsurda,  $(\text{toplam uyuma saati})/(\text{toplam yatakta kalma saati}) \times 100$  formülü uygulandıktan sonra çıkan sonuç  $> \%85$  ise 0;  $\%75-\%84$  arasında ise 1;  $\%65-\%74$  arasında ise 2;  $< \%65$  ise 3 olarak puanlanmıştır.

5. unsurda, 5. sorunun B şikkından J şikkına kadar tüm skorlar toplanır toplam 0 ise sonuç 0; 1 ile 9 arasında ise sonuç 1; 10 ile 18 arasında ise sonuç 2; 19 ile 27 arasında ise sonuç 3 olarak puanlar düzenlenir.

6. unsur, 6.sorunun skoru olarak puanlanır.

7. unsurda, 7. ve 8. soruya verilen skorlar toplanır. Toplam 0 ise sonuç 0; 1 ile 2 arasında ise sonuç 1; 3 ile 4 arasında ise sonuç 2; 5 ile 6 arasında ise sonuç 3 olarak düzenlenir.

7 unsurun toplamı Pittsburgh uyku kalite indeksi skoru olarak kabul edilir.

### **STAI I ve STAI II**

Durumluluk (şu anki) ve süreklilik (genel olarak) kaygı (aksiyete) durumu hakkında bilgi edinebilmek amacıyla STAI I ve STAI II (state and trait anxiety index) ölçekleri uygulanmıştır. Bu ölçeklerde puanın yüksek olması yüksek kaygı düzeyi ile ilişkilidir.

Ölçeklerde doğrudan ve ters ifadeler bulunmaktadır. Doğrudan ifadeler olumsuz duyguları yansıtırken tersine dönmüş ifadeler olumlu duyguları ifade eder. Doğrudan ifadelerde 4 puan kaygının yüksekliğini, tersine dönmüş ifadelerde 1 puan kaygının yüksek olduğunu belirtir. Puanlama yapılırken tersine dönmüş ifadeler ayrı ayrı toplanır ve 1, 2, 3, 4 şeklinde olan puanlama sırasıyla 4, 3, 2, 1 şeklinde değiştirilir. Durumluluk kaygı ölçeği'nde tersine dönmüş ifadeler 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19 ve 20 nolu sorulardır. Sürekli Kaygı Ölçeği'nde ise 21, 26, 27, 30, 33, 36 ve 39. nolu sorulardır.

Doğrudan ifadeler için elde edilen toplam skordan tersine dönmüş ifadelerin toplam skoru çıkarılır. Elde edilen skora; durumluluk kaygı ölçeği için 50, sürekli kaygı ölçeği için ise 35 puan eklenir. Çıkan sonuç kaygı puanıdır ve kaygı puanı 20 ile 80 puan arasında değişiklik gösterir yüksek puanlar kaygının yüksekliğini düşük puanlar kaygının düşüklüğünü ifade eder.

### **Post travmatik stres skalası-Sivil versiyon (PCL-C)**

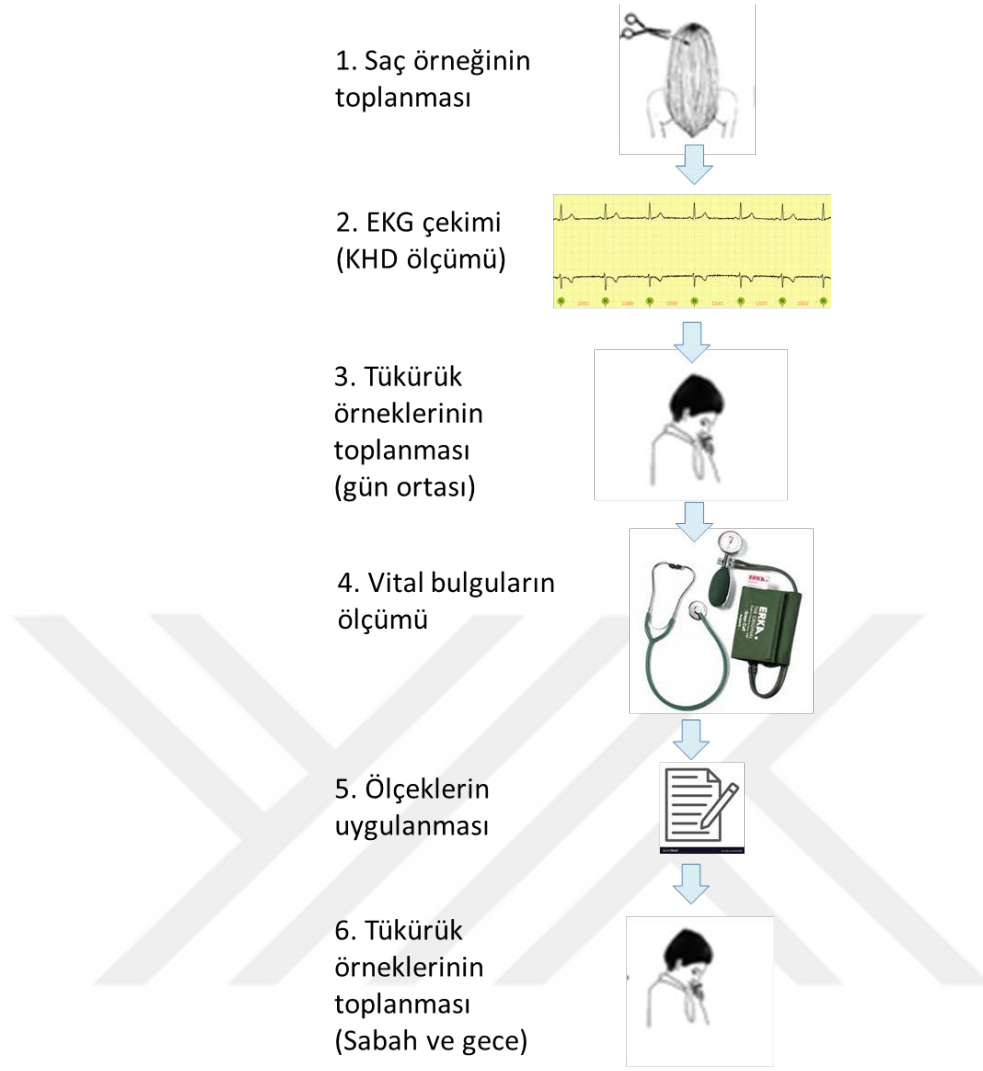
Post travmatik stres skalası (PCL-C) katılımcıların geçmişte tecrübe ettikleri olumsuz bir olay karşısında etkilenme düzeyine göre puanlama yapılmasının istendiği bir ölçektir. Bireylerde travmatik stresin belirlenmesinde ve izlenmesinde kullanılan bir



ölçektir. Post-travmatik stres skalası sivil versiyonunda (PCL-C) puanlama; 1-5 aralığında yapılmaktadır. “1” puan yaşanan olaydan hiç etkilenmediğini anlatırken “5” puan olaydan aşırı etkilendiğini ifade etmektedir. Ölçeğin değerlendirilmesinde toplam PCL-C puanının hesaplanmasında tüm skorlar toplanır.

### **3.3. Deneme 3 Kadın üreme döngülerinde post pubertal dönemden başlayarak saç kortizolü ve diğer stres parametrelerinin ölçümü**

Puberta sonrası dönemden başlayarak menopoza kadar olan süreçte saç kortizolündeki değişimlerin belirlenmesi amacıyla Bingöl Halk Eğitim Merkezinde eğitim almakta olan kadınlarla görüşülmüş ve deney prosedürü her bir kadına yüz yüze anlatılmıştır. Çalışmaya katılan kadınlardan gönüllü onam formları imzalı şekilde alınmıştır. Çalışmanın başlangıcında 101 kadın çalışmaya katılmayı kabul etmiştir. Ancak; 1 katılımcı hormon kullandığı için, 1 katılımcı ağı kesici kullandığı için, 1 katılımcı diezepam kullandığı için, 1 katılımcı uyumadığı için, 4 katılımcı saç örneği vermediği için deneyden çıkarılmıştır. Katılımcılardan birinin boyunun 1 m ve vücut ağırlığının 25 kg olması sebebiyle çalışmadaki fizyolojik parametreleri değiştirebileceği düşünülerek çalışmadan çıkarılmıştır. Katılımcılardan iki tanesinin saç kortizol düzeyi belirlenememiştir. Bu sebeple çalışma 90 kişi üzerinde yürütülmüştür. Katılımcılar 19-30 yaş, 31-45 yaş ve 45 yaş üzeri olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada farklı yaş gruplarındaki kadınlardan saç örnekleri alınmıştır. EKG çekimi sonrası da tükürük numunesi alınmıştır. Ayrıca katılımcılara Greene klimaterik menapoz ölçeği ve post travmatik stres skalası (PCL-C) uygulandı (20,181). Akabinde kan basıncı ölçümü, boy ve kilo ölçümü yapılmıştır. Katılımcıların vücut kitle indeksi hesaplanmıştır. Katılımcılara sabah ve uyumadan önceki tükürük numunelerinin toplanması amacıyla 2 ml’lik godeler verildi (175).



**Şekil 3.8.** Deneme 3'ün akış diyagramı. Farklı yaş gruplarında bulunan kadınlardan gün ortasında saç örneği alındıktan sonra kalp hızı değişkenliğinin (KHD) belirlenmesi amacıyla 5 dakika süreyle elektrokardiyogram (EKG) çekilmiştir. Hemen sonrasında da tükürük örnekleri alınarak vital bulguları (kan basıncı, boy-kilo ölçümü) kaydedilmiştir ve ölçekleri (GreeneKlimakterik ve PCL-C) doldurmaları istenmiştir. Sonraki günde de sabah uyandıktan sonraki 30. dakikada ve gece uyumadan önce tükürük örneği almaları istendi. Katılımcılar tarafından alınan tükürük örnekleri toplanarak -18 C'de muhafaza edildi.

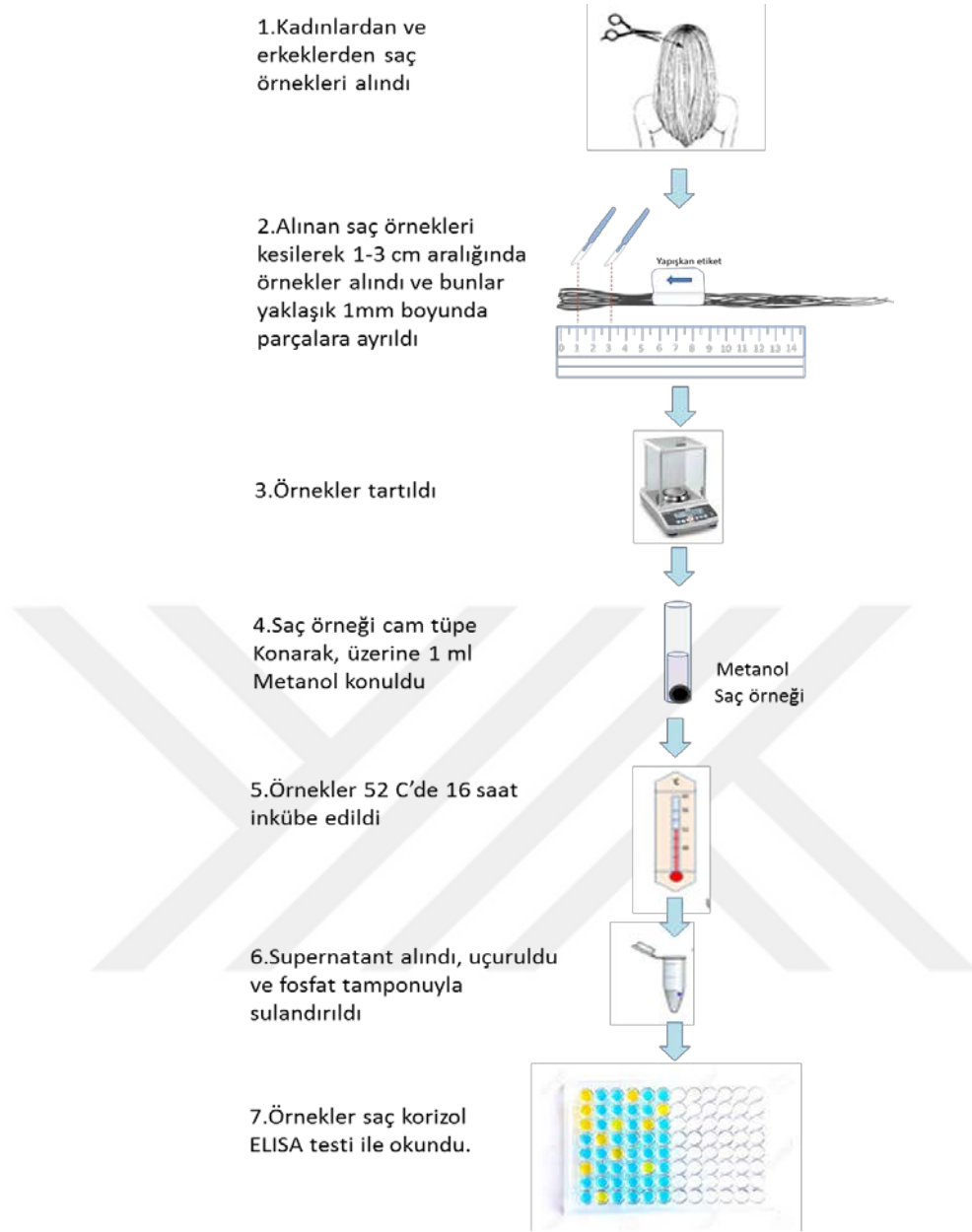
### 3.3.1. Sa örneklerinin toplanması

Bu amaçla çalışmada; 19-30 yaş grubundan 35; 31-45 yaş grubundan 24; 45 yaş üstü 30 kadından sa örneği toplandı (171). Farklı yaş gruplarından başın posteriorverteks bölgesinden alınan saç örnekleri kök kısmı bir etiketle belirtilerek analizler yapılıncaya kadar oda sıcaklığında kilitli poşetler içinde saklandı (171).

Saç örneklerinin 1-3 cm'lik kısımları kullanılmış olup geri kalan kısımları ekstraksiyona dâhil edilmemiştir. Saç örnekleri tartılmış, 11.3-104.2 mg aralığında olduğu belirlendi ve her katılımcının sa miktarı kayıt altına alındı.

Saç örnekleri yaklaşık 1mm uzunluğunda küçük parçalara ayrılmış ve 1ml metanol eklenerek 16 saat 52 °C sıcaklıkta Çalkayıcı sıcak su banyosunda bırakıldı.

alkayıcı sıcak su banyosundan çıkarılan tüpler santrifüj edildi (5000 rpm, 5 dak) ve her örnekteki süpernatantı dikkatli bir şekilde (içerisinde sa örneği bulunmaması amacıyla) 2 ml'lik godelere konuldu. Sa örneğinin süpernatanta geçmediğinden emin olmak için, bu godeler 5 dakika çalkalanmaksızın bekletildi ve süpernatant başka bir godeye aktarıldı. Godelere 500 µl PBS eklenerek her bir örnek 2 dakika vortekslendi ve kortizol konsantrasyonu Enzim-link immunosorbentassay (ELISA) yöntemiyle belirlendi. Şekil 3.9'da sa örneklerinin toplanma ve işlenme prosedürü anlatılmıştır.



**Şekil 3.9.** Kadın katılımcılardan alınan saç örneklerine uygulanan ekstraksiyon protokolü

### 3.3.2. Kalp hızı değişkenliğinin (KHD) ölçümü

19-30 yaş, 31-45 yaş ve 45 yaş üstü kadınların sempatovagal dengesinin yaşa bağlı olarak değişebileceği hipotezinden hareket ederek, 5 dakikalık EKG çekimi yapılmıştır (174). Çekim başlamadan katılımcılara son iki saat içerisinde çay, kahve, kola ve enerji içeceği gibi tein ve kafein içeren kalbi etkileyebilecek içecekler tüketip tüketmediği soruldu. Şayet böyle bir durum söz konusuysa çekim ertelendi. Katılımcıların üzerinde EKG çekimini etkileyebilecek herhangi bir metal eşya (demir para, kemer, saat, bilezik, telefon vb.) varsa çıkartıldı. Çekim öncesi katılımcılar mutlak surette 5 dak dinlendirildi. Katılımcılara çekim sırasında herhangi bir şekilde hareket etmemeleri, konuşmamaları, normal nefes alıp vermeleri ve oturur pozisyonda kalmaları konusunda bilgilendirme yapıldı. Katılımcılara sandalyede oturur vaziyette iki kol ve bacak derivasyonları takıldı. Neurosoft EKG cihazı ile Poly-Spectrum yazılım programı kullanılarak EKG çekimleri yapıldı. 5 dakikalık EKG çekimi sonucunda KHD analizleri yapıldı. KHD'nin hesaplanan zaman bağımlı parametreleri; HR (bpm), R-R min (ms), R-R max (ms), RRNN (ms), pNN50 (%), SDNN (ms), RMSSD (ms), RM min (ms), RM max (ms), R-R avgmin (ms), R-R avgmax (ms), CV %'dir. KHD'nin hesaplanan frekans bağımlı parametreleri ise; TP (ms<sup>2</sup>), VLF (ms<sup>2</sup>), LF (ms<sup>2</sup>), HF (ms<sup>2</sup>), LF norm, HF norm, LF/HF, %VLF, %LF, %HF, HFmx (ms<sup>2</sup>/Hz\*1000), HFt (s), HFav (ms<sup>2</sup>/Hz), LFmx (s), LFav (ms<sup>2</sup>/Hz), VLFmx (ms<sup>2</sup>/Hz\*1000), VLFav (ms<sup>2</sup>/Hz)'dir.

### 3.3.3. Tükürük örneklerinin toplanması

Çalışmaya katılan kadınlarda (19-30 yaş,31-45 yaş ve 45 yaş üstü) kadınların akut stres düzeylerini değerlendirmek amacıyla tükürük örnekleri alındı. Bu amaçla sabah uyandıktan sonraki 30.dak., gün ortası ve uyumadan önce tükürük örnekleri toplandı.

Tükürük numunelerinin pasif akış yöntemiyle (passive drool) çene göğüs kafesine doğru eğilerek, kendiliğinden ağız içine dolan tükürüğün tüpe aktarılması sağlandı. Çalışmaya katılan kadınlara, uyandıktan sonraki ilk yarım saat içerisinde su dışında (tükürük örneği vermeden en az 5 dakika önce sonlanmış olmak kaydıyla) her türlü yeme-içme, diş fırçalama gibi aktivitelerden uzak durması için uyarıda bulunuldu. 30'uncu dakikadan sonra bireylerin yeme-içme faaliyetlerine ait sınırlandırma kaldırıldı. Sabah uyandıktan sonraki 30'uncu dakikadaki tükürük numuneleri ve uyumadan önceki

tükürük numuneleri 2 ml'lik godelere alındı ve laboratuvara getirilinceye kadar +4°C'de saklanması hususunda katılımcılar bilgilendirildi.

İkinci tükürük örneği öğle saatlerinde EKG çekimi sonrasında alındı ve laboratuvarında -18°C muhafaza edilmiştir. Kişilerin bir günlük numuneleri her kişinin kendisine ait kilitli poşeti içinde -18°C de muhafaza edilmiş ve kortizol konsantrasyonu Enzim-linkedimmunosorbentassay (ELISA) ile belirlenmiştir (173).

### **3.3.4. Yaşamsal değerler**

Yaş arttıkça kan basıncının değişebileceği, kilo değişimleri ve muhtemel kemik erimelerine bağlı boyun değişebileceği göz önünde bulundurulduğunda; kişilere ait fizyolojik yaşamsal parametreleri değerlendirmek amacıyla kan basıncı, boy ve kilo ölçümleri yapılmıştır. Kan basıncı ölçümü öncesinde katılımcılar 5 dakika dinlendirildikten sonra oturur pozisyonda sol koldan manuel olarak (Erka, Almanya) arteriyel kan basıncı ölçümü yapılmıştır. Ayrıca boy ve kilo ölçümleri kayıt altına alınarak vücut kitle indeksi hesaplanmıştır.

### **3.3.5. Ölçekler**

Üç yaş grubuna Greeneklimakterik ve PCL-C ölçekleri uygulanarak menopozun stres düzeyini nasıl etkilediği ve geçmişte yaşanmış bir travma sonrası kadınlarda oluşturduğu muhtemel stres düzeyinin ölçülmesi amacıyla bu iki ölçek farklı yaş grubundaki kadınlara uygulanmıştır.

#### ***Greene klimakterik ölçek***

Toplamda 21 sorudan oluşan ve menapoz semptomlarının sıklığı ve şiddetinin belirlenmesinde kullanılan bir ölçektir. Sorular; anksiyete, depresyon somatik ve vasomotor semptomlar yanında cinsel fonksiyonları da içerir. Yüksek puan yaşam kalitesinin düşüklüğünü ifade eder (20). (APPENDIX DMEASUREMENT SCALES FOR MENOPAUSE)

Menapoz skalasındaki puanlama; 0-3 arasında yapılır. Sıfır puan menapoza ait semptomların olmadığını, 3 puan ise menapoz semptomlarının aşırılığını ifade eder. Ölçeğin hesaplanmasında tüm değerler toplanır ve çıkan değer menapoza ait semptomların şiddetini verir.

#### ***PCL-C (Post Travmatik Stres Skalası-Sivil Versiyon)***

Post travmatik stres skalası (PCL-C) katılımcıların geçmişte tecrübe ettikleri bir olumsuz bir olay karşısında etkilenme düzeyine göre puanlama yapılmasının istendiği

bir ölçektir. Post-travmatik stres skalası sivil versiyonu (PCL-C) puanlama;1-5 aralığında yapılmaktadır. “1”puan olaydan hiç etkilenmediğini anlatırken “5”puan olaydan aşırı etkilendiğini ifade etmektedir (181).

### **3.4. Kortizol ELISA protokolü**

Kortizol testinin tüm aşamaları aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir (173).

1. ELISA plakları 96 kuyucuktan oluşmaktadır. Plakalar, kortizol ve sığır serum albümin (BSA) bağlanarak elde edilen Kortizol: BSA ile kaplandı.

2. Kuyucuklardaki kaplanmayan alanları için bloklamada %1'lik BSA solüsyonu kullanıldı.

3. Standart / numuneler kuyucuklara pipetlendikten sonra kortizol antikoru ilave edildi.

5. Plak 37 °C'de 45 dakika inkübasyona bırakıldı.

6. İnkübasyon sonrasında bağlanmayan kortizol / antikoları uzaklaştırmak için plaka 3 kez yıkandı ve kağıt havluya hafifçe vurularak kurutulması sağlandı.

7. Tüm kuyucuklara kortizol antikoru bağlanabilen biyotinle işaretlenmiş Anti-Rabbit IgG antikoları pipetlendikten sonra 37 °C'de 30 dakika inkübe edildi.

8. İnkübasyonun ardından yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı ve kağıt havluya hafifçe vurularak kurutulması sağlandı.

9. Tüm kuyucuklara streptavidin peroksidaz belirlenen konsantrasyonda pipetlendi ve plak +4 °C'de 15 dakika inkübe edildi.

10. İnkübasyonun ardından yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı ve kağıt havluya hafifçe vurularak kurutulması sağlandı.

11. Kuyucuklara tetrametilbenzidin içeren substrat solüsyonları pipetlendi ve renk oluşumunun tamamlanması için 15 dakika oda ısısında karanlıkta inkübe edildi.

12. Plaklara H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> içeren stop solüsyonu pipetlendi ve oluşan sarı renk bekletilmeden 450 nm'de plak okuyuculu spektrofotometrede (Biotek, Synergy HT, ABD) okundu.

13. Gen 5 bilgisayar programı ile standart eğriler oluşturulduktan sonra kortizol konsantrasyonları bu standart eğriye göre belirlendi.

### 3.5. İstatiksel değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizleri Minitab 18 paket programı (PA, ABD) kullanılarak yapıldı. Deneme I'de verilerin normal dağılmadığı belirlenmiş (Anderson-Darling) ve log 10 sklasına dönüştürme de dağılımı düzeltmemiştir. Bu nedenle, verilerin analizinde, yıkama ve yıkamama; parçalama ve pulverize etme; ve ısı, ultrason ve ısı+ultrason karşılaştırmaları Kruskal Wallis yöntemi ile analiz edilmiştir. Yöntemlerin hep birlikte karşılaştırılması için GLM (Generalize lineer model) kullanılmış ve aynı eğilim bu analizde de gözlenmiştir.

Deneme II'de veriler analiz edildiğinde değerlerin normal dağılmadığı görülmüş ve logaritma 10 tabanına çevrilmiştir ancak veriler yine normal dağılımın göstermemiştir. İstatistiğin ANOVA ile yapılamayacağı anlaşılmıştır. Bu yüzden kadın erkek karşılaştırılması için Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Korelasyonda ise, normal dağılım göstermeyen parametrelerde kullanılan bir test olan Spearman rho tercih edilmiştir.

Deneme II'de kadınlardan elde edilen veriler, ayrıca menstruasyon süresinin etkisi, menstrual siklusun gününün etkisi ve menstrual siklusun uzunluğunun etkisi bakımından da incelendi ve bu bağlamda grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ya da Çoklu Karşılaştırmalı Kruskal Wallis testleri kullanıldı.

Deneme III'de, veriler analiz edildiğinde değerlerin normal dağılmadığı belirlendi. Normal dağılımı sağlamak üzere verilere log 10 transformasyonu yapıldı fakat verilerin yine de normal dağılımın göstermedi. Çalışmanın bu kısmı üç gruptan oluştuğu için istatistiksel analizler, Çoklu Karşılaştırmalı Kruskal Wallis ile yapıldı. Veriler normal dağılım göstermediği için korelasyonları; Spearman rho ile yapılmıştır.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Deneme 1 Saçta kortizol ölçümünün validasyonu

Toplam 20 kişiden alınan saç örnekleri 12 kısma ayrılarak duplike olarak toplam 480 saç örneği kortizol düzeyi açısından incelenmiştir. Saç örnekleri makasla küçük parçalara ayrılarak ya da sıvı nitrojenle pulverize edilmiştir. Daha sonrasında da bunların yarısı yıkanarak (izopropanol) veya yıkanmadan işlenmiştir. Bu amaçla ısı (52°C), ultrason (2h), ısı + ultrason (52°C, 2h) uygulanmıştır.

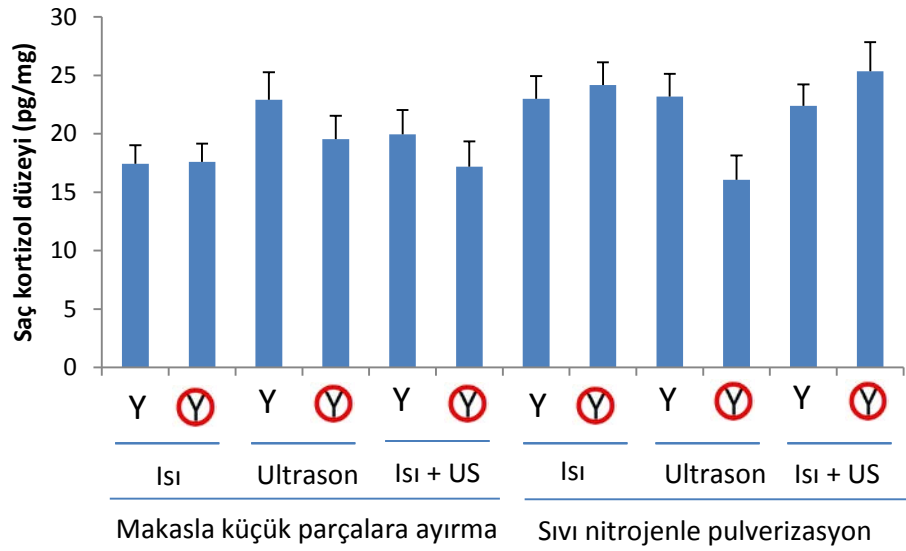
Verilerin normal dağılmadığı belirlenmiş (Anderson-Darling) ve log 10 sklasına dönüştürme de dağılımı düzeltmemiştir. Bu nedenle, verilerin analizinde, yıkama ve yıkamama; parçalama ve pulverize etme; ve ısı, ultrason ve ısı+ultrason karşılaştırmaları Kruskal Wallis yöntemi ile analiz edilmiştir. Analiz sonucunda, parçalama ve pulverizasyon arasında küçük fakat anlamlı bir farklılık gözlenmiştir (parçalama 17.4 ve pulverizasyon 22.0 pg/mg; P=0.002). Yıkama ve yıkamama arasında anlamlı bir farklılık gözlenmediği gibi (Yıkama 19.5 ve yıkamama 20.6 pg/mg, P=0.247), ısı, ultrason ve ısı + ultrason uygulamaları arasında da anlamlı fark bulunmamıştır (ısı 20.2, ultrason 19.7, ultrason + ısı 19.6, P=0.971).

**Tablo 4.1.** Saç örneklerinin yıkanması ve yıkanmaması; parçalanması ve parçalanmaması ve ısı, ultrason veya ısı + ultrason ile muamele edilmesinin saç kortizol üzerine etkisi.

Prosedür	Saç kortizol düzeyi	P
Yıkama	19.5 (0.2-59.9)	0.247
Yıkamama	20.6 (0.3-59.7)	
Parçalama	17.4 (0.3-59.9)	<b>0.002</b>
Pulverizasyon	22.0 (0.7-59.7)	
Isı	20.2 (0.3-59.7)	0.971
Ultrason	19.7 (0.6-59.9)	
Ultrason + ısı	19.6 (0.3-57.6)	

Yöntemlerin hep birlikte karşılaştırılması için GLM (Generalize lineer model) kullanılmış ve aynı eğilim bu analizde de gözlenmiştir. Yalnızca kırpm ve pulverizasyon yöntemleri arasında fark belirlenmiş (P=0.009), yıkama ve yıkamama (P=0.096) ve ısı, ultrason ve ısı + ultrason (P=0.871) arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Her gruba ait değerler ayrıca ortalama  $\pm$  standart hata olarak Şekil 4.1'de sunulmuştur.



**Şekil 4.1.** Saçta kortizol ölçümünün validasyon bulguları. Toplam 20 kişiden alınan saç örnekleri 12 kısma ayrılarak duplike olarak toplam 480 saç örneği kortizol düzeyi açısından incelenmiştir. Saç örnekleri makasla küçük parçalara ayrılmış ya da sıvı nitrojenle pulverize edilmiştir. Daha sonrasında da bunların yarısı yıkanarak (izopropanol) veya yıkanmadan ısı (52°C), ultrason (2h), ısı + ultrason (52°C, 2h) şartlarında ekstraksiyona tabi tutulmuştur. İstatiksel olarak grupların birbirleriyle karşılaştırılması mümkün olamamıştır. Fakat gerek Kruskal Wallis analizleri ve gerekse GLM (generalize lineer model) analizi, yalnızca pulverizasyonun makasla küçük parçalara ayırmaya göre küçük (yaklaşık 3.5 pg) fakat anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yıkamanın ve ısı veya ultrason veya her ikisinin uygulanması ise anlamlı bir fark oluşturmamıştır. (Y: Yıkama,  $\text{Y}$ : Yıkamama, US: ultrason)

## 4.2. Deneme 2.A. Kadınlardaki saç kortizol düzeyinin erkeklerden farklı olup olmadığının ortaya konması

Kadınlardaki saç kortizolünün erkeklerden farklı olup olmadığına ilişkin olarak yapılan bu denemede; katılımcıların fizyolojik özellikleri, saç kortizol düzeyleri, diurnal tükürük kortizol düzeyleri, kalp hızı değişkenliği parametreleri, post-travmatik stres ölçeği (PCL-C), durumluluk ve süreklilik anksiyete ölçekleri (STAI-1 ve STAI-2) ve uyku parametreleri (Karolinska ve Pittsburg) aşağıda sunulmuş olup tüm parametreler arasındaki korrelasyonlara da bu bölümün en sonunda yer verilmiştir. Ayrıca, tez çalışması sürecinde kadınlarda menstrual döngünün uzunluğu, menstruasyon süresi ve menstrual döngü fazları belirlendiği için, ölçümü yapılan parametrelerin bu faktörlerden etkileme durumu da ayrıca bu bölüm sonunda detaylıca incelenmiştir.

### 4.2.1. Katılımcıların fizyolojik özellikleri

Katılımcıların fizyolojik özellikleri Tablo 4.2’de sunulmuştur. Tablo incelendiğinde, erkeklerin beklendiği üzere daha uzun boylu ve daha kilolu oldukları görülmektedir. Vücut kitle indeksi bakımından ise bir farklılık belirlenmemiştir. Sistolik ve diyastolik kan basınçları da erkeklerde daha yüksek bulunmuştur.

**Tablo 4.2.** Katılımcıların genel fizyolojik özellikleri. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur.

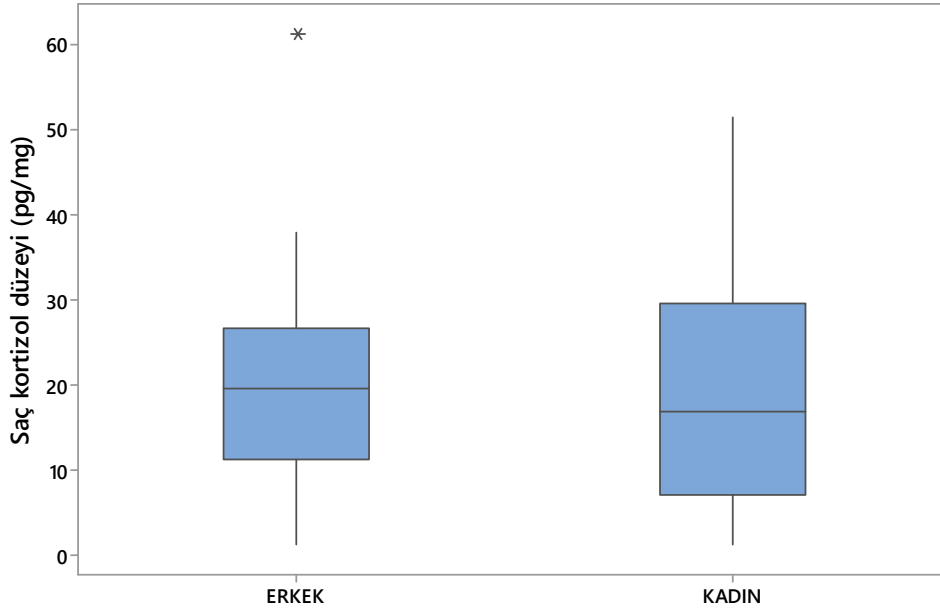
	<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>	<b>P</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	20 (18-32)	21 (18-24)	0.062
<b>Boy (m)</b>	175 (163-197)	160 (145-174)	<b>0.000</b>
<b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>	70 (49-107)	55 (35-87)	<b>0.000</b>
<b>Vücut Kitle İndeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22.0 (17.9-31.4)	21.3 (16.4-34.9)	0.155
<b>Kan Basıncı (mmHg)</b>			
<b>Sistolik</b>	120 (100-140)	110 (90-130)	<b>0.000</b>
<b>Diyastolik</b>	80 (60-90)	70 (50-90)	<b>0.038</b>

#### 4.2.2. Saç kortizol düzeyi

Saç kortizol düzeyleri ve ilişkili parametreler Tablo 4.3’de sunulmuştur. Bu deneme kapsamında her gruptan 53 (kadın) veya 54 (erkek) katılımcı 6.8 ila 80.0 mg saç örneği vermiş olup, medyan saç kortizol düzeyinin 1.3 ila 61.1 aralığında dinamik bir dağılım gösterdiği ve kadınlarla erkekler arasında saç kortizol düzeyi bakımından istatistiksel bir farklılık bulunmadığı belirlenmiştir (Şekil 4.2).

**Tablo 4.3.** Saç örneği veren erkek ve kadın katılımcıların sayıları, verdikleri saç örnek miktarı (mg) ve buna göre hesaplanmış saç kortizol düzeyleri (pg kortizol/mg saç). Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur.

	Erkek	Kadın	P
Saç veren kişi sayısı	54	53	
Kullanılan saç miktarı (mg)	50.0 (6.8-50.0)	40.5 (12.7-80.0)	0.780
Saç kortizol düzeyi (pg/mg)	19.7 (1.3-61.1)	16.9 (1.3-51.5)	0.404



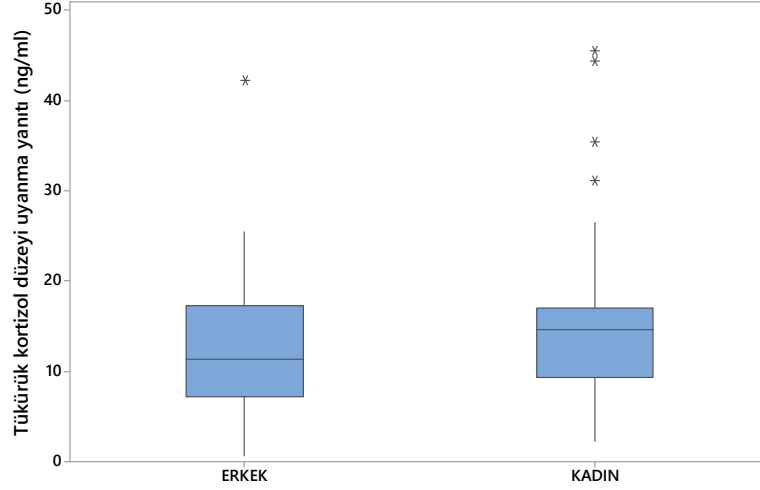
**Şekil 4.2.** Kadın ve erkek katılımcılarda, saç kortizol düzeyinin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p=0.404).

### 4.2.3. Tükürük kortizol düzeyi

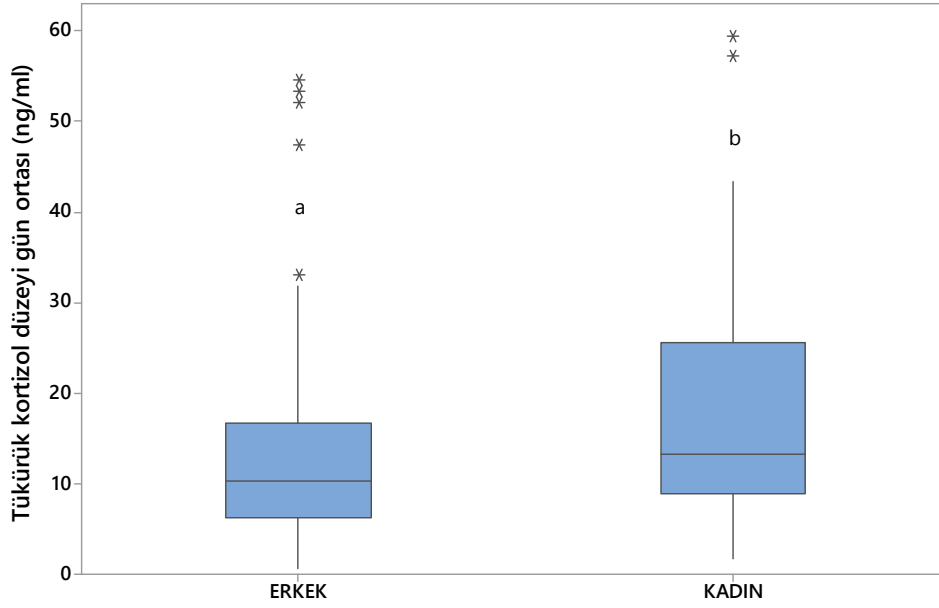
Sabah uyandıktan sonra 30. Dakikadaki alınan tükürük örneğinde (kortizol uyanma yanıtı) ile gün ortasında ve gece uyumadan hemen önce alınan tükürük örneklerindeki kortizol düzeyleri ve ortalama kortizol Tablo 4.4’de sunulmuştur. Medyan kortizol sabah uyanma yanıtının istatistiksel olarak kadınlar ve erkekler arasında farklılık göstermediği ( $P>0.05$ ; Şekil 4.3) fakat gün ortası ve gece uyumadan önceki medyan kortizol düzeylerinin kadınlarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir (sırasıyla  $P=0.016$  ve  $P=0.042$ ; Şekil 4.4 ve Şekil 4.5). Ortalama kortizol düzeyinin de erkek ve kadınlar arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlenmiştir ( $P>0.05$ ; Şekil 4.6).

**Tablo 4.4.** Erkek ve kadın katılımcıların tükürük kortizol düzeyleri. Sabah uyanma yanıtı erkek ve kadınlar arasında istatistiksel olarak farklı değilken, gün ortası kortizol düzeyleri ile uyumadan hemen önceki kortizol düzeyleri kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Ortalama kortizol düzeyleri ise istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur.

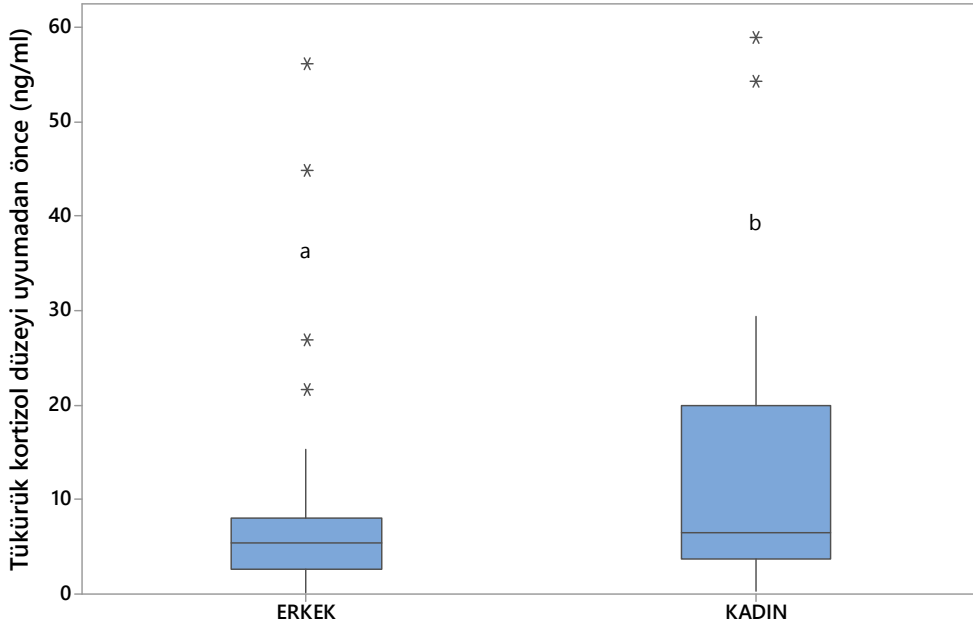
Tükürük kortizol düzeyi (ng/ml)	Erkek	Kadın	<i>P</i>
Sabah uyanma yanıtı	11.4 (0.7-42.2)	14.7 (2.3-45.4)	0.499
Gün ortası	10.3 (0.8-54.5)	13.3 (1.7-59.4)	<b>0.016</b>
Uyumadan önce	5.5 (0.2-56.1)	6.5 (0.5-58.9)	<b>0.042</b>
Ortalama	11.3 (2.9-35.3)	12.3 (4.0-41.3)	0.228



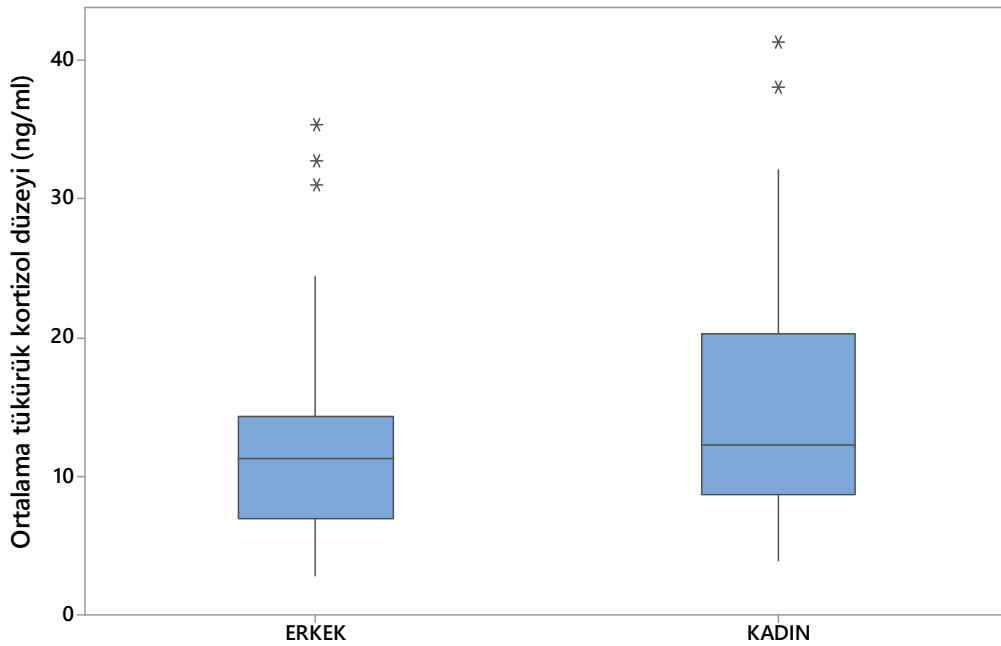
**Şekil 4.3.** Kadın ve erkek katılımcılarda, sabah uyanma yanıtı tükürük kortizol düzeyinin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p=0.499$ ).



**Şekil 4.4.** Kadın ve erkek katılımcılarda, gün ortası tükürük kortizol düzeyinin box-plot grafiksel sunumu. Kadın katılımcıların gün ortası tükürük kortizol düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış oluşturduğu tespit edilmiştir ( $p=0.016$ ).



**Şekil 4.5.** Kadın ve erkek katılımcılarda, uyumadan önce tükürük kortizol düzeyinin Box-plot grafiksel sunumu. Kadın katılımcılarda istatistiksel olarak uyumadan önceki tükürük kortizol düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir ( $p=0.042$ ).



**Şekil 4.6.** Kadın ve erkek katılımcılarda, ortalama tükürük kortizol düzeyinin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p=0.228$ ).

#### 4.2.4. Kalp hızı değişkenliği

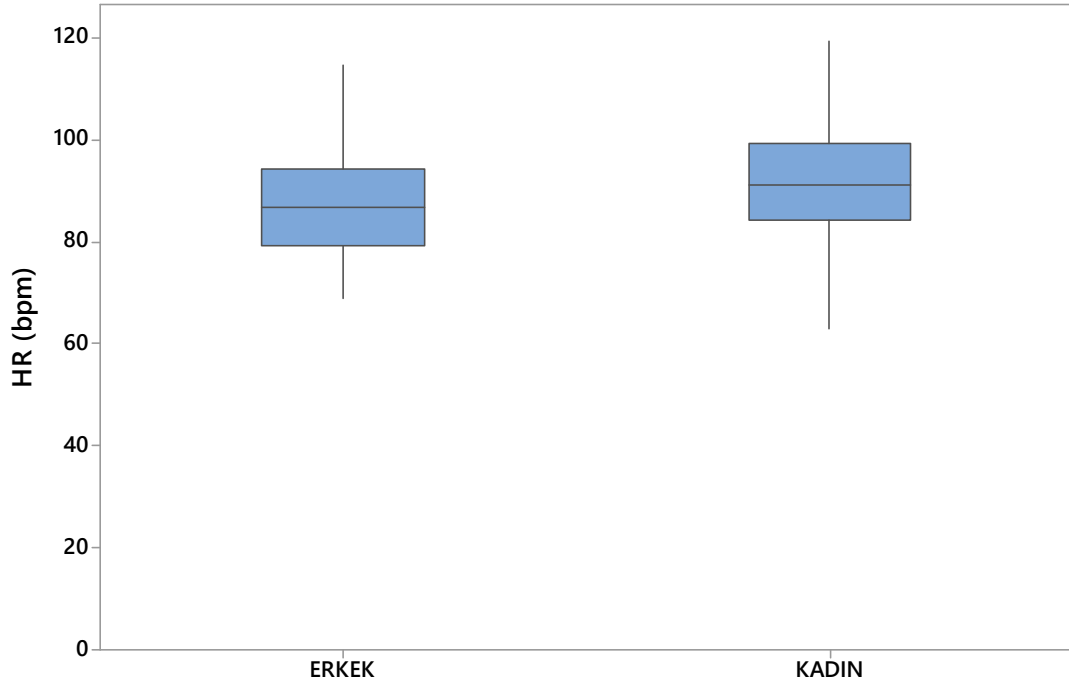
Kalp hızı değişkenliğinin zaman bağımlı parametreleri Tablo 4.5’de sunulmuştur. Tablo incelendiğinde, dakikadaki kalp atım sayısının (HR) kadınlarda biraz daha yüksek olmaya meyilli olduğu ( $P=0.075$ ; Şekil 4.7); RRNN, R-R avg min ve maks değerlerinin ise erkeklerde daha yüksek olmaya meyilli olduğu (sırasıyla  $P=0.073$ ,  $P=0.057$ ,  $P=0.056$ ) belirlenmiştir. R-R min erkeklerde daha yüksek iken ( $P=0.025$ ), pNN50 (Şekil 4.8), SDNN (Şekil 4.9), RMSSD (Şekil 4.10), %CV (Şekil 4.11) değerlerinin erkeklerle kadınlar arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı belirlenmiştir ( $P>0.05$ ).

**Tablo 4.5.** Erkek ve kadın katılımcılarda kalp hızı değişkenliğinin zaman bağımlı parametreleri. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur.

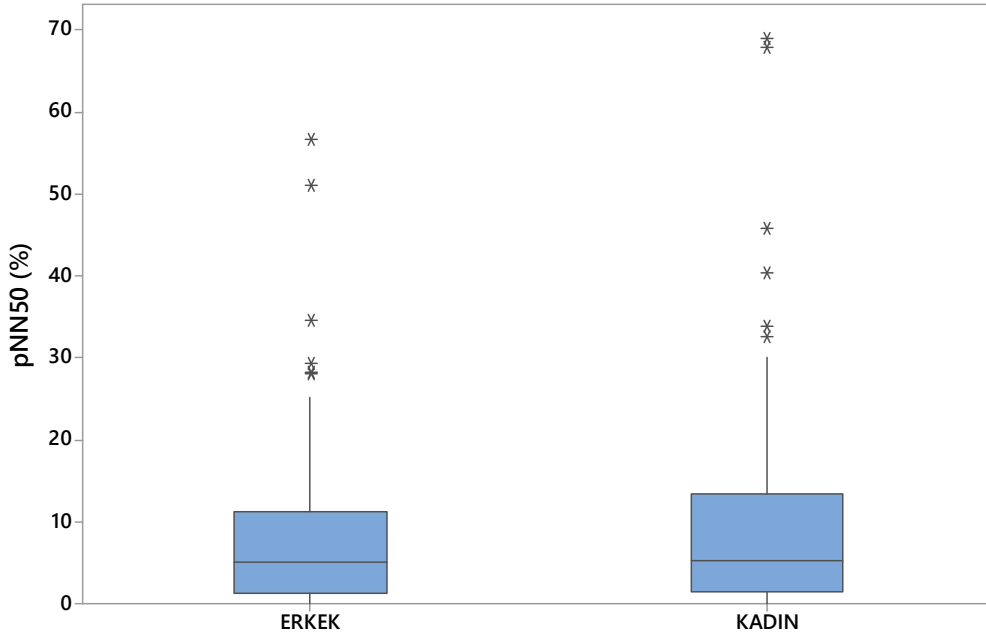
	Erkek	Kadın	P
HR (bpm)	86.90 (68.9-114.8)	91.1 (63- 119.3)	0.075
R-R min (ms)	588.5 (438-722)	554 (440-789)	<b>0.025</b>
R-R max (ms)	853.5 (590-1476)	815.5 (570-1930)	0.109
RRNN (ms)	690 (523-871)	659 (503-952)	<b>0.073</b>
pNN50 (%)	5.15 (0-56.7)	5.15 (0-69)	0.846
SDNN (ms)	44.5 (15-158)	42 (16-98)	0.349
RMSSD (ms)	27 (7-160)	26 (6-108)	0.897
RM min (ms)	-107.5 (-853-(-27))	-91 (-1267-(-24))	0.233
RM max (ms)	87.5 (24-789)	86 (25-1273)	0.893
R-R avg min (ms)	599 (454-766)	571 (452-842)	<b>0.057</b>
R-R avg max (ms)	806 (575-1234)	777 (554-1297)	<b>0.056</b>
CV %	6.5 (2.8-18.4)	6.3 (3.0-12.3)	0.566

Kısaltmalar için bkz Sayfa 16.

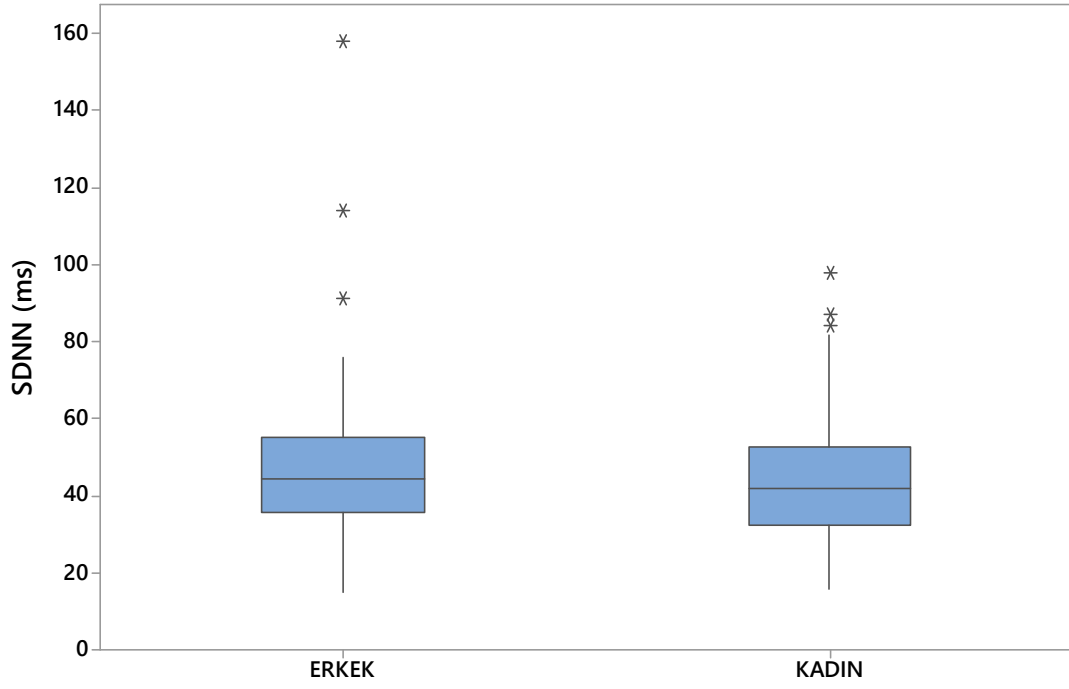




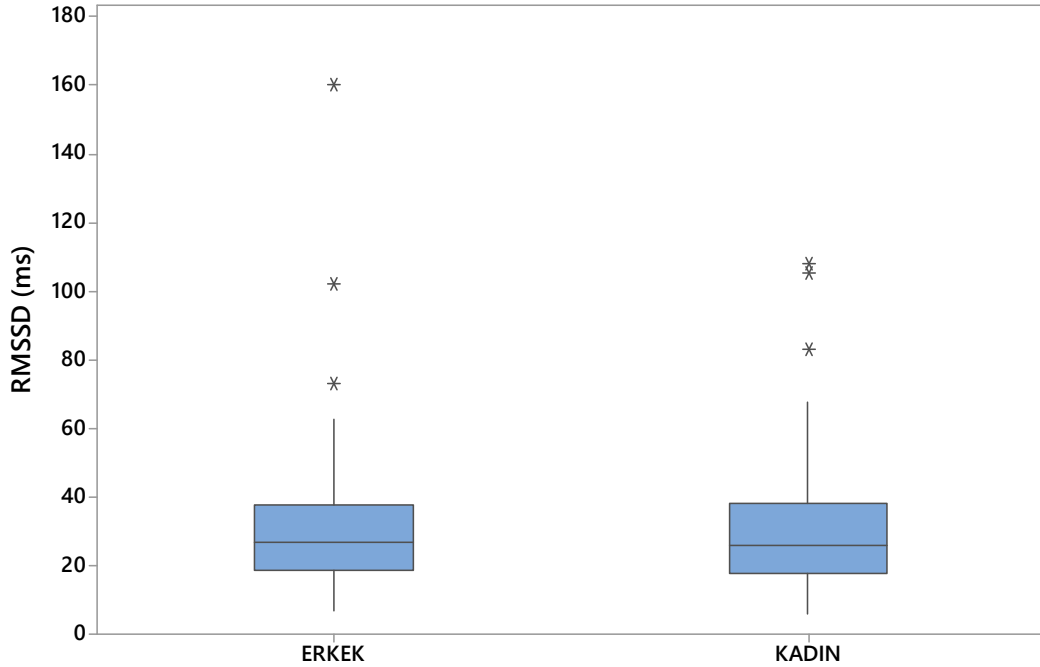
**Şekil 4.7.** Kadın ve erkek katılımcılarda, HR (bpm)'nin box-plot grafiksel sunumu. Kadın katılımcılarda HR (bpm)'nin istatistiksel olarak artmaya meyilli olduğu tespit edilmiştir. ( $p=0.075$ )



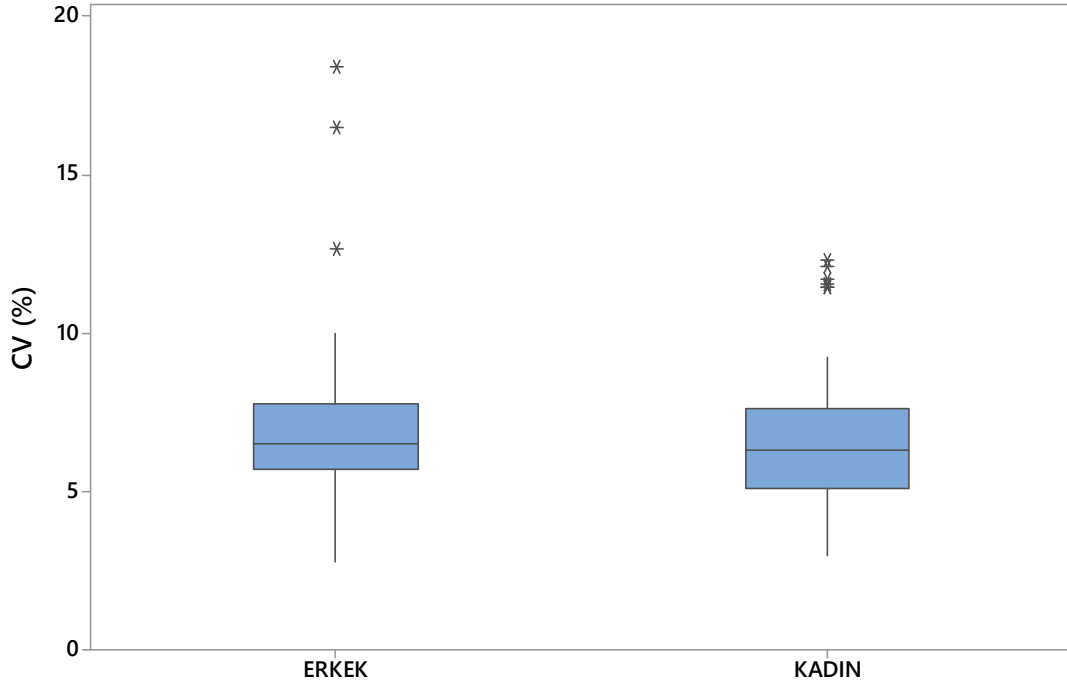
**Şekil 4.8.** Kadın ve erkek katılımcılarda, pNN 50 (%)'nin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. ( $p=0.846$ )



**Şekil 4.9.** Kadın ve erkek katılımcılarda, SDNN(ms)'nin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. ( $p=0.349$ )



**Şekil 4.10.** Kadın ve erkek katılımcılarda, RMSSD (ms)'nin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. ( $p=0.897$ )



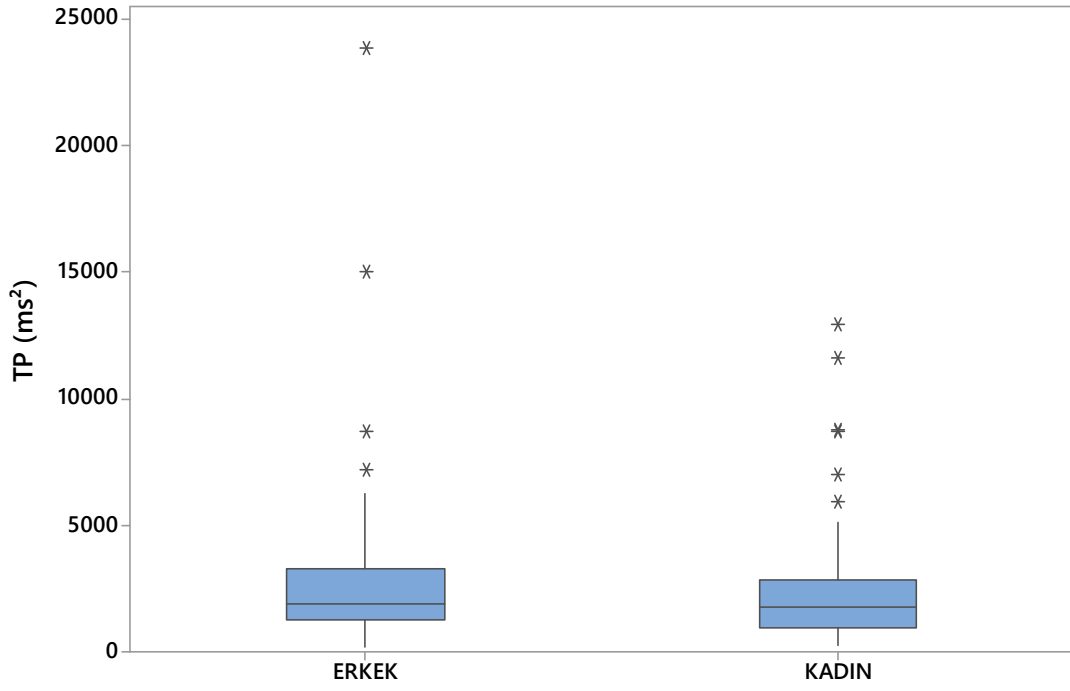
**Şekil 4.11.** Kadın ve erkek katılımcılarda, CV (%)’nin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. (p=0.566)

Frekans bağımlı kalp hızı değişkenliği verileri Tablo 4.6’da sunulmuştur. Toplam güç (TP; Şekil 4.12), VLF (Şekil 4.13), LF (Şekil 4.14) ve HF (Şekil 4.15) değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir ( $P>0.05$ ). Bununla beraber normalize edilmiş LF (norm) erkeklerde daha yüksek ( $P=0.019$ ) iken HF (norm) de kadınlarda daha yüksek bulunmuştur ( $P=0.019$ ). %VLF (Şekil 4.16), %LF (Şekil 4.17) ve %HF (Şekil 4.18) incelendiğinde, %HF’nin kadınlarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $P=0.023$ ; Şekil 4.18). LF/HF oranı (Şekil 4.19) da erkeklerde daha yüksek olarak belirlenmiştir ( $P=0.019$ ). HFmx ( $\text{ms}^2/\text{Hz} \cdot 1000$ ), HFav ( $\text{ms}^2/\text{Hz}$ ), LFMx (s), LFav ( $\text{ms}^2/\text{Hz}$ ), VLFmx ( $\text{ms}^2/\text{Hz} \cdot 1000$ ) ve VLFav ( $\text{ms}^2/\text{Hz}$ ) ise gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermedi ( $P>0.05$ ).

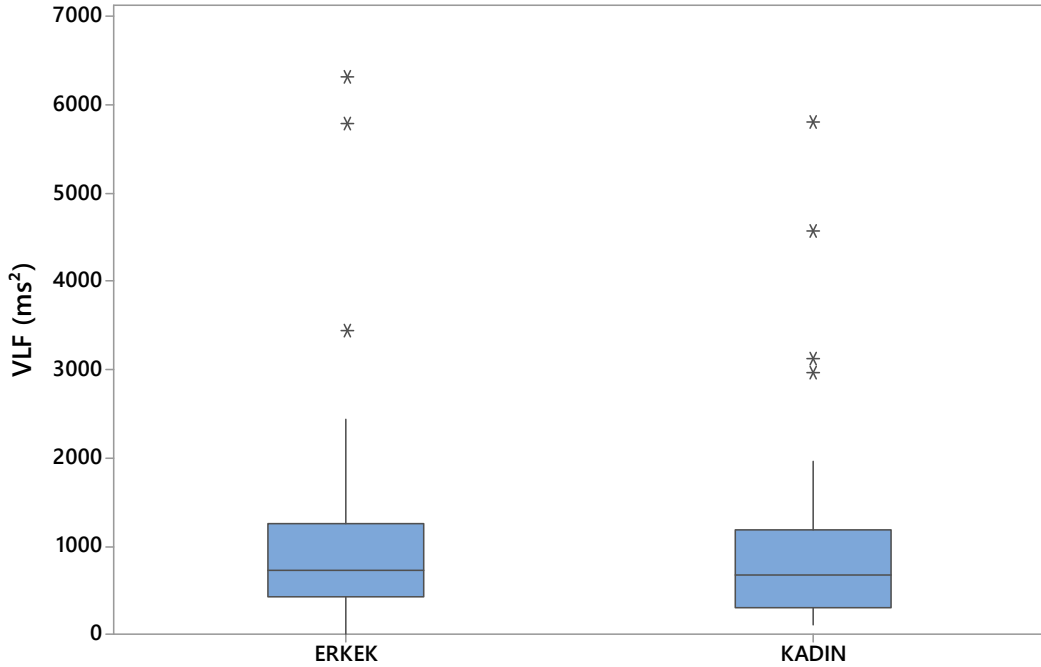
**Tablo 4.6.** Erkek ve kadın katılımcılarda kalp hızı değişkenliğinin frekans bağımlı parametreleri. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur.

	<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>	<b>P</b>
<b>TP (ms<sup>2</sup>)</b>	1935 (219-23866)	1785 (260-12947)	0.348
<b>VLF (ms<sup>2</sup>)</b>	724 (0-6307)	688 (111-5802)	0.454
<b>LF (ms<sup>2</sup>)</b>	854 (104-7126)	639 (107-6228)	0.102
<b>HF (ms<sup>2</sup>)</b>	264 (18-10957)	292 (21-4299)	0.469
<b>LF norm</b>	78.15 (39.40-93.50)	70.10 (20.2-90.2)	<b>0.019</b>
<b>HF norm</b>	21.85 (6.5-60.6)	29.9 (9.8-79.8)	<b>0.019</b>
<b>LF/HF</b>	3.580 (0.65-14.39)	2.35 (0.25-9.18)	<b>0.019</b>
<b>%VLF</b>	37.15 (0-84.3)	38.2 (15.6-68.3)	0.836
<b>%LF</b>	45.3 (13.7-81.9)	41.75 (15.2-70.6)	0.161
<b>%HF</b>	12. (2.1-45.9)	15.8 (4-64)	<b>0.023</b>
<b>HFmx (ms<sup>2</sup>/Hz*1000)</b>	7.3 (0.3-640.5)	7.55 (0.3-105.7)	0.832
<b>HFt (s)</b>	0.2 (0.2-0.4)	0.2 (0.2-0.4)	<b>0.014</b>
<b>HFav (ms<sup>2</sup>/Hz)</b>	1.05 (0.1-43.8)	1.15 (0.1-17.2)	0.534
<b>LFmx (s)</b>	37.8 (3.4-425.3)	30.85 (5.2-242.1)	0.237
<b>LFav (ms<sup>2</sup>/Hz)</b>	7.75 (0.9-64.8)	5.8 (1-56.6)	0.099
<b>VLFmx (ms<sup>2</sup>/Hz*1000)</b>	65.6 (0-458.9)	63.6 (7.4-327.1)	0.590
<b>VLFav (ms<sup>2</sup>/Hz)</b>	19.55 (0-170.5)	18.6 (3-156.8)	0.456

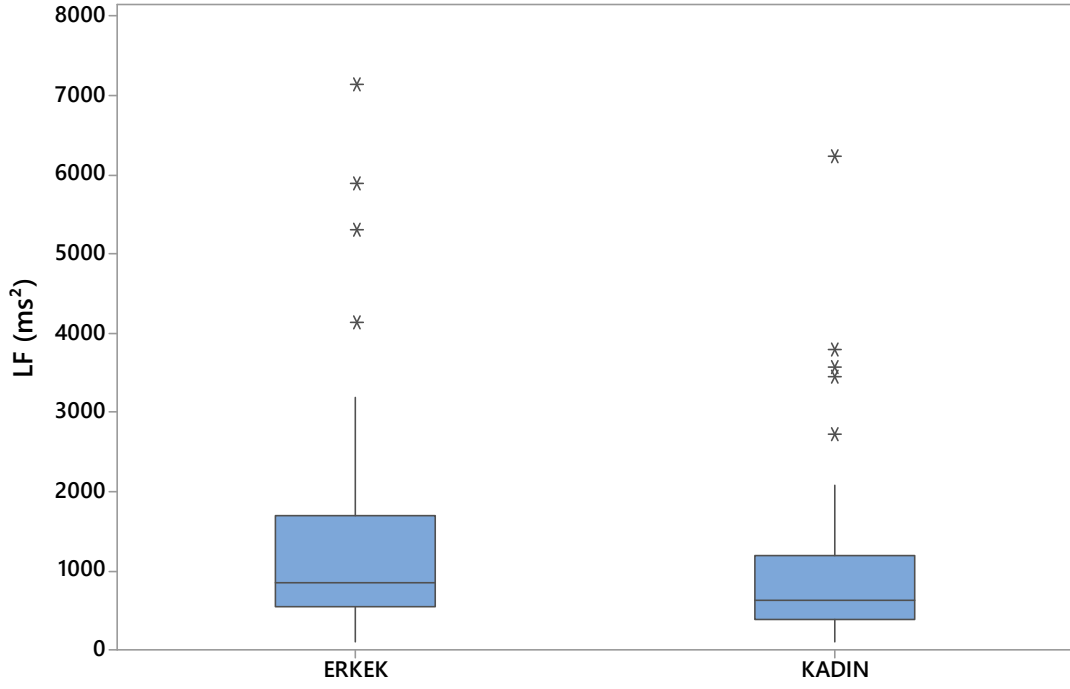
Kısaltmalar için bkz Sayfa 17.



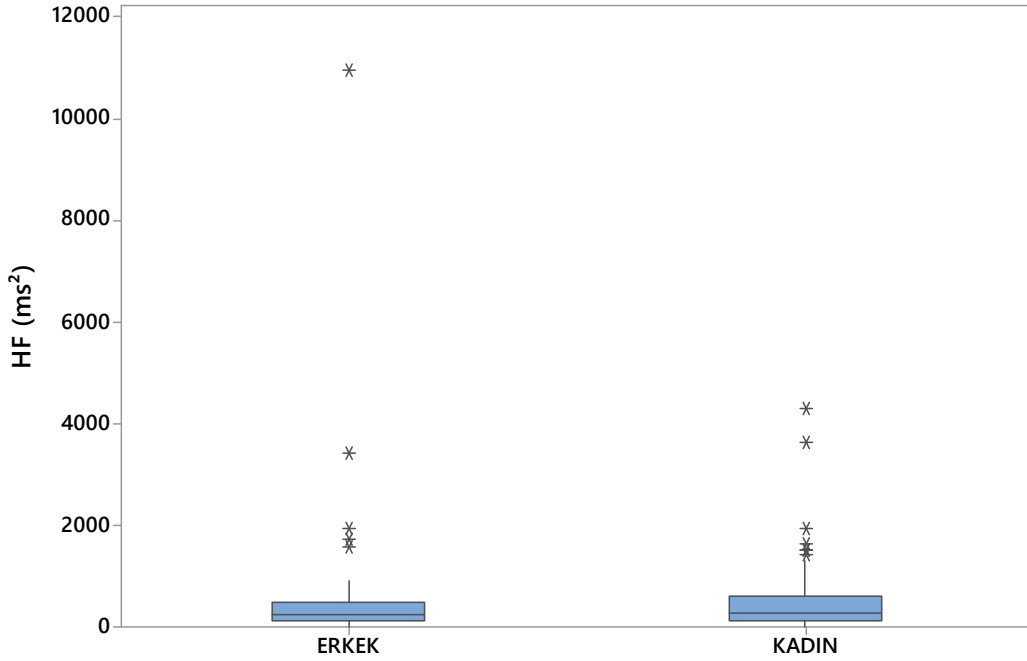
**Şekil 4.12.** Kadın ve erkek katılımcılarda, TP ( $ms^2$ )'nin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. ( $p=0.348$ ).



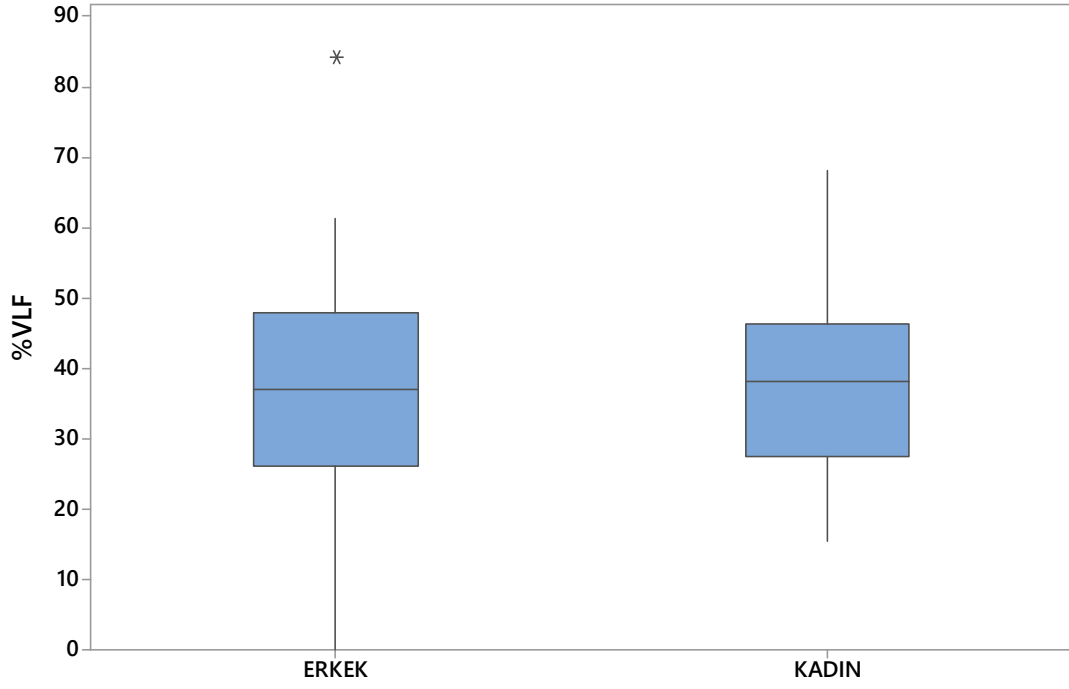
**Şekil 4.13.** Kadın ve erkek katılımcılarda, VLF ( $ms^2$ )'nin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. ( $p=0.454$ )



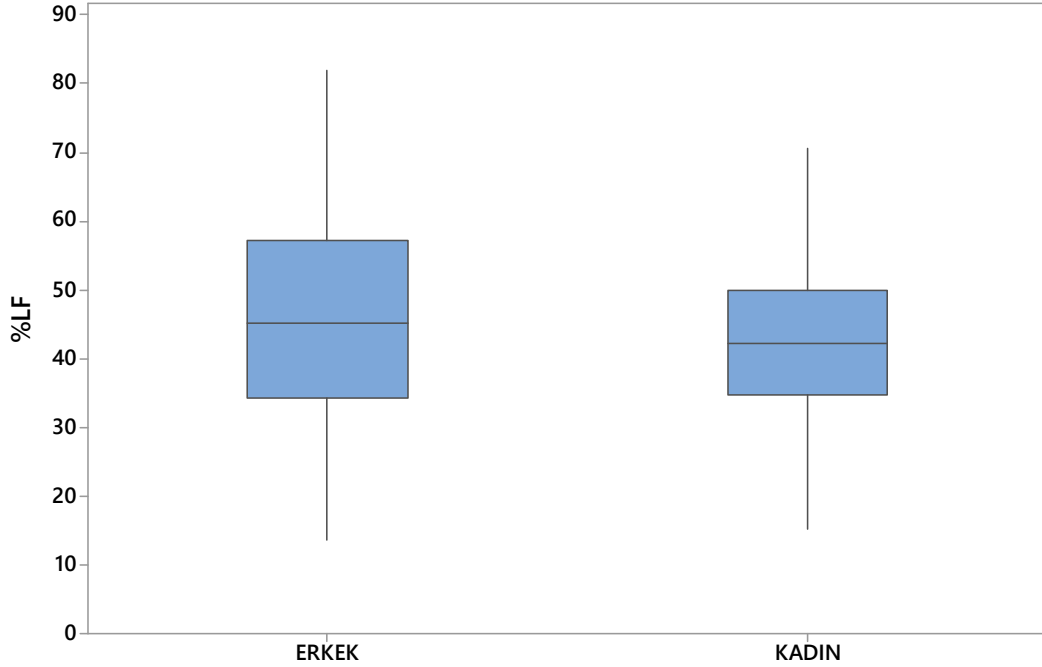
**Şekil 4.14.** Kadın ve erkek katılımcılarda, LF (ms<sup>2</sup>)'nin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. (p=0.102)



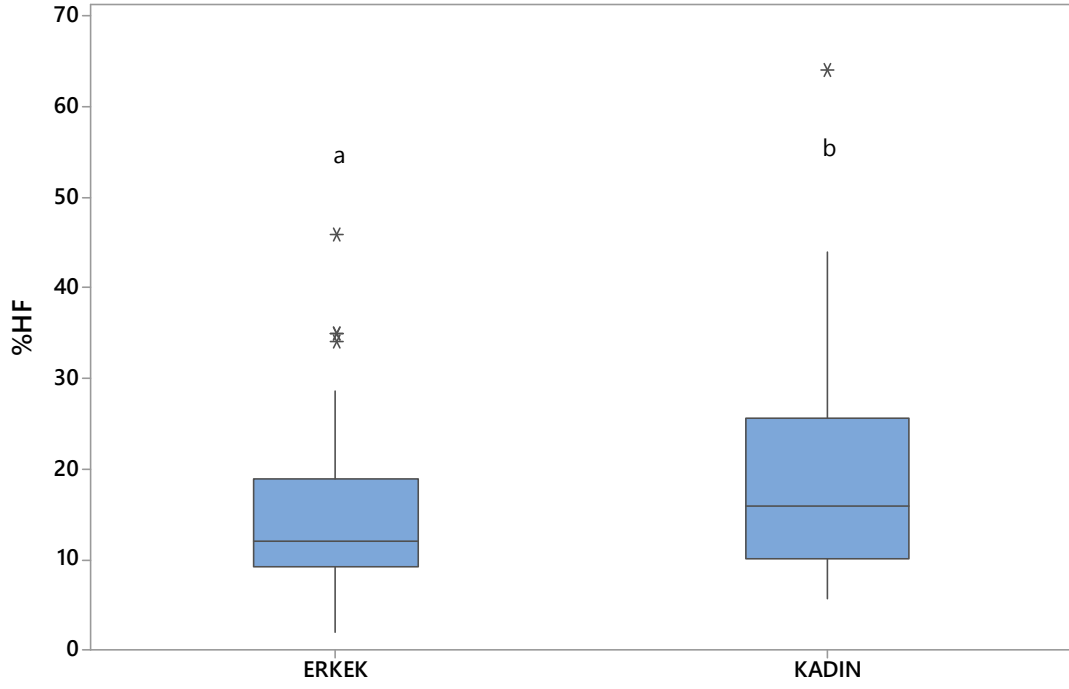
**Şekil 4.15.** Kadın ve erkek katılımcılarda, HF (ms<sup>2</sup>)'nin box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. (p=0.469)



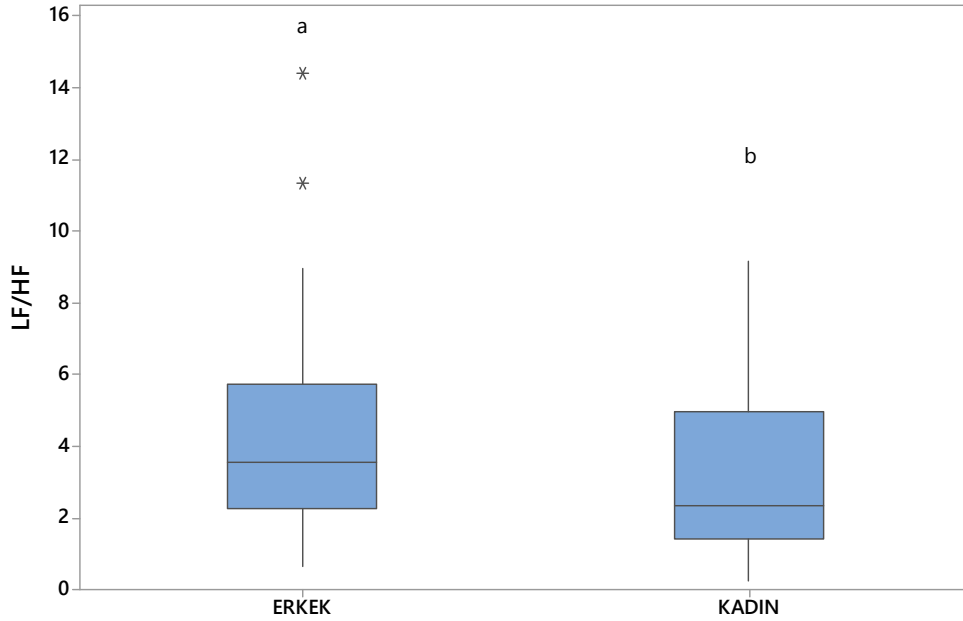
**Şekil 4.16.** Kadın ve erkek katılımcılarda, %VLF oranının box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. (p=0.836)



**Şekil 4.17.** Kadın ve erkek katılımcılarda, %LF oranının box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. (p=0.161)



**Şekil 4.18.** Kadın ve erkek katılımcılarda, %HF oranının box-plot grafiksel sunumu. Kadın katılımcılarda %HF oranının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı tespit edilmiştir ( $p=0.023$ ).



**Şekil 4.19.** Kadın ve erkek katılımcılarda, LF/HF oranının box-plot grafiksel sunumu. Erkek katılımcılarda LF/HF oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir ( $p=0.019$ ).



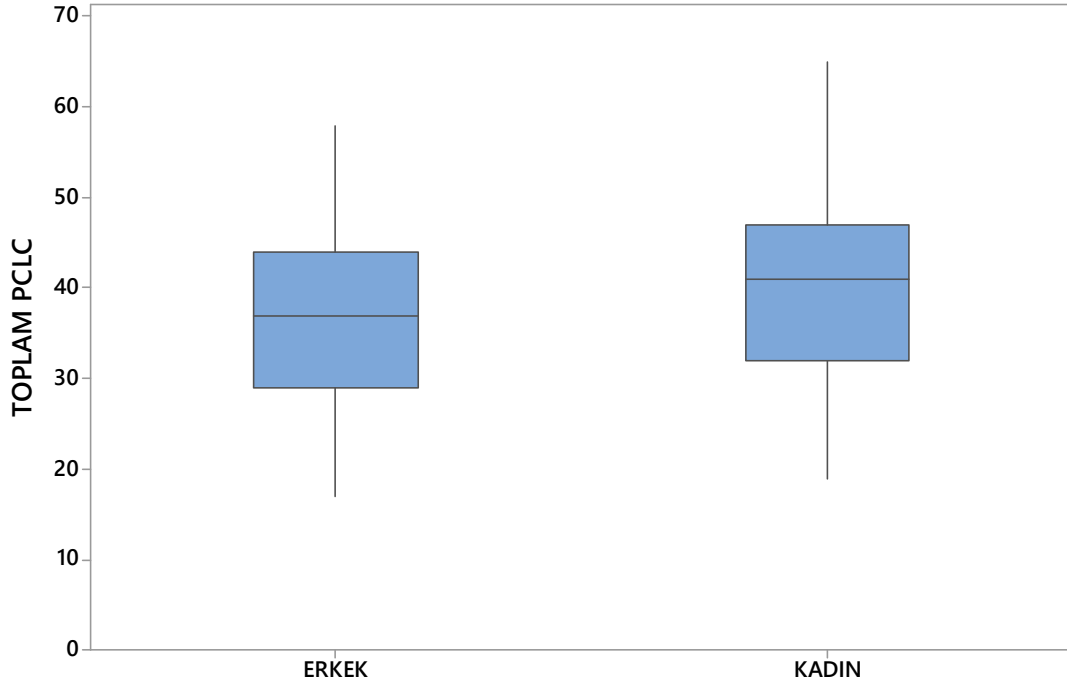
#### 4.2.5. Ölçekler

##### Post-travmatik stres ölçeği (PCL-C)

Kadın ve erkek katılımcıların post-travmatik stres ölçeğine verdikleri yanıtlar Tablo 4.7’de sunulmuştur. Kadınlarla erkeklerin 3, 6, 7 ve 11. Sorular bakımından birbirlerinden farklı oldukları belirlenmiştir. Buna göre, “3. Aniden geçmişte yaşadığınız olumsuz ve zorlayıcı olayı (depresi) hatırlayarak sanki yeniden yaşıyorsunuz hissine kapıldığınız ve davrandığınız oluyor mu?” sorusuna kadınlarla erkeklerin farklı yanıtlar verdiği; “6. Geçmişte yaşamış olduğunuz olumsuz ve zorlayıcı olayı (depresi) hakkında konuşmaktan, düşünmekten kaçınır, olayı hatırlatan duygulardan uzak durur musunuz?” sorusunda kadınların (3 puan, orta düzey) erkeklerden (2 puan, biraz) daha yüksek düzeyde puan verdikleri görülmüştür (P=0.056) “7. Size geçmişte yaşamış olduğunuz olumsuz ve zorlayıcı olayı (depresi) hatırlattığı için bazı kişilerden, ortamlardan ve eylemlerden kaçınır ve uzak durur musunuz?” sorusuna da kadınların (3 puan, orta düzey) erkeklerden (2 puan, biraz) daha yüksek düzeyde puan verdikleri görülmüştür (P=0.010). “11. Kendinizi duygusal açıdan donuklaşmış, yakınlarına ve olaylara karşı sevinme, üzülme ve ağlama duygularınız uyumuş gibi hissettiğiniz oluyor mu?” sorusuna verilen cevap bakımından da erkekler ve kadınlar arasında farklılık gözlenmiştir (P=0.003). Toplam PCLC skoru bakımından da gruplar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (Şekil 4.20).

**Tablo 4.7.** Kadın ve erkeklerin post-travmatik stres ölçeğine verdikleri yanıtlar bakımından karşılaştırılması. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur.

<b>Post-travmatik stres ölçeği</b>	<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>	<b>P</b>
1. Geçmişte yaşamış olduğunuz olumsuz ve zorlayıcı olayla (depremlerle) ilişkili, rahatsız verecek şekilde tekrarlayarak zihninizde canlanan anılar, düşünceler ya da görüntüler oldu mu?	2 (1-5)	3 (1-5)	0.345
2. Geçmişte yaşamış olduğunuz olumsuz ve zorlayıcı olayla (depremlerle) ilişkili, rahatsız verecek şekilde tekrarlayan rüyalarınız var mı?	1 (1-5)	2 (1-5)	0.399
3. Aniden geçmişte yaşadığınız olumsuz ve zorlayıcı olayı (depremi) hatırlayarak sanki yeniden yaşıyorsunuz hissine kapıldığınız ve davrandığınız oluyor mu?	2 (1-5)	2 (1-5)	<b>0.045</b>
4. Geçmişte yaşamış olduğunuz olumsuz ve zorlayıcı olayı (depremi) hatırlatan konuşma, ortam ve kişiler ve de duygular sizde mutsuzluk, üzüntü ve alt üst olma duygusu yaşıyor mu?	2 (1-5)	2 (1-5)	0.294
5. Geçmişte yaşamış olduğunuz olumsuz ve zorlayıcı olayı (depremi) hatırlatan konuşma, ortam ve kişiler vb. benzeyen uyarılarla karşılaştığınızda kalp çarpıntısı. Terleme, nefes darlığı, titreme, uyuşma, ağrı vb. bedensel tepkileriniz ortaya çıkar mı?	2 (1-5)	2 (1-5)	0.828
6. Geçmişte yaşamış olduğunuz olumsuz ve zorlayıcı olayı (deprem) hakkında konuşmaktan, düşünmekten kaçınır, olayı hatırlatan duygulardan uzak durur musunuz?	2 (1-5)	3 (1-5)	<b>0.056</b>
7. Size geçmişte yaşamış olduğunuz olumsuz ve zorlayıcı olayı (depremi) hatırlattığı için bazı kişilerden, ortamlardan ve eylemlerden kaçınır ve uzak durur musunuz?	2 (1-5)	3 (1-5)	<b>0.010</b>
8. Geçmişte yaşamış olduğunuz olumsuz ve zorlayıcı olayı (depreminin) bazı bölümlerini hatırlamakta zorlanır mısınız? Olaylar arasında bağlantıları kurmada zorlandığınız boşluklar var mı?	2 (1-5)	2 (1-4)	0.900
9. Eskiden hoşlanarak yapmakta olduğunuz etkinliklere olan ilginizi kaybettiniz mi?	2 (1-5)	2 (1-4)	0.644
10. Kendinizi diğer insanlardan uzak ve ayrı hissediyor musunuz?	2 (1-5)	2 (1-5)	0.727
11. Kendinizi duygusal açıdan donuklaşmış, yakınlarına ve olaylara karşı sevinme, üzülmeye ve ağlama duygularınız uyuşmuş gibi hissettiğiniz oluyor mu?	2 (1-5)	2 (1-5)	<b>0.003</b>
12. Geleceği planlamanın anlamsız ve boş olduğunu hissediyor musunuz?	2 (1-5)	2 (1-5)	0.511
13. Uykuya dalma ve sürdürme güçlüğüünüz var mı?	2 (1-5)	2 (1-5)	0.863
14. Kendinizin gergin, tahammülsüz, sinirli ve çabuk öfkelenen biri olduğunu hissediyor musunuz?	2 (1-5)	2 (1-6)	0.881
15. Dikkatinizi toparlamada ve sürdürmede bir güçlüğüünüz oldu mu?	3 (1-5)	3 (1-6)	0.234
16. Kendinizi aşırı derecede gergin, her an olumsuz bir şey olacağı hissi ile tetikte ve diken üstünde hissediyor musunuz?	2 (1-5)	2 (1-5)	0.133
17. Çevreden gelen uyarılara abartılı tepkiler gösterdiğiniz, kolaylıkla irkildiğiniz ve sıçradığınız oluyor mu?	2 (0-5)	2 (1-5)	0.103



**Şekil 4.20.** Kadın ve erkek katılımcılarda, toplam PCLC skorunun box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. ( $p=0.097$ )

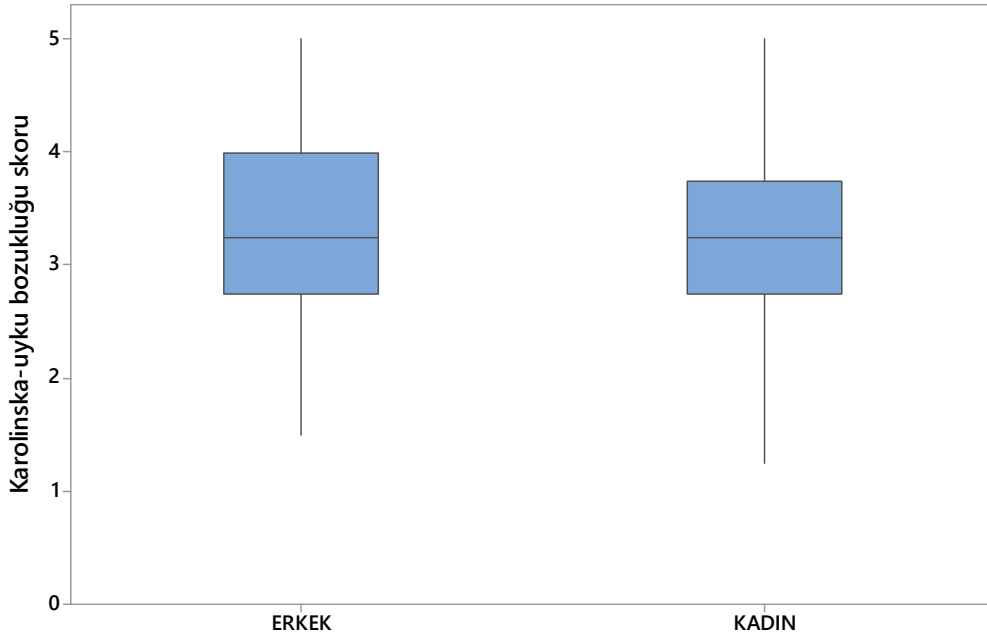
#### **Uyku ölçekleri (Karolinska ve Pittsburg)**

Erkek ve kadın katılımcıların Karolinska uyku ölçeğine verdikleri yanıtlar aşağıda Tablo 4.8 ve Tablo 4.9’da sunulmuştur. Tablo 4.8’de son 4 haftalık uyku düzeni ile ilgili bildirimler sunulmuşken, Tablo 4.9’da dün geceki uyku düzeni ile ilgili bildirimler sunulmuştur. Katılımcıların son 4 haftalık uyku düzenleri incelendiğinde, gerek her soruya verilen yanıtlar gerekse uyku bozukluğu (Şekil 4.21) ve uyanma sorunu skorları (Şekil 4.22) bakımından erkek ve kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şekil 4.23). Kadın ve erkek katılımcılarda, Karolinska uyku kalitesi hesaplanmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. ( $p=0.435$ )

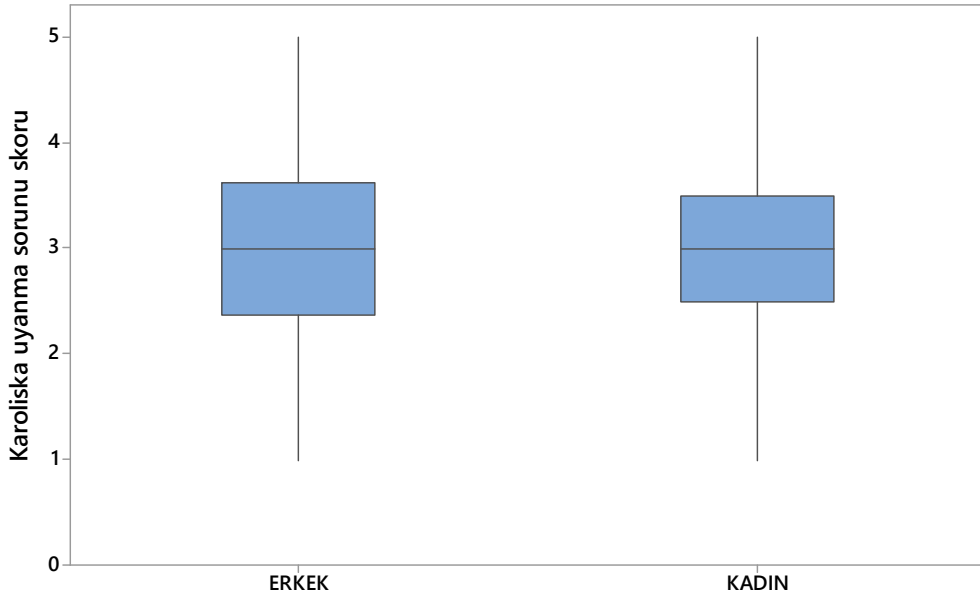
“ Genel uyku kalitenizi nasıl skorlarsınız?” sorusuna 1-5 arasında puan skalası uygulanmıştır. Düşük skor uyku kalitesinin yüksek olduğunu ifade etmektedir.

**Tablo 4.8.** Erkek ve kadın katılımcılara uygulanan ve son 4 haftalık uyku düzenini ortaya koyan Karolinska uyku ölçeği'ne verilen yanıtlar. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur.

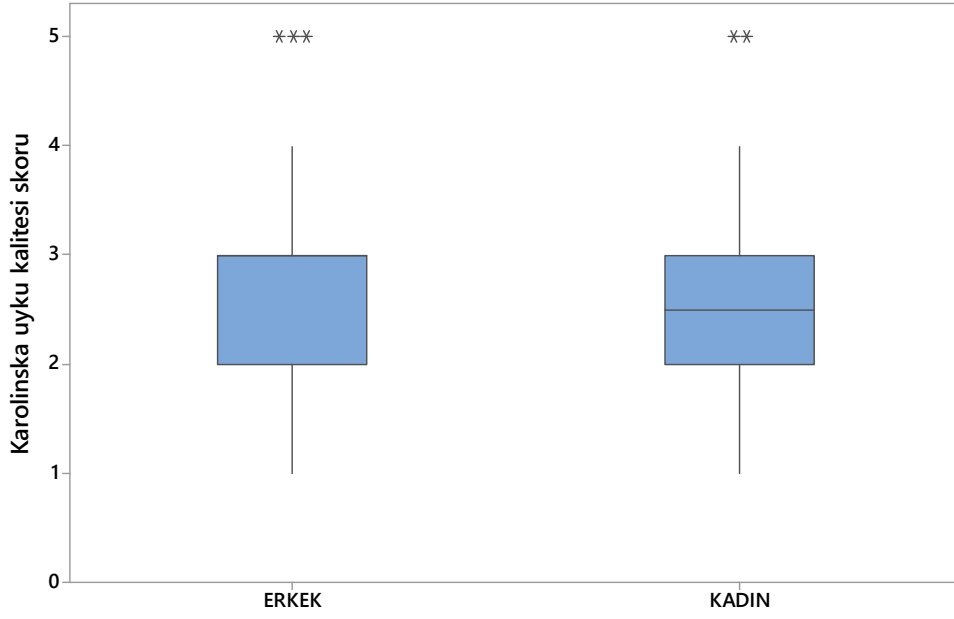
	<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>	<b>P</b>
1-Hangi sıklıkla uykunuz yetersiz oldu ve uyku bozukluğu yaşadınız?	3.0 (1.0-5.0)	3.0 (1.0-5.0)	0.584
2-Hangi sıklıkla uykuya dalmakta sorunlarınız oldu?	3.0 (1.0-5.0)	3.0 (1.0-5.0)	0.502
3-Hangi sıklıkla çok erken uyandınız ve tekrar uykuya dalamadınız?	4.0 (1.0-5.0)	3.0 (1.0-5.0)	0.318
4-Hangi sıklıkla defalarca uyandınız ve tekrar uykuya dalamadınız?	4.0 (1.0-5.0)	4.0 (1.0-5.0)	0.610
<b>Uyku bozukluğu skoru</b>	3.3 (1.5-5.0)	3.3 (1.3-5.0)	0.746
5-Hangi sıklıkla uyanmakta zorlandınız?	3.0 (1.0-5.0)	3.0 (1.0-5.0)	0.204
6-Hangi uyandığınızda kendinizi tükenmiş hissettiniz?	3.0 (1.0-5.0)	3.0 (1.0-5.0)	0.968
<b>Uyanma sorunu skoru</b>	3.0 (1.0-5.0)	3.0 (1.0-5.0)	0.265
7-Genel uyku kalitenizi nasıl skorlarsınız?	3.0 (1.0-5.0)	3.0 (1.0-5.0)	0.435



**Şekil 4.21.** Kadın ve erkek katılımcılarda, Karolinska uyku bozukluğu skorunun box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ( $p=0.746$ ).



**Şekil 4.22.** Kadın ve erkek katılımcılarda, Karolinska uyanma sorunu skorunun box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. ( $p=0.265$ )

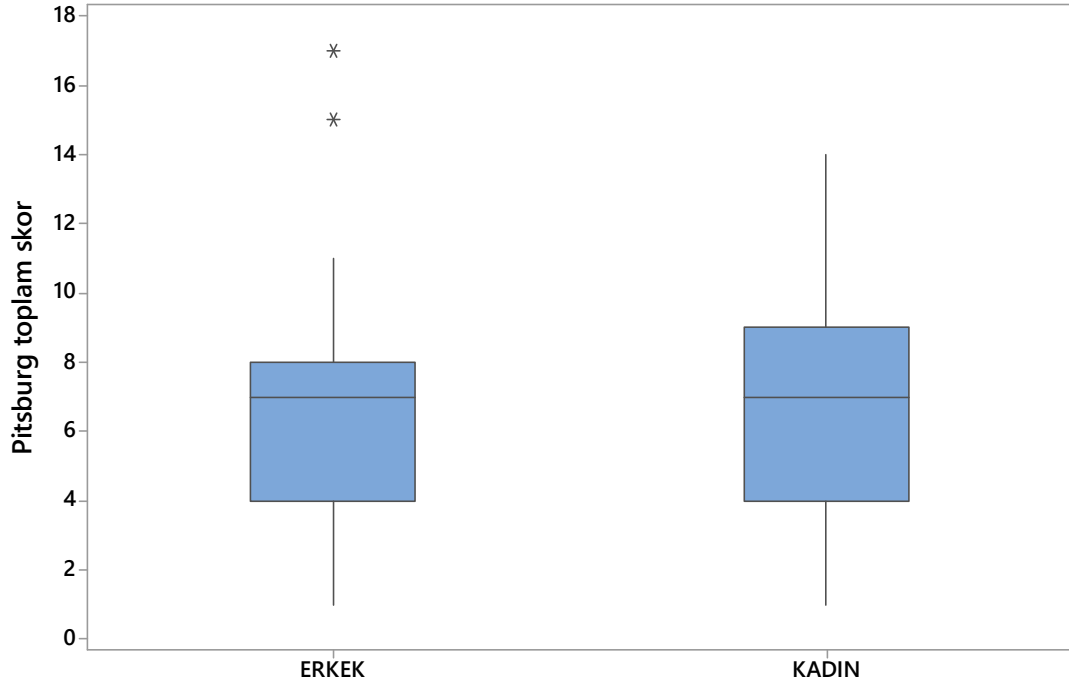


**Şekil 4.23.** Kadın ve erkek katılımcılarda, Karolinska uyku kalitesi skorunun box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. ( $p=0.435$ ) “ Genel uyku kalitenizi nasıl skorlarsınız?” sorusuna 1-5 arasında puan skalası uygulanmıştır. Düşük skor uyku kalitesinin yüksek olduğunu ifade etmektedir.

Dün geceki uyku düzeni hakkında sorular içeren Tablo 4.9'da genel olarak erkekler ve kadınlar arasında bir farklılık gözlenmemiş olup, yalnızca uyanma zamanı kadınlarda daha geç olmuştur.

**Tablo 4.9.** Erkek ve kadın katılımcılara uygulanan ve dün geceki uyku düzenini ortaya koyan Karolinska uyku ölçeği'ne verilen yanıtlar. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur.

	<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>	<b>P</b>
1-Uykuya dalmanız zor muydu?	2.0 (1.0-5.0)	2.0 (1.0-5.0)	0.866
2-Uykunuzda huzursuz muydunuz? (Dönüp durdunuz mu?)	2.0 (1.0-5.0)	2.0 (1.0-5.0)	0.422
3-Çok erken uyanıp tekrar uykuya dalamadınız mı?	2.0 (1.0-5.0)	2.0 (1.0-5.0)	0.956
4-Gece kaç defa uyandınız?	1.0 (0.0-5.0)	2.0 (0.0-7.0)	0.190
5-Uykunuz nasıldı?	2.0 (1.0-5.0)	2.0 (1.0-5.0)	0.935
6-Kendinizi ne kadar dinlenmiş hissediyorsunuz?	3.0 (1.0-5.0)	3.0 (1.0-5.0)	0.801
7-Uyanmanız kolay oldu mu?	3.0 (1.0-5.0)	3.0 (1.0-5.0)	0.299
8-Saat kaçta yatağa girdiniz?			0.436
9-Saat kaçta uyandınız?			<b>0.046</b>



**Şekil 4.24.** Kadın ve erkek katılımcılarda, toplam Pittsburg skorunun box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. (p=0.550)

Pittsburgh uyku kalite indeksi ile ilgili bilgiler Tablo 4.10'da sunulmuştur. Tablo 4.10 incelendiğinde, geçen ayki genel uyku kalitenizi nasıl skorlarsınız sorusu dışında erkek ve kadınlar arasında istatistiksel bir farklılığın bulunmadığı belirlenmiştir. Pittsburgh toplam skoru gruplar arasında farklılık göstermemiştir ( $P>0.05$ ; Şekil 4.24)



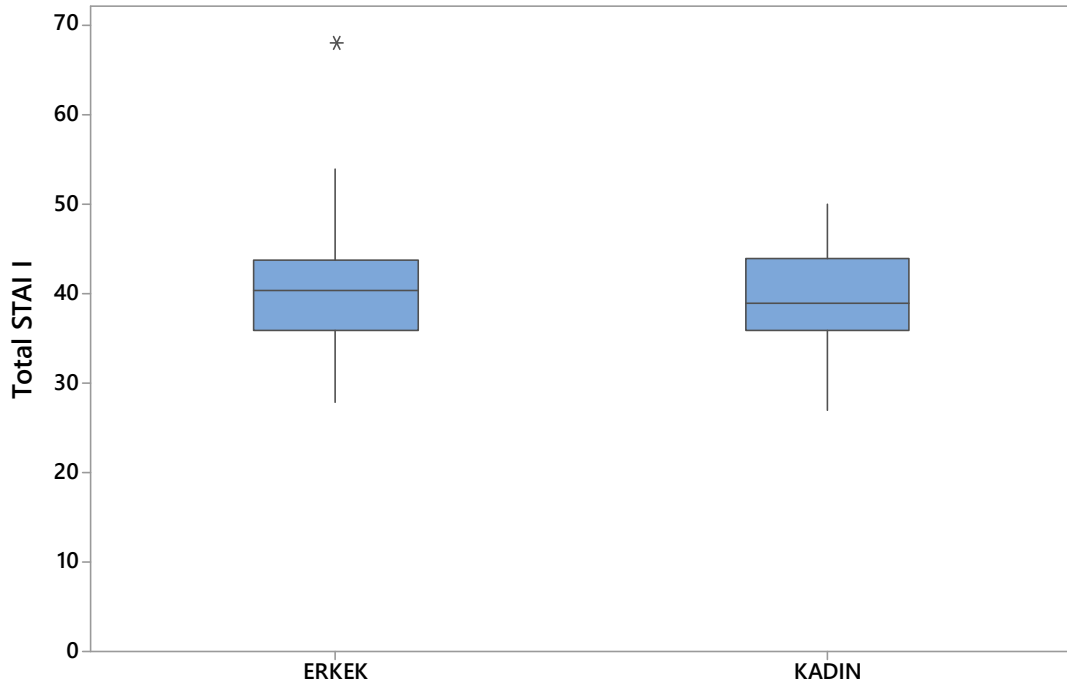
**Tablo 4.10.** Pittsburgh uyku kalitesi indeksine erkek ve kadınların verdikleri yanıtların karşılaştırılması. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur.

	<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>	<b>P</b>
1-Genellikle Kaçta yatağa girdiniz?	00:06 (0-0.98)	0.04 (0-0.989)	0.684
2-Her gece uykuya dalmanız ne kadar sürdü(dakika olarak)	20 (2-240)	20 (5-180)	0.434
3-Sabahları genellikle kaçta uyanırsınız?	0.33(0.19-0.625)	0.33 (0.18-7.0)	0.789
4-Geceleri esasen kaç saat uyursunuz?(Bu yatakta kalma sürenizden farklı olabilir)	7 (3.5-11.0)	7 (3.5-11)	0.127
5-Geçen ay boyunca hangi sıklıkla aşağıdaki uyku sorunlarını yaşadınız?			
A-30 dk içerisinde uykuya dalamadım	1 (0-3)	2 (0-3)	0.258
B-Gecenin ortasında veya sabah erken uyandım	1 (0-3)	1 (0-3)	0.708
C-Tuvaleti kullanmak için uyandım	0 (0-3)	1 (0-3)	0.144
D-Rahat nefes alamadım	0 (0-3)	0 (0-3)	0.607
E-Sesli bir şekilde horladım veya öksürdüm	0 (0-3)	0 (0-3)	0.108
F-Çok üşüdüğümü hissettim	1 (0-3)	1 (0-3)	0.146
G-Çok sıcakladığımı hissettim	1 (0-3)	1 (0-3)	0.202
H-Kötü rüyalar gördüm	1 (0-3)	1 (0-3)	0.562
İ-Ağrım oldu	0 (0-3)	0 (0-3)	0.452
6-Geçen ay boyunca uyumanıza yardımcı olması için hangi sıklıkla uyku ilacı kullandınız.(Reçeteli veya reçetesiz)	0 (0-1)	0 (0-3)	0.489
7-Geçen ay boyunca;araba kullanırken, yemek yerken ya da sosyal etkinlikte bulunurken ne sıklıkla uyanık kalma sorunu yaşadınız?	0 (0-3)	0 (0-3)	0.763
8-Geçen ay boyunca işlerinizi yapmak sizin için ne kadar sorun oldu?	1 (0-3)	1 (0-3)	0.387
9-Geçen ay için, genel uyku kalitenizi nasıl skorlarsınız?	1 (0-3)	1 (0-3)	<b>0.044</b>
Toplam skor	7 (1-17)	7 (1-14)	0.550

### Durumluluk ve süreklilik anksiyete ölçekleri (STAI-1 ve -2)

Durumluluk anksiyete ölçeği (STAI-1) süreklilik anksiyete ölçeğine (STAI-2) verilen yanıtlar ve elde edilen toplam skorlar Tablo 4.11 ile Tablo 4.12’de sunulmuştur. Tablo 4.11 incelendiğinde erkek ve kadın katılımcılar arasında “kendime güvenim var” sorusu dışında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın bulunmadığı görülmektedir. Total STAI-1 skoru da erkekler ve kadınlar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermedi ( $P=0.280$ ; Şekil 4.25).

Genel anksiyete durumu hakkında bilgi veren STAI-2 tablosu incelendiğinde ise, erkek ve kadınların birçok soru bakımından farklı oldukları görülmektedir. Sorular ve toplam skor incelendiğinde kadınların genele olarak daha anksiyetik oldukları görülmektedir (Şekil 4.26).



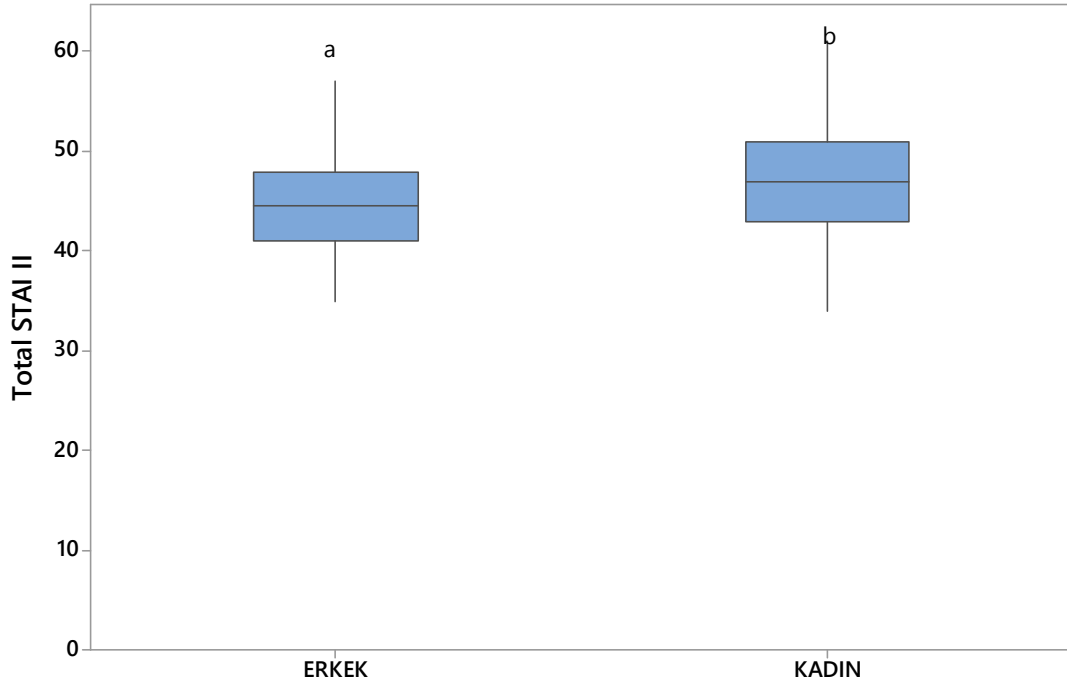
**Şekil 4.25.** Kadın ve erkek katılımcılarda, Total STAI I toplam skorunun box-plot grafiksel sunumu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. ( $p=0.280$ )

**Tablo 4.11.** Erkek ve kadın katılımcıların durumluluk kaygı ölçeğine (STAI-1) verdikleri yanıtların karşılaştırılması. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur.

	<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>	<b>P</b>
Şu anda sakinim	3 (2-4)	3 (1-4)	0.381
Kendimi emniyette hissediyorum	3 (1-4)	3 (1-4)	0.388
Su anda sınırlarım gergin	1 (1-4)	1 (1-4)	0.214
Pişmanlık duygusu içindeyim	1 (1-4)	1 (1-4)	0.980
Şu anda huzur içindeyim	2 (1-4)	2 (1-4)	0.407
Şu anda hiç keyfim yok	2 (1-4)	1 (1-4)	0.477
Başıma geleceklerden endişe ediyorum.	1 (1-4)	1.5 (1-4)	0.494
Kendimi dinlenmiş hissediyorum	2 (1-4)	2 (1-4)	0.068
Şu anda kaygılıyım	2 (1-4)	2 (1-4)	0.779
Kendimi rahat hissediyorum	2.5 (1-4)	2.5 (1-4)	0.866
Kendime güvenim var	3 (1-4)	3 (1-4)	<b>0.042</b>
Şu anda asabım bozuk	1 (1-4)	1 (1-4)	0.384
Çok sinirliyim	1 (1-3)	1 (1-4)	0.080
Sınırlarımın çok gergin olduğunu hissediyorum	1 (1-4)	1 (1-4)	0.901
Kendimi rahatlamış hissediyorum	2 (1-4)	2 (1-4)	0.777
Şu anda halimden memnunum	2 (1-4)	2 (1-4)	0.487
Şu anda endişeliyim	1 (1-3)	2 (1-3)	0.278
Heyecandan kendimi şaşkına dönmüş hissediyorum	1 (1-4)	1 (1-3)	0.853
Şu anda sevinçliyim	2 (1-4)	2 (1-4)	0.286
Şu anda keyfim yerinde	2 (1-4)	2 (1-4)	0.444
<b>Toplam skor</b>	<b>40.5 (28-68)</b>	<b>39 (27-50)</b>	<b>0.280</b>

**Tablo 4.12.** Erkek ve kadın katılımcıların süreklilik kaygı ölçeğine (STAI-2) verdikleri yanıtların karşılaştırılması. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur.

	<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>	<b>P</b>
Genellikle keyfim yerindedir	3 (2-4)	3 (2-4)	0.942
Genellikle çabuk yorulurum	2 (1-4)	2 (1-4)	0.411
Genellikle kolay ağlarım	1 (1-4)	2 (1-4)	<b>0.001</b>
Başkaları kadar mutlu olmak isterim	2 (1-4)	2 (1-4)	0.476
Çabuk karar veremediğim için fırsatları kaçıırım	2 (1-4)	2 (1-4)	0.256
Kendimi dinlenmiş hissediyorum	2 (1-4)	2 (1-4)	0.795
Genellikle sakin, kendine hâkim ve soğukkanlıyım	3 (1-4)	2 (1-4)	0.268
Güçlüklerin yenemeyeceğim kadar biriktiğini hissedirim	2 (1-4)	2 (1-4)	<b>0.029</b>
Önemsiz şeyler hakkında endişelenirim	2 (1-4)	2 (1-4)	<b>0.002</b>
Genellikle mutluyum	3 (1-4)	2.5 (1-4)	0.727
Her şeyi ciddiye alır ve endişelenirim	2 (1-4)	2 (1-4)	0.216
Genellikle kendime güvenim yoktur	1 (1-4)	2 (1-4)	<b>0.033</b>
Genellikle kendimi emniyette hissedirim	3 (1-4)	2 (1-4)	<b>0.036</b>
Sıkıntılı ve güç durumlarla karşılaşmaktan kaçınırım	2 (1-4)	2 (1-4)	0.944
Genellikle kendimi hüznü hissedirim	2 (1-4)	2 (1-4)	0.438
Genellikle hayatımdan memnunum	3 (1-4)	3 (1-4)	0.806
Olur olmaz düşünceler beni rahatsız eder	2 (1-4)	2 (1-4)	<b>0.052</b>
Hayal kırıklıklarımı öylesine ciddiye alırım ki hiç unutamam	2 (1-4)	2 (1-4)	0.130
Aklı başında ve kararlı bir insanım	3 (1-4)	3 (1-4)	<b>0.040</b>
Son zamanlarda kafama takılan konular beni tedirgin ediyor	2 (1-4)	2 (1-4)	0.108
<b>Toplam skor</b>	44.5 (35-57)	47.0 (34 61)	<b>0.021</b>



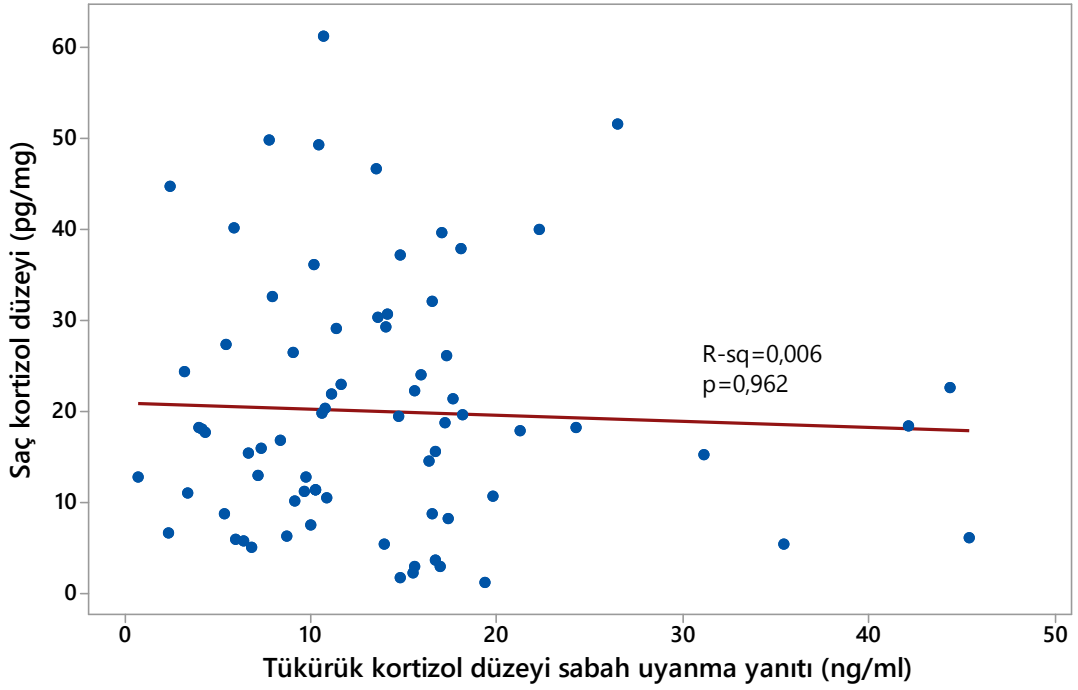
**Şekil 4.26.** Kadın ve erkek katılımcılarda, Total STAI II toplam skorunun box-plot grafiksel sunumu. Kadın katılımcılarda istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit edilmiştir. ( $p=0.021$ ).

#### 4.2.6. Korelasyonlar

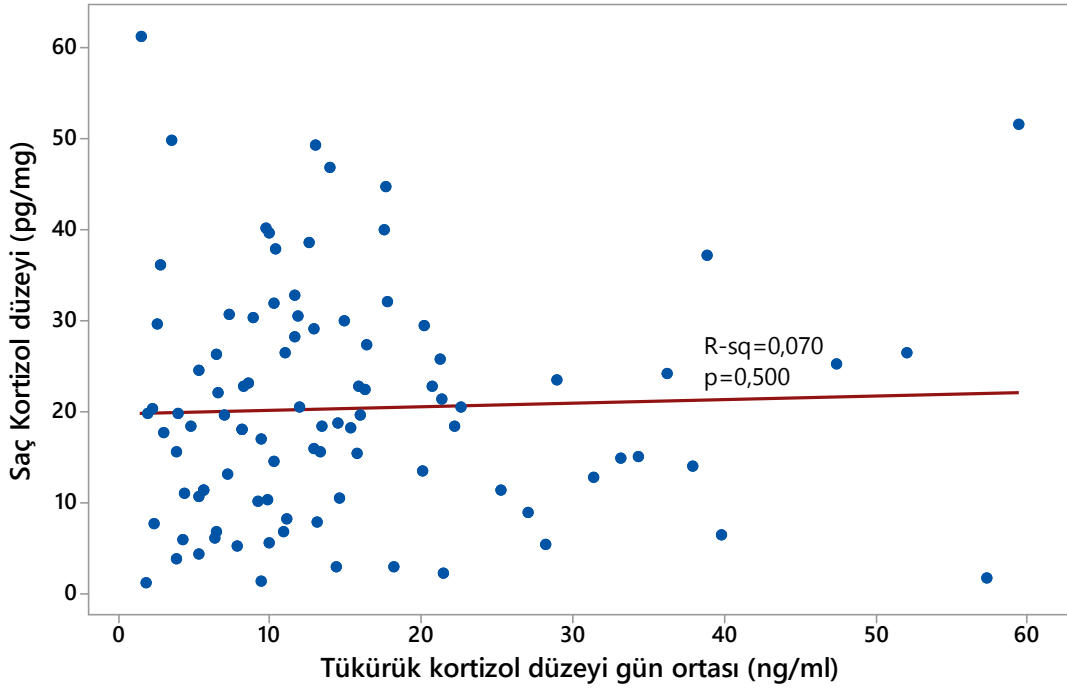
Saç kortizol düzeyi ile tükürük kortizol düzeyleri arasındaki ilişkiler Tablo 4.13’de sunulmuştur. Saç kortizolü tükürük kortizolü ile ilişkili olmayıp (Şekil 4.27, Şekil 4.28, Şekil 4.29, Şekil 4.30), genel olarak tükürük kortizol düzeyleri birbirleriyle pozitif ve anlamlı olarak ilişkiliydi (Şekil 4.31, Şekil 4.32, Şekil 4.33, Şekil 4.34, Şekil 4.35).

**Tablo 4.13.** Saç ve tükürük kortizol düzeyleri arasındaki korelasyonlar (Spearman rho; her sütunda ilk değer R<sup>2</sup>, ikinci değer ise P değeridir)

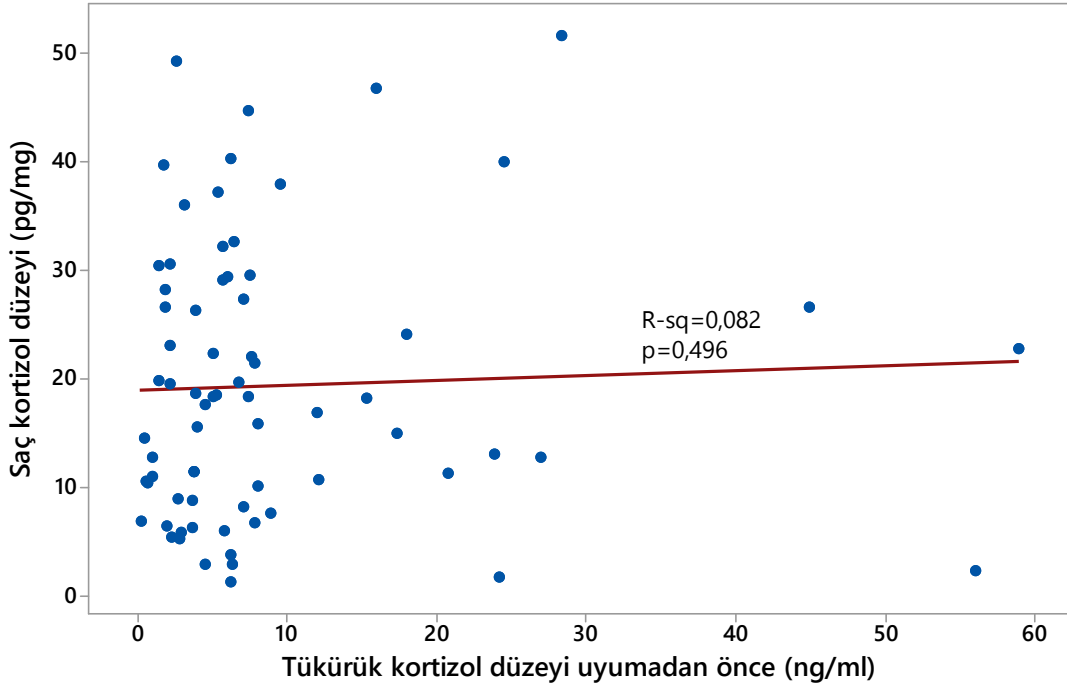
	Tükürük kortizol düzeyi			
	Saç kortizol düzeyi	Sabah uyanma yanıtı	Gün ortası	Gece uyumadan önce
Sabah uyanma yanıtı	0.006 0.962			
Gün ortası	0.070 0.500	<b>0.373</b> <b>0.000</b>		
Gece uyumadan önce	0.082 0.496	0.209 0.061	<b>0.357</b> <b>0.001</b>	
Ortalama kortizol	0.056 0.664	<b>0.616</b> <b>0.000</b>	<b>0.817</b> <b>0.000</b>	<b>0.627</b> <b>0.000</b>



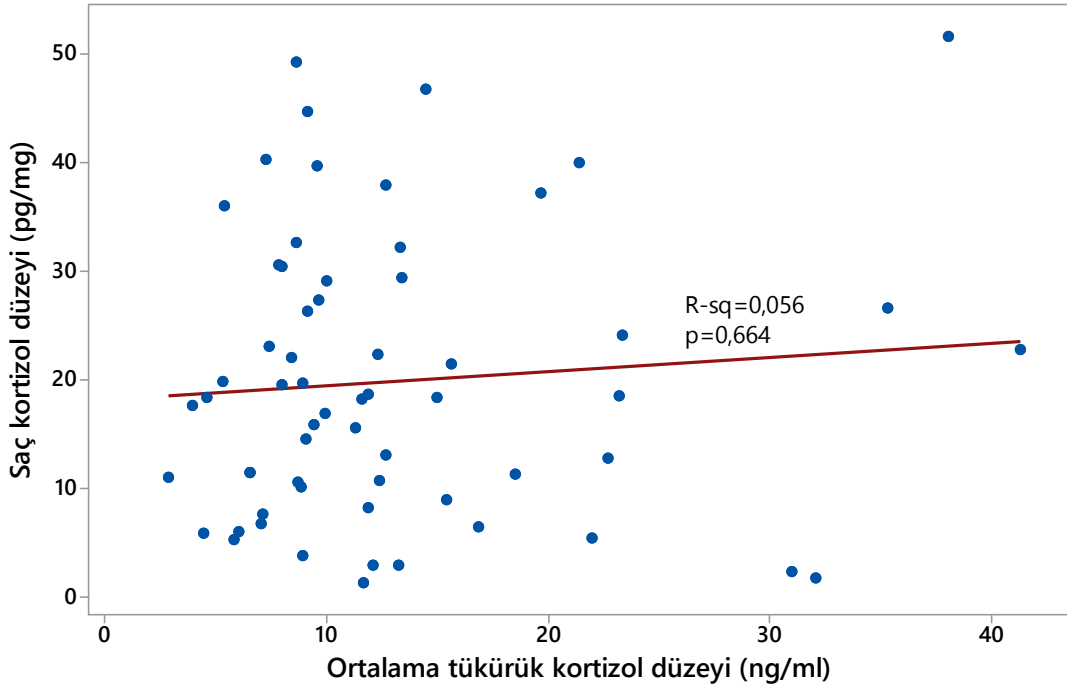
**Şekil 4.27.** Saç kortizol düzeyi ile tükürük kortizol düzeyi sabah uyanma yanıtı arasındaki korelasyon. Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi.



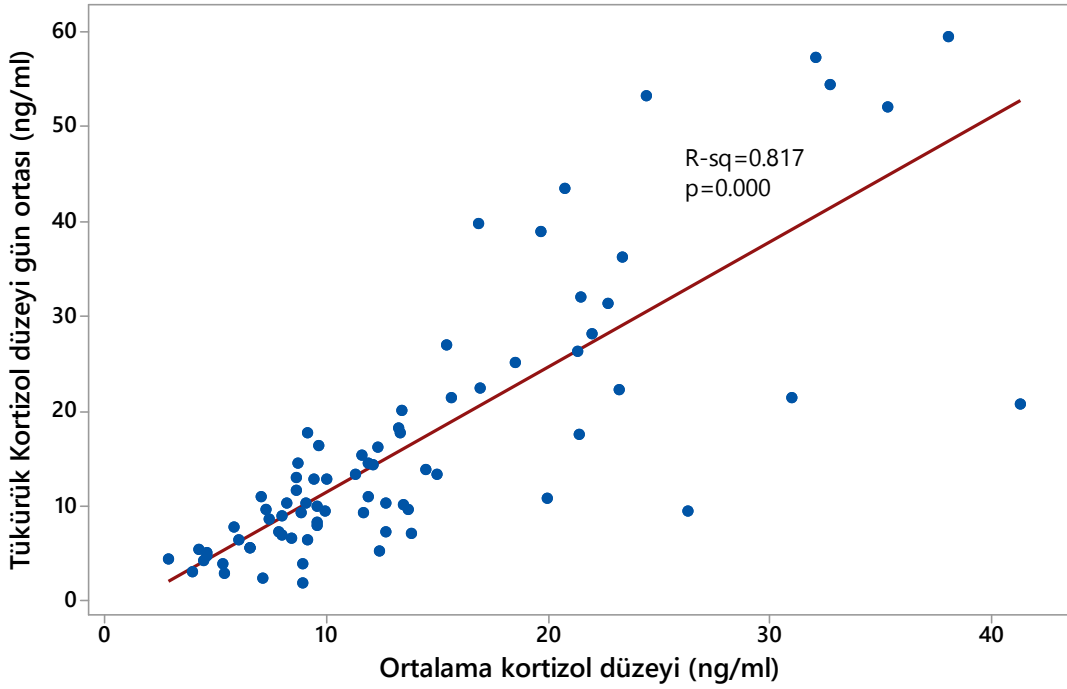
**Şekil 4.28.** Saç kortizol düzeyi ile tükürük kortizol düzeyi gün ortası arasındaki korelasyon. Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi.



**Şekil 4.29.** Saç kortizol düzeyi ile tükürük kortizol düzeyi uyumadan önce arasındaki korelasyon. Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi.

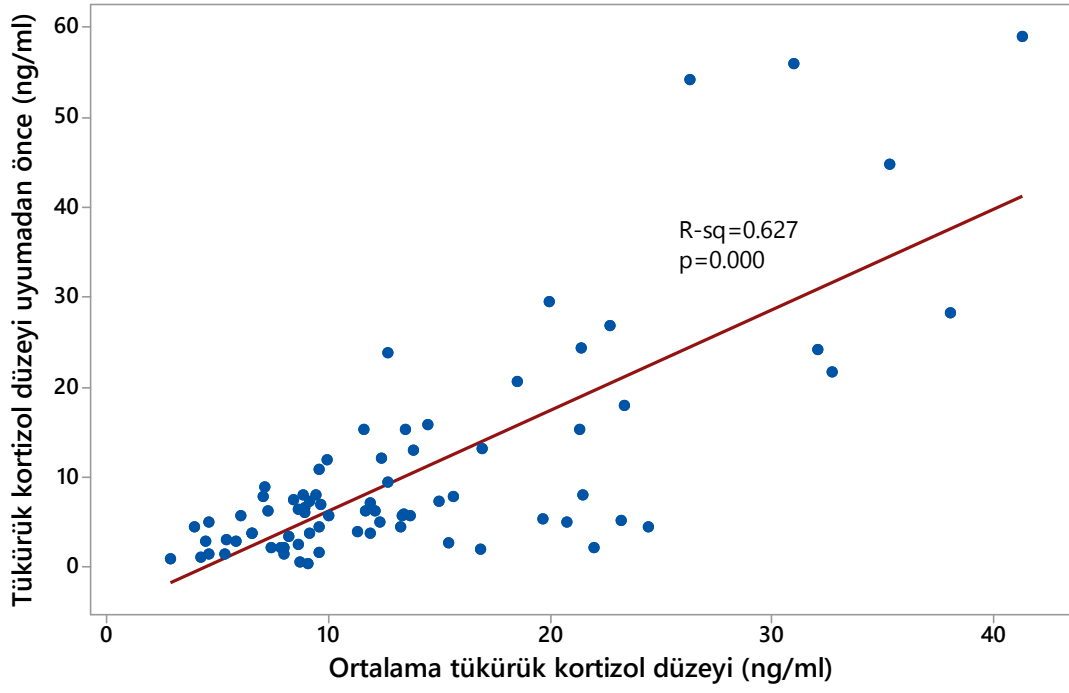


**Şekil 4.30.** Saç kortizol düzeyi ile ortalama tükürük kortizol düzeyi arasındaki korelasyon. Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi.

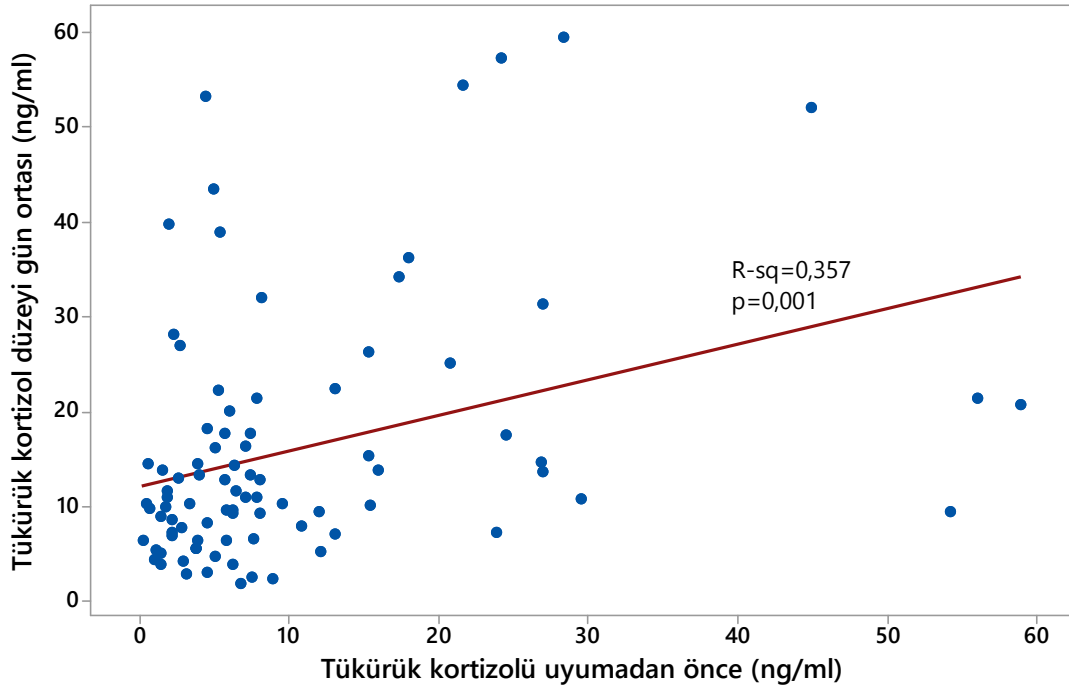


**Şekil 4.31.** Ortalama tükürük kortizol düzeyi ile tükürük kortizol düzeyi gün ortası arasındaki korelasyon.

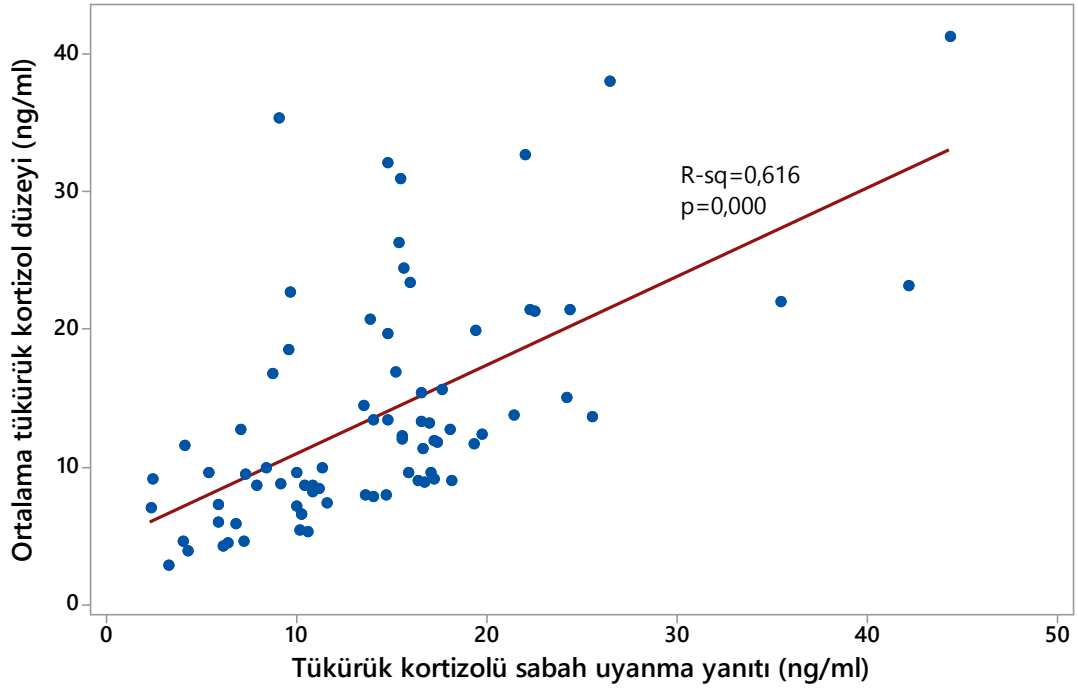




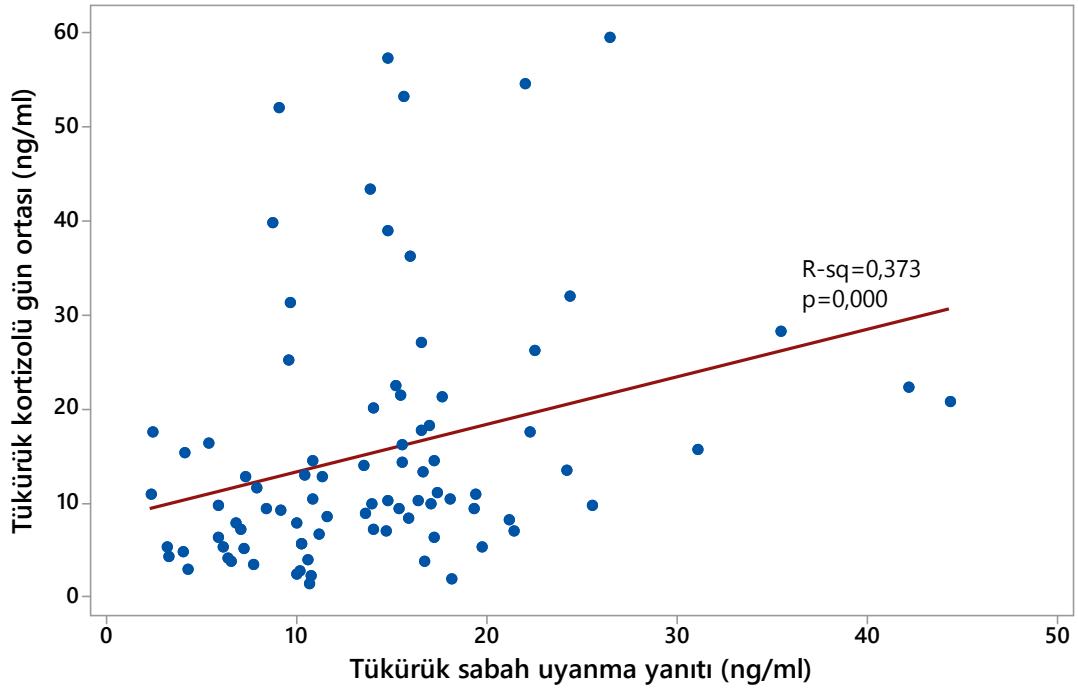
Şekil 4.32. Ortalama tükürük kortizol düzeyi ve uyumadan önceki tükürük kortizol düzeyi arasındaki korelasyon.



Şekil 4.33. Tükürük kortizolü uyumadan önceki ve gün ortası tükürük kortizol düzeyi arasındaki korelasyon.



Şekil 4.34. Tükürük kortizol sabah uyanma yanıtı ile ortalama tükürük kortizol düzeyi arasındaki korelasyon.



Şekil 4.35. Tükürük kortizol sabah uyanma yanıtı ile tükürük kortizolü gün ortası arasındaki korelasyon.

Saç ve tükürük kortizol değerlerinin zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleriyle ilişkisi Tablo 4.15 ile Şekil 4.36, Şekil 4.37, Şekil 4.38, Şekil 4.39, sunulmuştur. Tablo 4.15'deki veriler incelendiğinde, saç ve tükürük kortizolünün zaman bağımlı kalp hızı parametreleri ile ilişkili olmadığı görülmektedir.

Tablo 4.16'da ise saç ve tükürük kortizol değerlerinin frekans bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleriyle ilişkisini göstermektedir (Şekil 4.40).

Tablo 4.17'de kortizol düzeylerinin katılımcıların fizyolojik özellikleri ve durumluluk ve süreklilik total skorları ile ilişkisini göstermektedir.

Katılımcıların fizyolojik parametrelerinin birbirleriyle ilişkileri Tablo 4.14'de sunulmuştur. Yaş, genel olarak vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve sistolik kan basıncı ve diyastolik kan basıncı ile pozitif ilişkiliyken boy ile negatif ilişkili olmaya eğilimliydi. Hem vücut ağırlığı hem de vücut kitle indeksi sistolik kan basıncı ile kuvvetli ve pozitif ilişkiliydi. Ayrıca, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında kuvvetli pozitif ilişki vardı.

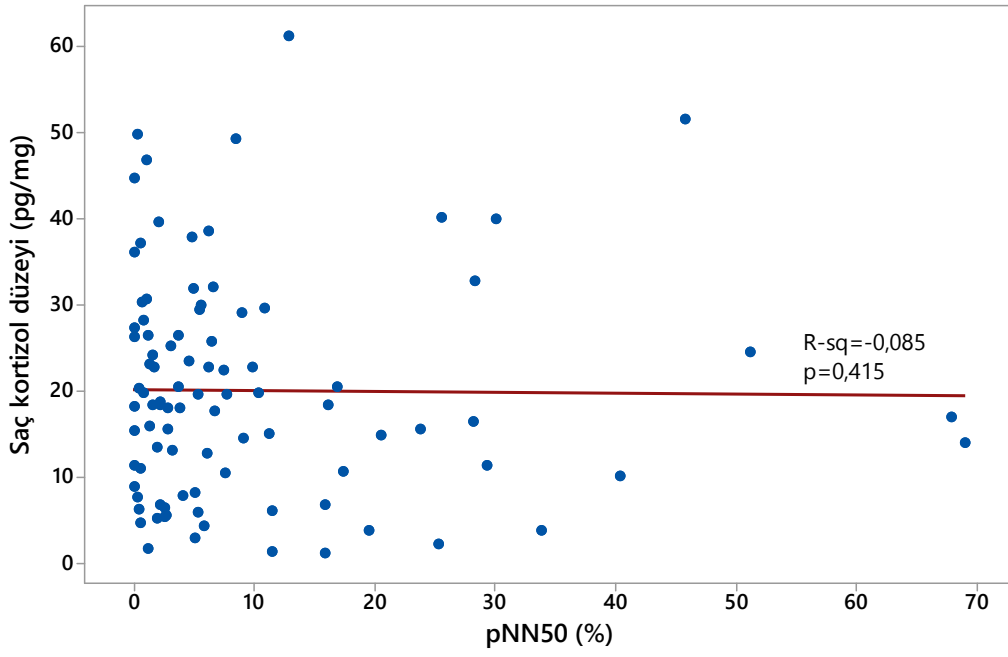
**Tablo 4.14.** Katılımcıların fizyolojik özelliklerinin birbirleriyle korelasyonları (Spearman rho; her sütunda ilk değer  $R^2$ , ikinci değer ise P değeridir)

	Yaş	Boy (m)	Vücut ağırlığı (kg)	Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	Sistolik kan basıncı (mmHg)
<b>Boy (m)</b>	<b>-0,231</b>				
	<b>0,019</b>				
<b>Vücut ağırlığı (kg)</b>	-0,189	<b>0,720</b>			
	0,057	<b>0,000</b>			
<b>Vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	-0,078	0,107	<b>0,728</b>		
	0,436	0,249	<b>0,000</b>		
<b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>	-0,085	<b>0,351</b>	<b>0,438</b>	<b>0,338</b>	
	0,423	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	<b>0,000</b>	
<b>Diyastolik kan basıncı (mmHg)</b>	-0,019	0,099	0,077	0,037	<b>0,317</b>
	0,857	0,310	0,431	0,705	<b>0,001</b>

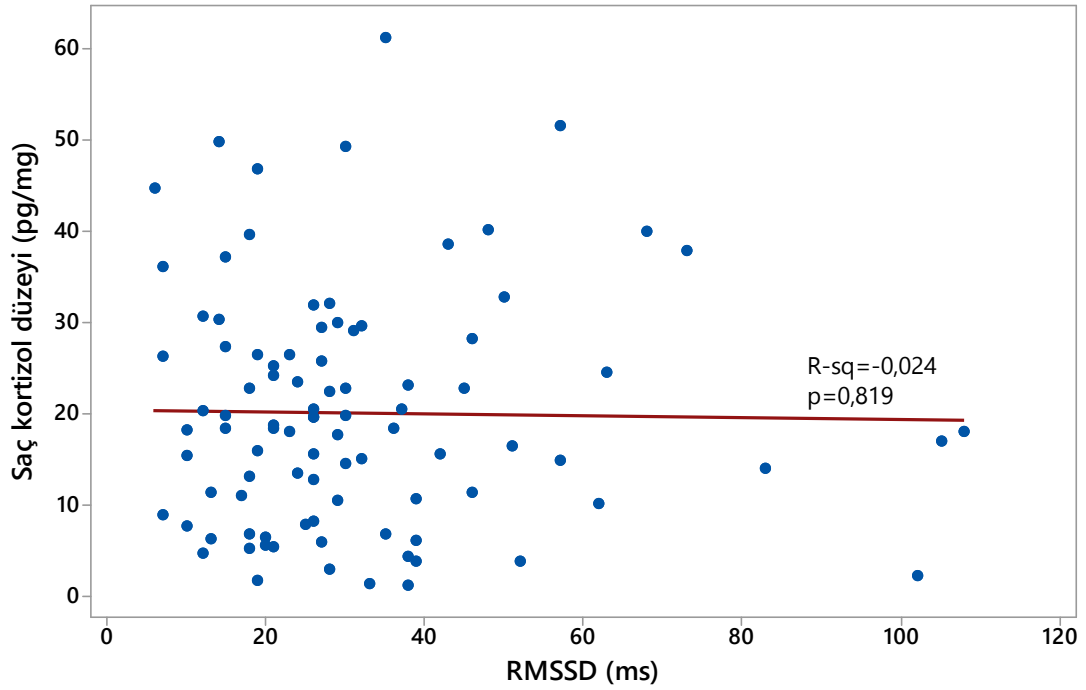
**Tablo 4.15.** Kortizol düzeylerinin zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleriyle ilişkisi. (Spearman rho; her sütunda ilk değer R<sup>2</sup>, ikinci değer ise P değeridir).

	Saç kortizol düzeyi	Tükürük kortizol düzeyi			
		Sabah uyanma yanıtı	Gün ortası	Gece uyumadan önce	Ortalama
<b>HR (bpm)</b>	-0,073	0,140	0,136	-0,081	0,140
	0,485	0,209	0,158	0,467	0,239
<b>R-R min (ms)</b>	0,184	-0,087	-0,170	0,045	-0,115
	0,078	0,435	0,078	0,687	0,332
<b>R-R max (ms)</b>	0,004	-0,011	-0,084	0,090	-0,061
	0,970	0,921	0,383	0,422	0,611
<b>RRNN (ms)</b>	0,074	-0,139	-0,136	0,082	-0,139
	0,483	0,212	0,158	0,463	0,239
<b>SDNN (ms)</b>	-0,073	0,006	-0,061	0,106	-0,052
	0,488	0,958	0,529	0,342	0,664
<b>RMSSD (ms)</b>	-0,024	0,025	-0,062	0,098	-0,063
	0,819	0,821	0,525	0,381	0,597
<b>pNN50 (%)</b>	-0,085	0,011	-0,088	0,092	-0,104
	0,415	0,922	0,361	0,413	0,381
<b>CV (%)</b>	-0,134	0,075	-0,022	0,110	0,041
	0,199	0,504	0,822	0,323	0,732
<b>RM min (ms)</b>	0,088	-0,055	0,015	-0,090	-0,020
	0,403	0,625	0,879	0,424	0,865
<b>RM max (ms)</b>	-0,061	0,034	0,017	0,114	0,007
	0,562	0,763	0,863	0,306	0,952
<b>R-R avg min (ms)</b>	0,177	-0,086	-0,172	0,056	-0,120
	0,090	0,441	0,074	0,614	0,310
<b>R-R avg max (ms)</b>	0,013	-0,082	-0,108	0,085	-0,090
	0,900	0,466	0,262	0,448	0,447

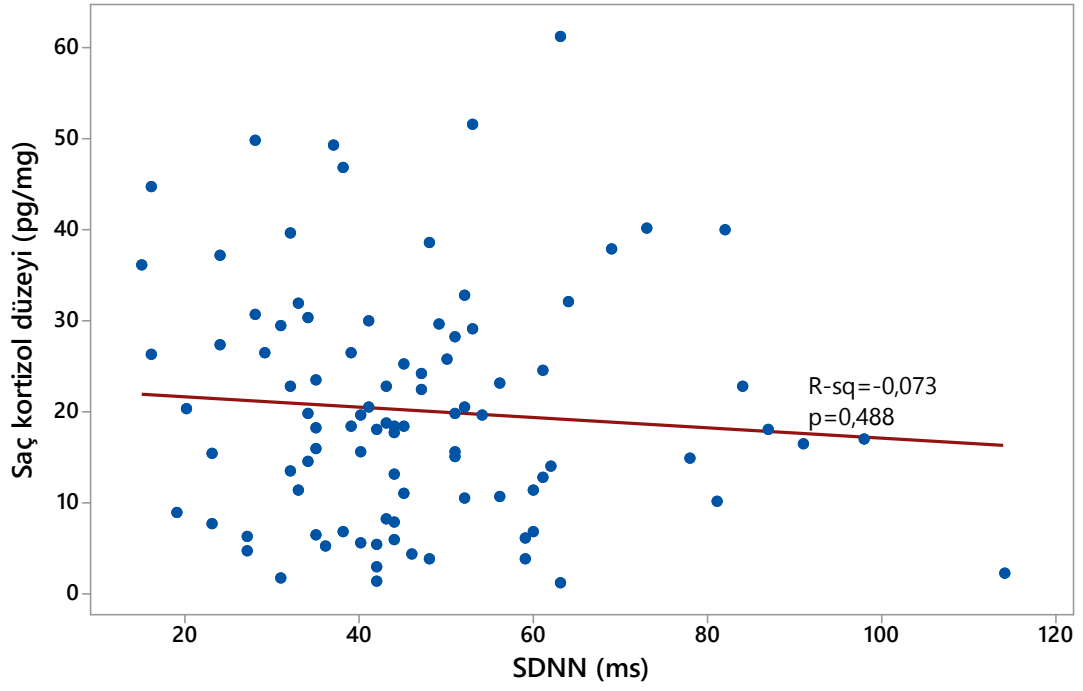
Kısaltmalar için bkz Sayfa 16.



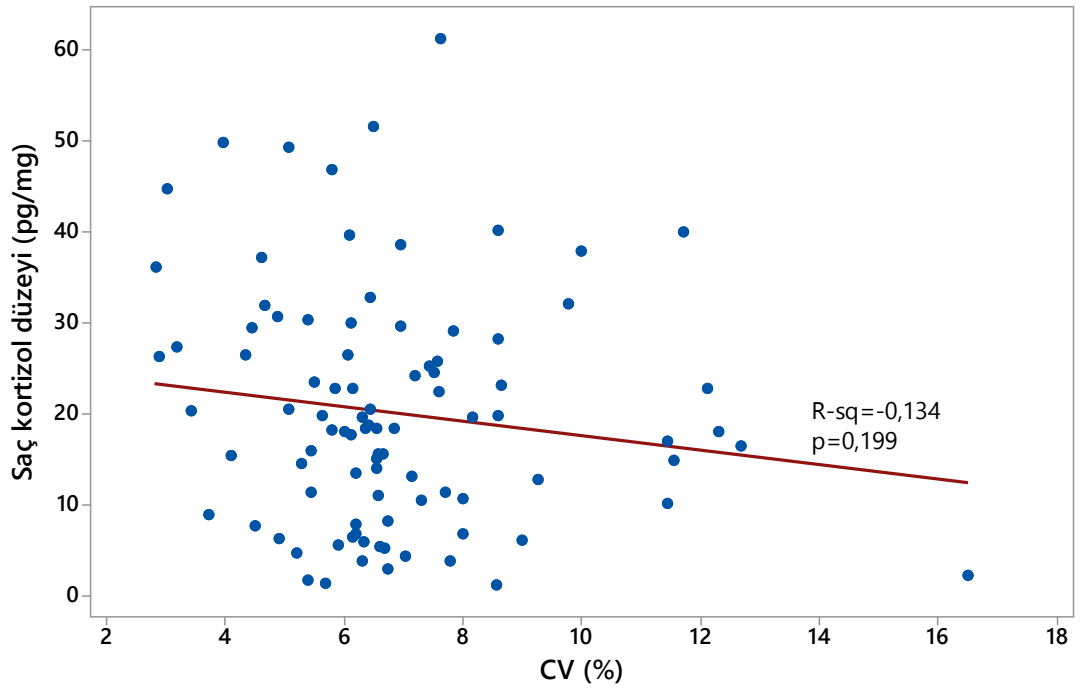
Şekil 4.36. Saç kortizol düzeyi ile pNN50 arasındaki korelasyon. Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi.



Şekil 4.37. Saç kortizol düzeyi ile RMSSD arasındaki korelasyon. Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi.



**Şekil 4.38.** Saç kortizol düzeyi ile SDNN arasındaki korelasyon. Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi.

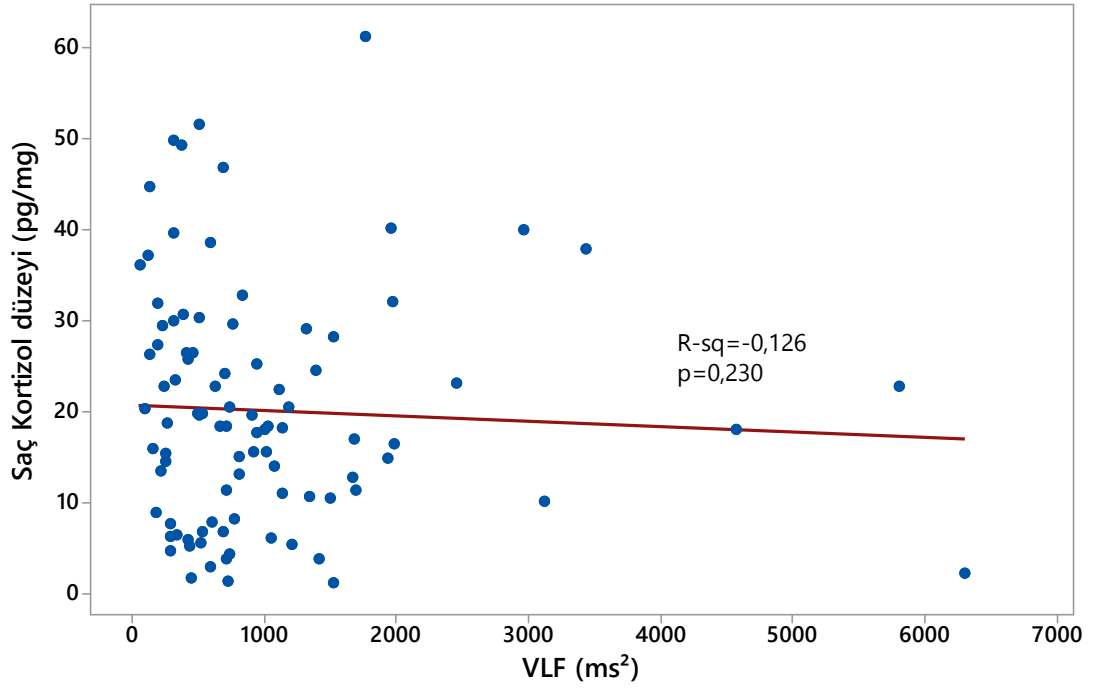


**Şekil 4.39.** Saç kortizol düzeyi ile CV (%) arasındaki korelasyon. Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Tablo 4.16.** Kortizol düzeylerinin frekans bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleriyle ilişkisi. (Spearman rho; her sütunda ilk değer R<sup>2</sup>, ikinci değer ise P değeridir).

	Tükürük kortizol düzeyi				
	Saç kortizol düzeyi	Sabah uyanma yanıtı	Gün ortası	Gece uyumadan önce	Ortalama
TP (ms <sup>2</sup> )	-0.072	0.029	-0.061	0.105	-0.036
	0.493	0.798	0.529	0.349	0.761
TPav (ms <sup>2</sup> /Hz)	-0.070	0.041	-0.068	0.113	-0.031
	0.508	0.714	0.485	0.312	0.798
VLF (ms <sup>2</sup> )	-0.126	-0.049	-0.035	0.109	-0.010
	0.230	0.662	0.716	0.330	0.932
LF (ms <sup>2</sup> )	-0.043	-0.022	-0.064	0.029	-0.085
	0.680	0.843	0.505	0.795	0.476
HF (ms <sup>2</sup> )	-0.057	0.074	-0.007	0.147	-0.009
	0.590	0.509	0.940	0.188	0.940
LFnorm	0.034	-0.055	-0.062	-0.149	-0.051
	0.749	0.622	0.524	0.180	0.669
HFnorm	-0.034	0.055	0.062	0.149	0.051
	0.749	0.622	0.524	0.180	0.669
LF/HF	0.034	-0.056	-0.061	-0.148	-0.050
	0.745	0.616	0.528	0.183	0.674
%VLF	-0.107	-0.053	-0.016	0.057	0.064
	0.306	0.634	0.869	0.611	0.592
%LF	0.076	-0.011	-0.055	<b>-0.216</b>	-0.114
	0.470	0.922	0.573	<b>0.051</b>	0.335
%HF	-0.010	0.036	0.036	0.117	-0.012
	0.921	0.749	0.710	0.296	0.921
HFmx (ms <sup>2</sup> /Hz*100)	-0.046	0.065	0.062	0.099	0.027
	0.662	0.561	0.525	0.379	0.823
HFt (s)	-0.011	0.007	-0.038	0.085	-0.013
	0.915	0.950	0.697	0.446	0.914
HFav (ms <sup>2</sup> /Hz)	-0.056	0.066	-0.010	0.144	-0.013
	0.597	0.557	0.919	0.198	0.915
LFmx (s)	0.021	-0.045	-0.063	0.072	-0.085
	0.843	0.687	0.514	0.521	0.474
LFt (s)	-0.105	0.023	-0.044	0.105	-0.013
	0.317	0.840	0.653	0.346	0.912
LFav (ms <sup>2</sup> /Hz)	-0.044	-0.020	-0.064	0.032	-0.083
	0.678	0.858	0.511	0.779	0.487
VLFmx (ms <sup>2</sup> /Hz*10)	-0.165	-0.023	-0.026	0.120	-0.017
	0.114	0.841	0.790	0.282	0.885
VLFav (ms <sup>2</sup> /Hz)	-0.125	-0.048	-0.035	0.109	-0.009
	0.232	0.668	0.718	0.328	0.939

Kısaltmalar için bkz Sayfa 17.



**Şekil 4.40.** Saç kortizol düzeyi ile VLF arasındaki korelasyon. Korelasyon istatistiksel olarak anlamlı değildi.



**Tablo 4.17.** Kortizol düzeylerinin katılımcıların fizyolojik özellikleri ve durumluluk ve süreklilik total skorları ile ilişkisi. (Spearman rho; her sütunda ilk değer  $R^2$ , ikinci değer ise P değeridir).

	Saç kortizol düzeyi	Tükürük kortizol düzeyi			
		Sabah uyanma yanıtı	Gün ortası	Gece uyumadan önce	Ortalama
Boy	0,099	-0,162	-0,151	-0,145	-0,124
	0,340	0,141	0,117	0,188	0,293
Kilo	-0,046	-0,148	-0,121	-0,061	-0,103
	0,658	0,180	0,211	0,578	0,385
Yaş	0,069	0,180	0,128	<b>0,205</b>	<b>0,219</b>
	0,530	0,118	0,215	<b>0,077</b>	<b>0,074</b>
VKİ	-0,172	-0,103	-0,025	0,022	-0,055
	0,096	0,349	0,800	0,840	0,642
SKB	-0,128	0,092	-0,157	-0,177	-0,080
	0,228	0,416	0,110	0,119	0,506
DKB	-0,059	-0,059	-0,006	<b>-0,222</b>	-0,089
	0,582	0,600	0,955	<b>0,050</b>	0,459
Total STA1	-0,136	0,111	0,059	-0,075	0,112
	0,206	0,335	0,565	0,520	0,362
Total STAI2	-0,038	<b>0,252</b>	0,136	-0,045	0,014
	0,724	<b>0,026</b>	0,185	0,697	0,913
Pittsburg total skor	-0,108	0,141	0,123	-0,053	0,146
	0,349	0,244	0,250	0,665	0,257
Karolinska -uyku bozukluğu	0,090	-0,095	0,033	-0,086	-0,049
	0,411	0,413	0,752	0,461	0,694
Karolinska -uyanma sorun	0,084	-0,031	-0,112	-0,048	-0,113
	0,444	0,785	0,276	0,680	0,360

## **Deneme 2B. Kadınlardaki saç kortizol düzeyinin erkeklerden farklı olup olmadığının ortaya konması-Kadınlara kendi içinde karşılaştırılması**

Deneme 2'nin amacı kadınlarla erkekleri saç kortizol düzeyi bakımından karşılaştırmak olmakla beraber, bu deneme içinde yer alan kadın katılımcı sayısı yeterli olduğu için, kadınlarda menstrual döngüye ilişkin aşağıdaki alt hipotezlerin incelenmesi de mümkün olmuştur. Bu bağlamda, "Menstruasyon süresi kortizol düzeyini etkiler mi?", "Menstrual siklusun günü kortizol düzeyini etkiler mi?" ve "En son siklusun süresi kortizol düzeyini etkiler mi?" gibi sorulara cevap almak üzere aşağıdaki analizler yapılmıştır.

### **4.2.7. Menstruasyon süresi kortizol düzeyini etkiler mi?**

Uyguladığımız ölçeklerde menstruasyon süresinin uzunluğunun katılımcılar tarafından işaretlenmesi amacıyla menstruasyon süresinin "1-3 gün", "4-6 gün", ">7 gün" ve "her ay farklı" olduğuna ilişkin seçenekler konmuştu. 1-3 gün seçeneğini işaretleyen 3 kişi; 4-6 gün 25 kişi ve >7 gün olanlar 12 kişi ve her ay farklı seçeneğini işaretleyen sayısı ise 2 kişiydi. Gruplarda yeterli denek olması açısından 1-3 gün seçeneğini işaretleyen 3 kişi 4-6 gün seçeneğini işaretleyen 25 kişi ile birleştirilerek  $\leq 6$  gün grubu oluşturuldu. Her ay farklı seçeneğini işaretleyen 2 katılımcı ise analizlere dâhil edilmedi. Dolayısıyla 2 grup oluşturuldu:  $\leq 6$  gün grubu ve >7 gün grubu.

Menstruasyon süresinin saç ve tükürük kortizol düzeyleri üzerine etkisi Tablo 4.18'de sunulmuştur. Menstruasyon süresi saç ve tükürük kortizol düzeylerini etkilememiştir.

Menstruasyon süresinin zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği üzerine etkileri Tablo 4.19'da sunulmuştur. Menstruasyon süresi >7 gün olan kadınlarda SDNN, CV (%) ve RM min daha düşük olarak tespit edilmiştir.

Menstruasyon süresinin frekans bağımlı kalp hızı değişkenliği üzerine etkileri Tablo 4.20'de gösterilmiştir. Menstruasyon süresi >7 gün olan kadınlarda TP, TPav, VLF, Lf, LFav, VLFav ve VLFmx daha düşük olarak belirlenmiştir.

Menstruasyon süresi, katılımcıların fizyolojik parametrelerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkilememiştir (Tablo 4.21).

**Tablo 4.18.** Menstruasyon süresinin saç ve tükürük kortizol düzeyleri üzerine etkisi. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

Parametre	Menstruasyon süresi		P
	≤6 gün	>7 gün	
Saç kortizolü	15.2 (1.3-51.5)	19.4 (2.9-43.4)	0.679
<b>Tükürük kortizol düzeyi (ng/ml)</b>			
Sabah uyanma yanıtı	14.2 (2.3-45.4)	13.0 (2.4-44.3)	0.871
Gün ortası	14.5 (1.7-59.4)	11.4 (4.8-27.0)	0.136
Uyumadan önce	13.9 (0.5-54.2)	6.3 (1.7-58.9)	0.408
Ortalama	15.6 (3.9-38.1)	10.8 (4.6-41.3)	0.218

**Tablo 4.19.** Menstruasyon süresinin zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği parameterleri üzerine etkisi. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

Parametre	Menstruasyon süresi		P
	≤6 gün	>7 gün	
<b>HR (bpm)</b>	91.1 (63.0-115.8)	91.1 (74.6-119.3)	0.376
<b>R-R min (ms)</b>	547 (461-789)	565 (440-662)	0.935
<b>RM max (ms)</b>	844 (597-1930)	848 (570-1263)	0.153
<b>RRNN (ms)</b>	659 (518-952)	659 (503-804)	0.384
<b>SDNN (ms)</b>	48 (23-98)	37 (16-56)	<b>0.010</b>
<b>RMSSD (ms)</b>	29 (10-108)	20 (6-39)	<b>0.068</b>
<b>pNN50 (%)</b>	6.2 (0-69)	2.7 (0-17.3)	<b>0.094</b>
<b>CV (%)</b>	6.9 (4.09-12.29)	5.9 (3.02-8)	<b>0.010</b>
<b>RM min (ms)</b>	-112 (-1267-(-35))	-72 (-211- (-24))	<b>0.044</b>
<b>RM max (ms)</b>	90 (31-1273)	73 (25-629)	0.153
<b>R-R avg min</b>	568 (473-614)	583 (452-630)	0.892
<b>R-R avg max</b>	782 (569-1297)	785 (554-876)	0.169

Kısaltmalar için bkz Sayfa 16.

**Tablo 4.20.** Menstruasyon süresinin frekans bağımlı kalp hızı değişkenliği parameterleri üzerine etkisi. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

Parametre	Menstruasyon süresi		P
	≤6 gün	>7 gün	
<b>TP (ms<sup>2</sup>)</b>	2424 (541-12947)	1370 (260-3235)	<b>0.019</b>
<b>TPav (ms<sup>2</sup>/Hz)</b>	6 (1-33)	3 (1-8)	<b>0.024</b>
<b>VLf (ms<sup>2</sup>)</b>	808 (111-5802)	375 (132-1344)	<b>0.015</b>
<b>LF (ms<sup>2</sup>)</b>	967 (255-6228)	585 (107-1334)	<b>0.023</b>
<b>HF (ms<sup>2</sup>)</b>	331 (36-4299)	266 (21-1241)	0.211
<b>LFnorm</b>	75.3 (20.2-90.2)	70.6 (44.2-86.8)	0.849
<b>HFnorm</b>	24.7 (9.8-79.8)	29.4 (13.2-55.8)	0.849
<b>LF/HF</b>	3.05 (0.25-9.18)	2.4 (0.79-6.56)	0.860
<b>%VLf</b>	39.4 (15.6-61.6)	36.1 (22.4-56)	0.903
<b>%LF</b>	44.9 (16.2-67.9)	41 (31.9-59.5)	0.713
<b>%HF</b>	14.3 (5.8-64)	16.5 (6.2-43.3)	0.765
<b>HFmx (ms<sup>2</sup>/Hz*1000)</b>	7.9 (1.1-105.7)	8.2 (0.3-34.6)	0.369
<b>HFt (s)</b>	0.2 (0.2-0.4)	0.2 (0.2-0.4)	0.841
<b>HFav (ms<sup>2</sup>/Hz)</b>	1.3 (0.1-17.2)	1.1 (0.1-5)	0.231
<b>LFmx (s)</b>	44.3 (7.9-242.1)	31.3 (5.2-61)	0.100
<b>LFt (s)</b>	0.1 (0-0.1)	0.1 (0-0.1)	0.105
<b>LFav (ms<sup>2</sup>/Hz)</b>	8.8 (2.3-56.6)	5.3 (1-12.1)	<b>0.026</b>
<b>VLfmx (ms<sup>2</sup>/Hz*1000)</b>	75.6 (7.4-327.1)	40.1 (13.7-118.1)	<b>0.016</b>
<b>VLfav (ms<sup>2</sup>/Hz)</b>	21.8 (3-156.8)	10.1 (3.6-36.3)	<b>0.015</b>

Kısaltmalar için bkz Sayfa 17.

**Tablo 4.21.** Menstruasyon süresinin katılımcıların fizyolojik parametreleri üzerine etkisi. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

Parametre	Menstruasyon süresi		P
	≤6 gün	>7 gün	
Boy (m)	160 (150-168)	160 (145-174)	0.837
Vücut Ağırlığı (kg)	56 (42-72)	53 (35-87)	0.220
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	21.3 (17.1-28.0)	20.6 (16.4-34.9)	0.301
<b>Kan Basıncı (mmHg)</b>			
Sistolik	11 (9-13)	12 (10-13)	0.284
Diastolik	7 (6-9)	7 (7-8)	0.442

#### 4.2.8. Menstrual siklusun günü kortizol düzeyini etkiler mi?

Kadın katılımcılara, saç örneğinin toplanması sürecinde, menstrual siklusun kaçınıcı gününde oldukları sorulmuş ve şu seçeneklerden birini işaretlemeleri istenmiştir: “1-7. Gün”, “8-14. Gün”, “15-21. Gün”, “22-28. Gün”. Her gruptaki katılımcı sayısının sırasıyla 15, 7, 11, 10 olduğu belirlenmiştir.

Menstrual siklusun günü, saç ve tükürük kortizol düzeylerini etkilememiştir (Tablo 4.22).

Menstrual siklusun günü zaman (Tablo 4.23) ve frekans (Tablo 4.24) bağımlı kalp hızı değişkenliklerini ve katılımcıların fizyolojik parametrelerini (Tablo 4.25) etkilememiştir.

**Tablo 4.22.** Menstrual siklusun gününün saç ve tükürük kortizol düzeyleri üzerine etkileri. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

Parametre	Menstrual siklusun günü				P
	1-7. Gün	8-14. Gün	15-21. Gün	22-28. Gün	
<b>Saç kortizolü</b>	15.0 (1.7-49.3)	12.8 (6.4-39.7)	16.9 (2.9-51.5)	16.2 (1.3-44.6)	0.962
<b>Tükürük kortizol düzeyi (ng/ml)</b>					
<b>Sabah uyanma yanıtı</b>	14.8 (9.6-45.4)	9.9 (4.0-19.8)	15.6 (2.3-31.1)	13.7 (0.7-44.3)	0.559
<b>Gün ortası</b>	14.6 (1.9-57.3)	9.9 (2.4-39.8)	11.7 (3.4-59.4)	16.7 (0.8-54.5)	0.709
<b>Uyumadan önce</b>	6.2 (0.5-54.2)	6.9 (1.7-27.0)	9.9 (5.0-29.5)	8.0 (4.5-58.9)	0.623
<b>Ortalama</b>	14.9 (8.6-32.1)	11.0 (4.6-22.7)	12.2 (7.0-38.1)	12.7 (3.9-41.3)	0.861

**Tablo 4.23.** Menstrual siklusun gününün zaman bağımlı kalp hızı değişikliği parametreleri üzerine etkileri. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

Parametre	Menstrual siklusun hangi gününde olunduğu				P
	1-7. Gün	8-14. Gün	15-21. Gün	22-28. Gün	
<b>HR (bpm)</b>	91.8 (63.0-119.3)	93.5 (85.0-117.3)	89.9 (70.0-105.3)	89.3 (81.2-115.1)	0.607
<b>R-R min (ms)</b>	550 (440-789)	505 (448-609)	574.5 (503-662)	535 (455-620)	0.196
<b>R-R max (ms)</b>	806 (570-1930)	778 (598-911)	893 (642-1385)	840 (613-1490)	0.452
<b>RRNN (ms)</b>	654 (503-952)	642 (511-706)	667 (570-857)	672 (521-739)	0.591
<b>SDNN (ms)</b>	38 (19-87)	35 (23-61)	44 (23-98)	47 (16-84)	0.691
<b>RMSSD (ms)</b>	30 (7-108)	24 (10-39)	27 (10-105)	29 (6-62)	0.913
<b>pNN50 (%)</b>	7.6 (0-69)	4.5 (0.2-17.3)	5.4 (0-67.8)	6.2 (0-40.3)	0.994
<b>CV (%)</b>	5.79 (3.72-12.29)	6.15 (4.5-9.2)	6.62 (3.97-11.44)	7.19 (3.02-12..11)	0.517
<b>RM min (ms)</b>	-111 (-1267- (-40)	-114 (-142- (-52)	-93 (-385-(-35)	-90 (-614-(-24)	0.927
<b>RM max (ms)</b>	87 (36-1273)	81 (34-115)	113.5 (31-675)	79 (25-753)	0.698
<b>R-R avg min (ms)</b>	569 (454-842)	511 (452-618)	589 (508-717)	564 (471-632)	0.235

Kısaltmalar için bkz Sayfa 16.

**Tablo 4.24.** Menstrual siklusun gününün frekans bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleri üzerine etkileri. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

Parametre	Menstrual siklusun hangi gününde olduğu				P
	1-7. Gün	8-14. Gün	15-21. Gün	22-28. Gün	
TP (ms <sup>2</sup> )	1428 (335-11600)	1211 (514-3762)	2031 (541-8754)	2232 (260-12947)	0.616
TPav (ms <sup>2</sup> /Hz)	4 (1-29)	3 (1-9)	5 (1-22)	6 (1-33)	0.507
VLF (ms <sup>2</sup> )	679 (111-4573)	333 (288-1660)	637 (250-1681)	939 (132-5802)	0.563
LF (ms <sup>2</sup> )	637 (137-3789)	624 (193-1649)	800 (255-3447)	1385 (107-6228)	0.553
HF (ms <sup>2</sup> )	284 (21-4299)	282 (33-625)	363 (36-3626)	453 (21-1525)	0.824
LFnorm	76.6 (38.2-86.8)	70.6 (49.9-85.5)	69.4 (20.2-87.5)	75.3 (44.2-90.2)	0.539
HFnorm	23.4 (13.2-61.8)	29.4 (14.5-50.1)	30.6 (12.5-79.8)	24.7 (9.8-55.8)	0.539
LF/HF	3.28 (0.62-6.56)	2.4 (1-5.89)	2.26 (0.25-7)	3.05 (0.79-9.18)	0.543
%VLF	39.4 (19.7-61.6)	36.1 (26.3-56)	36.35 (15.6-51.2)	41.1 (22.4-52.6)	0.731
%LF	43.6 (23.1-67.9)	43.8 (31.9-60.4)	41.5 (16.2-59.5)	46.7 (32.7-62.1)	0.862
%HF	14.2 (6.2-37.5)	17.2 (6.4-32)	17.15 (6.7-64)	14.3 (5.8-43.3)	0.432
HFmx (ms <sup>2</sup> /Hz*1000)	7.9 (06-509)	7.6 (0.7-23.4)	11.5 (1.1-105.7)	10.6 (0.30-65.8)	0.807
HFt (s)	0.2 (0.2-0.4)	0.2 (0.2-0.4)	0.2 (0.2-0.4)	0.2 (0.2-0.4)	0.521
HFav (ms <sup>2</sup> /Hz)	1.1 (0.1-17.2)	1.1 (0.1-2.5)	1.45 (0.1-14.5)	1.8 (0.1-6.1)	0.838
LFmx (s)	32.6 (5.3-153.2)	30.6 (5.9-60.1)	38.35 (12.5-96.5)	58.9 (5.2-242.1)	0.650
LFt (s)	0.1 (0-0.1)	0.1 (0-0.1)	0.1 (0-0.1)	0.1 (0-0.1)	0.100
LFav (ms <sup>2</sup> /Hz)	5.8 (1.2-34.4)	5.7 (1.8-15)	7.25 (2.3-31.3)	12.6 (1-56.6)	0.557
VLFmx (ms <sup>2</sup> /Hz*1000)	63.5 (7.4-264.6)	40.5 (25.3-118.1)	43.8 (16.1-199)	96.4 (13.7-327.1)	0.508
VLFav (ms <sup>2</sup> /Hz)	18.4 (3-123.6)	9 (7.8-44.9)	17.2 (6.8-45.4)	25.4 (3.6-156.8)	0.563

Kısaltmalar için bkz Sayfa 16.



**Tablo 4.25.** Menstrual siklusun gününün katılımcıların fizyolojik parametreleri üzerine etkileri. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

Parametre	Menstrual siklusun hangi gününde olduğu				P
	1-7. Gün	8-14. Gün	15-21. Gün	22-28. Gün	
<b>Boy (m)</b>	160 (154-168)	160 (150-163)	166 (145-168)	162 (150-174)	0.646
<b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>	56 (45-70)	53 (41-61)	53 (35-85)	56 (46-87)	0.471
<b>Vücut Kitle İndeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	21.3 (17.1-3)	20.7 (16.4-25.8)	20.5 (16.6-34.9)	22.2 (17.5-28.7)	0.519
<b>Kan Basıncı (mmHg)</b>					
<b>Sistolik</b>	11.5 (10-13)	12 (10-12)	11 (10-12 )	11 (9-13)	0.514
<b>Diyastolik</b>	7.5 (7-9)	7 (7-8)	7 (6-9)	7 (6-9)	0.169

#### 4.2.9. En son siklusun süresi kortizol düzeyini etkiler mi?

Kadın katılımcılara, saç örneğinin toplanması sürecinde, bir önceki menstrual sikluslarının kaç gün sürdüğünü öğrenmek üzere şu seçeneklerden birini işaretlemeleri istenmiştir: “28 gün içinde”, “35 gün içinde”, “40 gün içinde”, “40’tan fazla”. Her gruptaki katılımcı sayısının sırasıyla 39, 4, 0, 0 olduğu belirlenmiş ve yalnızca ilk iki grup incelenmiştir.

Menstrual siklusun uzunluğunun saç ve tükürük kortizol düzeyleri üzerine etkileri Tablo 4.26’da sunulmuştur. Saç kortizol düzeyi, siklus uzunluğu 29-35 gün arasında olan katılımcılarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tükürük kortizol değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler göstermemiştir.

**Tablo 4.26.** Menstrual siklusun uzunluğunun saç ve tükürük kortizol düzeyleri üzerine etkileri. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

Parametre	Menstrual siklus uzunluğu		P
	≤28 gün	29-35 gün	
Saç kortizolü	17.7 (1.7-17.7)	8.0 (1.3-14.5)	<b>0.047</b>
<b>Tükürük kortizol düzeyi (ng/ml)</b>			
Sabah uyanma yanıtı	14.3 (2.3-45.4)	16.3 (7.1-16.9)	0.953
Gün ortası	14.4 (1.9-59.4)	8.7 (1.7-18.2)	0.165
Uyumadan önce	7.9 (0.6-58.9)	4.5 (0.5-23.7)	0.316
Ortalama	12.3 (3.9-41.3)	12.6 (9.0-13.2)	0.789

Menstrual siklusun uzunluğunun zaman bağımlı kalp hızı değişimi üzerine etkileri Tablo 4.27’de sunulmuştur. Zaman bağımlı kalp hızı değişimi parametreleri istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermemiştir.

**Tablo 4.27.** Menstrual siklusun uzunluğunun zaman bağımlı kalp hızı değişimi parametreleri üzerine etkileri. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

Parametre	Menstrual siklus uzunluğu		P
	≤28 gün	29-35 gün	
<b>HR (bpm)</b>	91.1 (63-119.3)	92.3 (81.2-97.5)	0.812
<b>R-R min (ms)</b>	548.5 (440-789)	569 (510-620)	0.474
<b>R-R max (ms)</b>	846 (570-1930)	771 (762-913)	0.739
<b>RRNN (ms)</b>	659 (503-952)	650 (616-739)	0.793
<b>SDNN (ms)</b>	44.5 (16-98)	44 (34-63)	0.830
<b>RMSSD (ms)</b>	27 (6-108)	30 (18-38)	0.849
<b>pNN50 (%)</b>	5.4 (0-69)	9 (3.1-15.9)	0.391
<b>CV (%)</b>	6.5 (3-12.2)	7.1 (5.2-8.5)	0.739
<b>RM min (ms)</b>	-97 (-1267-(-24)	-129 (-159- (-78)	0.520
<b>RM max (ms)</b>	86.5 (25-1273)	87 (66-98)	0.812
<b>R-R avg min (ms)</b>	568.5 (452-842)	594 (514-632)	0.535
<b>R-R avg max (ms)</b>	783.5 (554-1297)	747 (741-879)	0.981

Kısaltmalar için bkz Sayfa 16.

Menstrual siklusun uzunluğunun frekans bağımlı kalp hızı değişimi üzerine etkileri Tablo 4.28'de sunulmuştur. Zaman bağımlı kalp hızı değişimi parametreleri genel istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Fakat % LF ile LF norm ve LF/HF oranında istatistiksel olarak anlamlı düzeye yakın değişiklikler belirlenmiştir.

**Tablo 4.28.** Menstrual siklusun uzunluğunun zaman bağımlı kalp hızı değişimi parametreleri üzerine etkileri. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

Parametre	Menstrual siklus uzunluğu		P
	≤28 gün	29-35 gün	
TP (ms <sup>2</sup> )	1923 (260-12947)	1971 (958-3990)	0,886
TPav (ms <sup>2</sup> /Hz)	5 (1-33)	5 (2-10)	0,981
VLF (ms <sup>2</sup> )	688 (111-5802)	809 (245-1515)	0,886
LF (ms <sup>2</sup> )	639 (107-6228)	1047 (612-1864)	0,418
HF (ms <sup>2</sup> )	317 (21-4299)	114 (101-611)	0,446
LFnorm	30 (10-80)	14 (10-25)	<b>0,078</b>
LF/HF	2,35 (0,25-9,07)	6,09 (3,05-9,18)	<b>0,078</b>
%VLF	39,4 (15,6-61,6)	38 (25,6-41,1)	0,505
%LF	41,75 (16,2-68)	53 (46,7-64)	<b>0,051</b>
%HF	15,8 (6,2-64)	10,5 (5,8-15,3)	0,153
HFmx (ms <sup>2</sup> /Hz*1000)	80,5 (0,3-105,7)	4 (3,4-10,6)	0,317
HFt (s)	0,2 (0,2-0,4)	0,2 (0,2-0,2)	0,266
HFav (ms <sup>2</sup> /Hz)	1,25 (0,1-17,2)	0,5 (0,4-2,4)	0,445
LFmx (s)	32 (5,2-242,1)	58,4 (38-175)	0,182
LFt (s)	0,1 (0-0,1)	0,1 (0,1-0,1)	0,298
LFav (ms <sup>2</sup> /Hz)	5,8 (1-56,6)	9,5 (5,6-17)	0,418
VLFmx (ms <sup>2</sup> /Hz*1000)	60,4 (7,4-327,1)	64,3 (14-96)	0,600
VLFav (ms <sup>2</sup> /Hz)	18,6 (3-156,8)	22 (6,6-41)	0,886

Kısaltmalar için bkz Sayfa 17.

Menstrual siklusun uzunluğunun katılımcıların fizyolojik parametreleri üzerine etkileri Tablo 4.29'da sunulmuştur. Fizyolojik parametreler istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermemiştir.

**Tablo 4.29.** Menstrual siklusun uzunluğunun zaman bağımlı kalp hızı değişimi parametreleri üzerine etkileri. Veriler ortanca (min-maks) olarak sunulmuştur.

Parametre	Menstrual siklus uzunluğu		P
	≤28 gün	29-35 gün	
Boy (m)	160 (145-174)	164 (160-165)	0,212
Vücut Ağırlığı (kg)	54 (35-87)	63 (56-68)	<b>0,094</b>
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	21.0 (16.4-35.0)	23.4 (22.0-25.0)	0,233
Kan Basıncı (mmHg)			
Sistolik	110 (90-130)	120 (110-120)	0,479
Diyastolik	70 (60-90)	80 (70-90)	0,121

### 4.3. Deneme 3: Kadınlarda yaşa bağlı olarak kortizol düzeyi

Kadınlarda puberta sonrası dönemden başlayarak menopoza kadar olan süreçte saç kortizolündeki olası farklılıkları değerlendirmek üzere kadınlar 3 yaş grubuna ayrılmıştır. Bu bağlamda, katılımcıların genel fizyolojik özellikleri, saç kortizol düzeyleri, diurnal tükürük kortizol düzeyleri, kalp hızı değişkenliği parametreleri, post-travmatik stres ölçeği (PCL-C) ve Greene klimakterik ölçek (menapoz ölçeği) aşağıda sunulmuş olup tüm parametreler arasındaki korelasyonlara bu bölümün en sonunda yer verilmiştir.

#### 4.3.1. Katılımcıların fizyolojik özellikleri

Çalışmaya toplamda 101 kişi katılmıştır. Ancak 1 katılımcı hormon kullandığı için, 1 katılımcı ağrı kesici kullandığı için, 1 katılımcı diezepam kullandığı için, 1 katılımcı uyumadığı için, 4 katılımcı saç örneği vermediğinden deneyden çıkarılmıştır. Katılımcılardan birinin boyunun 1 m ve vücut ağırlığının 25 kg olması sebebiyle çalışmadaki fizyolojik parametreleri değiştirebileceği düşünülerek çalışmadan çıkarılmıştır. Katılımcılardan iki tanesinin saç kortizol düzeyi belirlenememiştir. Dolayısıyla saç kortizolü ölçülen 90 kişi bu deneme bakımından incelenmiştir.

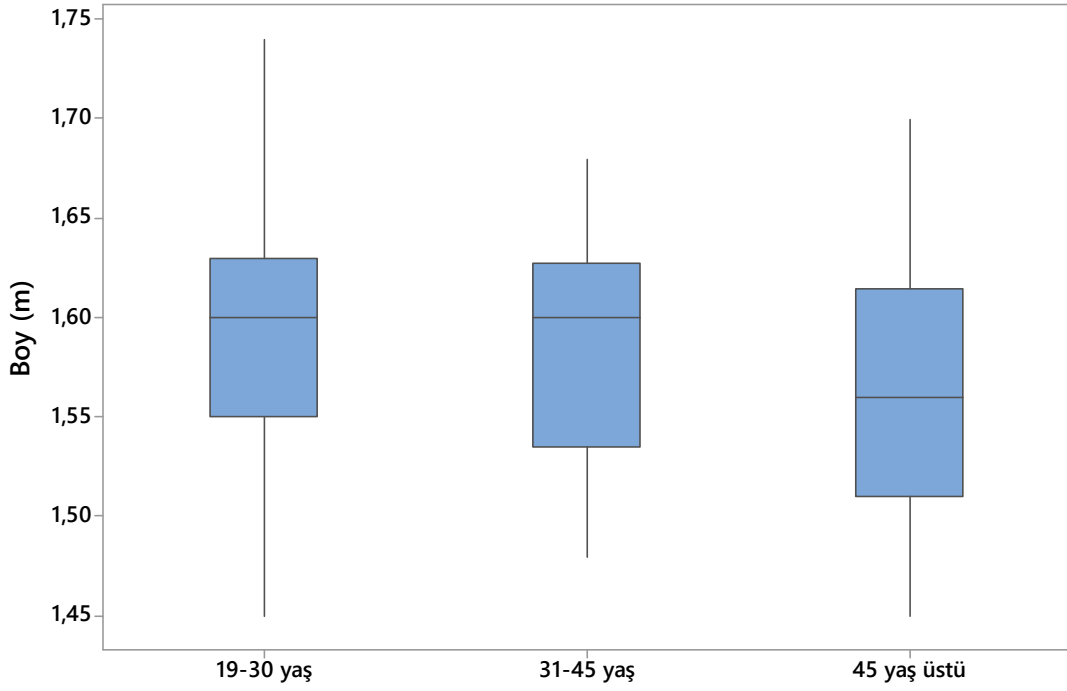
Katılımcıların fizyolojik özellikleri Tablo 4.30'da sunulmuştur. Boy gruplar arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık göstermemiştir ( $P>0.005$ ; Şekil 4.41). Vücut ağırlığının ise 19-30 yaş grubundaki bireylerde 31-45 yaş ve 45 yaş üstü kadınlardan daha düşük olduğu belirlenmiştir (19-30 yaş ile 31- 45 yaş için  $P=0.0271$ ; 19-30 yaş ile 45 yaş üstü için  $P=0.0000$ ; Şekil 4.42). Vücut kitle indeksinin 19-30 yaş

grubunda en düşük, 45 yaş üstü kadınlarda ise en yüksek de olduğu ve üç grubun da birbirinden istatistiksel olarak farklı olduğu belirlenmiştir (19-30 yaş ile 45 yaş üstü kadınlar için  $P=0.0000$ ; 19-30 yaş ile 31-45 yaş için  $P= 0.0233$ ; 31-45 yaş kadınlar ile 45 yaş üstü kadınlar için  $P=0.0328$ ; Şekil 4.43). Sistolik kan basıncının; 19-30 yaş kadın grubu ile 45 yaş üstü kadın grubunda farklılık olduğu ( $P=0.0014$ ) ve yaşla birlikte arttığı görülmüştür (Şekil 4.44). Ayrıca 31-45 yaş aralığındaki kadınlar ile 45 yaş üstündeki kadınlar arasında önemli bir istatistiksel fark olduğu belirlenmiştir ( $P= 0.0304$ ). Diyastolik kan basıncı açısından yaş grupları arasında herhangi bir farklılık bulunmamıştır ( $P>0.005$ ; Şekil 4.45).

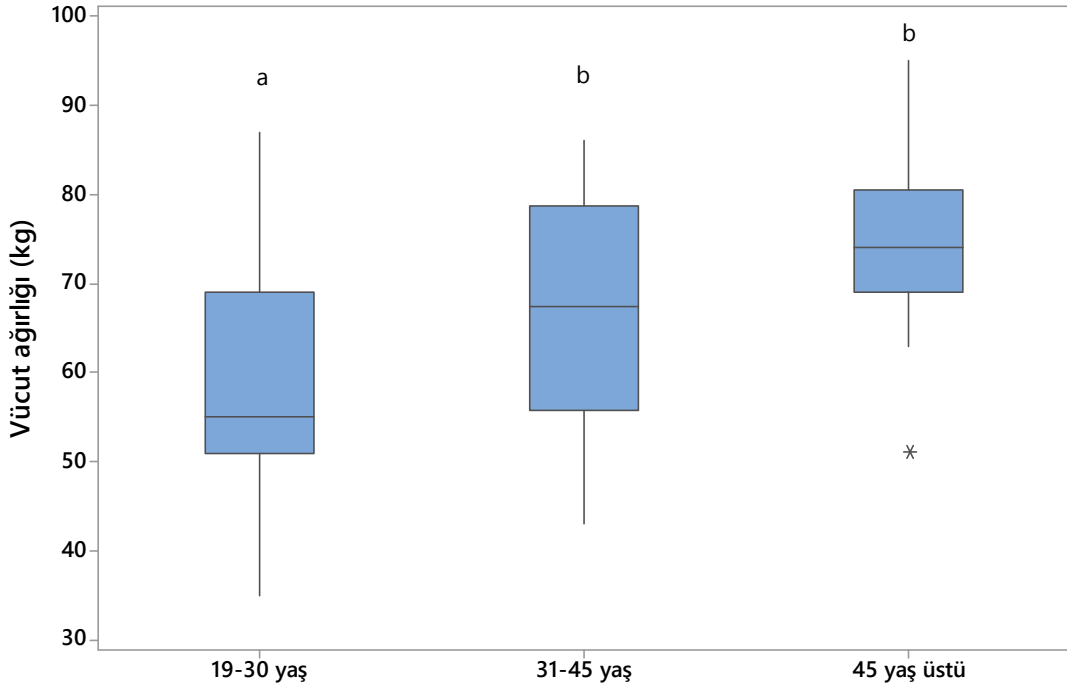
**Tablo 4.30.** Katılımcıların genel fizyolojik özellikleri. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur. (VKİ: Vücut kitle indeksi)

	Kadınların yaş aralığı		
	19-30 yaş	31-45 yaş	45 yaş üstü
<b>Yaş (yıl)</b>	22 (19-29) <sup>a</sup>	40.5 (32-45) <sup>b</sup>	52 (46-72) <sup>c</sup>
<b>Boy (m)</b>	1.60 (1.45-1.74)	1.60 (1.48-1.68)	1.56 (1.45-1.70)
<b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>	55 (35-87) <sup>a</sup>	67.5 (43-86) <sup>b</sup>	74 (51-95) <sup>b</sup>
<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	22.1 (16.6-31.3) <sup>a</sup>	26.2 (18.4-37.7) <sup>b</sup>	29.4 (24.3-42.8) <sup>c</sup>
<b>Kan basıncı (mmHg)</b>			
<b>Sistolik</b>	11 (9-15) <sup>a</sup>	11 (9-15) <sup>a</sup>	13 (9-22) <sup>b</sup>
<b>Diyastolik</b>	7 (4-10)	7 (6-10)	8 (5-11)

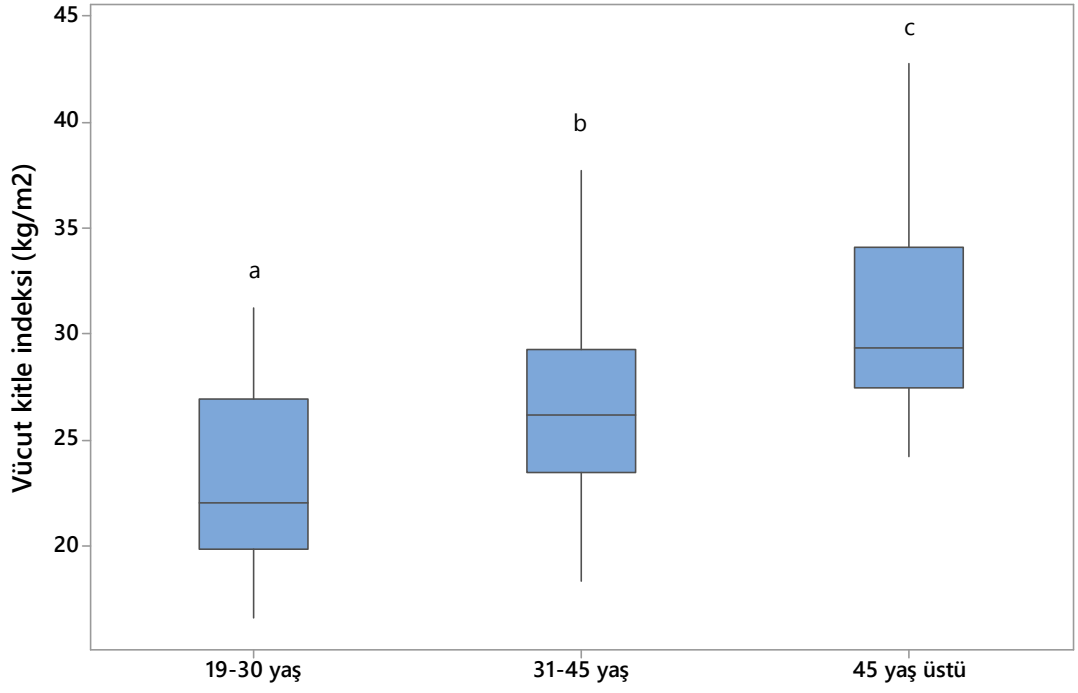
*Aynı satırda farklı harf bulunması, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir.*



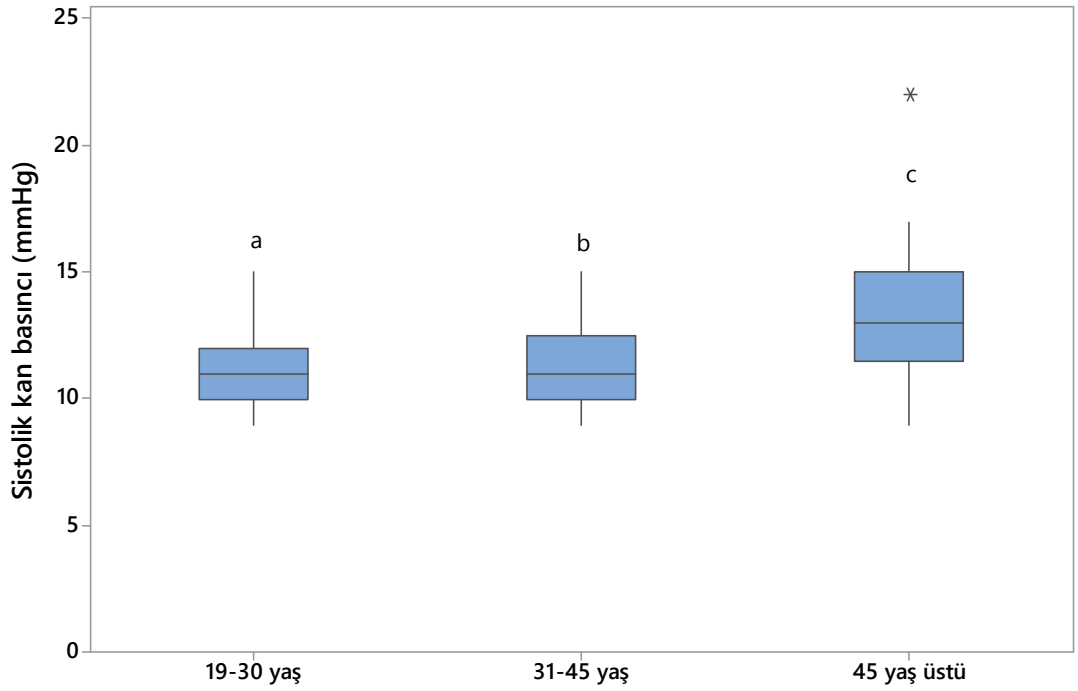
**Şekil 4.41.** Kadınlarda boyun yaş gruplarındaki dağılımlarının Box-plot sunumu. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır.



**Şekil 4.42.** Kadınlarda vücut ağırlığının yaş gruplarındaki dağılımlarının Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.

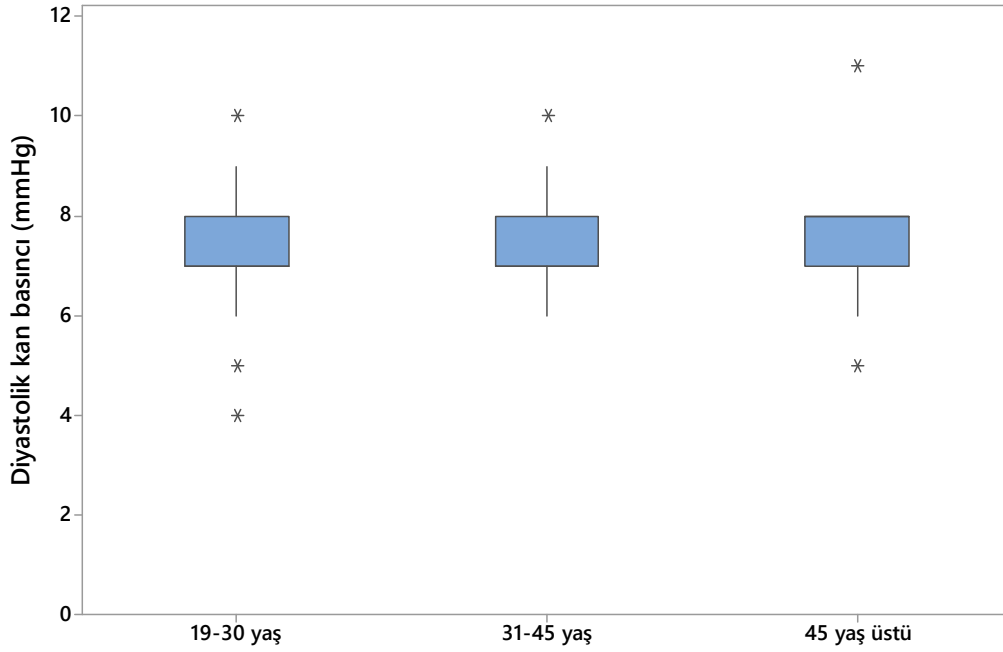


**Şekil 4.43.** Kadınlarda vücut kitle indeksinin yaş gruplarındaki dağılımlarının Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.



**Şekil 4.44.** Kadınlarda sistolik kan basıncının yaş gruplarındaki dağılımlarının Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.





**Şekil 4.45.** Kadınlarda diyastolik kan basıncının yaş gruplarındaki dağılımlarının Box-plot sunumu. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır.

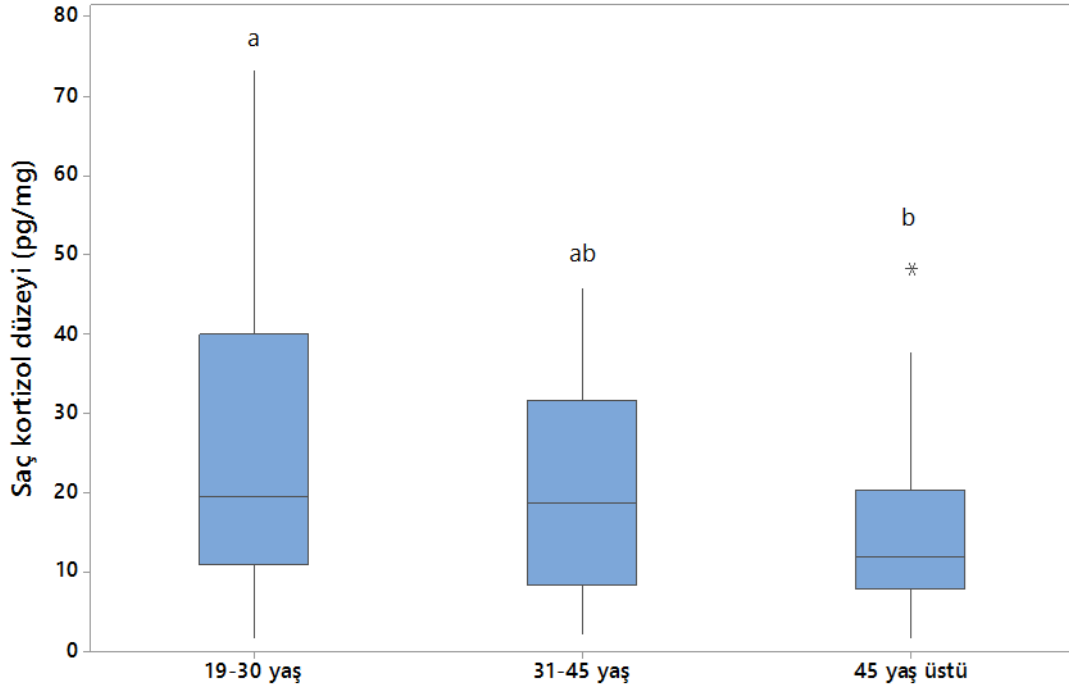
#### 4.3.2. Saç kortizol düzeyi

Saç kortizol düzeyleri ve ilişkili parametreler Tablo 4.31’de sunulmuştur. Bu deneme kapsamında toplamda 90 denekten saç toplanmıştır. 19-30 yaş grubundan 35, 31-45 yaş grubundan 24 ve 45 yaş üstü 30 kadından saç örneği toplanmıştır. Medyan saç kortizol düzeyinin 1.66 ile 73.22 aralığında dinamik bir dağılım gösterdiği belirlenmiştir. Saç kortizol düzeyi yaşın ilerlemesiyle birlikte düşme trendi göstermiş ve 19-30 yaş ile 45 yaş üstündeki kadınlarda istatistiksel olarak farklı bulunmuştur ( $P=0.0205$ ). Saç kortizol düzeyini gösteren Box-plot grafik Şekil 4.46’da sunulmuştur.

**Tablo 4.31.** Saç örneği veren kadın katılımcıların sayıları, verdikleri saç örnek miktarı (mg) ve buna göre hesaplanmış saç kortizol düzeyleri (pg kortizol/mg saç). Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur.

	Kadınların yaş aralığı		
	19-30 yaş	31-45 yaş	45 yaş üstü
<b>Saç örneği veren kişi sayısı</b>	35	25	30
<b>Kullanılan saç miktarı (mg)</b>	51.0 (11.3-75.9)	47.0 (16.2-83.2)	47.0 (18.6-104.2)
<b>Saç kortizolü (pg/mg)</b>	19.7 (1.7-73.2) <sup>a</sup>	18.8 (2.1-45.8) <sup>ab</sup>	12.1(1.7-48.2) <sup>b</sup>

*Aynı satırda farklı harf bulunması, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir.*



**Şekil 4.46.** Kadınlarda saç kortizol düzeyinin yaş gruplarındaki düzeylerinin Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.

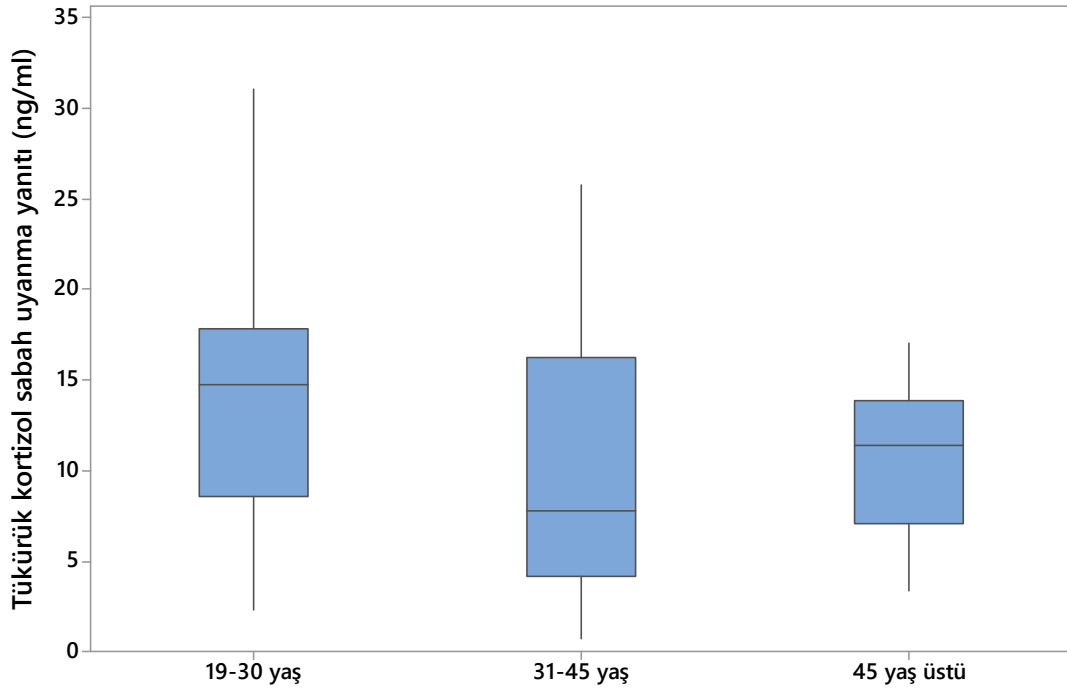
#### 4.3.3. Tükürük kortizol düzeyi

Sabah uyandıktan sonra 30. dakikada alınan tükürük örneği (kortizol uyanma yanıtı) ile gün ortasında ve gece uyumadan hemen önce alınan tükürük örneklerindeki kortizol düzeyleri ve ortalama kortizol düzeyi Tablo 4.32’de sunulmuştur. Kortizol uyanma yanıtı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ( $P>0.005$ ; Şekil 4.47). Fakat gün ortası medyan tükürük kortizol düzeyinin yaşla birlikte azaldığı ve 19-30 yaş ile 45 yaş üstü kadınlar arasında önemli bir farklılık olduğu ( $P=0.0237$ ; Şekil 4.48) belirlenmiştir. Uyumadan önceki medyan kortizol düzeylerinin 19-30 yaş için 8.0 ng/ml olduğu 31-45 yaş grubundaki kadınlarda ise 3.4 ng/ml olduğu belirlenmiştir ( $P=0.0654$ ; Şekil 4.49). Ortalama kortizol düzeyinin 19-30 yaş ile 31-45 yaş aralığındaki kadınlarda farklılık gösterdiği ( $P=0.0212$ ) ve 31-45 yaş aralığındaki kadınlarda daha düşük olduğu belirlenmiştir (Şekil 4.50). Ayrıca 19-30 yaş aralığındaki kadınlar ile 45 yaş üstündeki kadınlar arasında istatistiksel farklılık olduğu ve ortalama kortizolün 19-30 yaş grubunda daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $P=0.05$ ).

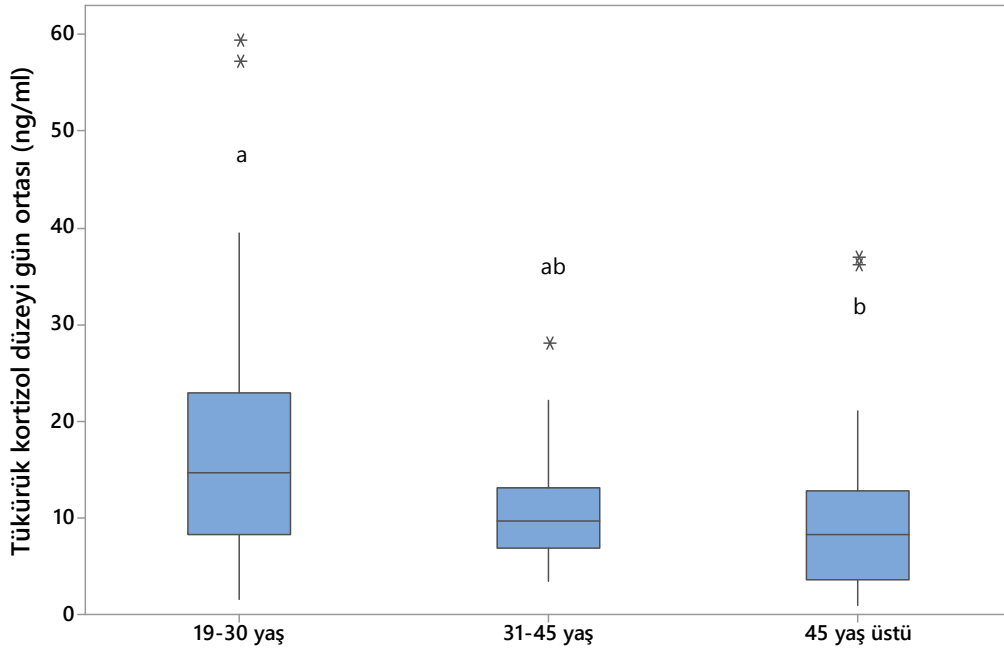
**Tablo 4.32.** Farklı yaş gruplarındaki kadın katılımcıların tükürük kortizol düzeyleri. Sabah uyanma yanıtı farklı yaş gruplarındaki kadınlar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermezken, gün ortası, uyumadan önce ve ortalama kortizol düzeyleri istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur.

	Kadınların yaş aralığı		
	19-30 yaş	31-45 yaş	45 yaş üstü
<b>Tükürük kortizol düzeyi (ng/ml)</b>			
<b>Sabah uyanma yanıtı</b>	14.8 (2.3-31.1)	7.8 (0.8-25.8)	11.4 (3.4-17.0)
<b>Gün ortası</b>	14.8 (1.7-59.4) <sup>a</sup>	9.8 (3.5-28.1) <sup>ab</sup>	8.3 (1.0-36.9) <sup>b</sup>
<b>Uyumadan önce</b>	8.0 (2.2-28.3) <sup>a</sup>	3.4 (0.02-20.4) <sup>b</sup>	8.0 (1.1-30.1) <sup>ab</sup>
<b>Ortalama</b>	10.0 (7.0-38.1) <sup>a</sup>	6.3 (3.3-17.8) <sup>b</sup>	7.5 (5.1-16.7) <sup>b</sup>

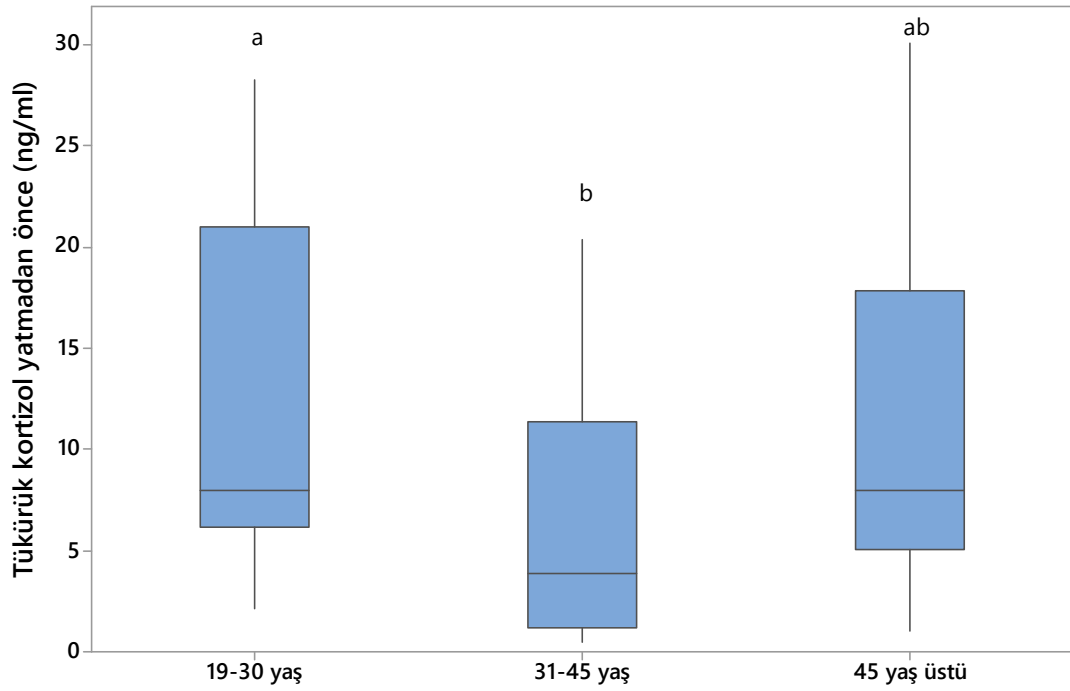
*Aynı satırda farklı harf bulunması, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir.*



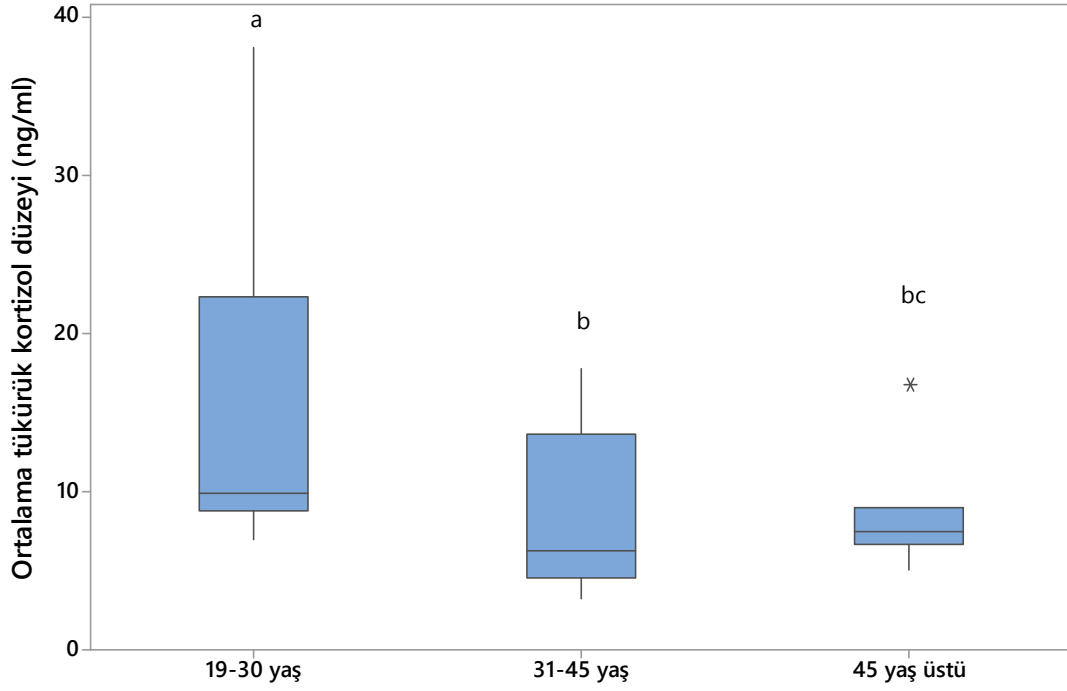
**Şekil 4.47.** Kadınlarda tükürük kortizol düzeyinin sabah uyanma yanıtının yaş gruplarındaki düzeylerinin Box-plot sunumu. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktur.



**Şekil 4.48.** Kadınlarda gün ortası tükürük kortizol düzeyinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.



**Şekil 4.49.** Kadınlarda gece uyumadan önceki tükürük kortizol düzeyinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.



**Şekil 4.50.** Kadınlarda ortalama tükürük kortizol düzeyinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.

#### 4.3.4. Kalp hızı değişkenliği

Kalp hızı değişkenliğinin zaman bağımlı parametreleri Tablo 4.33'de sunulmuştur. Tablo incelendiğinde, dakikadaki kalp atım sayısının (HR), 19-30 yaş grubundaki kadınlarda 45 yaş üstü kadınlardan yüksek olduğu belirlenmiştir ( $P=0.0014$ ; Şekil 4.51).

R-R min (ms) değerinin 19-30 yaş grubu ve 45 yaş üstü kadınlardan farklı olduğu görülmüştür ( $P=0.0003$ ). Ayrıca 19-30 yaş ile 31-45 yaş grubunda istatistiksel farklılık olduğu belirlenmiştir ( $P=0.0216$ ).

RRNN, değerlerinin 19-30 yaş grubundaki kadınlarda 45 yaş üstü kadınlardan düşük olduğu görülmüştür ( $P=0.0014$ ).

pNN50 (%) değerinin 19-30 yaş aralığındaki kadınlarda; 31-45 yaş aralığındaki kadınlardan daha yüksek olduğu belirlenmiştir ( $P=0.0047$ ; Şekil 4.52). Ayrıca 45 yaş üstü kadınlarda, 19-30 yaş aralığındaki kadınlardan daha düşük olduğu görülmüştür ( $P=0.0633$ ).

R-R avg min (ms) değerinin yaşla birlikte giderek arttığı ve grupların birbirlerinden farklı olduğu belirlenmiştir (19-30 yaş ile 45 yaş üstü kadınlar için

P=0.0000; 19-30 yaş ile 31-45 yaş için P=0.0185; 31-45 ile 45 yaş üstü kadınlar için P=0.0512).

Öte yandan, R-R max (ms), SDNN (ms), RMSSD (ms), RM min (ms), RM max (ms), R-R avg max (ms) değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (P>0.005). SDNN ve RMSSD'nin gruplar bakımından Box-plot grafikleri sırasıyla Şekil 4.53 ve Şekil 4.54'de sunulmuştur.

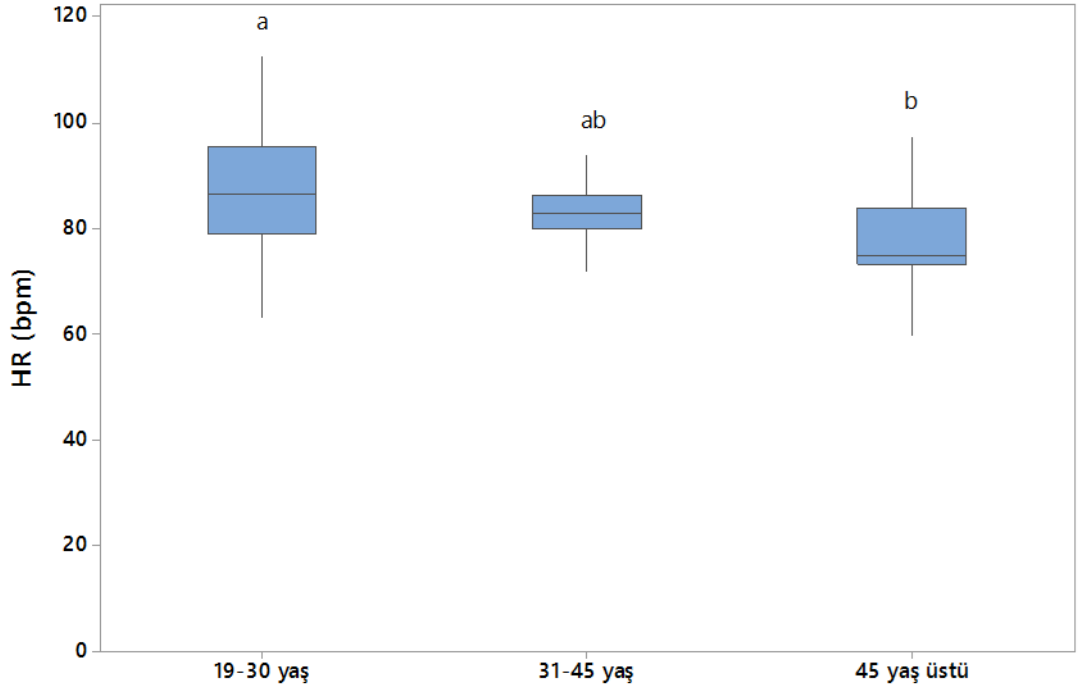
CV% değerinin ise yaşla birlikte azalma trendi gösterdiği ve 19-30 yaş grubu ile 45 yaş üstü kadınlar arasında istatistiksel farklılık olduğu belirlenmiştir (P=0.0134; Şekil 4.55).

**Tablo 4.33.** Farklı yaş gruplarındaki kadın katılımcılarda kalp hızı değişkenliğinin zaman bağımlı parametreleri. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur.

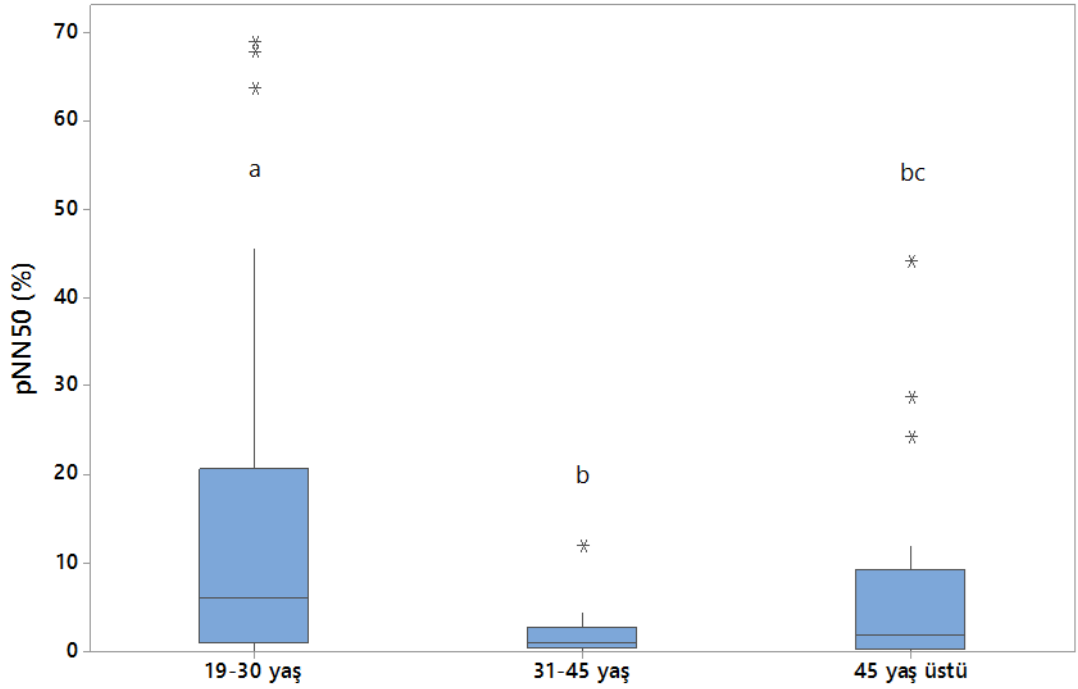
	Kadınların yaş aralığı		
	19-30 yaş	31-45 yaş	45 yaş üstü
<b>HR(bpm)</b>	86.5 (63.0-112.6) <sup>a</sup>	83.0 (72.0-94.1) <sup>ab</sup>	75 (60.0-97.5) <sup>b</sup>
<b>R-R min (ms)</b>	567 (487-789) <sup>a</sup>	638 (517-749) <sup>b</sup>	684 (438-901) <sup>b</sup>
<b>R-R max (ms)</b>	934 (613-1930)	1328 (804-2089)	918 (666-2058)
<b>RRNN (ms)</b>	693.5 (533.0-952.0) <sup>a</sup>	723.5(637-836) <sup>ab</sup>	800 (615-1001) <sup>b</sup>
<b>pNN50 (%)</b>	6.0 (0.0-69.0) <sup>a</sup>	1.0 (0.0-12.0) <sup>b</sup>	1.9 (0.0-44.1) <sup>b</sup>
<b>SDNN (ms)</b>	51.5 (16.0-98.0)	44.5 (16.0-181.0)	40.0 (12.0-126.0)
<b>RMSSD (ms)</b>	38.5 (6.0-108.0)	34.5 (7.0-188.0)	29.0 (7.0-148.0)
<b>RM min (ms)</b>	-125 (-1267-(-24))	-56.5 (-1403-(-15))	-87 (-1368-(-29))
<b>RM max (ms)</b>	151.5 (25.0-1273.0)	669.5 (34.0-1390.0)	85.0 (18.0-1373.0)
<b>R-R avg min (ms)</b>	584 (504-842) <sup>a</sup>	657.5 (556 -764) <sup>b</sup>	711 (587-935) <sup>c</sup>
<b>R-R avg max (ms)</b>	844.5 (592-1303)	884.5 (761-1512)	896 (647-1395)
<b>CV %</b>	7.0 (3.0-12.2) <sup>a</sup>	6.42 (2.29-24.58) <sup>ab</sup>	4.8 (1.6-17.9) <sup>b</sup>

*Aynı satırda farklı harf bulunması, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir.*

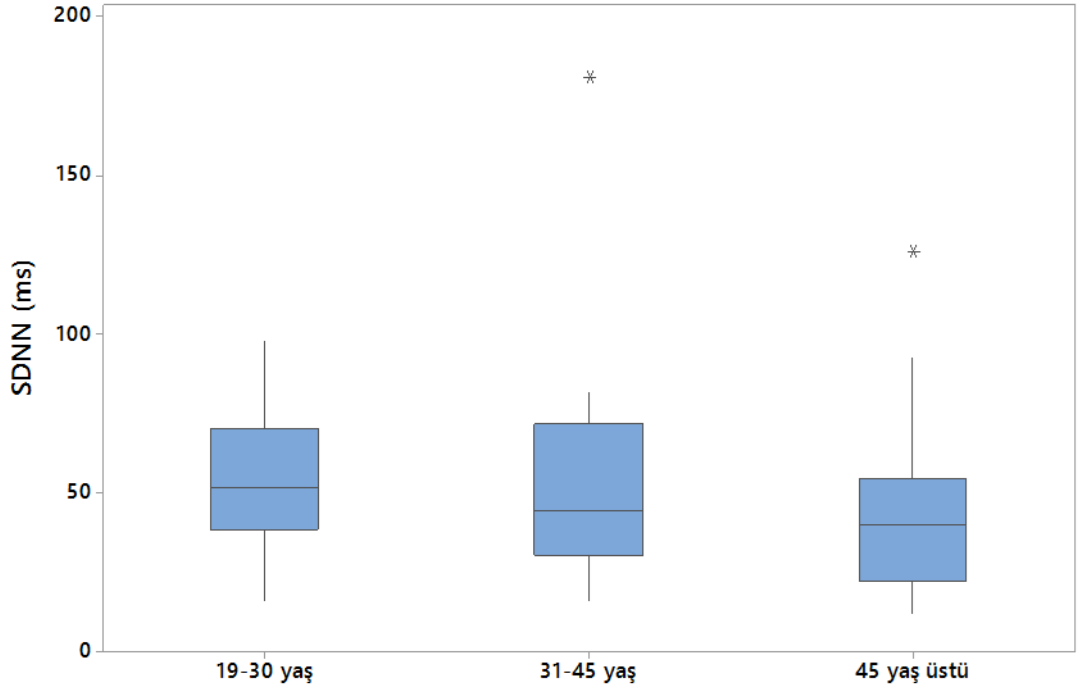
Kısaltmalar için bkz Sayfa 16.



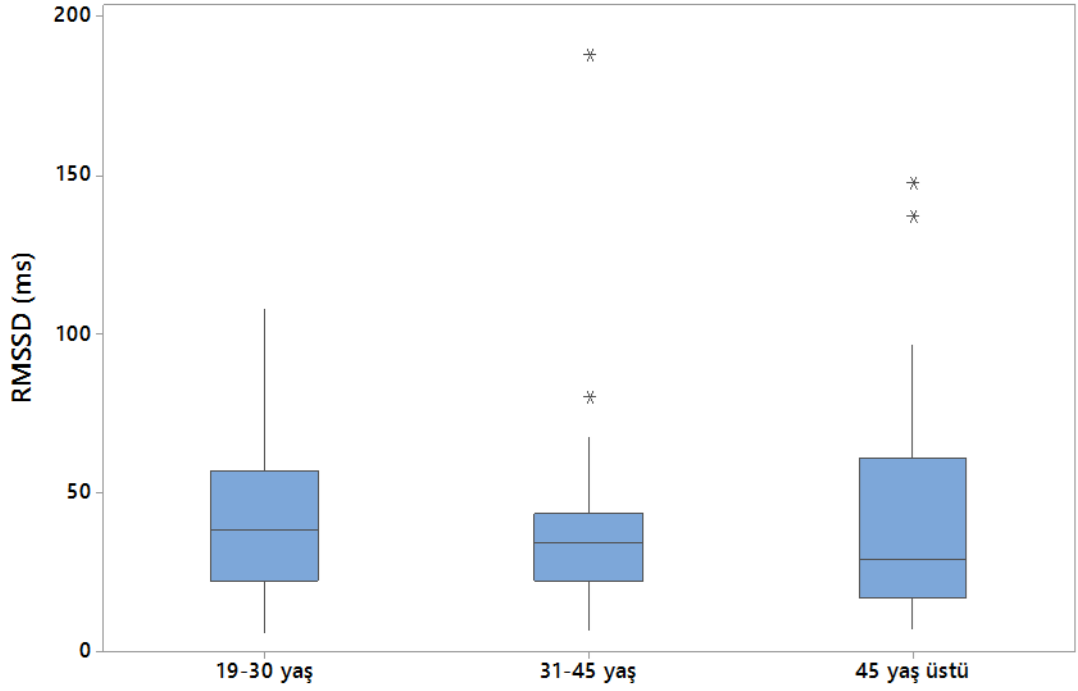
**Şekil 4.51.** Kadınlarda dakikadaki kalp atım hızının yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.



**Şekil 4.52.** Kadınlarda pNN50 parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.

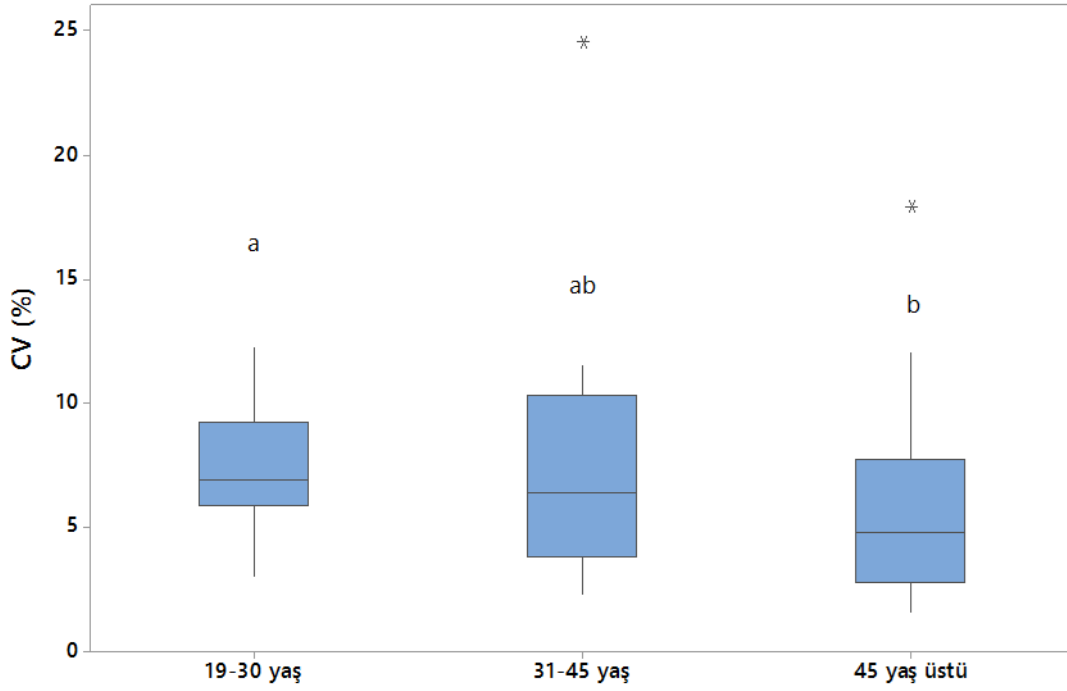


**Şekil 4.53.** Kadınlarda SDNN parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır.



**Şekil 4.54.** Kadınlarda RMSSD parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır.





**Şekil 4.55.** Kadınlarda %CV parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.

Kalp hızı değişkenliğinin frekans bağımlı parametreleri Tablo 4.34.'de sunulmuştur. HF ( $\text{ms}^2$ ), LF norm, HF norm, LF/HF, %HF, HF mx ( $\text{ms}^2/\text{Hz} \cdot 1000$ ), HFt (s), HF av ( $\text{ms}^2/\text{Hz}$ ) değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık göstermemiştir ( $P > 0.005$ ).

TP ( $\text{ms}^2$ ) değeri 45 yaş üstü kadınlarda 19-30 yaş grubundaki kadınlara göre daha düşük olarak belirlenmiştir ( $P = 0.0495$ ; Şekil 4.56).

VLF ( $\text{ms}^2$ ) değeri yaşla beraber giderek düşmüş olup 45 yaş üstü kadınlardaki düzey hem 19-30 yaş grubundaki kadınlardan hem de 31-45 yaş grubundaki kadınlardan daha düşük bulunmuştur (19-30 yaş ile 45 yaş üstü kadınlar için  $P = 0.0285$  ve 31-45 yaş ile 45 yaş üstü kadınlar için  $P = 0.0413$ ; Şekil 4.57).

LF mx (s) değeri 45 yaş üstü kadınlarda 19-30 yaş grubundaki kadınlara göre daha düşük olarak belirlenmiştir ( $p = 0.0017$ ).

LF ( $\text{ms}^2$ ) değeri, yaşla beraber giderek düşmüş olup 45 yaş üstü kadınlardaki düzey hem 19-30 yaş grubundaki kadınlardan hem de 31-45 yaş grubundaki kadınlardan daha düşük bulunmuştur (19-30 yaş ile 45 yaş üstü kadınlar için  $P = 0.0065$ ; 31-45 yaş ile 45 yaş üstü kadınlar için  $P = 0.0599$ ; Şekil 4.58).

LF av ( $\text{ms}^2/\text{Hz}$ ), değerinin yaşla birlikte azaldığı ve 45 yaş üstü kadınların 19-30 yaş grubundaki ve 31-45 yaş aralığındaki kadınlardan istatistiksel olarak farklı olduğu belirlenmiştir (19-30 yaş ve 45 yaş üstü kadınlar için  $P=0.0072$  ve 31-45 yaş ile 45 yaş üstü kadınlar için  $P=0.0623$ ).

VLFmx ( $\text{ms}^2/\text{Hz} \cdot 1000$ ), değerinin yaşla birlikte dūřme trendi gōsterdięi; değerin 45 yař üstü kadınlarda 19-30 ve 31-45 yař grubundaki kadınlardan istatistiksel olarak farklı olduğu belirlenmiştir. (19-30 yař ile 45 yař üstü kadınlar için  $P=0.0206$ ; 31-45 yař ile 45 yař üstü kadınlar için  $P=0.0408$ ).

VLF av ( $\text{ms}^2/\text{Hz}$ ) yařla beraber giderek dūřmüř olup 45 yař üstü kadınlardaki düzey hem 19-30 yař grubundaki kadınlardan hem de 31-45 yař grubundaki kadınlardan daha dūřük bulunmuřtur (19-30 yař ile 45 yař üstü kadınlar için  $P=0.0285$ ; 31-45 yař ile 45 yař üstü kadınlar için  $P=0.0408$ ).

HF deęeri Őekil 4.59 'da sunulmuřtur. %VLF deęerinin 19-30 yař grubundaki kadınlarda 31-45 yař arasındaki kadınlardan istatistiksel olarak daha dūřük olduęu tespit edilmiřtir ( $P=0.0287$ ; Őekil 4.60) %LF deęerinin 45 yař üstü kadınlarda 19-30 yař grubundaki kadınlara gōre daha dūřük olduęu gōzlenmiřtir ( $P=0.0022$ ; Őekil 4.61).

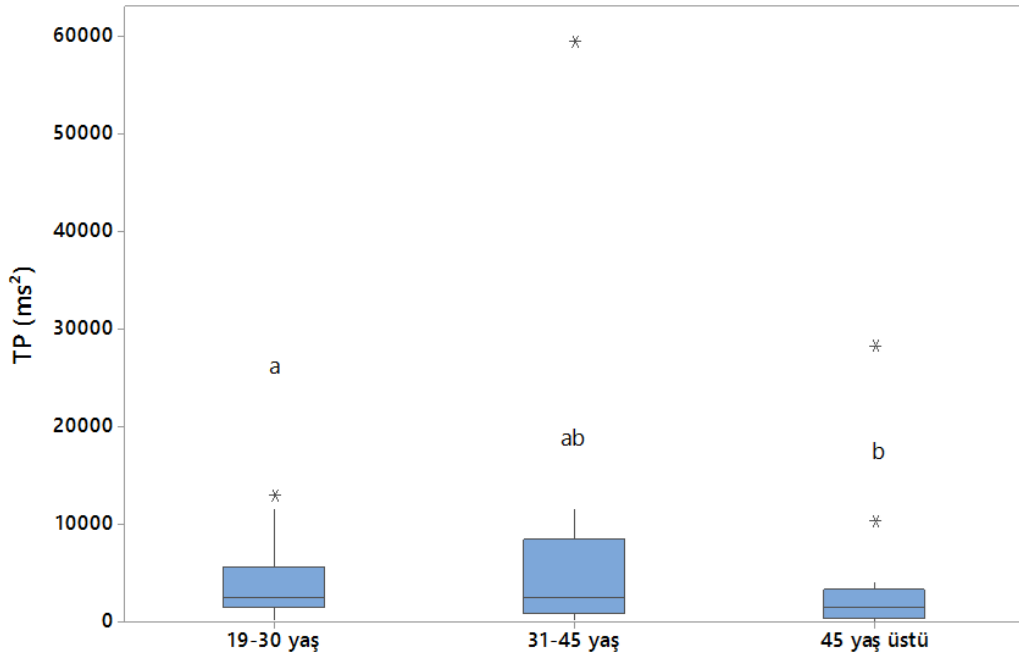
%HF ve LF/HF'nin yaş gruplardaki dağılımları sırasıyla (Şekil 4.62, Şekil 4.63)

**Tablo 4.34.** Farklı yaş gruplarındaki kadın katılımcılarda kalp hızı değişkenliğinin frekans bağımlı parametreleri. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur.

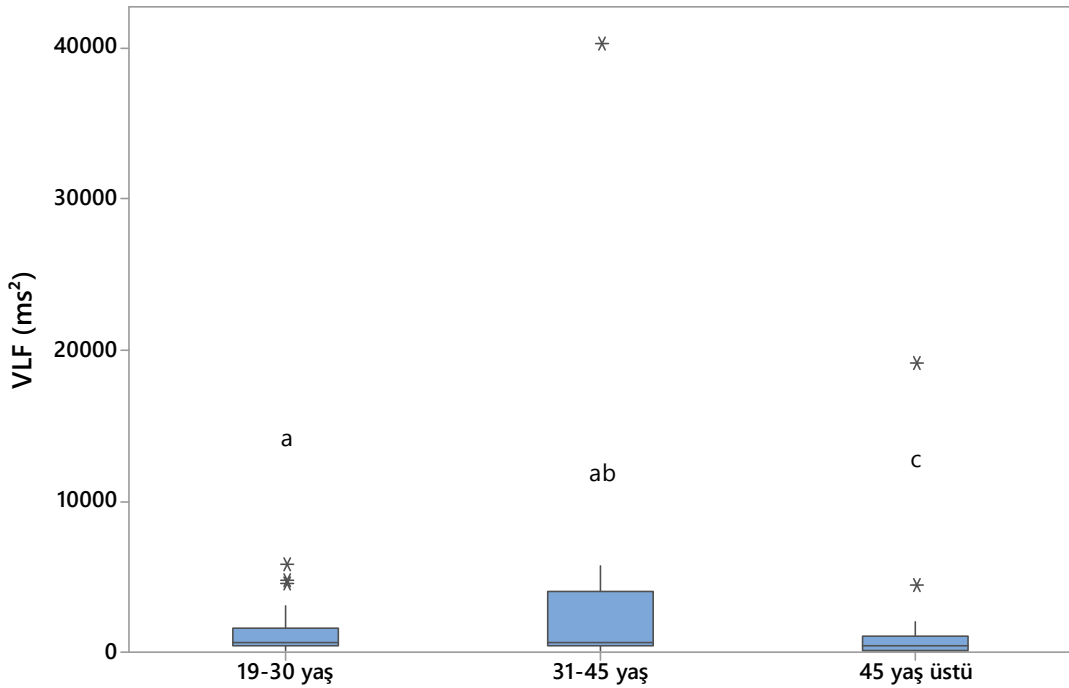
	Kadınlaraın yaş aralığı		
	19-30 yaş	31-45 yaş	45 yaş üstü
<b>TP (ms<sup>2</sup>)</b>	2630 (260-12947) <sup>a</sup>	2642 (267-59572) <sup>ab</sup>	1453 (138-28356) <sup>b</sup>
<b>VLF(ms<sup>2</sup>)</b>	732 (132-5802) <sup>a</sup>	719 (128-40288) <sup>ab</sup>	474 (74-19108) <sup>c</sup>
<b>LF (ms<sup>2</sup>)</b>	1010 (107-6228) <sup>a</sup>	823 (82-9009) <sup>ab</sup>	254 (43-5172) <sup>c</sup>
<b>HF (ms<sup>2</sup>)</b>	688 (21-4299)	586 (20-10276)	313 (9-5263)
<b>LF norm</b>	66.5 (20.2-90.1)	64.0 (27.1-89.2)	63.7 (14.8-88.8)
<b>HF norm</b>	33.4 (9.9-79.8)	36.0 (10.8-72.9)	36.3 (11.2-85.2)
<b>LF/HF</b>	2.0 (0.25-9.1)	1.8 (0.4-8.3)	1.75 (0.17-7.9)
<b>%VLF</b>	39.4 (15.6-55.2) <sup>a</sup>	47.4 (17.9-69.9) <sup>b</sup>	46.5 (2.8-68.2) <sup>ab</sup>
<b>%LF</b>	40.4 (16.2-67.9) <sup>a</sup>	35.1 (13.8-48.7) <sup>ab</sup>	27.3 (11.6-52.8) <sup>b</sup>
<b>%HF</b>	21.6 (6.7-64.0)	15.3 (5.9-43.1)	18.6 (6.4-74.9)
<b>HF mx (ms<sup>2</sup>/Hz*1000)</b>	11.9 (0.3-139)	9.0 (0.7-130.7)	7.1 (0.5-55.4)
<b>HFt (s)</b>	0.2(0.2-0.4)	0.3 (0.2-0.4)	0.3 (0.2-0.4)
<b>HF av (ms<sup>2</sup>/Hz)</b>	2.75 (0.1-17.2)	2.3 (0.1-41.1)	1.3 (0-21.1)
<b>LF mx (s)</b>	40.3 (5.2-242.1) <sup>a</sup>	22.9 (3.9-294.9) <sup>ab</sup>	16.8 (1.5-178.2) <sup>b</sup>
<b>LF av (ms<sup>2</sup>/Hz)</b>	9.2 (1.0-56.6) <sup>a</sup>	7.5 (0.7-81.9) <sup>ab</sup>	2.3 (0.4-47.0) <sup>c</sup>
<b>VLFmx (ms<sup>2</sup>/Hz*1000)</b>	75.7 (13.7-327.1) <sup>a</sup>	73.0 (19-3117) <sup>ab</sup>	37.5 (5.7-796.9) <sup>c</sup>
<b>VLF av (ms<sup>2</sup>/Hz)</b>	19.8 (3.6-156.8) <sup>a</sup>	19.7 (3.5-1088.9) <sup>ab</sup>	12.8 (2.0-516.4) <sup>c</sup>

*Aynı satırda farklı harf bulunması, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir.*

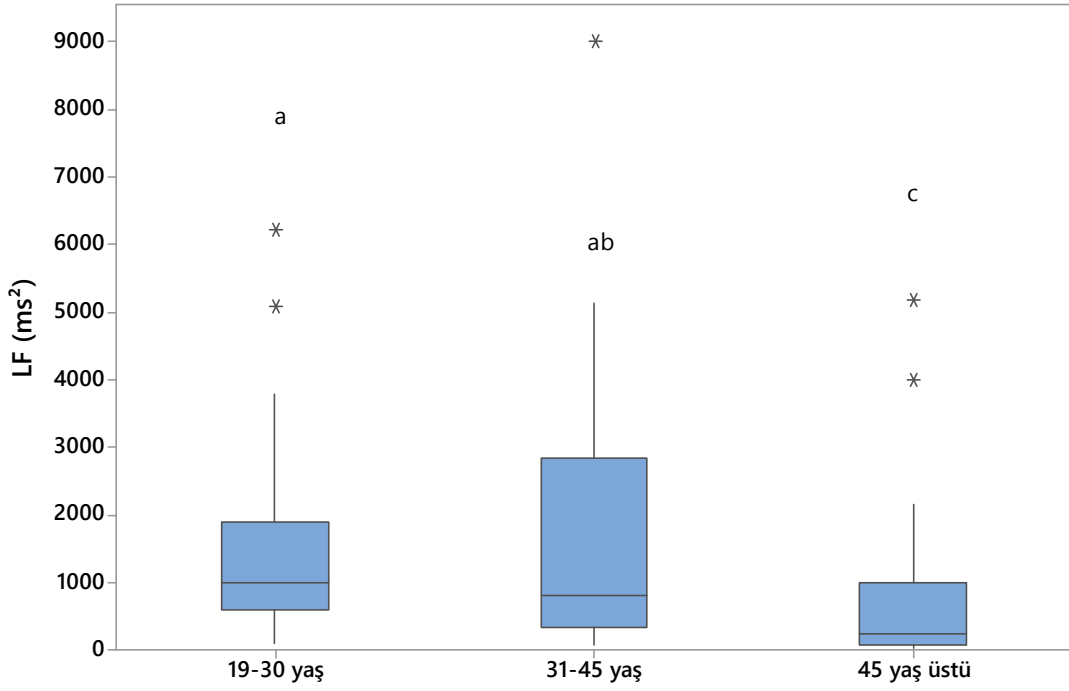
Kısaltmalar için bkz Sayfa 17.



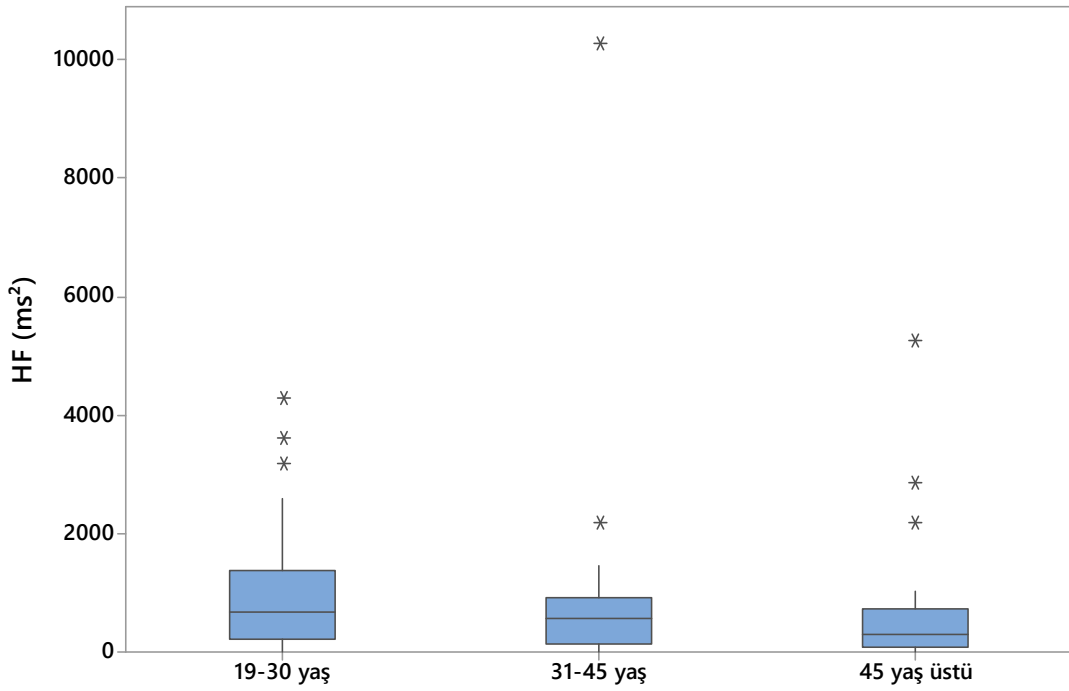
**Şekil 4.56.** Kadınlarda TP parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.



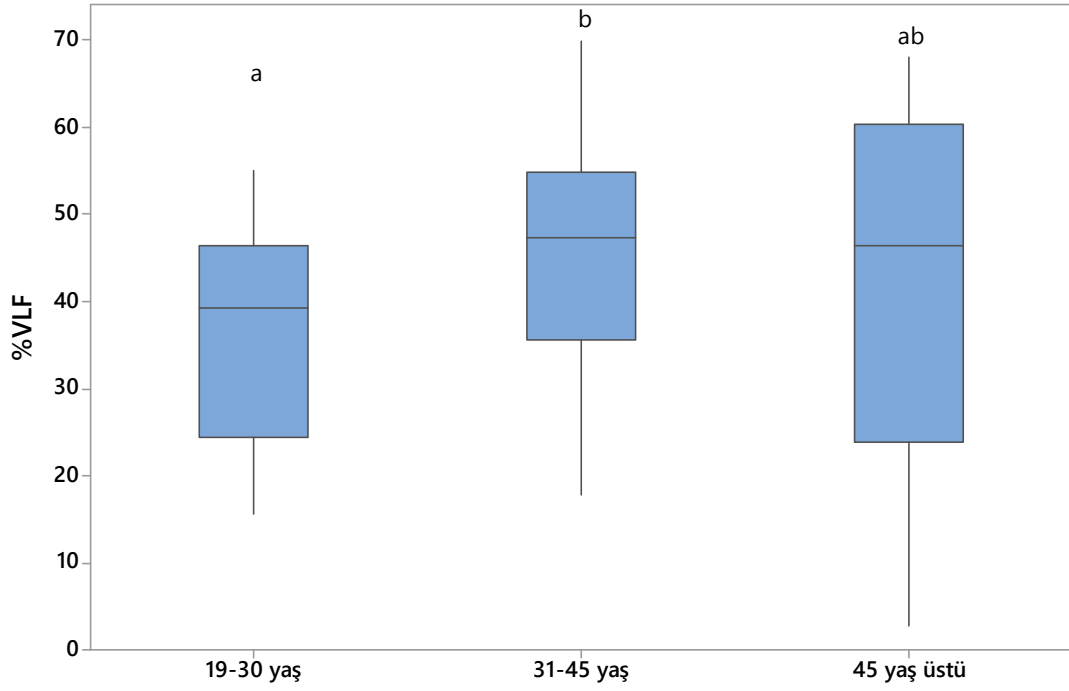
**Şekil 4.57.** Kadınlarda VLF parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.



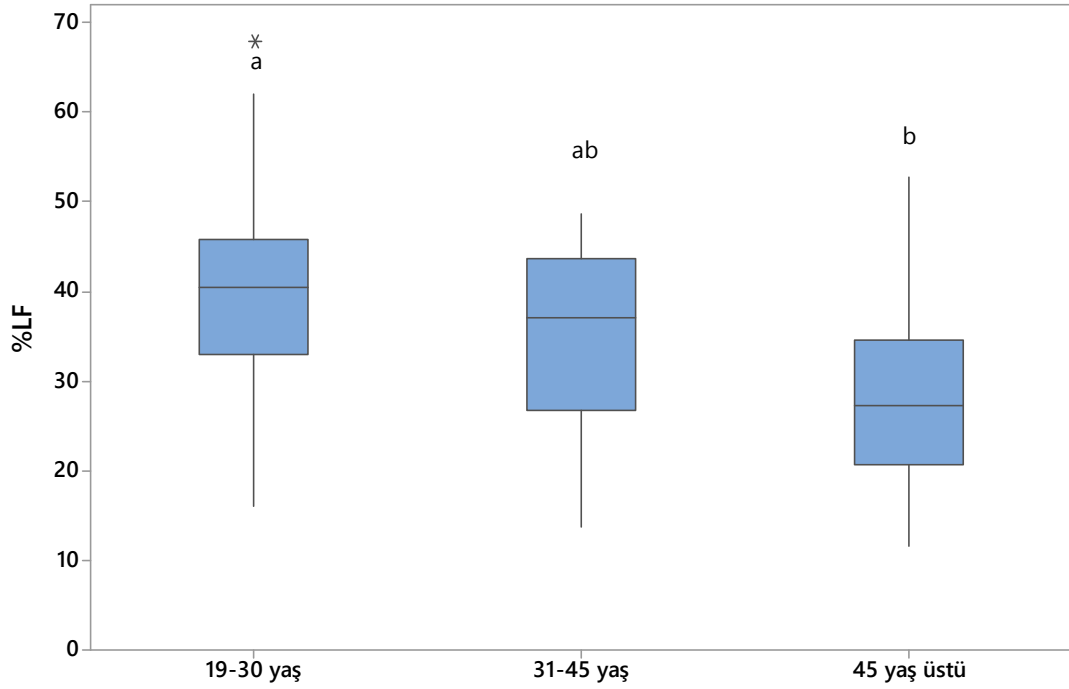
**Şekil 4.58.** Kadınlarda LF parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.



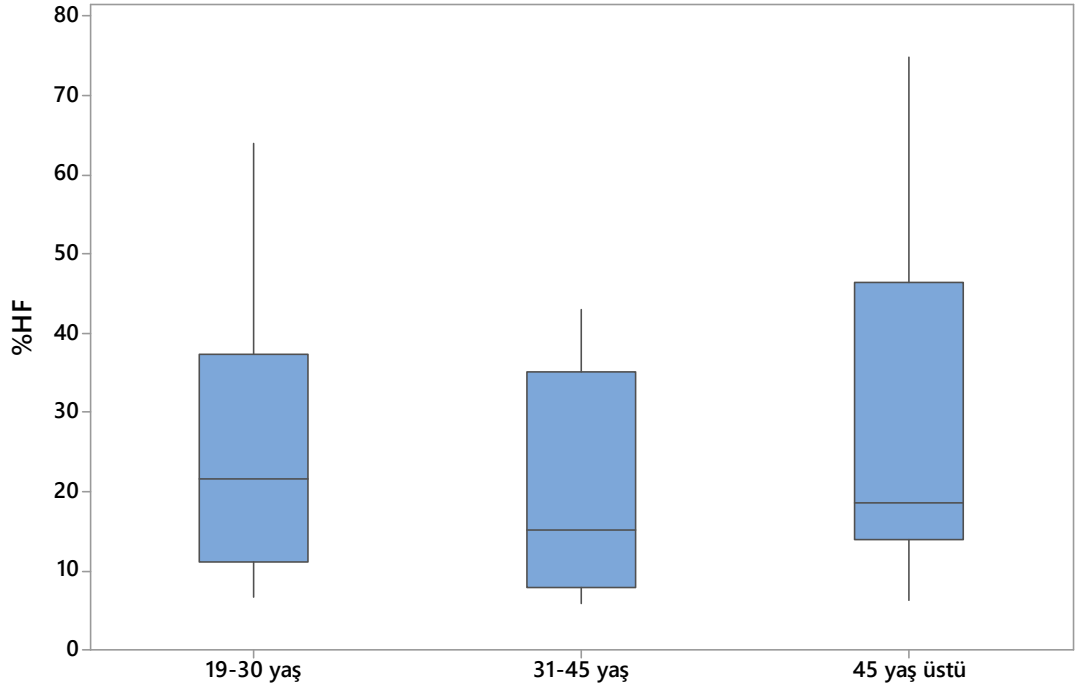
**Şekil 4.59.** Kadınlarda HF parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır.



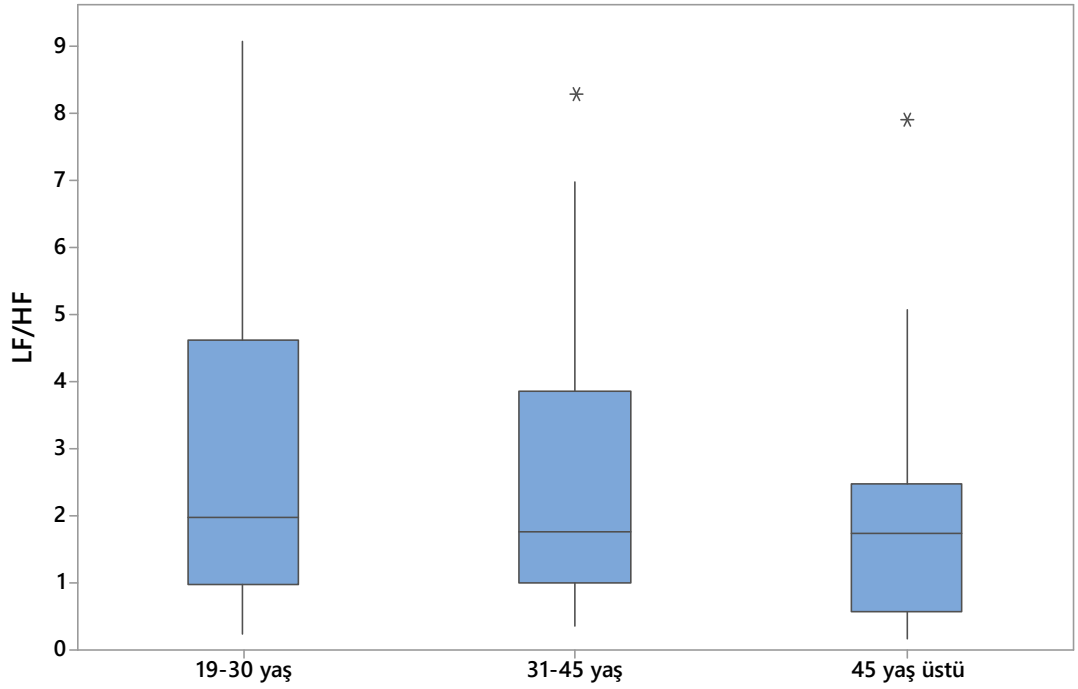
**Şekil 4.60.** Kadınlarda %VLF parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.



**Şekil 4.61.** Kadınlarda %LF parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.



**Şekil 4.62.** Kadınlarda %HF parametresinin yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır.



**Şekil 4.63.** Kadınlarda LF/HF oranının yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır.

### 4.3.5. Ölçekler

#### Greene klimakterik ölçek

Farklı yaş gruplarındaki katılımcılardan Greene klimakterik ölçek sorularına 0-3 arasında skora yapılması istenmiştir. Farklı yaş gruplarındaki kadınların Greene klimakterik ölçeğine verdikleri yanıtlar Tablo 4.35 sunulmuştur. “1, 2, 5, 8, 9, 11, 13, 14, 15.”sorulara verilen yanıtlar açısından gruplar arasında herhangi bir farklılık gözlenmedi ( $P>0.005$ ).

“3. Uyumada zorluk çekme” sorusuna 19-30 yaş grubunun 0; 45 yaş üstü kadınların 2 puan verdiği ve yaşla birlikte uyuma zorluğunun arttığı görülmektedir ( $P=0,006$ ).

“4. Kolayca heyecanlanma” sorusuna 19-30 yaş arası ve 45 yaş üstündeki kadınların 1 puan verdikleri ve gruplar arasında istatistiksel bir fark olduğu görülmektedir ( $P=0.0406$ ). “6.Odaklanmada Zorluk Çekme”, sorusuna 31-45 yaş arasındaki grupta 1 puan verilirken 45 yaş üstü grupta 2 puan verildiği medyan değerinin daha yüksek olduğu ve 45 yaş üstünde belirtilen şikâyetin arttığı belirlenmiştir ( $P=0.0523$ ).

“7. Yorgun Hissetme Enerjinin Tükenmesi” sorusunda 19-30 yaş arasındaki kadınlar 1 puan verirken, 45 yaş üstü kadınların 2 puan verdiği ve gruplar arasında fark olduğu belirlenmiştir ( $P=0.0037$ ). Ayrıca 19-30 yaş ile 31-45 yaş arasındaki kadınlar arasında istatistiksel olarak fark gözlemlenmiştir ( $P=0,0333$ ).

“10. Ağlama nöbetleri” sorusuna 19-30 yaş arası ve 45 yaş üstü kadınların 1 puan verdikleri ve gruplar arasında istatistiksel bir fark olduğu görülmektedir ( $P=0.0635$ ).

“12. Baş dönmesi veya baygın hissetme” sorusuna 19-30 yaş arası 0 puan verirken 45 yaş üstü kadınların 1 puan verdikleri yaşla birlikte belirtilen şikâyetlerin arttığı tespit edilmiştir ( $P=0.046$ ).

“16. Kas ve eklem ağrıları” sorusuna 19-30 yaş arası 1 puan; 45 yaş üstü 2 puan verdikleri ve belirtilen şikâyetlerin 45 yaş üstünde arttığı görülmektedir ( $P=0.0064$ ).

“17. El ve ayaklarda his kaybı” sorusuna 19-30 yaş arası 0 puan; 45 yaş üstü 1 puan vermiş ve istatistiksel olarak bir fark olduğu ve belirtilen şikâyetlerin yaşla arttığı görülmüştür ( $P=0.0385$ ).



“18. Nefes almada zorluklar” sorusuna 19-30 yaş arası kadınların 0 puan; 45 yaş üstü kadınların ise 1 puan verdiği ve belirtilen şikayetlerin 45 yaş üstünde arttığı görülmektedir (P=0.0513).

“19. Sıcak basmaları” sorusuna 19-30 yaş arası kadınlar 1 puan; 45 yaş üstü kadınlar ise 2 puan vermiştir ve gruplar arasında fark belirlenmiştir (P=0.0140). Aynı soruya, 31-45 yaş arası kadınlar 0.5 puan verdiği ve 45 yaş üstü kadınlarla istatistiksel farklılık olduğu gözlemlenmiştir (p=0.0092).

“20. Gece terlemeleri” sorusuna 19-30 yaş arası kadınlar 1 puan ve 45 yaş üstü kadınlar ise 2 puan vermişlerdir (P=0.0040). Aynı soruya 31-45 yaş arası kadınlar 1 puan verdiklerinden 45 yaş üstü kadınlardan farklı bulunmuşlardır (P=0,0034).

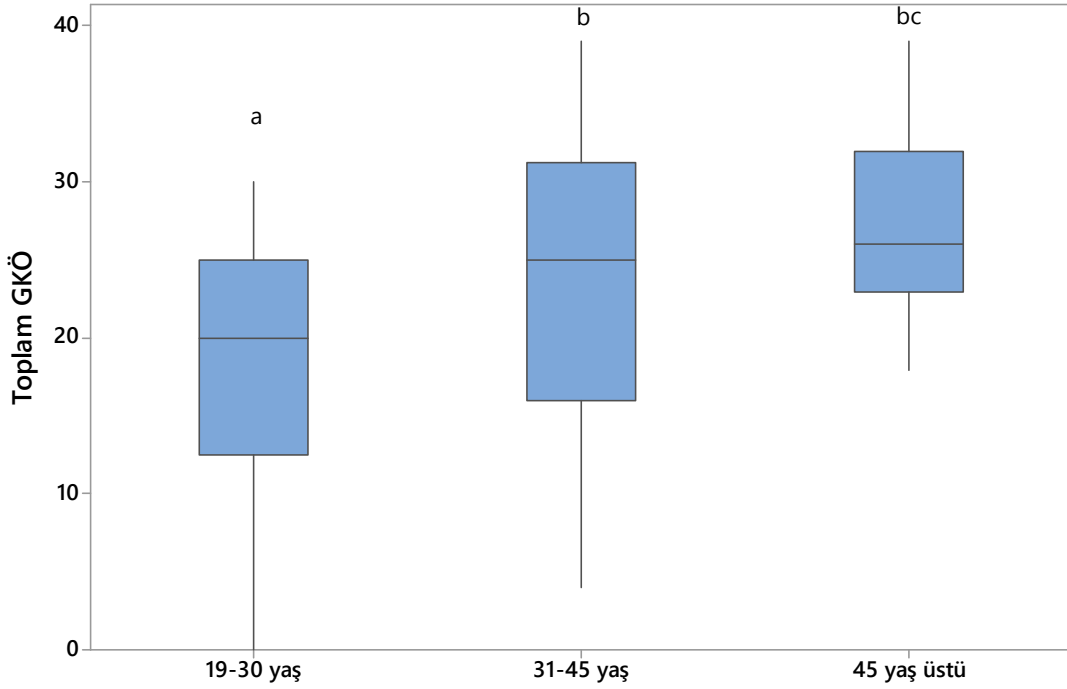
“21. Cinsel istek kaybı” sorusuna 19-30 yaş grubundaki kadınlar 0 puan verirken ve 45 yaş üstü kadınların 1 puan verdikleri ve 45 yaş üstünde belirtilen şikayetin arttığı belirlenmiştir (P=0.0336).

Toplam Greene klimakterik ölçek puanı, 19-30 yaş arası kadınlar 20 puan, 31-45 yaş arası grupta yer alan kadınlarda 25 puan ve 45 yaş üstü kadınlarda 26 puan olarak belirlenmiştir. Toplam puan bakımından, 19-30 yaş ile 45 yaş üstü kadınlar arasında istatistiksel farklılık olduğu gibi (P=0.0014), 19-30 yaş ile 31-45 yaş grupları arasında da istatistiksel fark belirlenmiştir (P=0.0532; Şekil 4.64).

**Tablo 4.35.** Farklı yaş gruplarındaki kadınların Greene klimakterik ölçeğine verdikleri yanıtlar bakımından karşılaştırılması. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur.

<b>Kadınların yaş aralığı</b>			
	<b>19-30 yaş</b>	<b>31-45 yaş</b>	<b>45 yaş üstü</b>
<b>1. Kalbin Hızlı ve Kuvvetli atması (Çarpıntı)</b>	0 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)
<b>2. Gergin ya da sinirli hissetme</b>	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-3)
<b>3. Uyumada zorluk çekme</b>	0 (0-3) <sup>a</sup>	1 (0-3) <sup>ab</sup>	2 (0-3) <sup>b</sup>
<b>4. Kolayca heyecanlanma</b>	1 (0-3) <sup>a</sup>	1 (0-2) <sup>ab</sup>	1 (0-2) <sup>b</sup>
<b>5. Anksiyete (kaygı) ve panik ataklar geçirme</b>	0 (0-3)	0.5 (0-3)	1 (0-3)
<b>6. Odaklanmada zorluk çekme</b>	1 (0-3) <sup>ab</sup>	1 (0-3) <sup>b</sup>	2 (0-3) <sup>ac</sup>
<b>7. Yorgun hissetme enerjinin tükenmesi</b>	1 (0-3) <sup>a</sup>	2 (1-3) <sup>b</sup>	2 (0-3) <sup>b</sup>
<b>8. Birçok şeye karşı ilgi kaybı</b>	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-3)
<b>9. Mutsuz ya da depresif hissetme</b>	1 (0-2)	1 (0-3)	1 (0-3)
<b>10. Ağlama nöbetleri</b>	1 (0-3) <sup>a</sup>	1 (0-3) <sup>ab</sup>	1 (0-3) <sup>b</sup>
<b>11. Çabuk öfkelenme</b>	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-2)
<b>12. Baş dönmesi veya baygın hissetme</b>	0 (0-2) <sup>a</sup>	1 (0-2) <sup>ab</sup>	1 (0-2) <sup>b</sup>
<b>13. Başta gerginlik veya basınç hissetme</b>	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)
<b>14. Vücutta bazı bölgelerde uyuşukluk hissi</b>	1 (0-2)	1.5 (0-3)	1 (0-3)
<b>15. Baş ağrıları</b>	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)
<b>16. Kas ve eklem ağrıları</b>	1 (0-3) <sup>a</sup>	1 (0-3) <sup>ab</sup>	2 (0-3) <sup>b</sup>
<b>17. El ve ayaklarda his kaybı</b>	0 (0-2) <sup>a</sup>	1 (0-3) <sup>ab</sup>	1 (0-3) <sup>b</sup>
<b>18. Nefes almada zorluklar</b>	0 (0-2) <sup>a</sup>	1 (0-3) <sup>ab</sup>	1 (0-3) <sup>b</sup>
<b>19. Sıcak basmaları</b>	1 (0-2) <sup>ab</sup>	0.5 (0-3) <sup>a</sup>	2 (0-3) <sup>c</sup>
<b>20. Gece terlemeleri</b>	1 (0-1) <sup>ab</sup>	0 (0-3) <sup>a</sup>	2 (0-3) <sup>c</sup>
<b>21. Cinsel istek kaybı</b>	0 (0-3) <sup>a</sup>	1 (0-3) <sup>ab</sup>	1 (0-3) <sup>b</sup>
<b>Toplam skor</b>	20 (0-30) <sup>a</sup>	25 (4-39) <sup>b</sup>	26 (18-39) <sup>b</sup>

*Aynı satırda farklı harf bulunması, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir.*



**Şekil 4.64.** Kadınlarda toplam Greene klimakterik ölçeğin (GKÖ) yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Farklı harf bulunan gruplar birbirinden farklıdır.

#### **Post-travmatik stres ölçeği- Sivil Versiyon (PCL-C)**

PCL-C ölçeğinde 1 (Hiç) ile 5 (Aşırı) puan arasında skorlama yapılması istenmiştir. Farklı yaş gruplarındaki kadınların post-travmatik stres ölçeğine verdikleri yanıtlar Tablo 4.36.'da sunulmuştur. Post travmatik stres testi sorularından “2, 3, 5, 6, 7, 9, 11, 13, 14, 15, 16, 17” nolu sorulara verilen cevaplar ile toplam skor bakımından (Şekil 4.65.) farklı yaş gruplarındaki kadınlarda istatistiksel bir farklılık gözlenmemiştir ( $P>0.005$ ).

“1. Geçmişte yaşamış olduğunuz olumsuz ve zorlayıcı olayla (depremle) ilişkili, rahatsız verecek şekilde tekrarlayarak zihninizde canlanan anılar, düşünceler ya da görüntüler oldu mu?” sorusuna 31-45 yaş grubundaki kadınlar 2 puan verirken 45 yaş üstü 4 puan vermiştir ve iki grup arasında istatistiksel farklılık belirlenmiştir ( $P=0.0285$ ).

“4. Geçmişte yaşamış olduğunuz olumsuz ve zorlayıcı olayı (depremi) hatırlatan konuşma, ortam ve kişiler ve de duygular sizde mutsuzluk, üzüntü ve alt üst olma duygusu yaşıyor mu?” 19-30 yaş grubundaki kadınlar 2 puan verirken 45 yaş üstündeki kadınlar 4 puan vermişler ve yaşla birlikte bahsi geçen olaylardan

etkilenmenin arttığı görülmüştür (P=0.0477).

“8. Geçmişte yaşamış olduğunuz olumsuz ve zorlayıcı olay› (depremin) bazı bölümlerini hatırlamakta zorlanır mısınız? Olaylar arasında bağlantıları kurmada zorlandığınız boşluklar var mı?” sorusuna 19-30 yaş grubu 1 puan verirken 31-45 yaş grubundaki kadınlar 2 puan vermiştir yaşla birlikte nispeten olaylar arası bağlantıları kurmada zorlukların arttığı ve bunun yaş grupları arasında anlamlı bir fark oluşturduğu görülmektedir (P= 0.0386).

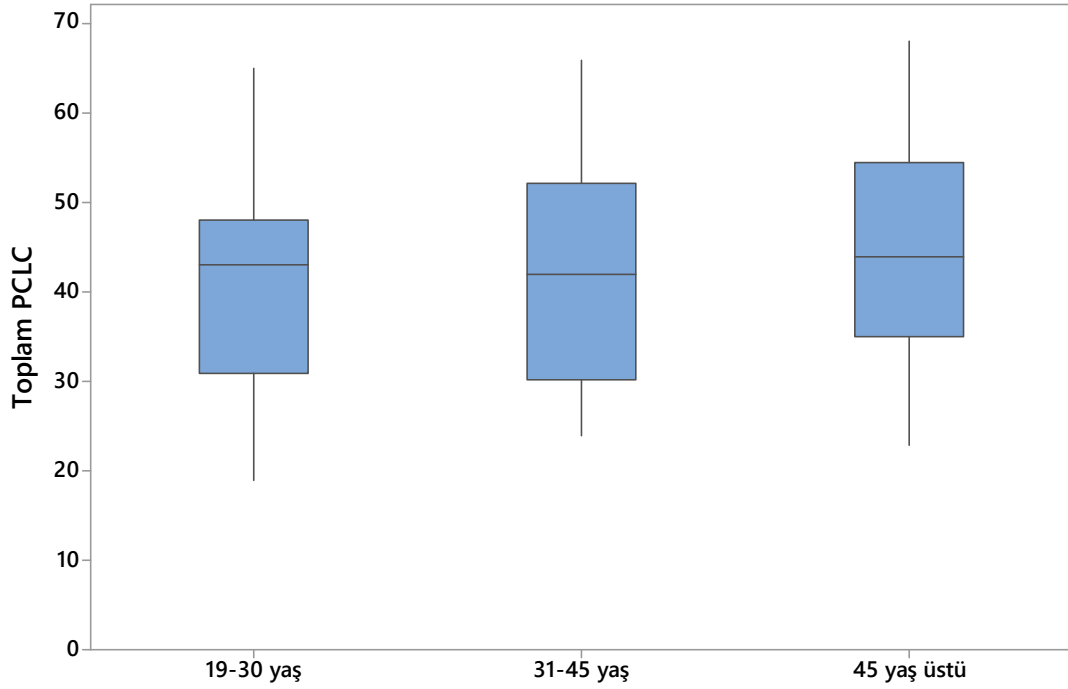
“10. Kendinizi diğer insanlardan uzak ve ayrı hissediyor musunuz?” sorusuna 19-30 yaş grubu 2 puan verirken, 45 yaş üstü kadınların 1 puan verdiği ve yaşı küçük olanların kendilerini diğer insanlardan uzak ve ayrı hissetme duygusunun daha fazla olduğunu ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturduğunu göstermektedir (P=0.0113)

“12. Geleceği planlamanın anlamsız ve boş olduğunu hissediyor musunuz?” sorusu bakımından 19-30 ve 45 yaş üstü kadınlar arasında fark olduğu gibi (P= 0.0243), 31-45 ile 45 yaş üstü kadınlarda da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür (P= 0.0272)

**Tablo 4.36.** Farklı yaş gruplarındaki kadınların post-travmatik stres ölçeğine verdikleri yanıtlar bakımından karşılaştırılması. Veriler medyan (min-maks) olarak sunulmuştur.

		<b>Kadınların yaş aralığı</b>		
		<b>19-30 yaş</b>	<b>31-45 yaş</b>	<b>45 yaş üstü</b>
1	Geçmişte yaşamış olduğunuz olumsuz ve zorlayıcı olayla (depremlerle) ilişkili, rahatsız verecek şekilde tekrarlayarak zihninizde canlanan anılar, düşünceler ya da görüntüler oldu mu?	3 (1-5) <sup>ab</sup>	2.0 (1-5) <sup>a</sup>	4 (1-5) <sup>b</sup>
2	Geçmişte yaşamış olduğunuz olumsuz ve zorlayıcı olayla (depremlerle) ilişkili, rahatsız verecek şekilde tekrarlayan rüyalarınız var mı?	2 (1-5)	1 (1-4)	1 (1-4)
3	Aniden geçmişte yaşadığınız olumsuz ve zorlayıcı olayı (depremi) hatırlayarak sanki yeniden yaşıyorsunuz hissine kapıldığınız ve davrandığınız oluyor mu?	2 (1-5)	1.5 (1-5)	2 (1-5)
4	Geçmişte yaşamış olduğunuz olumsuz ve zorlayıcı olayı (depremi) hatırlatan konuşma, ortam ve kişiler ve de duygular sizde mutsuzluk üzüntü ve alt üst olma duygusu yaşıyor mu?	2 (1-5) <sup>a</sup>	2.5 (1-5) <sup>ab</sup>	4 (1-5) <sup>b</sup>
5	Geçmişte yaşamış olduğunuz olumsuz ve zorlayıcı olayı (depremi) hatırlatan konuşma, ortam ve kişiler vb. benzeyen uyarılarla karşılaştığınızda kalp çarpıntısı, terleme, nefes, darlığı titreme, uyuşma, ağrı vb. bedensel tepkileriniz ortaya çıkar mı?	2 (1-5)	1.5 (1-5)	1 (1-5)
6	Geçmişte yaşamış olduğunuz olumsuz ve zorlayıcı olayı (depremler) hakkında konuşmaktan düşünmekten kaçınır, olayı hatırlatan duygulardan uzak durur musunuz?	3 (1-5)	2.5 (1-5)	3 (1-5)
7	Size geçmişte yaşamış olduğunuz olumsuz ve zorlayıcı olayı (depremi) hatırlattığı için bazı kişilerden, ortamlardan ve eylemlerden kaçınır ve uzak durur musunuz?	3 (1-5)	3 (1-5)	4 (1-5)
8	Geçmişte yaşamış olduğunuz olumsuz ve zorlayıcı olayı (depremin) bazı bölümlerini hatırlamakta zorlanır mısınız? Olaylar arasında bağlantıları kurmada zorlandığınız boşluklar var mı?	1 (1-3) <sup>a</sup>	2 (1-5) <sup>b</sup>	1 (1-4) <sup>ab</sup>
9	Eskiden hoşlanarak yapmakta olduğunuz etkinliklere olan ilginizi kaybettiniz mi?	2 (1-5)	2 (1-5)	2 (1-5)
10	Kendinizi diğer insanlardan uzak ve ayrı hissediyor musunuz?	2 (1-5) <sup>a</sup>	1 (1-5) <sup>ab</sup>	1 (1-5) <sup>b</sup>
11	Kendinizi duygusal açıdan donuklaşmış, yakınlarına ve olaylara karşı sevinme, üzülmeye ve ağlama duygularınız uyuşmuş gibi hissettiğiniz oluyor mu?	3 (1-5)	2 (1-5)	2 (1-5)
12	Geleceği planlamanın anlamsız ve boş olduğunu hissediyor musunuz?	2 (1-5) <sup>a</sup>	2 (1-5) <sup>a</sup>	2 (1-5) <sup>b</sup>
13	Uykuya dalma ve sürdürme güçlüğünüz var mı?	2 (1-4)	1.5 (1-5)	4 (1-5)
14	Kendinizin gergin, tahammülsüz, sinirli ve çabuk öfkelenen biri olduğunuzu hissediyor musunuz?	2 (1-5)	3 (1-5)	4 (1-5)
15	Dikkatinizi toparlamada ve sürdürmede bir güçlüğünüz oldu mu?	3 (1-5)	2.5 (1-5)	2 (1-5)
16	Kendinizi aşırı derecede gergin, her an olumsuz bir şey olacağı hissi ile tetikte ve diken üstünde hissediyor musunuz?	2 (1-5)	2.5 (1-5)	2 (1-5)
17	Çevreden gelen uyarılara abartılı tepkiler gösterdiğiniz, kolaylıkla irkildiğiniz ve sızradığınız oluyor mu?	2 (1-5)	2.5 (1-5)	2 (1-5)
<b>Toplam skor</b>		<b>20 (0-30)</b>	<b>25 (4-39)</b>	<b>26 (18-39)</b>

Aynı satırda farklı harf bulunması, istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu göstermektedir.



**Şekil 4.65.** Kadınlarda post-travmatik stres ölçeğine (PCLC) verilen toplam yanıtın yaş gruplarına göre Box-plot sunumu. Gruplar arasında istatistiksel fark bulunmamaktadır.

#### 4.3.6. Korelasyonlar

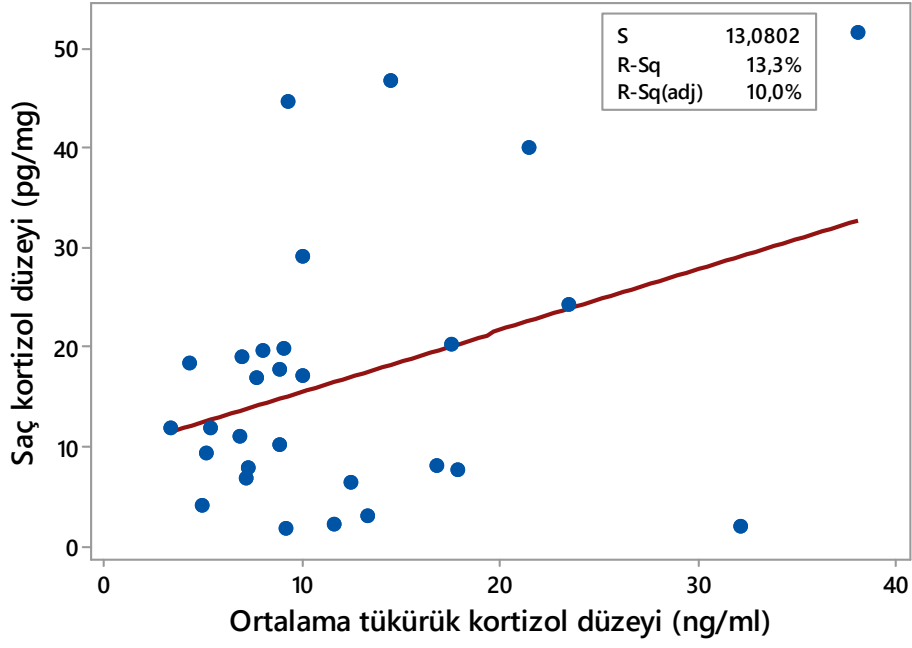
Saç kortizol düzeyi ve tükürük kortizol düzeylerinin (sabah uyanma yanıtı, gün ortası, gece uyumadan önce) birbirleriyle (Spearman rho) ilişkileri Tablo 4.37’de sunulmuştur. Tablo incelendiğinde, Saç kortizol düzeyinin, tükürük kortizol düzeyi parametreleriyle ilişkisinin olmadığı fakat tükürük kortizol düzeylerinin birbirleriyle anlamlı ilişkilerinin olduğu görülmektedir. Öte yandan, saç kortizolü ile ortalama tükürük kortizol grafiği regresyon analizi yoluyla çizildiğinde, anlamlı pozitif bir ilişki olduğu görülmektedir (Şekil 4.66). Spearman rho, normal dağılmayan parametreler için uygulanan bir test olup, verileri logaritmik skalaya dönüştürerek normal dağılıma getirmeye çalışmaktadır. Pearson korelasyon analizi ise, verilerin normal dağıldığını varsayarak analiz yapmaktadır. Saç kortizolü ve ortalama tükürük kortizolü arasındaki ilişki Spearman rho’ya göre anlamsız, Pearson’a göre ise anlamlıdır. Veriler dikkatlice incelendiğinde, saç kortizol düzeyinin logaritmik skalaya dönüştürülmesi (Spearman rho analiziyle otomatik olarak yapılır), esasen verilerin normal dağılımını sağlamamakta, hatta daha kötü yapmaktadır (Şekil 4.67). Bu nedenle, bu ilişki açısından regresyon grafiğinin (Pearson analiziyle otomatik olarak yapılır) bu ilişkiyi daha iyi yansıttığı sonucuna varılmıştır. Yine de elde edilen bu ilişkinin “zayıf” olduğu

( $R^2=0.133$ ,  $P=0.052$ ) söylenebilir.

Tükürük kortizol düzeylerinin kendi aralarındaki ilişkiler incelendiğinde, sabah uyanma yanıtı ile gece uyumadan önce (Şekil 4.68) ve ortalama kortizol düzeyi arasında pozitif ilişki olduğu; gün ortası kortizol düzeyinin de gece uyumadan önceki (Şekil 4.69) ve ortalama kortizol düzeyleri (Şekil 4.70) pozitif ilişkili olduğu; gece uyumadan önceki kortizol düzeyinin de ortalama kortizol ile pozitif ilişkili (Şekil 4.71) olduğu belirlenmiştir.

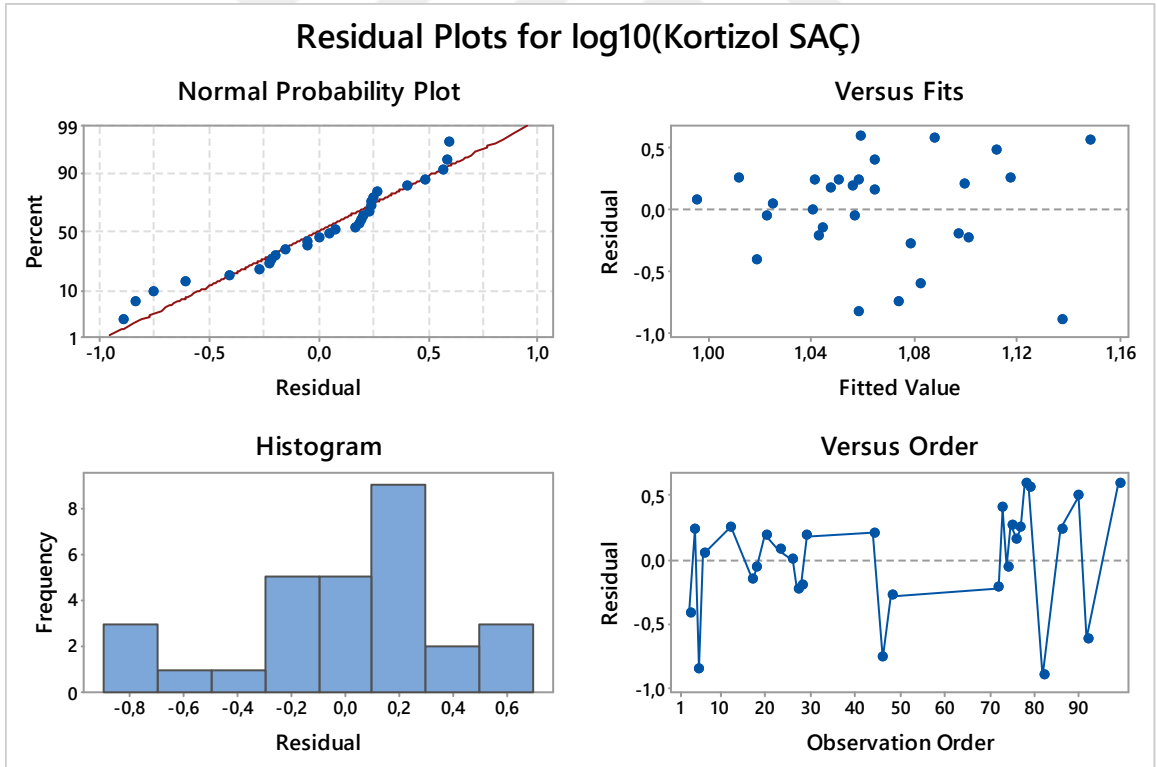
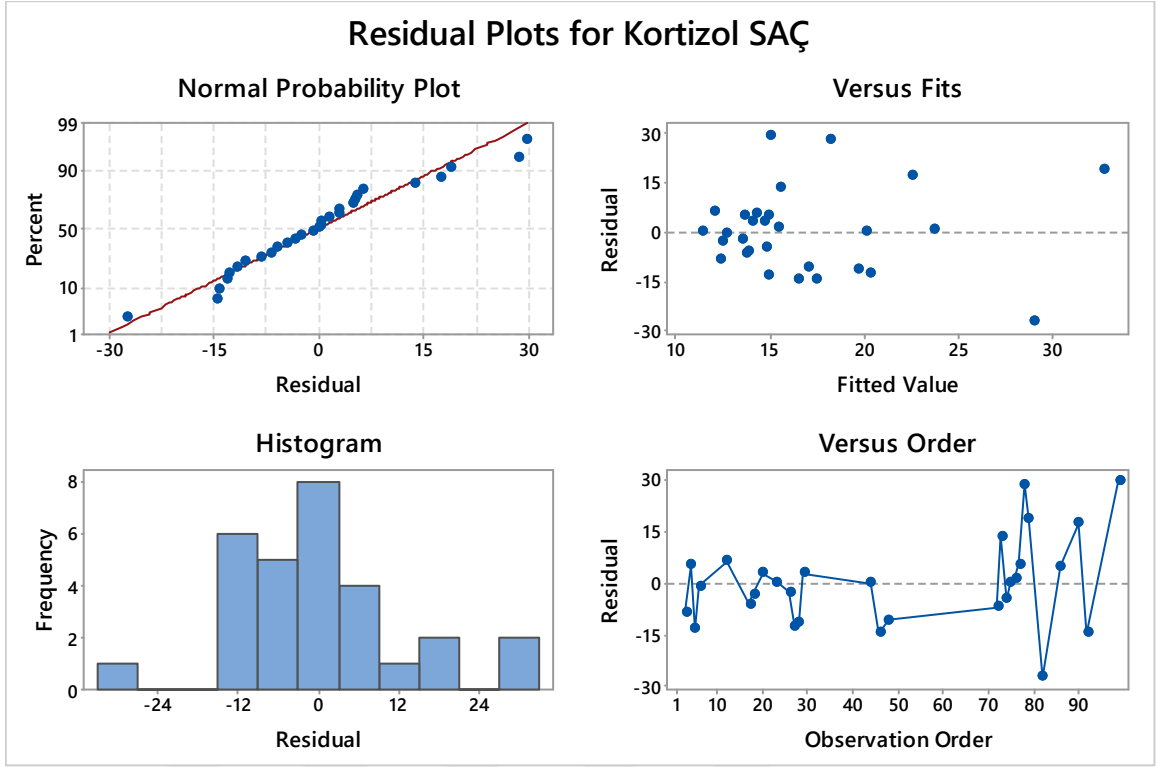
**Tablo 4.37.** Saç ve tükürük kortizol düzeyleri arasındaki korelasyonlar (Spearman rho; her sütunda ilk değer  $R^2$ , ikinci değer ise P değeridir).

	Saç kortizol düzeyi (pg/mg)	Tükürük kortizol düzeyi (ng/ml)		
		Sabah uyanma yanıtı	Gün ortası	Gece uyumadan önce
<b>Tükürük kortizol düzeyi (ng/ml)</b>				
<b>Sabah uyanma yanıtı</b>	0.162			
	0.366			
<b>Gün ortası</b>	0.060	<b>0.307</b>		
	0.640	<b>0.078</b>		
<b>Gece uyumadan önce</b>	0.103	<b>0.442</b>	<b>0.685</b>	
	0.595	<b>0.013</b>	<b>0.000</b>	
<b>Ortalama</b>	0.174	<b>0.686</b>	<b>0.836</b>	<b>0.868</b>
	0.367	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>

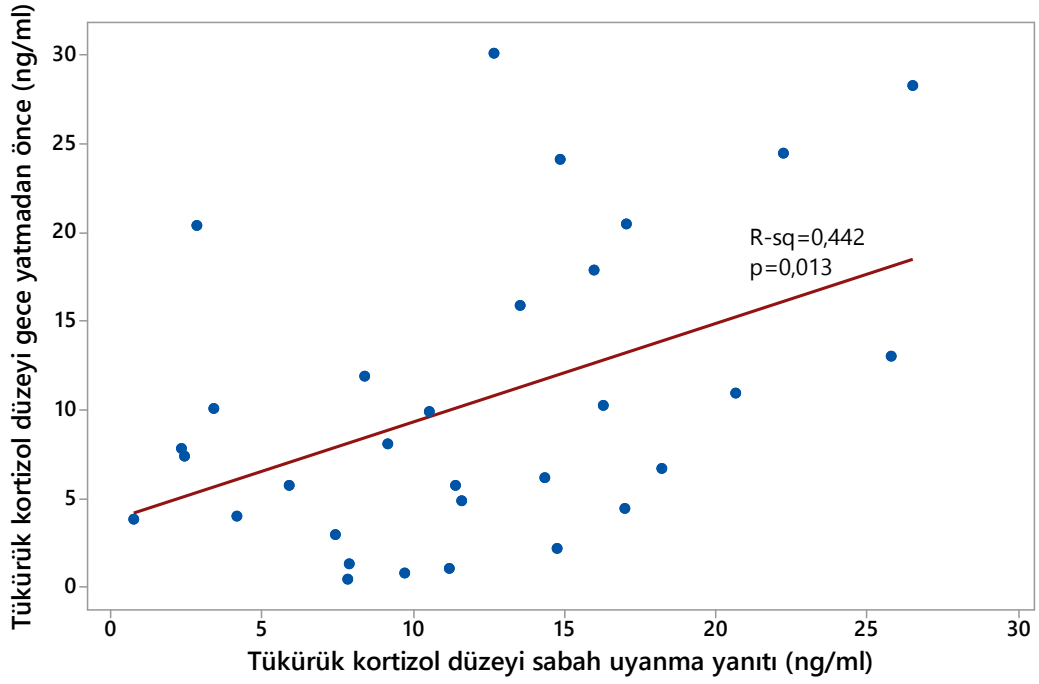


**Şekil 4.66.** Ortalama tükürük kortizol düzeyi ile saç kortizol düzeyi arasında lineer regresyon analizi (P=0.052).

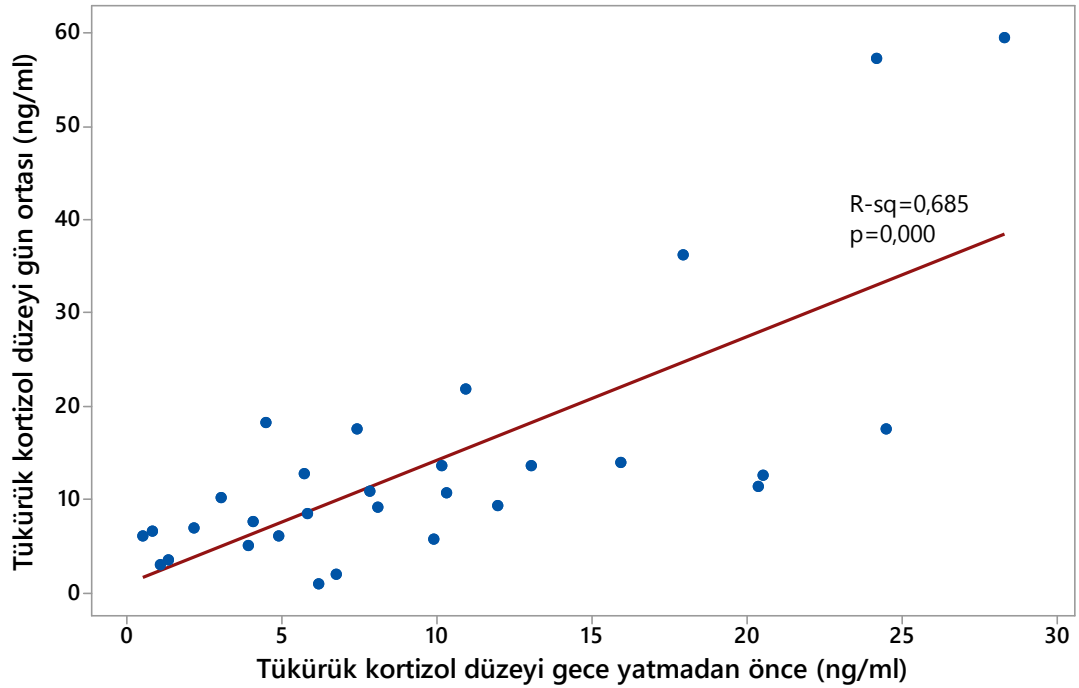




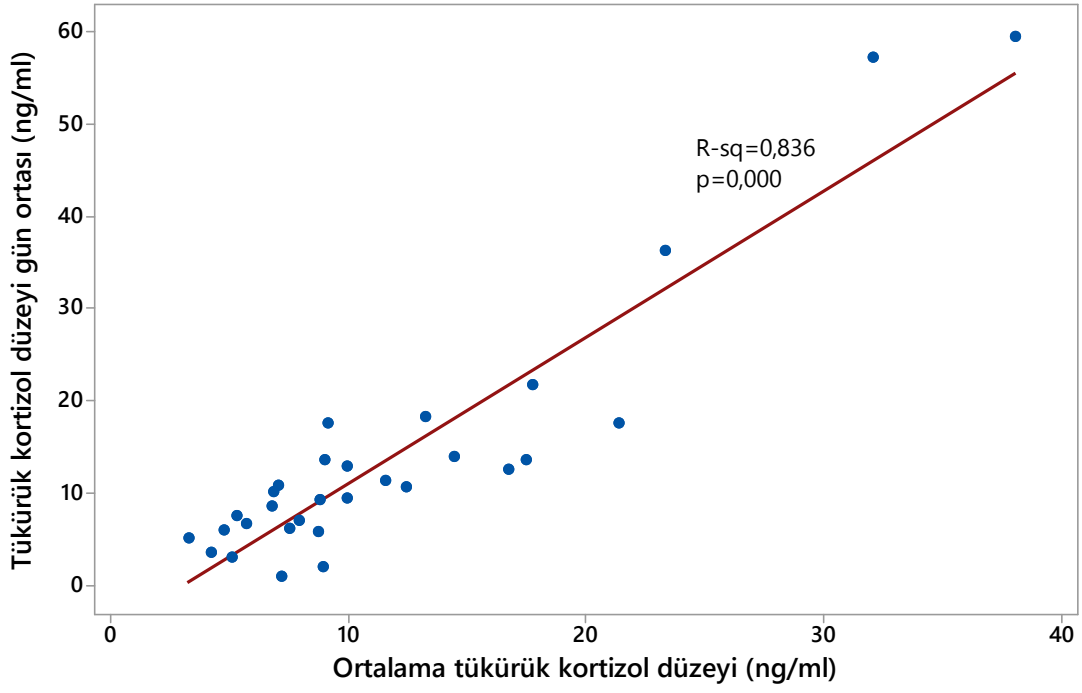
**Şekil 4.67.** Saç kortizol düzeyinin ve Log 10 saç kortizol düzeyinin regresyon analiziyle elde edilen rezidual plotları ve histogramları. Normal dağılım grafikleri ve histogramlar incelendiğinde, log transformasyonun verilerin dağılımını normalleştiremediği gözlenmiştir.



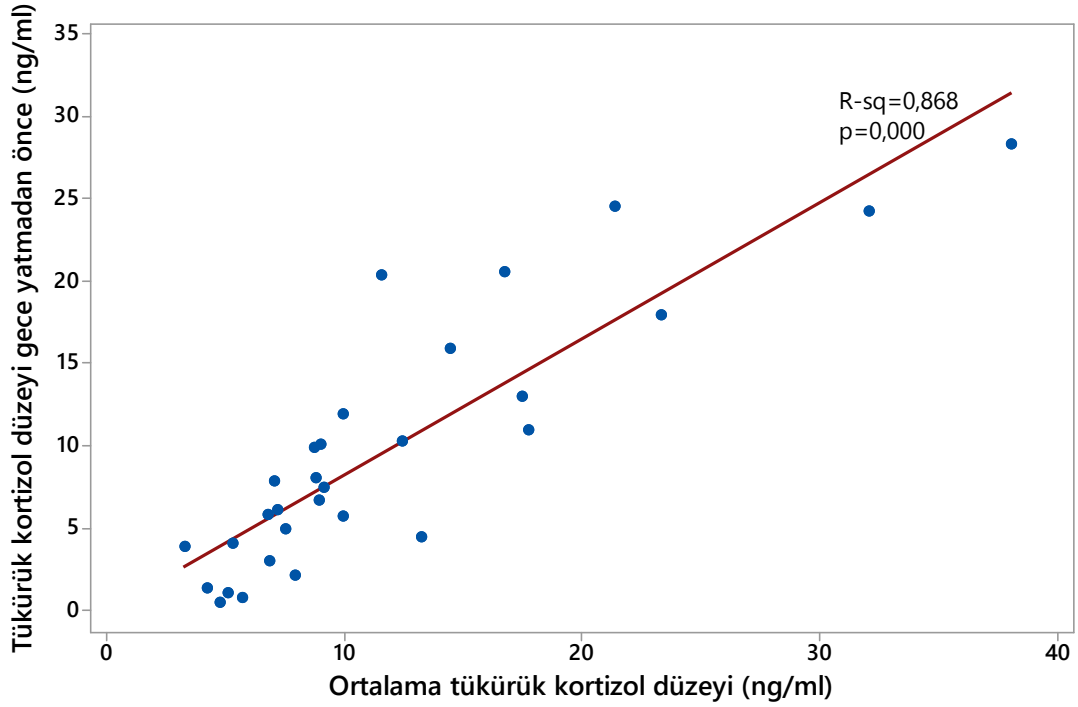
**Şekil 4.68.** Tükürük kortizol düzeyi sabah uyanma yanıtı ile gece uyumadan önceki kortizol düzeyi arasından pozitif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.



**Şekil 4.69.** Gece uyumadan önceki kortizol düzeyi ile gün ortası tükürük kortizol düzeyi arasında pozitif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.



**Şekil 4.70.** Ortalama kortizol düzeyi ile gün ortası tükürük kortizol düzeyi arasında pozitif lineer bir ilişki bulunduğu belirlenmiştir.

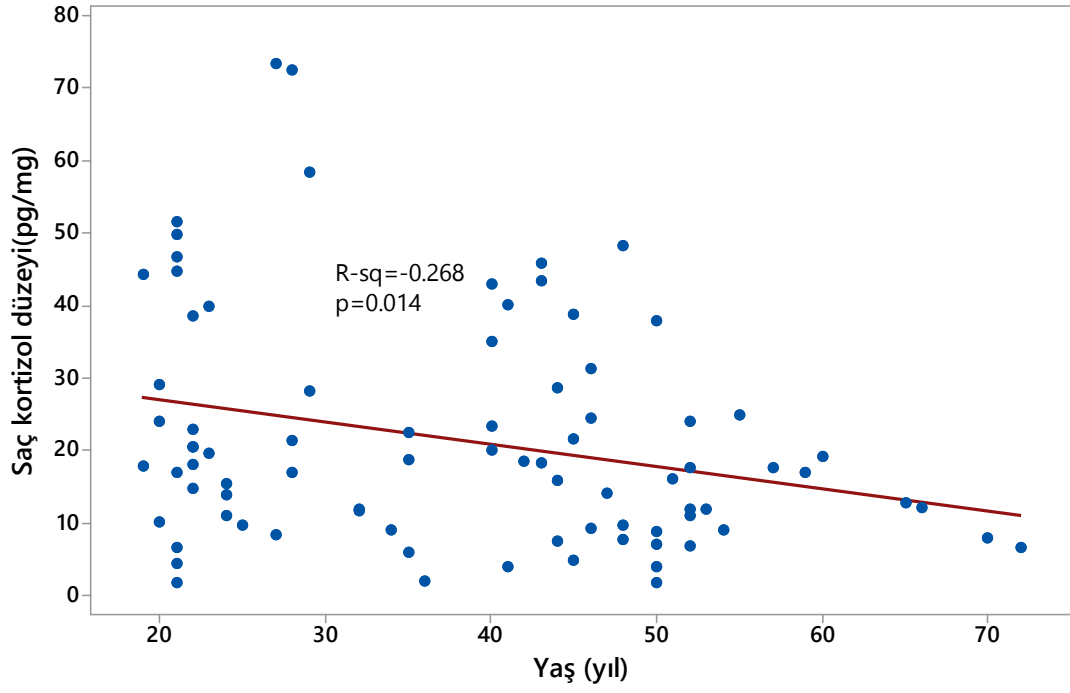


**Şekil 4.71.** Ortalama kortizol düzeyi ile gece uyumadan önceki tükürük kortizol düzeyi arasında negatif lineer bir ilişki bulunduğu belirlenmiştir.

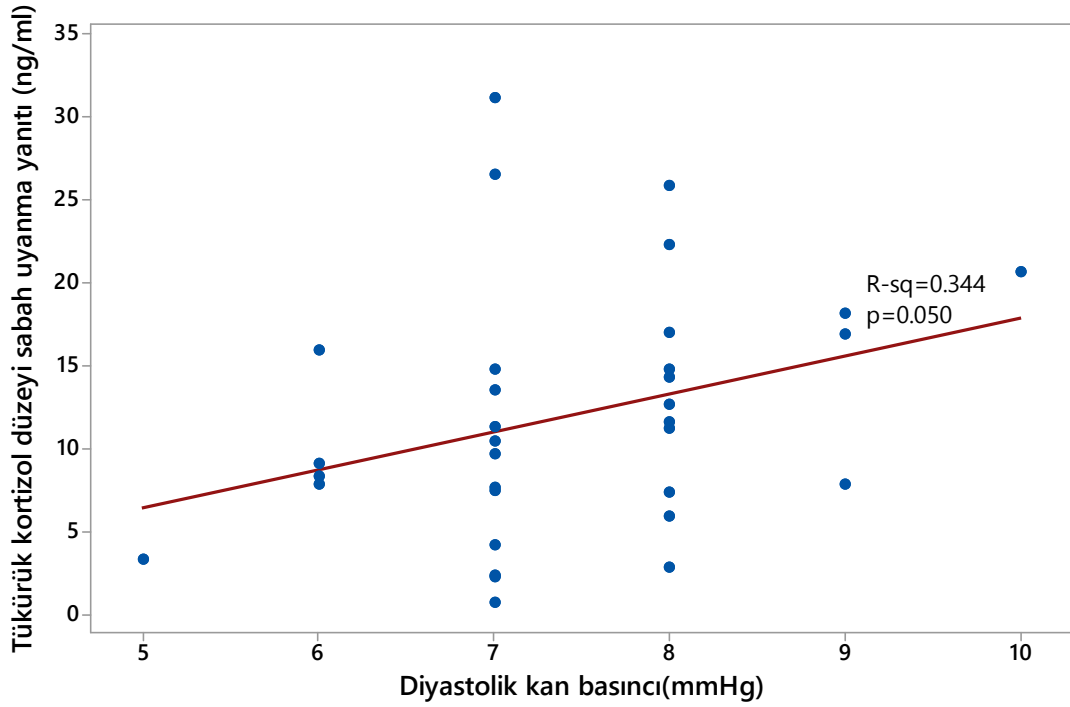
Saç kortizol düzeyi ile tükürük kortizol düzeylerinin (sabah uyanma yanıtı, gün ortası, gece uyumadan önce, ortalama), katılımcıların fizyolojik özellikleri ile ilişkileri Tablo 4.38’de sunulmuştur. Tablo incelendiğinde, saç kortizol düzeyinin yaş ile negatif (Şekil 4.72), boy ile pozitif ilişkili olduğu fakat vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi ve kan basıncı (sistolik, diyastolik) ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir. Tükürük kortizol düzeyi açısından ise, sabah uyanma yanıtının diyastolik kan basıncı ile pozitif (Şekil 4.73); gün ortası kortizolün yaş (Şekil 4.74), vücut kitle indeksi (Şekil 4.75) vücut ağırlığı, ve sistolik kan basıncı ile negatif ilişkili olduğu belirlenmiştir. Gece uyumadan önceki kortizol düzeyi, söz konusu parametrelerle ilişkili değilken, ortalama kortizol düzeyi ise yaş, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi ile negatif ilişkili olmaya eğilimliydi.

**Tablo 4.38.** Saç ve tükürük kortizol düzeylerinin katılımcıların fizyolojik özellikleri ile aralarındaki korelasyonlar (Spearman rho; her sütunda ilk değer  $R^2$ , ikinci değer ise P değeridir)

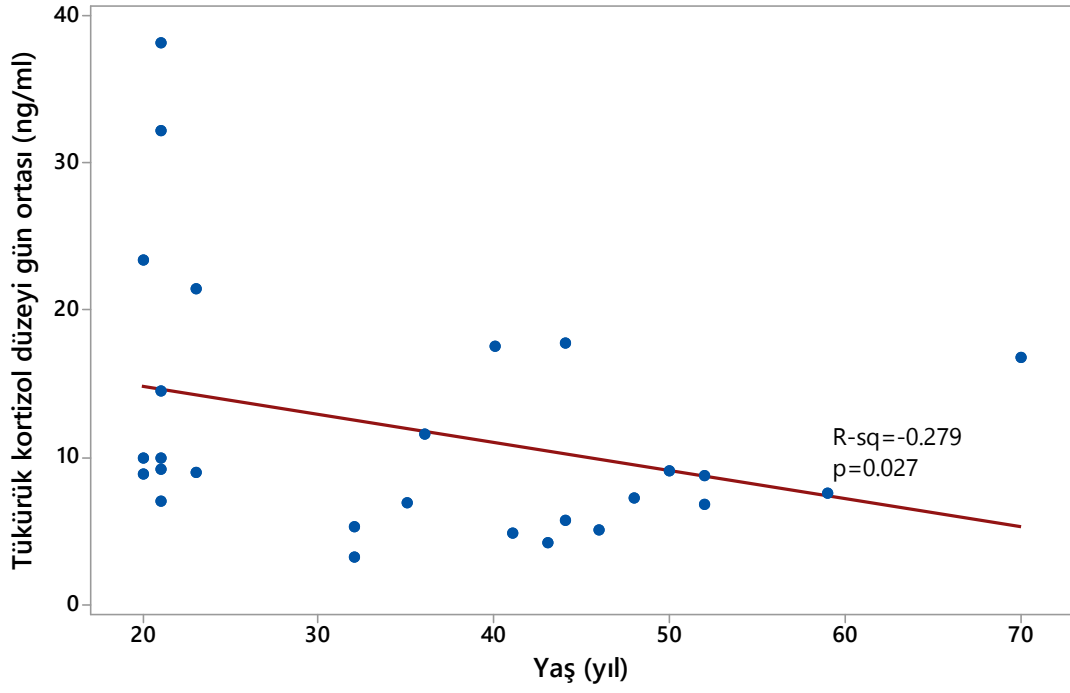
	Saç kortizol düzeyi (pg/mg)	Tükürük kortizol düzeyi (ng/ml)			
		Sabah uyanma yanıtı	Gün ortası	Gece uyumadan önce	Ortalama
Yaş (yıl)	<b>-0.268</b>	-0.061	<b>-0.279</b>	-0.153	<b>-0.362</b>
	<b>0.014</b>	0.739	<b>0.027</b>	0.438	<b>0.063</b>
Boy (m)	<b>0.250</b>	-0.102	-0.063	-0.178	-0.020
	<b>0.045</b>	0.578	0.625	0.366	0.922
Vücut ağırlığı (kg)	-0.092	<b>-0.299</b>	<b>-0.302</b>	-0.154	<b>-0.348</b>
	0.465	<b>0.097</b>	<b>0.016</b>	0.435	<b>0.075</b>
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	-0.169	-0.282	<b>-0.303</b>	-0.125	<b>-0.377</b>
	0.178	0.119	<b>0.016</b>	0.527	<b>0.052</b>
Sistolik kan basıncı (mmHg)	-0.120	0.109	<b>-0.271</b>	0.013	-0.073
	0.335	0.546	<b>0.030</b>	0.949	0.713
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	-0.095	<b>0.344</b>	-0.115	0.061	0.034
	0.445	<b>0.050</b>	0.367	0.752	0.864



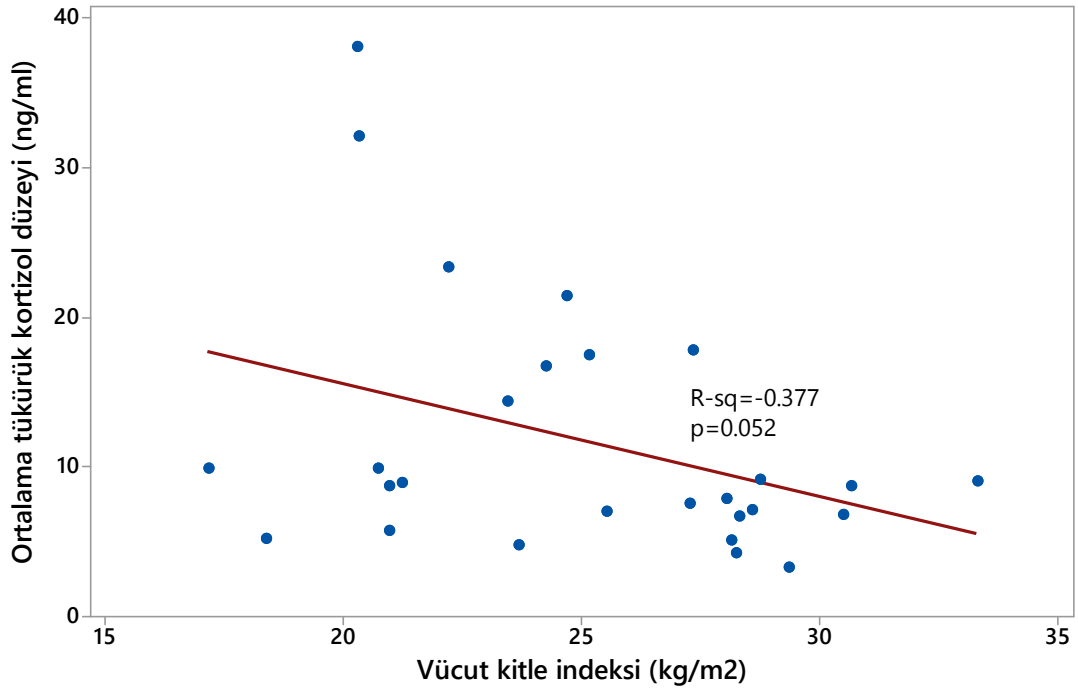
**Şekil 4.72.** Yaş ile saç kortizol düzeyi arasında negatif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.



**Şekil 4.73.** Diyastolik kan basıncı ile tükürük kortizol düzeyi sabah uyanma yanıtı arasında pozitif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.



**Şekil 4.74.** Yaş ile tükürük kortizol düzeyi gün ortası arasında negatif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.

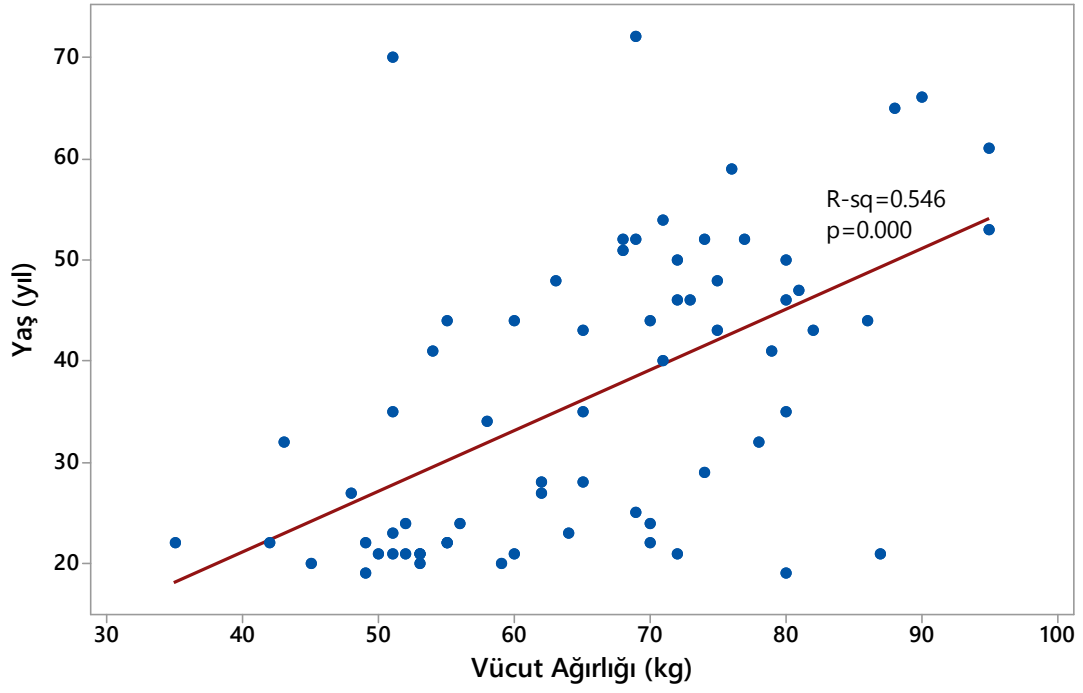


**Şekil 4.75.** Vücut kitle indeksi ile ortalama tükürük kortizol düzeyi arasında negatif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.

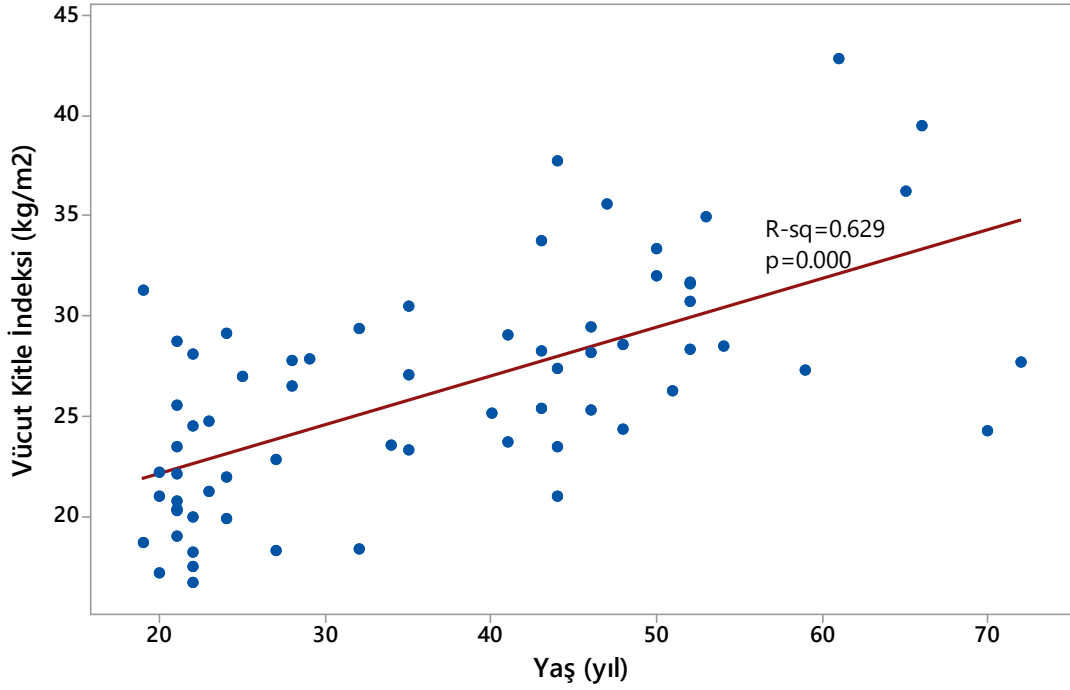
Katılımcıların fizyolojik parametrelerinin birbirleriyle ilişkileri Tablo 4.39’da sunulmuştur. Yaş, genel olarak vücut ağırlığı (Şekil 4.76), vücut kitle indeksi (Şekil 4.77) ve sistolik kan basıncı (Şekil 4.78) ve diyastolik kan basıncı (Şekil 4.79) ile pozitif ilişkiliyken boy ile negatif ilişkili olmaya eğilimliydi. Hem vücut ağırlığı hem de vücut kitle indeksi sistolik kan basıncı ile kuvvetli ve pozitif ilişkiliydi (Şekil 4.80 ve Şekil 4.81). Ayrıca, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında kuvvetli pozitif ilişki vardı (Şekil 4.82).

**Tablo 4.39.** Katılımcıların fizyolojik özelliklerinin birbirleriyle korelasyonları (Spearman rho; her sütunda ilk değer R<sup>2</sup>, ikinci değer ise P değeridir)

	Yaş	Boy (m)	Vücut ağırlığı (kg)	Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	Sistolik kan basıncı (mmHg)
<b>Boy (m)</b>	<b>-0.235</b>				
	<b>0.055</b>				
<b>Vücut ağırlığı (kg)</b>	<b>0.546</b>	0.130			
	<b>0.000</b>	0.291			
<b>Vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>0.629</b>	-0.183	<b>0.933</b>		
	<b>0.000</b>	0.134	<b>0.000</b>		
<b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>	<b>0.394</b>	-0.027	<b>0.507</b>	<b>0.548</b>	
	<b>0.001</b>	0.829	<b>0.000</b>	<b>0.000</b>	
<b>Diyastolik kan basıncı (mmHg)</b>	<b>0.250</b>	-0.053	0.164	0.191	<b>0.658</b>
	<b>0.040</b>	0.666	0.182	0.119	<b>0.000</b>

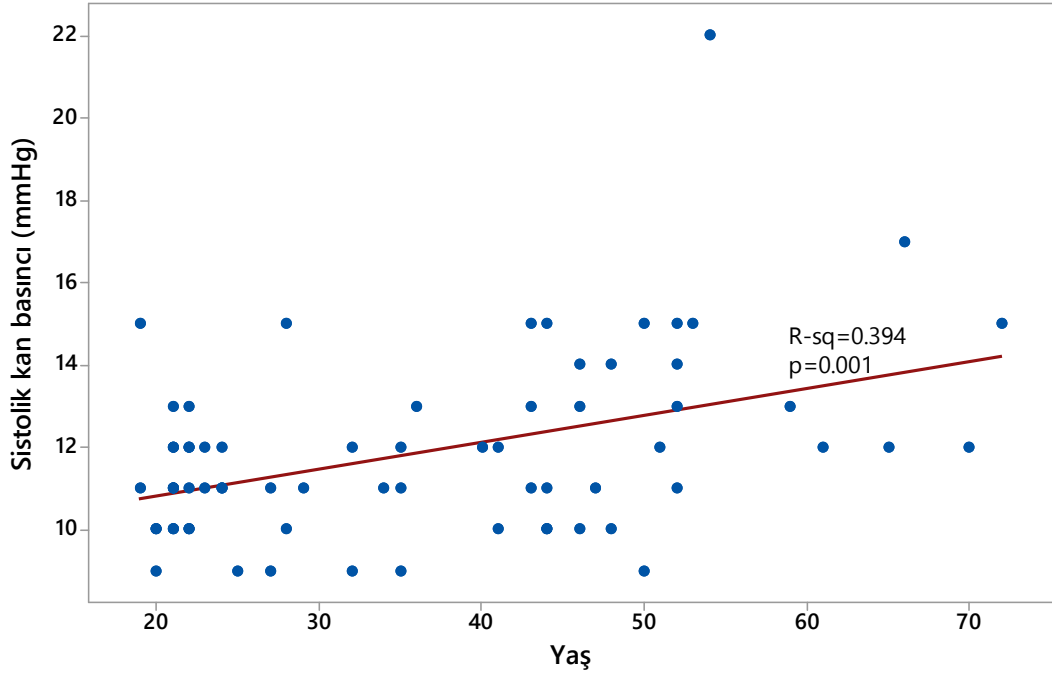


Şekil 4.76. Yaş ile vücut ağırlığı arasında pozitif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.

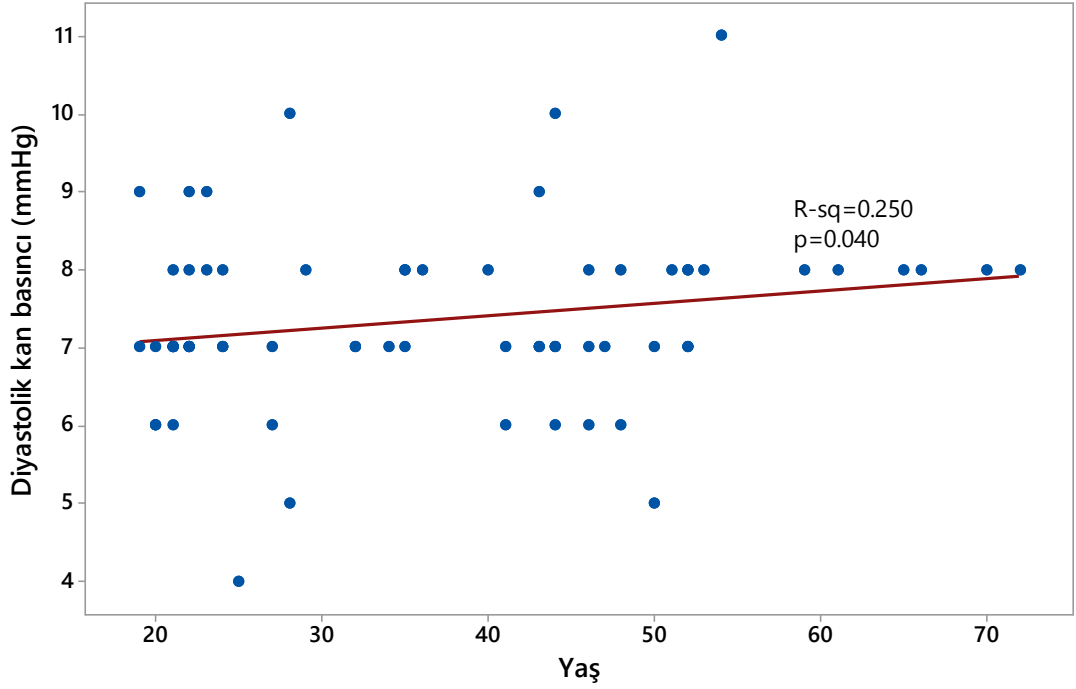


Şekil 4.77. Yaş ile vücut kitle indeksi arasında pozitif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.

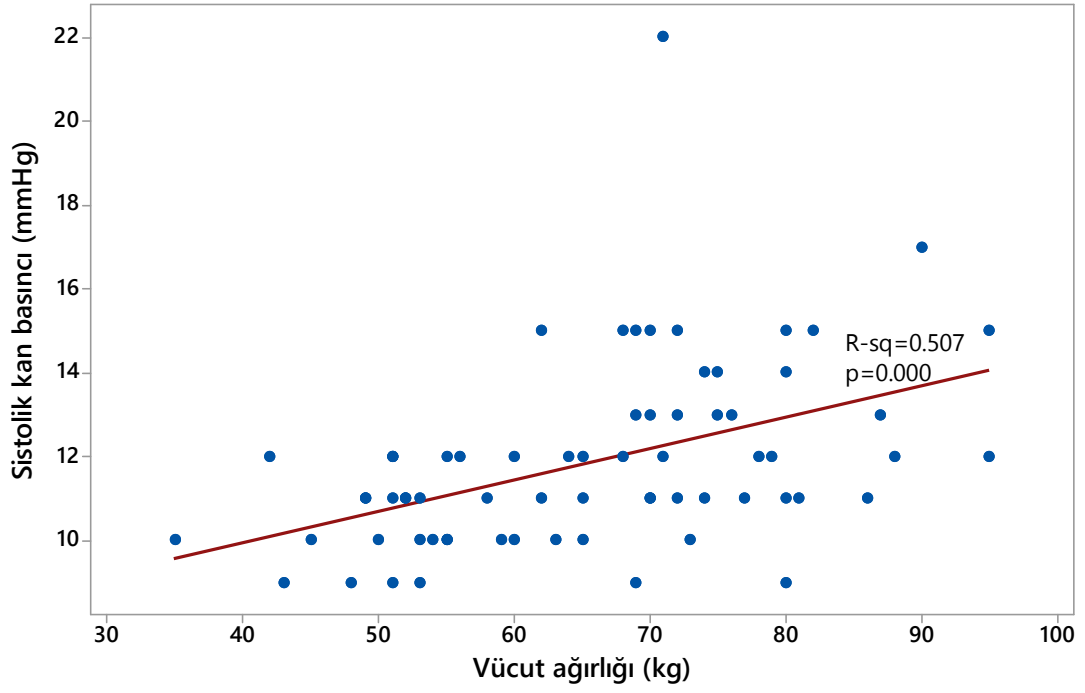




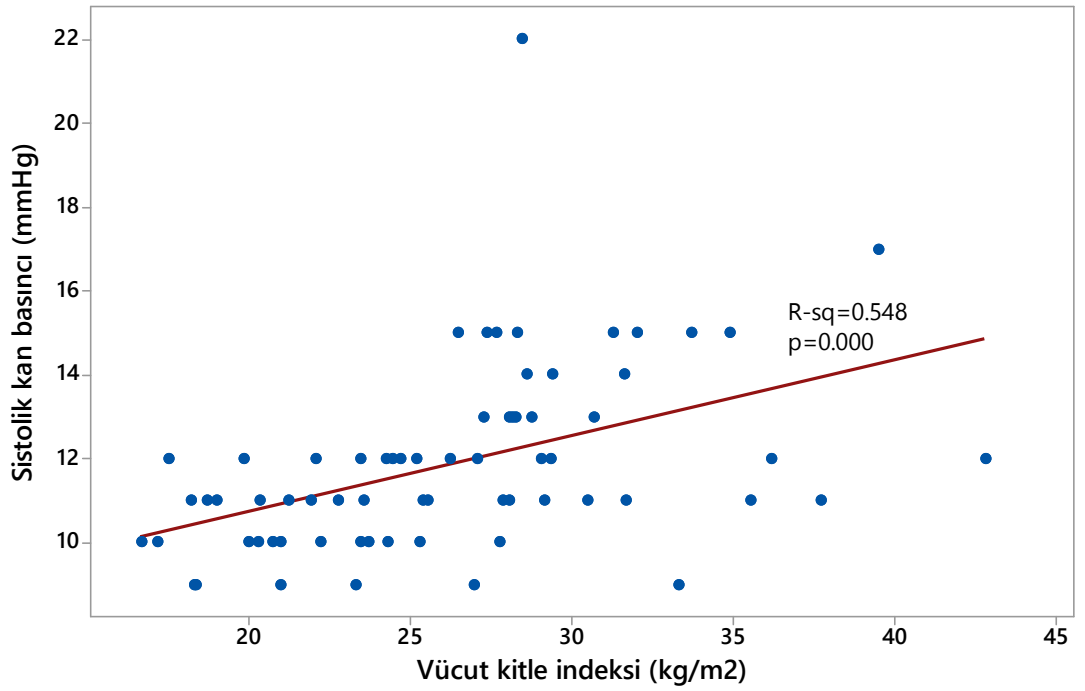
Şekil 4.78. Yaş ile sistolik kan basıncı arasında pozitif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.



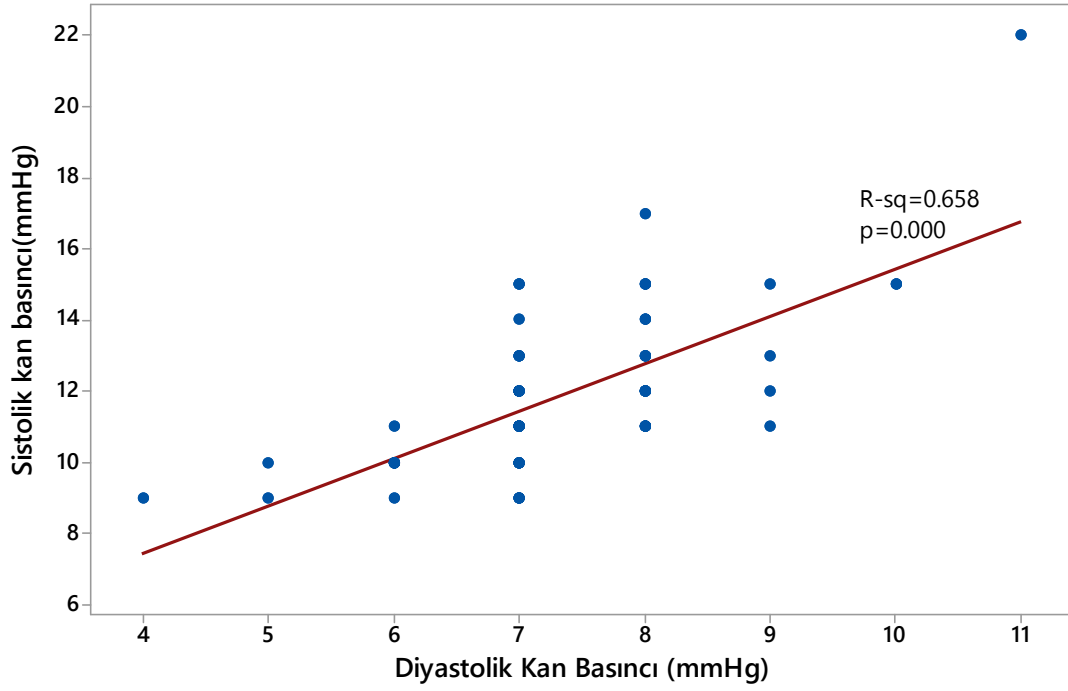
Şekil 4.79. Yaş ile diyastolik kan basıncı arasında pozitif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.



**Şekil 4.80.** Vücut ağırlığı ile sistolik kan basıncı arasında pozitif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.



**Şekil 4.81.** Vücut kitle indeksi ile sistolik kan basıncı arasında pozitif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.



**Şekil 4.82.** Sistolik kan basıncı ile diyastolik kan basıncı arasında pozitif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.

Saç ve tükürük kortizol düzeylerinin (sabah uyanma yanıtı, gün ortası, gece uyumadan önce, ortalama) zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleriyle ilişkisi Tablo 4.40'ta, frekans bağımlı kalp hızı değişkenlikleriyle ilişkisi de Tablo 4.41'de sunulmuştur. Tablo 4.40 incelendiğinde, yalnızca ortalama tükürük kortizol düzeyinin R-R max, RM max, R-R avg max ve SDNN ile negatif ilişkili olduğu belirlenmiştir. Tablo 4.41 incelendiğinde ise, saç kortizol düzeyinin %VLF ile negatif ilişkili olduğu (Şekil 4.83); tükürük kortizol düzeyinde ise sabah uyanma yanıtının %VLF ile negatif (Şekil 4.84), %HF ile pozitif (Şekil 4.85) ilişkili olduğu; ortalama kortizol düzeyinin de TP, TPav, VLF, VLFmx ve VLFav ile negatif ilişkili olduğu belirlenmiştir.

**Tablo 4.40.** Kortizol düzeylerinin zaman bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleriyle ilişkisi. (Spearman rho; her sütunda ilk değer R<sup>2</sup>, ikinci değer ise P değeridir).

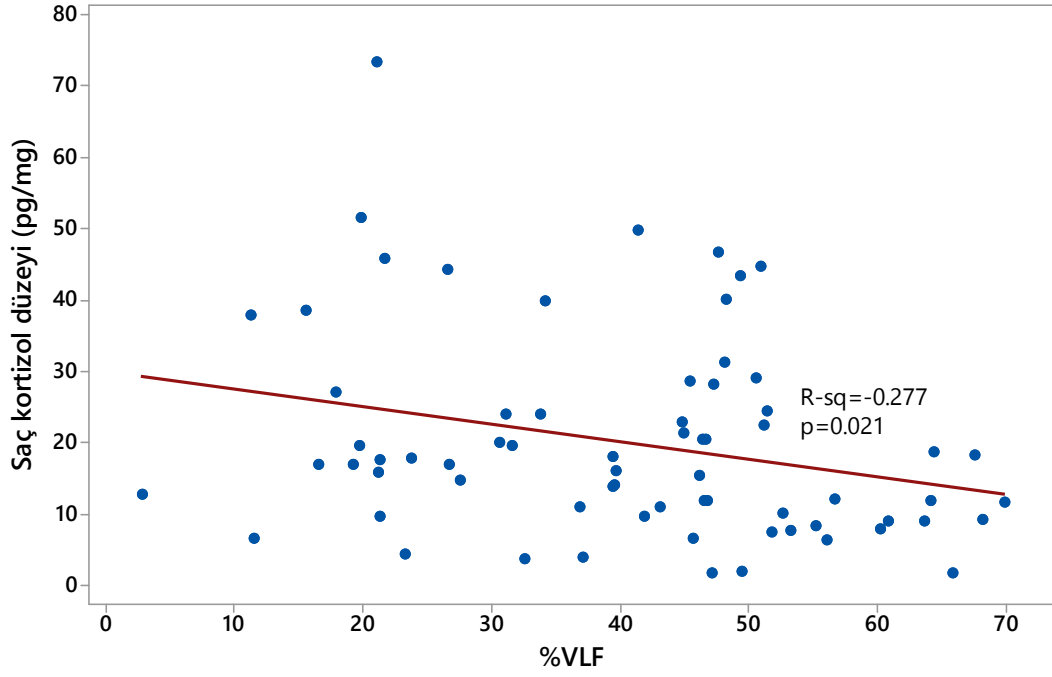
	Tükürük kortizol düzeyi (ng/ml)				
	Saç kortizol düzeyi (pg/mg)	Sabah uyanma yanıtı	Gün ortası	Gece uyumadan önce	Ortalama
<b>HR (bpm)</b>	0.154 0.205	0.057 0.747	0.113 0.369	0.089 0.642	0.162 0.400
<b>R-R min (ms)</b>	-0.081 0.508	-0.123 0.490	-0.090 0.475	0.059 0.759	-0.126 0.514
<b>R-R max (ms)</b>	0.014 0.909	-0.108 0.542	-0.133 0.289	-0.146 0.442	<b>-0.370</b> <b>0.048</b>
<b>RRNN (ms)</b>	-0.156 0.202	-0.057 0.747	-0.114 0.366	-0.089 0.642	-0.162 0.400
<b>SDNN (ms)</b>	-0.045 0.713	-0.154 0.383	-0.029 0.821	-0.111 0.561	<b>-0.317</b> <b>0.094</b>
<b>RMSSD (ms)</b>	0.002 0.985	0.051 0.775	-0.107 0.398	-0.063 0.741	-0.243 0.203
<b>pNN50 (%)</b>	-0.071 0.561	0.167 0.346	0.018 0.889	-0.051 0.788	-0.031 0.872
<b>CV (%)</b>	-0.010 0.936	-0.132 0.457	-0.024 0.850	-0.063 0.739	-0.248 0.195
<b>RM min (ms)</b>	0.091 0.457	-0.218 0.215	0.090 0.477	0.024 0.901	0.108 0.577
<b>RM max (ms)</b>	0.105 0.391	-0.118 0.507	-0.121 0.337	-0.214 0.256	<b>-0.409</b> <b>0.028</b>
<b>R-R avg min (ms)</b>	-0.116 0.342	-0.076 0.668	-0.110 0.384	-0.001 0.997	-0.135 0.485
<b>R-R avg max (ms)</b>	-0.127 0.297	-0.223 0.204	-0.061 0.629	-0.151 0.425	<b>-0.413</b> <b>0.026</b>

Kısaltmalar için bkz Sayfa 16.

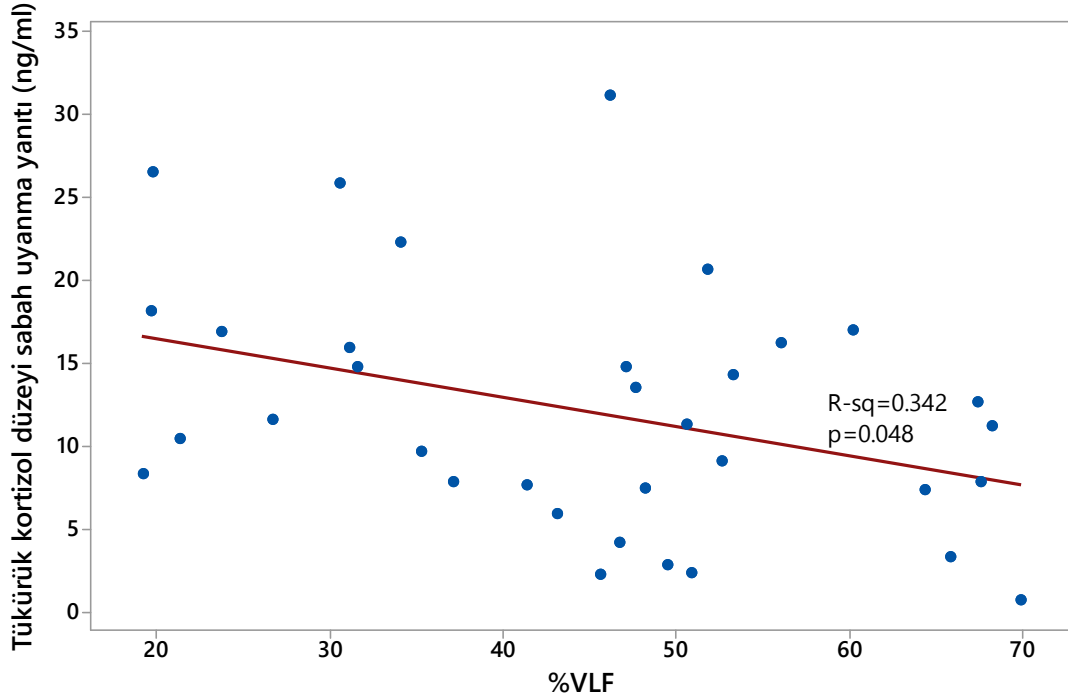
**Tablo 4.41.** Kortizol düzeylerinin frekans bağımlı kalp hızı değişkenliği parametreleriyle ilişkisi. (Spearman rho; her sütunda ilk değer R<sup>2</sup>, ikinci değer ise P değeridir).

	Saç kortizol düzeyi (pg/mg)	Tükürük kortizol düzeyi (ng/ml)			Ortalama
		Sabah uyanma yanıtı	Gün ortası	Gece uyumadan önce	
TP (ms <sup>2</sup> )	-0.009	-0.204	-0.044	-0.168	<b>-0.405</b>
	0.940	0.247	0.726	0.374	<b>0.029</b>
TPav (ms <sup>2</sup> /Hz)	0.016	-0.223	-0.049	-0.150	<b>-0.376</b>
	0.899	0.205	0.699	0.428	<b>0.044</b>
VLF (ms <sup>2</sup> )	-0.089	<b>-0.313</b>	0.096	-0.203	<b>-0.466</b>
	0.468	<b>0.072</b>	0.447	0.283	<b>0.011</b>
LF (ms <sup>2</sup> )	0.056	-0.192	-0.041	-0.169	<b>-0.331</b>
	0.647	0.277	0.748	0.372	<b>0.079</b>
HF (ms <sup>2</sup> )	0.099	0.025	-0.062	0.025	-0.162
	0.420	0.890	0.624	0.897	0.402
LFnorm	-0.011	-0.242	0.111	-0.156	-0.074
	0.926	0.168	0.379	0.412	0.701
HFnorm	0.011	0.242	-0.111	0.156	0.074
	0.926	0.168	0.379	0.412	0.701
LF/HF	-0.013	-0.238	0.113	-0.156	-0.074
	0.919	0.176	0.372	0.412	0.701
%VLF	<b>-0.277</b>	<b>-0.342</b>	0.098	-0.159	-0.305
	<b>0.021</b>	<b>0.048</b>	0.436	0.402	0.108
%LF	0.211	0.010	0.064	-0.085	0.075
	0.082	0.954	0.613	0.656	0.698
%HF	0.095	<b>0.395</b>	-0.104	0.140	0.194
	0.439	<b>0.021</b>	0.411	0.460	0.313
HFmx (ms <sup>2</sup> /Hz*100)	0.052	0.092	0.024	0.081	-0.023
	0.671	0.605	0.850	0.671	0.905
HFt (s)	-0.186	0.012	-0.126	-0.185	-0.265
	0.126	0.947	0.317	0.328	0.165
HFav (ms <sup>2</sup> /Hz)	0.102	0.015	-0.057	0.023	-0.163
	0.404	0.931	0.650	0.905	0.397
LFmx (s)	0.159	-0.087	0.056	-0.044	-0.194
	0.192	0.626	0.655	0.816	0.314
LFt (s)	-0.025	-0.133	0.024	0.026	0.087
	0.837	0.455	0.849	0.891	0.655
LFav (ms <sup>2</sup> /Hz)	0.057	-0.191	-0.043	-0.170	<b>-0.330</b>
	0.642	0.279	0.736	0.368	<b>0.081</b>
VLFmx (ms <sup>2</sup> /Hz*10)	-0.144	<b>-0.345</b>	0.089	-0.299	<b>-0.567</b>
	0.237	<b>0.046</b>	0.480	0.109	<b>0.001</b>
VLFav (ms <sup>2</sup> /Hz)	-0.088	<b>-0.310</b>	0.096	-0.201	<b>-0.463</b>
	0.473	<b>0.074</b>	0.446	0.287	<b>0.011</b>

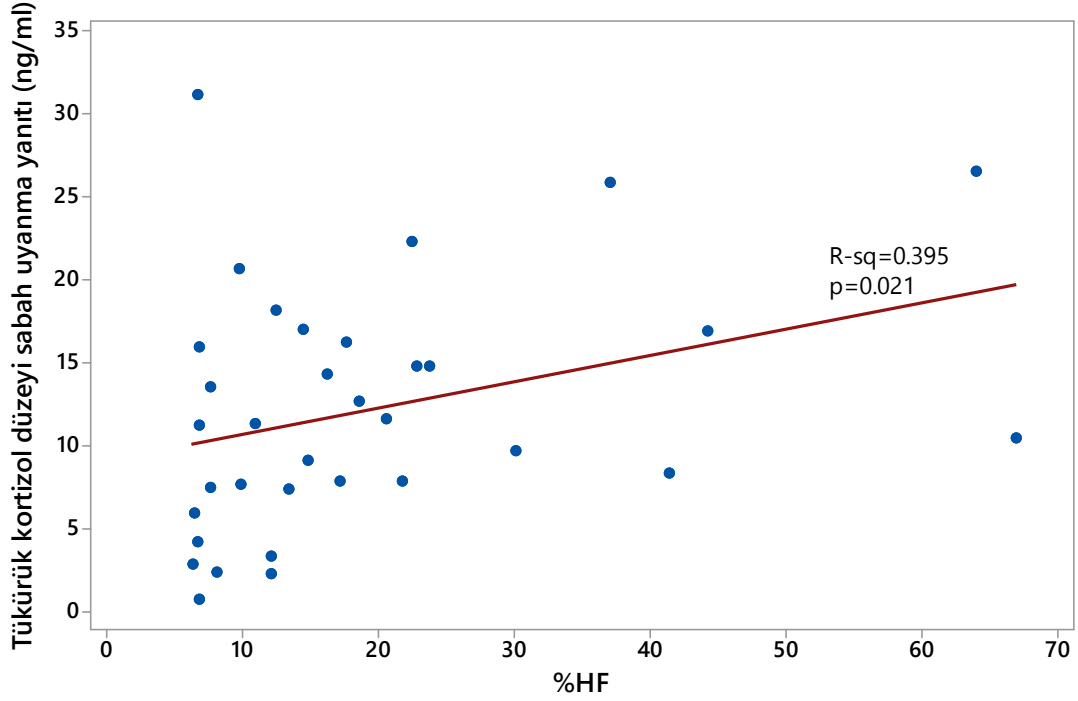
Kısaltmalar için bkz Sayfa 17.



**Şekil 4.83.** %VLF ile saç kortizol düzeyi arasında negatif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.



**Şekil 4.84.** %VLF ile tükürük kortizol düzeyi sabah uyanma yanıtı arasında negatif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.



**Şekil 4.85.** %HF ile tükürük kortizol düzeyi sabah uyanma yanıtı arasında pozitif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.

Greene klimakterik ölçek (GKÖ) sorularına verilen yanıtlar ile saç ve tükürük kortizol düzeyi (sabah uyanma yanıtı, gün ortası, gece uyumadan önce ve ortalama) arasındaki ilişkiler Tablo 4.42’de sunulmuştur. Toplam GKÖ skoruyla kortizol parametreleri arasındaki ilişkiler de aynı tablo’da sunulmuştur. Toplam GKÖ skoru gün ortası kortizol düzeyi ile negatif ilişkili bulunmuştur (Şekil 4.86). Toplam GKÖ skoru vücut kitle indeksi ve yaş ile pozitif ilişkiliydi (Şekil 4.87 ve Şekil 4.88).

Post-travmatik depresyon ölçeği (PCLC) sorularına verilen yanıtlar ile saç ve tükürük kortizol düzeyi (sabah uyanma yanıtı, gün ortası, gece uyumadan önce ve ortalama) arasındaki ilişkiler Tablo 4.43’de sunulmuştur. Toplam PCLC skoruyla kortizol parametreleri arasındaki ilişkiler de aynı tablo’da sunulmuştur.

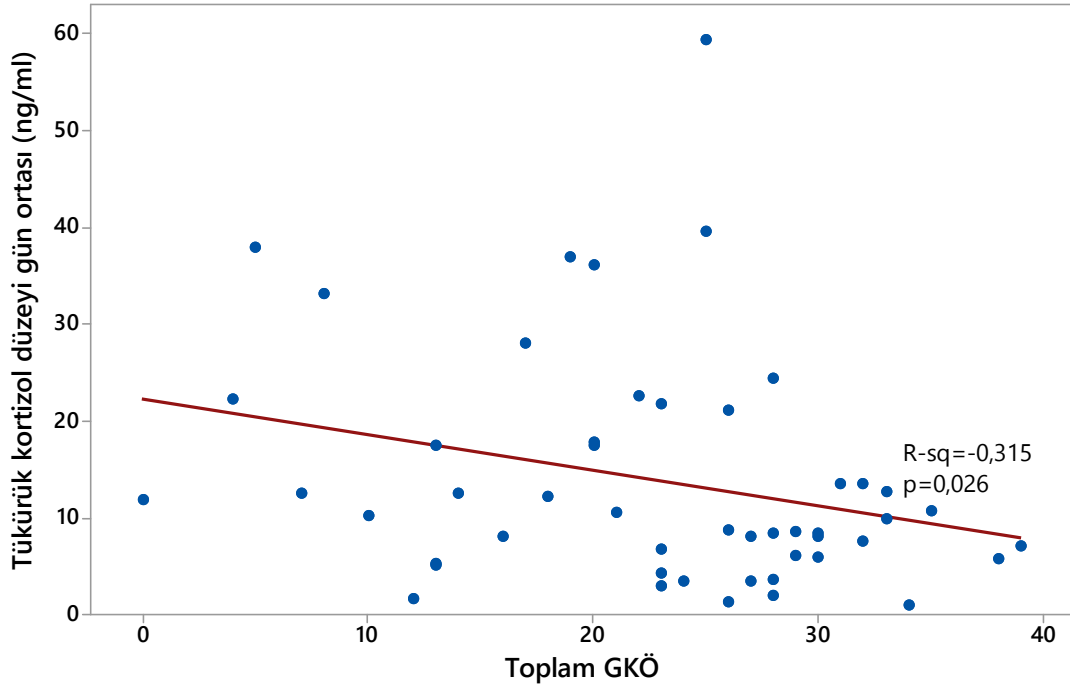
**Tablo 4.42.** Saç ve tükürük kortizol düzeylerinin Greene klimakterik ölçek soruları ile korelasyonlar (Spearman rho; her sütunda ilk değer R<sup>2</sup>, ikinci değer ise P değeridir).

	Saç kortizol düzeyi (pg/mg)	Tükürük kortizol düzeyi (ng/ml)			Ortalama
		Sabah uyanma yanıtı	Gün ortası	Gece uyumadan önce	
GKÖ-1	-0.050	0.220	-0.019	-0.072	0.045
	0.723	0.339	0.894	0.762	0.856
GKÖ-2	0.084	0.225	0.076	-0.193	0.005
	0.554	0.326	0.598	0.415	0.985
GKÖ-3	-0.036	-0.009	<b>-0.274</b>	-0.033	0.019
	0.799	0.970	<b>0.051</b>	0.890	0.937
GKÖ-4	-0.141	-0.008	-0.117	-0.003	0.011
	0.319	0.973	0.414	0.991	0.965
GKÖ-5	-0.172	0.318	-0.237	0.003	0.089
	0.224	0.161	0.094	0.989	0.717
GKÖ-6	0.018	0.163	-0.068	0.228	0.244
	0.897	0.481	0.637	0.333	0.314
GKÖ-7	-0.023	-0.031	-0.159	-0.055	-0.206
	0.874	0.892	0.266	0.818	0.397
GKÖ-8	0.032	0.281	0.115	0.227	0.278
	0.823	0.217	0.422	0.337	0.249
GKÖ-9	-0.102	0.366	-0.143	0.295	0.359
	0.471	0.102	0.317	0.206	0.132
GKÖ-10	-0.015	0.041	-0.150	0.155	0.173
	0.917	0.859	0.295	0.515	0.479
GKÖ-11	0.091	0.261	-0.017	-0.107	0.068
	0.522	0.254	0.905	0.652	0.783
GKÖ-12	-0.100	0.259	0.154	<b>0.499</b>	<b>0.503</b>
	0.480	0.257	0.282	<b>0.025</b>	<b>0.028</b>
GKÖ-13	0.012	<b>-0.399</b>	<b>-0.294</b>	<b>-0.418</b>	-0.361
	0.930	<b>0.073</b>	<b>0.036</b>	<b>0.067</b>	0.129
GKÖ-14	-0.072	-0.102	-0.199	-0.010	-0.006
	0.614	0.661	0.161	0.966	0.979
GKÖ-15	-0.066	0.168	-0.149	0.263	0.285
	0.640	0.467	0.296	0.262	0.236
GKÖ-16	<b>-0.245</b>	-0.279	-0.196	0.180	-0.042
	<b>0.080</b>	0.220	0.168	0.447	0.865
GKÖ-17	-0.152	-0.200	-0.082	0.340	0.049
	0.284	0.384	0.566	0.142	0.841
GKÖ-18	<b>-0.324</b>	-0.323	-0.101	0.135	0.004
	<b>0.019</b>	0.154	0.480	0.572	0.988
GKÖ-19	-0.037	-0.155	<b>-0.418</b>	-0.337	<b>-0.390</b>
	0.796	0.503	<b>0.002</b>	0.146	<b>0.099</b>
GKÖ-20	-0.121	0.099	<b>-0.255</b>	0.219	0.061
	0.393	0.670	<b>0.071</b>	0.354	0.803
GKÖ-21	-0.222	0.026	<b>-0.323</b>	-0.180	-0.085
	0.113	0.910	<b>0.021</b>	0.447	0.730
Toplam skor	-0.189	0.036	<b>-0.315</b>	0.174	0.150
	0.179	0.878	<b>0.026</b>	0.463	0.541

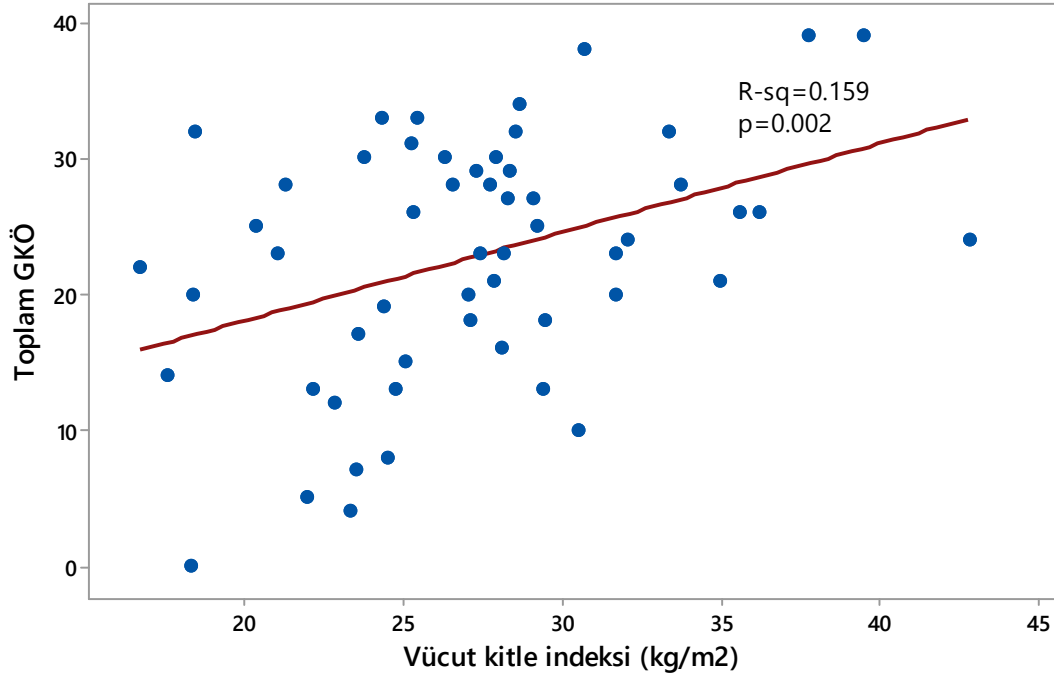


**Tablo 4.43.** Saç ve tükürük kortizol düzeylerinin post travmatik stres ölçeği (PCLC) soruları ile korelasyonlar (Spearman rho; her sütunda ilk değer R<sup>2</sup>, ikinci değer ise P değeridir)

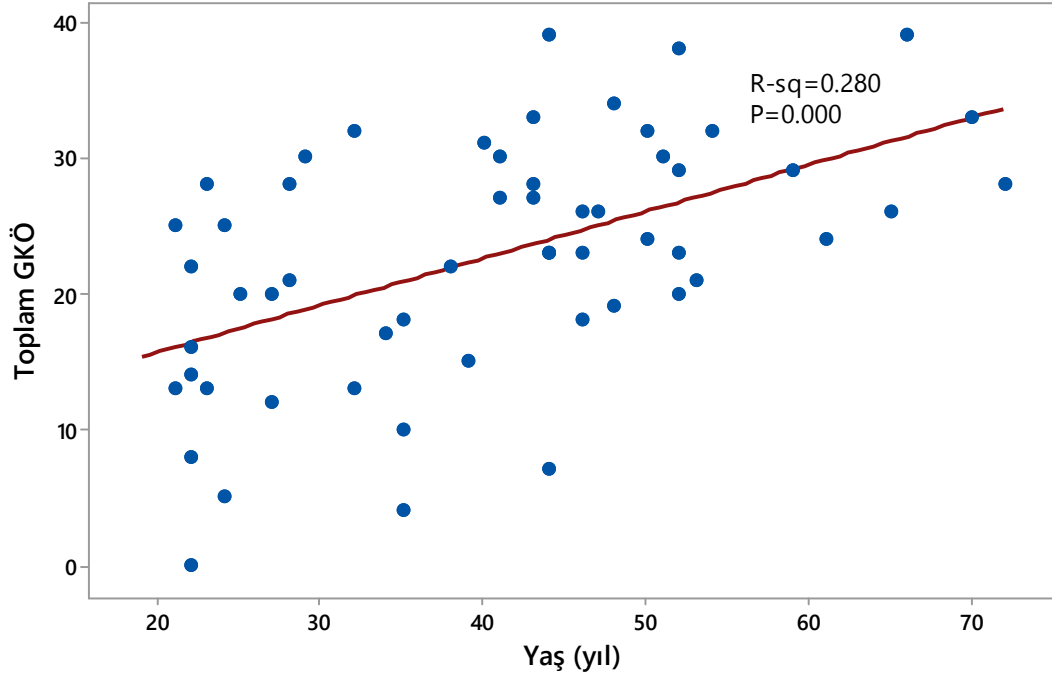
	Saç kortizol Düzeyi (pg/mg)	Tükürük kortizol düzeyi (ng/ml)			
		Sabah uyanma yanıtı	Gün ortası	Gece uyumadan önce	Ortalama
PCLC-1	<b>-0.246</b>	0.151	-0.159	0.234	0.110
	<b>0.050</b>	0.408	0.214	0.222	0.578
PCLC-2	-0.120	0.148	0.091	<b>0.360</b>	0.186
	0.345	0.419	0.479	<b>0.055</b>	0.342
PCLC-3	-0.094	<b>0.313</b>	0.040	0.251	0.186
	0.458	<b>0.081</b>	0.758	0.189	0.342
PCLC-4	<b>-0.235</b>	0.294	-0.098	0.274	0.247
	<b>0.061</b>	0.102	0.446	0.150	0.206
PCLC-5	-0.007	<b>0.346</b>	0.039	<b>0.319</b>	0.202
	0.954	<b>0.052</b>	0.761	<b>0.091</b>	0.302
PCLC-6	-0.165	<b>0.307</b>	0.144	0.227	0.235
	0.193	<b>0.087</b>	0.260	0.237	0.228
PCLC-7	-0.154	0.230	-0.102	0.123	0.149
	0.225	0.205	0.426	0.526	0.449
PCLC-8	<b>-0.280</b>	0.193	-0.123	-0.187	-0.002
	<b>0.025</b>	0.289	0.338	0.331	0.991
PCLC-9	-0.133	0.218	0.059	0.280	0.173
	0.295	0.231	0.643	0.142	0.379
PCLC-10	-0.050	0.208	0.024	0.180	0.266
	0.696	0.253	0.853	0.349	0.172
PCLC-11	-0.203	-0.049	<b>-0.212</b>	-0.267	-0.300
	0.107	0.789	<b>0.095</b>	0.161	0.121
PCLC-12	-0.058	-0.075	-0.058	-0.167	-0.041
	0.647	0.683	0.649	0.387	0.835
PCLC-13	0.049	0.071	-0.203	-0.184	-0.064
	0.701	0.698	0.111	0.340	0.747
PCLC-14	-0.124	0.111	-0.153	-0.081	-0.095
	0.329	0.545	0.232	0.676	0.630
PCLC-15	0.044	0.046	-0.065	0.004	0.148
	0.732	0.802	0.610	0.984	0.451
PCLC-16	0.074	0.227	0.166	0.295	0.337
	0.562	0.212	0.194	0.120	0.079
PCLC-17	0.008	0.277	-0.087	0.119	0.174
	0.951	0.125	0.498	0.538	0.376
Toplam skor	-0.218	0.262	-0.128	0.165	0.150
	0.084	0.147	0.320	0.392	0.448



**Şekil 4.86.** Toplam Greene klimakterik ölçek (GKÖ) skoru ile gün ortası tükürük kortizol düzeyi arasında negatif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.



**Şekil 4.87.** Vücut kitle indeksi ile toplam Greene klimakterik ölçek (GKÖ) skoru arasında pozitif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.



**Şekil 4.88.** Yaş ile toplam Greene klimakterik ölçek (GKÖ) skoru arasında pozitif lineer ilişki bulunduğu belirlenmiştir.

## 5. TARTIŞMA

Birincil amacı saçta kortizol ölçümü ile ilgili olarak öncelikle yöntem validasyonu yaparak sonrasında da saç kortizolünün kadınlarla erkekler arasındaki olası farklılıklarını ve kadınlarda yaşlanmayla birlikte olası değişimi incelemek olan bu tez çalışmasında, ikincil amaçlar olarak da aynı deneklerde tükürük kortizolü ve kalp hızı değişkenliği belirlenmiştir. Bu yönüyle, saç kortizolü, tükürük kortizolü ve kalp hızı değişkenliğini birlikte inceleyen, denek grupları homojen olan ve kadınlarda yaşlanmanın etkisini non-invazif olarak inceleyen ilk çalışmadır. Çalışma sonucunda elde edilen bulgular aşağıda tartışılmıştır.

### 5.1. Saçta kortizol ölçümünün validasyonu

Tez çalışması kapsamında, berberden elde edilen 20 kişiye ait saç örnekleri her bir yöntem için ayrı ayrı incelenerek, yıkama/yıkamama, sıvı nitrojenle pulverizasyon/makasla parçalama, ısı/ultrason/ultrason+ısı uygulamalarının etkileri duplike olarak incelenmiş ve toplam 480 örnekte kortizol ölçümü yapılmıştır. Yöntem çalışması olarak bu ölçekte yapılan ilk çalışmadır. Mevcut tez çalışmasında saç kortizol konsantrasyonları literatür verileri ile oldukça uyusmaktadır. Bu bağlamda mevcut tezde yöntem çalışmasında saç kortizol düzeyi 0.2 pg/mg ila 59.9 pg/mg arasında yer almıştır. Bu yönüyle Raul ve ark., (2004)'te yaptıkları çalışmada 5-91 pg/mg, Younge ve ark., (2015)'te yaptıkları çalışmada 22.3 pg/mg, Manenschijn ve ark., (2013)'te yaptıkları çalışmada erkeklerde 26.3 pg/mg kadınlarda 21.0 pg/mg olarak saç kortizol değerlerini bulmuşlardır (20,77,164). Öte yandan literatürdeki bazı çalışmalarda saç kortizol düzeyi düşük Gao ve ark (2013) 1,62-17.64 pg/mg veya daha yüksek Chen ve ark (2013) 2.0-87.8 pg/mg olarak belirlenmiştir (182,183). Karlen ve ark. (2011) mevcut çalışmadaki gibi metanol ekstraksiyonu ile sıvı nitrojenle pulverizasyon yöntemini kullanmışlar ve oldukça benzer bulgular elde etmişlerdir (Her iki çalışmadada ortalama konsantrasyon 20 pg/mg düzeyine yakındır) (170).

Mevcut tez çalışmasında, yöntem karşılaştırılmasında, sıvı nitrojenle pulverizasyonun makasla parçalamaya göre daha yüksek kortizol konsantrasyonu ile sonuçlandığını göstermekte olup, ısının, ultrasonun ve yıkamanın belirgin bir etkisi ise gözlenmemiştir. Bununla beraber, pulverizasyonlar elde edilen saç kortizol düzeyleri, makasla parçalama ile elde edilen saç kortizol düzeyinden yaklaşık 5 pg/mg kadar yüksek olduğu gözükmemektedir.

Buna karşın, saç kortizol düzeyinin dinamik aralığının 0,2 ila 59,9 pg/mg olduğu göz önüne alınırsa, 5 pg/mg farkın pratik anlamının küçük olduğu düşünülebilir. Çünkü gerek sıvı nitrojenin temini (özel taşıma kapları), kullanımı (uçucu olması ve sık sık tedarikinin gerekli olması), zaman kaybı ve pahalı olması gibi nedenlerden ötürü, makasla parçalara ayırma daha pratik bir yöntem olarak gözükmektedir. Ayrıca her ne kadar literatürde, yıkamanın, ısı ve ultrasonun saç kortizol düzeyini etkileyebileceğine ilişkin araştırmalar olsa da mevcut çalışma, bunlardan herhangi birinin (mevcut çalışmadaki ısı ve ultrason uygulamaları) kullanılabilmesine işaret etmektedir.

Literatürde ön yıkama amacıyla izopropanol kullanımı yaygın (184,185), bununla beraber söz konusu madde aynı zamanda ekstraksiyon için de kullanıldığından mevcut çalışmada kortizolün saçtan yıkanarak kaybolma olasılığı düşünülerek ön yıkama prosedüründe kullanılmamıştır. Öte yandan, asetonun ekstraksiyon amacıyla kullanıldığı çalışmalar da bulunmaktadır (37,186). Tez çalışmasının, sunmadığımız ön çalışmalarda aseton ve eterin çok uçucu olması ve eterin parafilm gibi materyalleri eritmesi nedeniyle çalışmada kullanılmasından vaz geçilmiştir.

Sonuç olarak, makasla veya bisturi ile parçalama gibi basit bir yöntemin saç kortizol düzeyini belirlemede daha pratik, daha ucuz, kimyasal kullanımının minimize edildiği, daha güvenli, daha az zaman alan yöntem olduğu belirlenmiştir. Ön yıkama yapılmaması da yukarıdaki avantajlara ek olarak saçtaki kortizolün en azından küçük bir kısmının yıkanarak kaybını engelleyebilir.

## **5.2. Kadınlarda ve erkeklerde saç kortizol düzeyi**

Genel olarak eşit sayıda (n=53-54) ve benzer yaşlarda (medyan yaş 21 ve 20) kadın ve erkek katılımcının fizyolojik özellikleri incelendiğinde, beklendiğinde erkeklerin kadınlardan daha uzun ve daha ağır oldukları ve kan basınçlarının da yaklaşık 1 mmHg daha yüksek olduğu (250) belirlenmiştir. Bununla beraber vücut kitle indeksleri benzer bulunmuştur. Çalışmada yer alan katılımcıların yaklaşık %17'si ikinci öğretimde okurken, %83 örgün eğitimde yer aldı. İkinci eğitimde yer alan öğrencilerin 12'si kız, 6'sı erkek idi. Tez çalışması bu yönüyle değerlendirildiğinde, katılımcıların homojen bir popülasyonu temsil ettikleri söylenebilir. Bunun yanı sıra genel olarak aynı iklim koşullarında yaşayan, benzer sınav kaygıları ve yaşam şartları olan katılımcılar çalışmada yer almıştır.

Mevcut tez çalışmasında, kadın ve erkek katılımcılar arasında saç kortizol düzeyi bakımından farklılık bulunmamıştır. Yapılan diğer çalışmalarda, saç kortizolünün

erkeklerde daha yüksek olduğu belirlenmişken (20,187,188), diğer bir kısım çalışmada ise mevcut tez çalışmasında olduğu gibi cinsiyet farklılığı bulunmamıştır (16,37,77, 170,183,185,189,196). Mevcut çalışmadaki gibi metanol ekstraksiyonunu ve sıvı nitrojenle pulverizasyonu kullanmışlar ve cinsiyet farklılığı gözlemlememişlerdir

HPA eksenini negatif ve pozitif geribildirim mekanizmalarıyla çalıştığı için, saç kortizol düzeyi bakımından erkeklerle kadınlar arasında fark oluşmaması daha muhtemel gözükmemektedir. Ayrıca, testosteron CRF'yi baskılayıp kortizol düzeyini düşürürken (250), östrojen de CGB proteinini artırıp serbest kortizol düzeyini düşürmektedir (250). Bu açıdan yaklaşıldığında, iki sistemin yapılarının stabil olmayıp değişken olmaları nedeniyle cinsiyet farklılığının görülmemiş olması olasıdır. Öte yandan, cinsiyet farklılığı bulunan araştırmalarda ise bunun nedenleri bilinmemekle beraber erkek ve kadınların strese karşı verdikleri cevabın farklılık göstermeleri olabilir (197). Bu farklılığı açıklamada hayvan modelleri kullanılmıştır. Stresle başa çıkmada cinsiyet yanıtındaki farklılığın sorumlusu olarak gonadal hormonlar gösterilmektedir (198). Fakat stres düzeyindeki artışın gonadal hormonlar ve üreme nöroendokrin sistemi üzerindeki olumsuz etkileri de bilinmektedir (199). Stres karşısında erkek ve dişilerin verdiği yanıtın değerlendirilmesinde rodentler tercih edilmiştir. Yapılan çalışmalarda dişi hayvanlarda vazopressin (AVP) ve paraventricüler çekirdekteki (PVN) nöronların daha büyük olduğu belirlenmiştir. Ratlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki; bir stres faktörü karşısında PVN'dan salgılanan CRH adeno hipofizden daha fazla ACTH ve AVP salınmasına sebep olur. PVN'un nöronları CRH'daki östrojen beta reseptör aracılığıyla HPA'nın düzenlenmesini doğrudan aktive edebilir (Östrojen bağımlı etki) (200).

Russel ve ark. (2015), *in vitro* olarak yaptıkları çalışmada saç tellerin kortizol solüsyonunda bekletmişler ve çıkarıp yıkadıklarında kortizol düzeyinin arttığını belirlemişlerdir (29). Bu bağlamda da ter bezlerinden salgılanan kortizolün saç telinin üzerine yayılarak saçta kortizol düzeyini akut olarak artırabileceğini savunmuşlardır. Aynı şekilde sebüm kaynaklı kortizolün de aynı etkiyi gösterebileceği düşünülebilir. Erkeklerde testosteronun sebüm sekresyonunu artırmak suretiyle saçtaki kortizol düzeyini artırma olasılığı bulunabilir.

Kortizol düzeyindeki cinsiyet farklılığını Bangasser ve Wiersielis (2018) şöyle açıklamaktadır. CRF reseptörlerinin yoğunluğu, gen ifadesi ve dağılımı cinsiyet farklılığının göstergesi olabilir. Rodentler dışında maymunlar da cinsiyetteki farklılık sebeplerini ortaya koymada oluşturulan hayvan modelleridir. CRF enjekte edilen Rh

maymunu ve ipek maymununda kortizol salınımının dişilerde erkeklerden daha fazla arttığı belirlenmiştir (3,50). Bu durum iki şekilde açıklanmaktadır. CRF salgılayan nöronlar PVN'da dişilerde erkeklerden daha fazla olması ve erkeklerdeki testesteron hormonudur. Erkeklerdeki dihidrotestesteron hormonunun kortizol salınımını sağlayan CRF'yi baskılamasına bağlı olarak kortizolün daha az salgılandığı düşünülmektedir. Sağlıklı insanlarda yapılan bir çalışmayla CRF'ye hassasiyetin cinsiyetler arasında farklı olabileceği gösterilmiştir (207). İntravenöz olarak CRF uygulanan kadınlarda ACTH seviyesi erkeklere göre daha fazla arttığı CRF'ye hassasiyetin kadınlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir. Maymun ve insan çalışmaları CRF ye yanıtta dişilerin HPA aksının erkeklere göre daha hassas olabileceğini göstermiştir (207).

### **5.2.1. Kadınlarda ve erkeklerde tükürük kortizol düzeyi**

Kadınlarda sabah uyanma yanıtı erkeklerden farklı değildi fakat gün ortası ve uyumadan önceki kortizol düzeyleri kadınlarda daha yüksekti.

Kortizol uyanma yanıtı, sabah uyandıktan sonra çok kısa süreli kortizol sekresyon artışını içermektedir ve genel olarak en yüksek konsantrasyona 30-45. dakikalarda erişilmektedir (251). Bu nedenle protokole uymama gibi sorunlar, en fazla bu aşamada alınan örnekleri etkileyecektir. Zira örnek alınma zamanlamasına uyulamaması (uyandıktan sonraki 30. dak), yeme-içme ve sigara içme gibi davranışlar yasaklandığı halde bunlara uyulamaması kortizol konsantrasyonunu etkileyebilecektir (103). Öte yandan, kortizol konsantrasyonu en yüksek olarak sabah gözlenmiş sonrasında gece uyumadan önce en düşük konsantrasyona düşmüş olduğundan olağan diurnal ritim gözlenmiştir (11,12). Bu da örneklemelerin uygun zamanda yapıldığına işaret etmektedir.

Gün ortası ve uyumadan önceki kortizol konsantrasyonu ise, kadınlarda daha yüksek bulunmuş. Kadınlarda kortizol konsantrasyonunun yüksek olması HPA eksenin reaktivitesinin kadınlarda daha yüksek olmasından kaynaklanabilir. CRF enjekte edilen Rh maymunu ve ipek maymununda kortizol salınımının dişilerde erkeklerden daha fazla arttığı belirlenmiştir (3,50). Bu durum iki şekilde açıklanmaktadır. CRF salgılayan nöronlar PVN'da dişilerde erkeklerden daha fazla olması ve erkeklerdeki testesteron hormonudur. Erkeklerdeki dihidrotestesteron hormonunun kortizol salınımını sağlayan CRF'yi baskılamasına bağlı olarak kortizolün daha az salgılandığı düşünülmektedir. Sağlıklı insanlarda yapılan bir çalışmayla CRF'ye hassasiyetin cinsiyetler arasında farklı olabileceği gösterilmiştir (201). İntravenöz olarak CRF uygulanan kadınlarda

ACTH seviyesi erkeklere göre daha fazla arttığı CRF'ye hassasiyetin kadınlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir. Maymun ve insan çalışmaları CRF ye yanıtta dişilerin HPA aksının erkeklere göre daha hassas olabileceğini göstermiştir (201, 207). Stres karşısında rodentlerin verdiği yanıtın incelendiği çalışmalarda, dişi hayvanlarda AVP ve PVN nöronların daha büyük olduğu belirlenmiştir. Ratlarda yapılan çalışmalar göstermiştir ki; bir stres faktörü karşısında PVN'dan salgılanan CRH adeno hipofizden daha fazla ACTH ve AVP salınmasına sebep olur. PVN'un nöronları CRH'daki östrojen beta reseptör aracılığıyla HPA'nın düzenlenmesini doğrudan aktive edebilir (Östrojen bağımlı etki) (200). Ayrıca dişilerde, anksiyete artışı, aşırı CRF gen ekspresyonuna neden olmuştur (201). Bununla benzer bir şekilde, medial prefrontal korteksteki oksitosin internöronlarının CRF-bağlayıcı protein salgılayarak serbest CRF miktarını azalttıkları ve böylece kortizol konsantrasyonuna azalttıkları bildirilmiştir (252). HPA aksı uyarıldıktan sonra glikokortikoidlerin düzeylerinin dişilerde daha yüksek olduğu birçok hayvan modeli çalışmada gösterilmiştir (202-207).

Tükürük kortizol düzeyi gün ortası ve gece uyumadan önce kadınlarda yüksek iken, saç kortizol düzeyinde benzer bir değişimin olmaması sebebi şöyle açıklanabilir: (1) Kortizol ritminde günlük değişimler muhtemel olduğu için 1 günlük diurnal ritim, saçta yansıyan kortizol konsantrasyonunu tanımlamayabilir, (2) her ne kadar, gün ortası kortizol ve gece uyumadan önceki kortizol düzeyleri kadınlarda daha yüksek olsa da, ortalama kortizol düzeyinin cinsiyet bakımından farklı olmaması saç kortizol düzeyinde de farklılık olmamasını açıklayabilir.

### **5.3. Kadın ve erkeklerde kalp hızı değişkenliği**

Kalp hızı değişikliği parametreleri incelendiğinde, zaman bağımlı parametrelerden yalnızca RR-min kadınlarda daha düşük gözlenmiştir. Bunun nedeni de kalp atım sayısının kadınlarda nispeten daha yüksek olmasıdır. Öte yandan, frekans bağımlı parametrelerden LF/HF parametresinin kadınlarda erkeklerden daha düşük bulunmuştur. LF/HF, sempato-vagal dengeyi yansıttığından (47), erkeklerde sempatovagal dengenin kadınlardan daha yüksek olduğunu göstermektedir. Kadınlarda düşük LF ve yüksek HF ve sonuçta da düşük LF/HF oranı literatürde de bildirilmiştir (208). Kalp atım hızının, kadınlarda daha yüksek olması, sempato-vagal etkinin erkeklerde daha yüksek olmasıyla çelişmektedir. Nitekim LF/HF'nin sempatovagal dengeyi yansıması durumu, esasen basite indirgemecilik olarak algılanmış ve mekanizmanın bundan çok daha karmaşık olduğu ve ilişkilerin non-lineer olduğu



vurgulanmıştır (209). Hem HF'nin hem de LF'nin başlıca vagal kontrol ile belirlendiği ve LF'nin barorefleks aktivitesini yansıtabileceği bildirilmiştir.

#### **5.4. Kadın ve erkeklerde ölçekler**

Mevcut tez çalışması kapsamında elde edilen veriler incelendiğinde, durumluluk kaygı ölçeğinde herhangi bir farklılık bulmamış olmasına rağmen süreklilik kaygı ölçeğinde toplam skor kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Bu da genel olarak kadınlarda kaygının yüksek olmasını desteklemektedir.

Karolinska uyku ölçekleri (dün gece ve son 4 haftayı inceleyen) ile Pittsburg uyku kalite indeksi parametreleri bakımından, kadınlarla erkekler arasında genel olarak bir farklılık belirlenmemiştir. Bu da kadın ve erkek katılımcıları uyku düzenleri ve kaliteleri bakımından benzer olduklarını göstermektedir.

Post-travmatik stres ölçeği bakımından da kadınlar ve erkekler arasında bir farklılık bulunmadığında, travma geçirmiş olma oranının her iki popülasyonda da benzer olduğu sonucuna varılabilir.

##### **5.4.1 Menstrual siklus, kortizol ve KHD**

Menstruasyon süresi, saç ve tükürük kortizol düzeyini etkilemedi fakat saç kortizol düzeyi siklus uzunluğu 29-35 gün olan kadınlarda daha düşük idi. Saç kortizol düzeyinin menstrual siklus süresi uzun olan kadınlarda neden daha düşük olduğu bilinmemektedir. Her ne kadar 29-35 gün arası sikluslar anormal uzunlukta olmasalar da, bu kişilerde stres ekseninin yetersizliği oluşmuş olabilir (210). Veriler bu yönüyle değerlendirildiğinde, özellikle siklusu anormal derecede uzamış veya düzensizleşmiş kadınlarda HPA aksının ve özellikle de saç kortizol düzeyinin incelenmesi önerilebilir.

Menstruasyon süresi 7 günden büyük olan kadınlarda TP, SDNN, CV%, VLF ve LF'nin daha düşük bulunmuş olması ilginçtir. TP, SDNN ve CV% kalp hızı değişkenliğinin genel belirteçlerinden biri olduğundan ve genel sağlık durumunun iyiliği ile ilişkilendirilmiş olduğu için (4) menstruasyon süresi uzun olan kadınlarda düşük bulunması önemli bir bilgi sunabilir. VLF'nin diğer KHD parametrelerine göre kardiyovasküler hastalık prognozu, metabolik sendrom ve travmatik beyin hasarından sonra ölüm ile daha ilişkili olduğunun bildirilmiş olması, bu parametrenin aynı zamanda menstruasyonun uzamasıyla da ilişkili olabileceğini göstermektedir (211). Düşük VLF ayrıca, kronik enflamasyonda artış ve felç olaylarından sonra enfeksiyon riskinin belirteci olarak da kabul edilmiştir (211). Diğer taraftan, VLF'si düşük kişilerde

menstruasyon süresinin uzun olabileceği sonucuna da varılabilir. Bununla beraber, VLF'nin bu hastalıkların hepsiyle nasıl olup da ilişkili olduğu konusu henüz belirlenmemiştir. Sonuç olarak menstruasyon süresi düşük olan kadınlarda TP'nin, VLF'nin ve LF'nin düşük olması bu tür çalışmalarda KHD'nin kullanılması gerektiğini düşündürmektedir.

### **5.5. Kadınlarda yaşa bağlı olarak kortizol düzeyi**

Mevcut tez çalışmasında, yaşla birlikte tükürük ve saç kortizol düzeyinin düştüğü belirlenmiştir. Yaşa bağlı olarak HPA eksenindeki ve kortizol konsantrasyondaki değişimleri açıklayan literatür çalışmaları yaşa bağlı değişimi açıklamada ne yazık ki tutarsızdır. Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda diurnal kortizol seviyesinin yaşa bağlı olarak artabileceği (212-215), azalabileceği (111,216-219) ve değişmeyeceği (220-223) yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Benzer şekilde saçtaki kortizolün de yaşa bağlı olarak artabileceği (195,224) ya da değişmediği yönünde (14,77, 188, 189). Mevcut tez çalışması ise, saç kortizol düzeyinin yaşın ilerlemesiyle birlikte düştüğünü gösteren ilk çalışma olup, esasen diurnal kortizolde gözlenen değişim çeşitlerinden (düşme, değişmeme, artma) düşmeyi de yansıtmaktadır. Aynı zamanda da yaşlanmayla birlikte HPA eksen aktivitesinin düştüğü şeklindeki genel yargıyı da desteklemektedir (225).

Mevcut çalışmada, tükürük kortizol düzeyi ile saç kortizol düzeyi paralel bir seyir izlemiş ve her ikisi de ilerleyen yaşla birlikte düşmüştür. Bu durum saç kortizol düzeyinin kronik stres belirteci olup olmadığı konusunu irdelemeyi gerektirmektedir. Yaygın görüşe göre saç kortizolünün kaynağı kandır. Öte yandan periferik eksen, ter bezi ve sebum kaynakları da önerilmiş hatta primer kaynak olarak dahi gösterilmişlerdir. Mevcut tez çalışmasının verileri, doğrudan kanıt sağlamamakla birlikte, saç kortizolün tükürük kortizolü gibi kan yoluyla gelen sistemik HPA kaynaklı serbest kortizol olduğu görüşünü desteklemektedir. Fakat saç kortizolü ile tükürük kortizolü arasında kuvvetli bir ilişki olmadığı için, diğer kaynakların da katkılarının olabileceği düşünülebilir. Bu konuda yeni araştırmalar yapılması gerektiği açıktır.

Tükürük kortizolü ile saç kortizol düzeyinin birbirlerine paralellik göstermesi, aynı zamanda kortizol salınımının heritabilitesine işaret etmektedir (226). Nitekim gebelik döneminde strese maruz annelerin çocukları strese karşı daha duyarlı olmaktadır (4). Ayrıca, tek yumurta ikizlerinde yapılan çalışmalarda da kortizol yanıtının monozygotik ikizlerde daha benzer olduğu belirlenmiştir (227). Dolayısıyla, tükürük

kortizolünün ölçüm yapıldığı gündeki gibi, kortizol salınımının günler boyunca genetik etki altında nispeten benzer salınım trenleri göstermiş olduğu düşünülebilir. Böylece, tükürük kortizolünde gözlenen salınımı dinamiğinin aynı birey için günler boyu benzer şekilde devam etmiş olabileceği ve saç kortizol düzeyine yansıdığı spekülasyonu yapılabilir. Çünkü hem saç hem de tükürük kortizol düzeyinde yaşa bağlı benzer değişiklikler gözlenmiştir.

Post-travmatik depresyon skalasında, her ne kadar yaşın ilerlemesiyle birlikte geçmişe yönelik olumsuz olaylar daha çok hatırlansa da, olaylar arasında bağlantı kurma zorlukların artması kortizol düzeyinin kronik olarak da düşmüş olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, çocuklarda yapılan bir çalışmada, kortizol salınımının bazal düzeyde olması hafıza fonksiyonunu baskılayıcı bir faktör olarak belirlenmiştir (228).

Kortizolün birçok etkisinin yanı sıra yağların mobilizasyonunu sağladığı için vücut kitle indeksinde düşüşe yol açabilir. Nitekim tez çalışmasında da vücut kitle indeksi ile ortalama kortizol düzeyinde negatif ilişki bulunması bu durumu desteklemektedir. Öte yandan, kortizol (saç, tükürük) düzeyinin vücut kitle indeksiyle pozitif ilişkili olduğunu belirten çalışmalar da bulunmaktadır (229). Esasen, vücut kitlesi ve yağlılığı birçok hormon tarafından multifaktöriyel olarak düzenlendiği için karmaşık ilişkilerin gözlenmesi olasıdır. Ayrıca, bu açıdan değerlendirildiğinde kortizolün rolünün diğer hormonlara (leptin gibi) daha düşük olacağı düşünülebilir.

Kortizol düzeyinde yaşlanma ile birlikte düşme veya yükselme olmasının etkileri ile ilgili olarak çeşitli bulgulara erişilmiştir. Örneğin yaşlılarda kortizol uyanma yanıtının düşük olması, genel kaygı bozukluğuyla ilişkilendirilmiştir (230). Kortizol uyanma yanıtının (KUY) hafıza ile ilişkisi tam olarak belirlenememesine rağmen (168,231) bağışıklık sistemi üzerinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (168,232). Ayrıca yaşlı insanlarda fiziksel (233) ve bilişsel (234) aktivitelerin uygun bir şekilde yapılmasıyla ilişkili bulunmuştur. KUY ayrıca genel veya lokal ağrı algısıyla (99,235) ve stres ve anksiyete ile (236,237) ilişkili bulunmuştur. Bununla beraber, KUY birçok hastalık veya tıbbi durum ile ilişkilendirilmiş olmasına rağmen fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (238).

Mevcut tez çalışmasında, KUY örneğinde yaşlanmayla birlikte farklılık gözlenmemiş olmasına rağmen diurnal kortizol düzeyi (gün ortası, uyumadan önce, ortalama) orta yaş ile (30-44 yaş) düşmeye başlamış ve ortalama kortizol düzeyi düşük olarak kalmaya devam etmiştir. Birçok çalışmada, diurnal kortizol ritim eğrisinin

düzleştiği (215,218,239-241) daha dik kortizol ritimleri oluştuğu (242) veya değişmediği (243,244) bildirilmiştir.

### **5.5.1. Kadınlarda yaşa bağlı kalp hızı değişkenliği**

Kalp hızı parametreleri (KHD) incelendiğinde, kalp atım hızının yaşın ilerlemesiyle düştüğü belirlenmiştir. Yaşın ilerlemesiyle birlikte metabolizmanın düşmesi, kalp hızının düşmesine yol açmış olabilir. pNN50, %CV gibi zaman bağımlı parametreler ile TP, VLF, LF gibi frekans bağımlı parametreler yaşın ilerlemesiyle beraber azalmıştır. Kalp hızı değişkenliği parametrelerinden pNN50, %CV ve TP gibi parametrelerin yüksek olması iyi sağlık durumuyla ilişkilendirilmiştir. Bu bağlamda, yaşın ilerlemesiyle birlikte bu parametrelerin düşmesi, sağlığın da kötüye doğru gidebileceğine işaret etmektedir. Nitekim düşük KHD, kaygı bozukluğu, depresyon, post-travmatik stres bozukluğu, alkol bağımlılığı gibi psikolojik sorunlarla ilişkili olduğu gibi (64,245), kanser (246), diyabet (247) ve obezite (248) gibi metabolik hastalıkların gelişimiyle de ilişkilendirilmiştir.

VLF ise diğer KHD parametrelerinde farklı özelliklere sahiptir (211). VLF'nin, renin-anjiyotensin sistemiyle ilişkili olduğu (7,8) ve kardiyovasküler hastalıkların prognozuyla daha güçlü bir şekilde ilişkili olduğu belirlenmiştir (9). Mevcut çalışmada VLF yaşın ilerlemesiyle düşmüştür. Bu da yaşı ilerleyen kadınlarda, sağlığın kötüye gitmeye başlayabileceğine işaret edebilir. Nitekim düşük VLF, metabolik sendrom gelişimi ile, travmatik beyin hasarı sonrası tüm ölüm nedenleriyle, kronik enflamasyonla ilişkilendirilmiştir (3,10-13,211). Bununla beraber, VLF'nin bu hastalıklarla ilişkisinin nedeni tespit edilememiştir (211). LF'nin sempatik aktiviteyi yansıttığı bildirilmiştir (249). Bu nedenle, yaşlanmayla birlikte LF'nin düşmesi mantıklı gözükmektedir. LF, hipogliseminin tahmin edilmesinde kullanılmış ve hatta ilerlemiş diyabetik nöropatide bile çalışabileceği düşünülmektedir (249).

Mevcut tez çalışmasında, VLF ile ortalama kortizol arasında negatif ilişki belirlenmiştir. Benzer şekilde, % VLF sabah kortizol düzeyi ve saç kortizolü ile negatif ilişkili bulunmuştur. Dolayısıyla gerek tükürük gerekse saç kortizol düzeylerinin artışı ile VLF'nin düşüşü eş zamanlı olmuştur. Bu durum da stres hormonu kortizolün arttığı durumlarda hastalıkların oluşma olasılığının da artacağına işaret etmektedir. Bu bulgu, konuyla ilgili yeni ve detaylı araştırmalar yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

### **5.5.2. Kadınlarda yaşa bağlı ölçek sonuçları**

Kadınlarda yaşın ilerlemesiyle birlikte menapoz semptomlarının arttığı katılımcılar tarafından bildirilmiştir. Bu bağlamda, yaşın ilerlemesiyle birlikte uyumada zorluk çekme, kolayca heyecanlanma, odaklanmada zorluk çekme, yorgun hissetme, enerjinin tükenmesi, ağlama nöbetleri, baş dönmesi veya baygın hissetme, kas ve eklem ağrıları, el ve ayaklarda his kaybı, nefes almada zorluk, sıcak basmaları, gece terlemeleri ve cinsel istek kaybı bildirilmiştir. Post-travmatik stres ölçeğinde yaşa bağlı bir farklılık gözlenmediğinden, önceden travma geçirmiş olma olasılıklarının da benzer olduğu sonucuna varılmıştır.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak;

- Kortizol hormonun saçta ölçümü ile ilgili yapılan validasyon çalışmalarında, nitrojenle pulverisasyonun daha yüksek kortizol düzeyi ile sonuçlandığı fakat ultrason, ısı uygulaması ve yıkama yapılmasının etkilerinin olmadığı belirlenmiştir. Buna karşın, makasla parçalama yöntemi daha pratik, ucuz, kolay ve kimyasal gereksinim minimum olan bir yöntem olduğu için tercih edilmiştir.
- Benzer yaştaki ve benzer yaşam şartlarında yaşayan genç kadınlarla, genç erkekler arasında gerek kortizol uyanma yanıtı gerekse diurnal kortizol salınımı bakımından fark bulunmadığı gibi, saç kortizolü bakımından da farklılık gözlenmemiştir. Bu durum kortizolün cinsiyete bağlı değişmediğini göstermektedir.
- Benzer yaştaki ve benzer yaşam şartlarında yaşayan genç kadınlarla genç erkekler KHD bakımından karşılaştırıldığında, LF/HF oranı kadınlarda daha düşük bulunmuş olduğundan sempatovagal dengenin kadınlarda daha düşük olduğu sonucuna varılmıştır.
- Menstruasyon süresi uzayan (29-35 gün) kadınlarda saç kortizolü daha düşük olarak belirlenmiştir. Menstruasyon süresi 7 günden uzun olan kadınlarda TP, SDNN, %CV, VLF ve LF daha düşük olduğundan sağlığın bozulması ile ilişkilendirilmiştir.
- Kadınlarda yaşın ilerlemesiyle birlikte genel olarak saç kortizol düzeyi ile tükürük kortizol düzeyleri düşmüştür.
- Kadınlarda yaşın ilerlemesiyle birlikte, pNN50, TP, VLF, %VLF, LF, %LF düşmüş olduğu için sağlığın kötüye gidişle ilişkilendirilmiştir.
- Kadınlarda, TP ve VLF ile ortalama kortizol arasında negatif ilişki gözlenmiş ve bu nedenle kortizolün yükselmesi TP ve VLF'nin düşmesiyle ilişkili olduğundan, her iki sistemin de (HPA ve otonom sinir sistemi) sağlığın kötü gidişine belirti verdiği düşünülebilir.
- Tez çalışmasında kullanılan ölçeklerin de önemli bilgiler sağladığı belirlenmiştir. Bu bağlamda kadın ve erkek katılımcıların uyku düzenlerinin, uyku kalitelerinin ve travma geçirmiş olma olasılıklarının benzer olduğu,

buna karşın süreklilik kaygı düzeyinin kadınlarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Ayrıca kadınlarda yaşın ilerlemesiyle birlikte menapoz semptomlarının arttığı bildirilmiş olup post-travmatik stres ölçeğinde yaşa bağlı bir farklılık gözlenmemiştir.

Yapılan bu tez çalışması, sa kortizolü, tükürük kortizolü ve kalp hızı değişkenliğinin; stres ve anksiyetenin non-infazif olarak akut veya kronik vadede ortaya konması çalışmalarında önemli bilgiler sundukları belirlenmiştir. Mevcut alışma, bu üç parametreyi geniş kapsamlı olarak birlikte çalışan ilk araştırma olup kadınlarda yaşa bağlı olarak iki önemli stres ekseninin (otonom sistem ve HPA) aktivitesinin düşebileceğine ilişkin ilk veriler elde edilmiştir. Bunun yanı sıra, sağlığın kötüye gitme ihtimalini gösteren parametrelerde (TP, VLF gibi) ve strese karşı vücudu savunan kortizolde yaşlanmayla birlikte düşüş olduğu için, gerek yaşlanma ve gerekse sağlığın korunması ile ilgili çalışmalarda bu parametreler önemli gözükmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Russell E, Koren G, Rieder M, Van Uum S. Hair cortisol as a biological marker of chronic stress: current status, future directions and unanswered questions. *Psychoneuroendocrinology* 2012,37(5):589-601.
2. Do Yup Lee EK, Choi MH. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB reports* 2015,48(4):209.
3. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nature reviews neuroscience* 2009,10(6):397.
4. Staufenbiel SM, Penninx BW, Spijker AT, Elzinga BM, van Rossum EF. Hair cortisol, stress exposure, and mental health in humans: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology* 2013,38(8):1220-35.
5. Levine A, Zagoory-Sharon O, Feldman R, Lewis JG, Weller A. Measuring cortisol in human psychobiological studies. *Physiology behavior* 2007,90(1):43-53.
6. Carnevali L, Koenig J, Sgoifo A, Ottaviani C. Autonomic and brain morphological predictors of stress resilience. *Frontiers in neuroscience* 2018,12:228.
7. Young W. Williams Textbook of Endocrinology, Saunders. Elsevier, Philadelphia; 2008.
8. Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo HJPiN-P, Psychiatry B. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry* 2005,29(8):1201-13.
9. Guyton A, Hall J. Textbook of medical physiology, 11th. Elsevier Inc.; 2006.
10. Kirschbaum C, Strasburger CJ, Jammers W, Hellhammer DH. Cortisol and behavior: 1. Adaptation of a radioimmunoassay kit for reliable and inexpensive salivary cortisol determination. *Pharmacology Biochemistry Behavior* 1989,34(4):747-51.
11. Chahal H, Drake W. The endocrine system and ageing. *The Journal of Pathology*:



*A Journal of the Pathological Society of Great Britain* 2007,211(2):173-80.

12. Fries E, Dettenborn L, Kirschbaum C. The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. *International Journal of Psychophysiology* 2009,72(1):67-73.
13. Wright KD, Hickman R, Laudenslager ML. Hair cortisol analysis: A promising biomarker of HPA activation in older adults. *The Gerontologist* 2015,55(Suppl\_1):S140-S5.
14. Kirschbaum C, Tietze A, Skoluda N, Dettenborn L. Hair as a retrospective calendar of cortisol production—increased cortisol incorporation into hair in the third trimester of pregnancy. *Psychoneuroendocrinology* 2009,34(1):32-7.
15. Gow R, Thomson S, Rieder M, Van Uum S, Koren G. An assessment of cortisol analysis in hair and its clinical applications. *Forensic science international* 2010,196(1-3):32-7.
16. Skoluda N, Dettenborn L, Stalder T, Kirschbaum C. Elevated hair cortisol concentrations in endurance athletes. *Psychoneuroendocrinology* 2012,37(5):611-7.
17. Quinete N, Bertram J, Reska M, Lang J, Kraus T. Highly selective and automated online SPE LC–MS3 method for determination of cortisol and cortisone in human hair as biomarker for stress related diseases. *Talanta* 2015,134:310-6.
18. Marketon JIW, Glaser R. Stress hormones and immune function. *Cellular immunology* 2008,252(1-2):16-26.
19. The American Stress Institute. 2019.
20. Manenschijn L, Schaap L, Van Schoor N, van der Pas S, Peeters G, Lips P, Koper J, Van Rossum E. High long-term cortisol levels, measured in scalp hair, are associated with a history of cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2013,98(5):2078-83.
21. Flom M, St. John AM, Meyer JS, Tarullo AR. Infant hair cortisol: associations with salivary cortisol and environmental context. *Developmental psychobiology* 2017,59(1):26-38.
22. McEwen BS. Central effects of stress hormones in health and disease:

- Understanding the protective and damaging effects of stress and stress mediators. *European journal of pharmacology* 2008,583(2-3):174-85.
23. Brotman DJ, Golden SH, Wittstein IS. The cardiovascular toll of stress. *The Lancet* 2007,370(9592):1089-100.
  24. Finsterwald C, Alberini CM. Stress and glucocorticoid receptor-dependent mechanisms in long-term memory: from adaptive responses to psychopathologies. *Neurobiology of learning memory* 2014,112:17-29.
  25. Rodriguez ACI, Epel ES, White ML, Standen EC, Seckl JR, Tomiyama AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: a systematic review. *Psychoneuroendocrinology* 2015,62:301-18.
  26. Kostadinova F, Schwaderer J, Sebeo V, Brunner T. Why does the gut synthesize glucocorticoids? *Annals of medicine* 2014,46(7):490-7.
  27. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol. *Encyclopedia of stress* 2000,3(379-383).
  28. Flück CE, Miller WL. Disorders of the human adrenal cortex: Karger Medical and Scientific Publishers; 2008.
  29. Russell E, Kirschbaum C, Laudenslager ML, Stalder T, de Rijke Y, van Rossum EF, Van Uum S, Koren G. Toward standardization of hair cortisol measurement: results of the first international interlaboratory round robin. *Therapeutic drug monitoring* 2015,37(1):71-5.
  30. Vining RF, McGinley RA, Maksvytis JJ, Ho KY. Salivary cortisol: a better measure of adrenal cortical function than serum cortisol. *Annals of clinical biochemistry* 1983,20(6):329-35.
  31. Wester VL, van Rossum EF. Clinical applications of cortisol measurements in hair. *European journal of endocrinology* 2015,173(4):M1-M10.
  32. The Role Of Cortisol. <https://www.integrativepro.com/Resources/Integrative-Blog/2017/The-Role-of-Cortisol>" 2019.
  33. Späth-Schwalbe E, Schöller T, Kern W, Fehm H, Born J. Nocturnal adrenocorticotropin and cortisol secretion depends on sleep duration and decreases in association with spontaneous awakening in the morning. *The Journal*

- of Clinical Endocrinology Metabolism* 1992,75(6):1431-5.
34. Elder GJ, Wetherell MA, Barclay NL, Ellis JG. The cortisol awakening response—applications and implications for sleep medicine. *Sleep medicine reviews* 2014,18(3):215-24.
  35. Federenko I, Wüst S, Hellhammer DH, Dechoux R, Kumsta R, Kirschbaum C. Free cortisol awakening responses are influenced by awakening time. *Psychoneuroendocrinology* 2004,29(2):174-84.
  36. Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, Watkins L, Catellier D, Berkman LF, Czajkowski SM, O'Connor C, Stone PH, Freedland KE. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001,104(17):2024-8.
  37. Manenschijn L, Koper J, Van Den Akker E, De Heide L, Geerdink E, De Jong F, Feelders R, Van Rossum E. A novel tool in the diagnosis and follow-up of (cyclic) Cushing's syndrome: measurement of long-term cortisol in scalp hair. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2012,97(10):E1836-E43.
  38. Vogel S, Fernández G, Joëls M, Schwabe L. Cognitive adaptation under stress: a case for the mineralocorticoid receptor. *Trends in cognitive sciences* 2016,20(3):192-203.
  39. Oprea A, Bonnet NC, Pollé O, Lysy PA. Novel insights into glucocorticoid replacement therapy for pediatric and adult adrenal insufficiency. *Therapeutic advances in endocrinology metabolism* 2019,10:2042018818821294.
  40. Knight Jr RP, Kornfeld DS, Glaser GH, Bondy PK. Effects of intravenous hydrocortisone on electrolytes of serum and urine in man. *he Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 1955,15(2):176-81.
  41. Born J, Lange T, Hansen K, Mölle M, Fehm H-L. Effects of sleep and circadian rhythm on human circulating immune cells. *The Journal of Immunology* 1997,158(9):4454-64.
  42. Bae YJ, Reinelt J, Netto J, Uhlig M, Willenberg A, Ceglarek U, Villringer A, Thiery J, Gaebler M, Kratzsch J. Salivary cortisone, as a biomarker for psychosocial stress, is associated with state anxiety and heart rate. *Psychoneuroendocrinology* 2019,101:35-41.
  43. Miki K, Yoshimoto M. Sympathetic nerve activity during sleep, exercise, and

- mental stress. *Autonomic Neuroscience* 2013,174(1-2):15-20.
44. Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali KR, Iellamo F. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. *Neuroscience Biobehavioral Reviews* 2009,33(2):71-80.
  45. Goldstein DS, McCarty R, Polinsky RJ, Kopin IJ. Relationship between plasma norepinephrine and sympathetic neural activity. *Hypertension* 1983,5(4):552-9.
  46. Esler M. Clinical application of noradrenaline spillover methodology: delineation of regional human sympathetic nervous responses. *Pharmacology toxicology* 1993,73(5):243-53.
  47. Kim H-G, Cheon E-J, Bai D-S, Lee YH, Koo B-H. Stress and heart rate variability: A meta-analysis and review of the literature. *Psychiatry investigation* 2018,15(3):235.
  48. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes care* 1985,8(5):491-8.
  49. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports medicine* 2003,33(12):889-919.
  50. Armour JA. Cardiac neuronal hierarchy in health and disease. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004,287(2):R262-71.
  51. Johnson TA, Gray AL, Lauenstein J-M, Newton SS, Massari VJ. Parasympathetic control of the heart. I. An interventriculo-septal ganglion is the major source of the vagal intracardiac innervation of the ventricles. *Journal of Applied Physiology* 2004,96(6):2265-72.
  52. Ruediger H, Seibt R, Scheuch K, Krause M, Alam S. Sympathetic and parasympathetic activation in heart rate variability in male hypertensive patients under mental stress. *Journal of human hypertension* 2004,18(5):307.
  53. Michael S, Graham KS, Davis GM. Cardiac autonomic responses during exercise and post-exercise recovery using heart rate variability and systolic time intervals—a review. *Frontiers in physiology* 2017,8:301.

54. Camm AJ, Malik M, Bigger JT, Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ, Coumel P, Fallen EL, Kennedy HL, Kleiger R. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996.
55. Pereira T, Almeida PR, Cunha JP, Aguiar A. Heart rate variability metrics for fine-grained stress level assessment. *Computer methods programs in biomedicine* 2017,148:71-80.
56. Lombardi F, Malliani A, Pagani M, Cerutti S. Heart rate variability and its sympatho-vagal modulation. *Cardiovascular research* 1996,32(2):208-16.
57. Frenneaux M. Autonomic changes in patients with heart failure and in post-myocardial infarction patients. *Heart* 2004,90(11):1248-55.
58. Are the effects of the parasympathetic and the sympathetic systems usually the same or are they the opposite? <https://socratic.org/questions/are-the-effects-of-the-parasympathetic-and-the-sympathetic-systems-usually-the-s> 26 Eylül 2019
59. Axelrod S, Lishner M, Oz O, Bernheim J, Ravid M. Spectral analysis of fluctuations in heart rate: an objective evaluation of autonomic nervous control in chronic renal failure. *Nephron* 1987,45(3):202-6.
60. Mortara A, Sleight P, Pinna GD, Maestri R, Prpa A, La Rovere MT, Cobelli F, Tavazzi L. Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of heart rate variability. *Circulation* 1997,96(1):246-52.
61. Pinna G, Maestri R, Mortara A, Rovere ML. Cardiorespiratory interactions during periodic breathing in awake chronic heart failure patients. *American Journal of Physiology-Heart Circulatory Physiology* 2000,278(3):H932-H41.
62. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation* 1994,90(4):1826-31.
63. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *International journal of cardiology* 2010,141(2):122-31.

64. Beauchaine TP, Thayer JF. Heart rate variability as a transdiagnostic biomarker of psychopathology. *International Journal of Psychophysiology* 2015,98(2):338-50.
65. Kemp AH, Quintana DS. The relationship between mental and physical health: insights from the study of heart rate variability. *International Journal of Psychophysiology* 2013,89(3):288-96.
66. Villafaina S, Collado-Mateo D, Fuentes JP, Merellano-Navarro E, Gusi N. Physical exercise improves heart rate variability in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Current diabetes reports* 2017,17(11):110.
67. Sloan RP, Shapiro P, Bagiella E, Boni S, Paik M, Bigger Jr J, Steinman R, Gorman J. Effect of mental stress throughout the day on cardiac autonomic control. *Biological psychology* 1994,37(2):89-99.
68. Kaegi DM, Halamek LP, Van Hare GF, Howard SK, Dubin AM. Effect of mental stress on heart rate variability: validation of simulated operating and delivery room training modules. *Pediatric Research* 1999,45(4, Part 2 of 2):77A.
69. Kang MG, Koh SB, Cha BS, Park JK, Woo JM, Chang SJ. Association between job stress on heart rate variability and metabolic syndrome in shipyard male workers. *Yonsei medical journal* 2004,45(5):838-46.
70. Dishman RK, Nakamura Y, Garcia ME, Thompson RW, Dunn AL, Blair SN. Heart rate variability, trait anxiety, and perceived stress among physically fit men and women. *International Journal of Psychophysiology* 2000,37(2):121-33.
71. Lucini D, Norbiato G, Clerici M, Pagani M. Hemodynamic and autonomic adjustments to real life stress conditions in humans. *Hypertension* 2002,39(1):184-8.
72. Williams DP, Cash C, Rankin C, Bernardi A, Koenig J, Thayer JF. Resting heart rate variability predicts self-reported difficulties in emotion regulation: a focus on different facets of emotion regulation. *Frontiers in psychology* 2015,6:261.
73. Menke A, Lehrieder D, Fietz J, Leistner C, Wurst C, Stonawski S, Reitz J, Lechner K, Busch Y, Weber H. Childhood trauma dependent anxious depression sensitizes HPA axis function. *Psychoneuroendocrinology* 2018,98:22-9.
74. Schubert C, Lampe A, Geser W, Noisternig B, Fuchs D, König P, Chamson E, Schüssler G. Daily psychosocial stressors and cyclic response patterns in urine cortisol and neopterin in a patient with systemic lupus erythematosus.

- Psychoneuroendocrinology* 2003,28(3):459-73.
75. Cizza G, Marques AH, Eskandari F, Christie IC, Torvik S, Silverman MN, Phillips TM, Sternberg EM, Group PS. Elevated neuroimmune biomarkers in sweat patches and plasma of premenopausal women with major depressive disorder in remission: the POWER study. *Biological psychiatry* 2008,64(10):907-11.
  76. Kao K, Doan SN, St. John AM, Meyer JS, Tarullo AR. Salivary cortisol reactivity in preschoolers is associated with hair cortisol and behavioral problems. *Stress* 2018,21(1):28-35.
  77. Raul J-S, Cirimele V, Ludes B, Kintz P. Detection of physiological concentrations of cortisol and cortisone in human hair. *Clinical biochemistry* 2004,37(12):1105-11.
  78. Kaushik A, Vasudev A, Arya SK, Pasha SK, Bhansali S. Recent advances in cortisol sensing technologies for point-of-care application. *Biosensors Bioelectronics* 2014,53:499-512.
  79. Gatti R, Antonelli G, Prearo M, Spinella P, Cappellin E, Elio F. Cortisol assays and diagnostic laboratory procedures in human biological fluids. *Clinical biochemistry* 2009,42(12):1205-17.
  80. Burch WM. Urine free-cortisol determination: a useful tool in the management of chronic hypoadrenal states. *Jama* 1982,247(14):2002-4.
  81. van Ockenburg SL, Tak LM, Bakker SJ, Gans RO, de Jonge P, Rosmalen JG. Effects of adverse life events on heart rate variability, cortisol, and C-reactive protein. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2015,131(1):40-50.
  82. Matczuk J, Żendzian-Piotrowska M, Maciejczyk M, Kurek K. Salivary lipids: A review. *Review* 2017.
  83. Amano O, Mizobe K, Bando Y, Sakiyama K. Anatomy and histology of rodent and human major salivary glands—Overview of the japan salivary gland society-sponsored workshop—. *Acta histochemica et cytochemica* 2012,45(5):241-50.
  84. Kontis TC JM. Head & neck surgery – otolaryngology 2001.
  85. Sonesson M, Eliasson L, Matsson L. Minor salivary gland secretion in children

- and adults. *Arch Oral Biol* 2003,48(7):535-9.
86. Eliasson L, Carlén A. An update on minor salivary gland secretions. *European Journal of Oral Sciences* 2010,118(5):435-42.
  87. Malamud D. Salivary diagnostics: the future is now. *The Journal of the American Dental Association* 2006,137(3):284.
  88. Turner RJ, Sugiya H. Understanding salivary fluid and protein secretion. *Oral diseases* 2002,8(1):3-11.
  89. Zalewska A, Knaś M, Gińdzieńska-Sieśkiewicz E, Waszkiewicz N, Klimiuk A, Litwin K, Sierakowski S, Waszkiel D. Salivary antioxidants in patients with systemic sclerosis. *Journal of Oral Pathology Medicine* 2014,43(1):61-8.
  90. Nater UM, Rohleder N. Salivary alpha-amylase as a non-invasive biomarker for the sympathetic nervous system: current state of research. *Psychoneuroendocrinology* 2009,34(4):486-96.
  91. Sonesson M, Hamberg K, Wallengren MLL, Matsson L, Ericson D. Salivary IgA in minor-gland saliva of children, adolescents, and young adults. *European Journal of Oral Sciences* 2011,119(1):15-20.
  92. Dawes C, Pedersen AML, Villa A, Ekström J, Proctor G, Vissink A, Aframian D, McGowan R, Aliko A, Narayana N. The functions of human saliva: A review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Archives of oral biology* 2015,60(6):863-74.
  93. Hopcraft MS, Tan C. Xerostomia: an update for clinicians. *Aust Dent J* 2010,55(3):238-44; quiz 353.
  94. Fejerskov O, Urszuli Kaczmarek, Urban partner W. Kidd E.: Próchnica zębów–choroba próchnicowa i postępowanie kliniczne. *Wydanie i polskie pod red.* 2006.
  95. Granger DA, Hibel LC, Fortunato CK, Kapelewski CH. Medication effects on salivary cortisol: Tactics and strategy to minimize impact in behavioral and developmental science. *Psychoneuroendocrinology* 2009,34(10):1437-48.
  96. Grant KA, McMahon C, Austin MP, Reilly N, Leader L, Ali S. Maternal prenatal anxiety, postnatal caregiving and infants' cortisol responses to the still-face procedure. *Developmental Psychobiology: The Journal of the International*



*Society for Developmental Psychobiology* 2009,51(8):625-37.

97. Hajat A, Diez-Roux A, Franklin TG, Seeman T, Shrager S, Ranjit N, Castro C, Watson K, Sanchez B, Kirschbaum C. Socioeconomic and race/ethnic differences in daily salivary cortisol profiles: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Psychoneuroendocrinology* 2010,35(6):932-43.
98. Hamer M, Endrighi R, Venuraju SM, Lahiri A, Steptoe A. Cortisol responses to mental stress and the progression of coronary artery calcification in healthy men and women. *PLoS One* 2012,7(2):e31356.
99. An K, Salyer J, Brown RE, Kao H-FS, Starkweather A, Shim I. Salivary biomarkers of chronic psychosocial stress and CVD risks: a systematic review. *Biological research for nursing* 2016,18(3):241-63.
100. Umeda T, Hiramatsu R, Iwaoka T, Shimada T, Miura F, Sato T. Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum. *Clin Chim Acta* 1981,110(2-3):245-53.
101. Kahn J-P, Rubinow DR, Davis CL, Kling M, Post RM. Salivary cortisol: a practical method for evaluation of adrenal function. *Biological psychiatry* 1988,23(4):335-49.
102. Walker RF, Riad-Fahmy D, Read G. Adrenal status assessed by direct radioimmunoassay of cortisol in whole saliva or parotid saliva. *Clinical chemistry* 1978,24(9):1460-3.
103. van Ockenburg SL, Booij SH, Riese H, Rosmalen JG, Janssens KA. How to assess stress biomarkers for idiographic research? *Psychoneuroendocrinology* 2015,62:189-99.
104. Hellhammer J, Fries E, Schweisthal O, Schlotz W, Stone A, Hagemann D. Several daily measurements are necessary to reliably assess the cortisol rise after awakening: state-and trait components. *Psychoneuroendocrinology* 2007,32(1):80-6.
105. Filaire E, Duché P, Lac G, Robert A. Saliva cortisol, physical exercise and training: influences of swimming and handball on cortisol concentrations in women. *European journal of applied physiology occupational physiology* 1996,74(3):274-8.

106. Sharpley CF, Kauter KG, McFarlane JR. An initial exploration of in vivo hair cortisol responses to a brief pain stressor: latency, localization and independence effects. *Physiological Research* 2009,58(5).
107. Gibson EL, Checkley S, Papadopoulos A, Poon L, Daley S, Wardle J. Increased salivary cortisol reliably induced by a protein-rich midday meal. *Psychosomatic medicine* 1999,61(2):214-24.
108. Smyth N, Hucklebridge F, Thorn L, Evans P, Clow A. Salivary cortisol as a biomarker in social science research. *Social Personality Psychology Compass* 2013,7(9):605-25.
109. Hansen ÅM, Garde AH, Persson RJSjoc, investigation I. Sources of biological and methodological variation in salivary cortisol and their impact on measurement among healthy adults: a review. *Scandinavian journal of clinical laboratory investigation* 2008,68(6):448-58.
110. Kirschbaum C, Hellhammer DH. Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research: recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 1994,19(4):313-33.
111. Coulon N, Brailly-Tabard S, Walter M, Tordjman S. Altered circadian patterns of salivary cortisol in individuals with schizophrenia: A critical literature review. *Journal of Physiology-Paris* 2016,110(4):439-47.
112. Bellastella G, Maiorino MI, De Bellis A, Vietri MT, Mosca C, Scappaticcio L, Pasquali D, Esposito K, Giugliano D. Serum but not salivary cortisol levels are influenced by daily glycaemic oscillations in type 2 diabetes. *Endocrine* 2016,53(1):220-6.
113. Warnock F, McElwee K, Seo RJ, McIsaac S, Seim D, Ramirez-Aponte T, Macritchie KA, Young AH, treatment. Measuring cortisol and DHEA in fingernails: a pilot study. *Neuropsychiatric disease treatment* 2010,6:1.
114. De Berker D, André J, Baran R. Nail biology and nail science. *International journal of cosmetic science* 2007,29(4):241-75.
115. Khelil MB, Tegethoff M, Meinschmidt G, Jamey C, Ludes B, Raul J-S. Simultaneous measurement of endogenous cortisol, cortisone, dehydroepiandrosterone, and dehydroepiandrosterone sulfate in nails by use of

- UPLC–MS–MS. *Analytical bioanalytical chemistry* 2011,401(4):1153-62.
116. Park AM, Khan S, Rawnsley J. Hair Biology: Growth and Pigmentation. *Facial plastic surgery clinics of North America* 2018,26(4):415-24.
  117. Buffoli B, Rinaldi F, Labanca M, Sorbellini E, Trink A, Guanziroli E, Rezzani R, Rodella LF. The human hair: from anatomy to physiology. *International journal of dermatology* 2014,53(3):331-41.
  118. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Archives of disease in childhood* 1969,44(235):291.
  119. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the pattern of pubertal changes in boys. *Archives of disease in childhood* 1970,45(239):13-23.
  120. Randall VA. Androgens and human hair growth. *Clinical endocrinology* 1994,40(4):439-57.
  121. Sasaki GH. Review of human hair follicle biology: dynamics of niches and stem cell regulation for possible therapeutic hair stimulation for plastic surgeons. *Aesthetic plastic surgery* 2019,43(1):253-66.
  122. Etwel F, Russell E, Rieder MJ, Van Uum SH, Koren G. Hair cortisol as a biomarker of stress in the 2011 Libyan war. *Clinical Investigative Medicine* 2014:E403-E8.
  123. Kligman AM. The human hair cycle. *Journal of Investigative Dermatology* 1959,33(6):307-16.
  124. Bévalot F, Gaillard Y, Lhermitte MA, Pépin G, Applications. Analysis of corticosteroids in hair by liquid chromatography–electrospray ionization mass spectrometry. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences Applications* 2000,740(2):227-36.
  125. Gaillard Y, Vayssette F, Pépin G. Compared interest between hair analysis and urinalysis in doping controls: Results for amphetamines, corticosteroids and anabolic steroids in racing cyclists. *Forensic science international* 2000,107(1-3):361-79.
  126. Balíková M. Hair analysis for drug abuse. Plausibility of interpretation. *Biomedical Papers-palacky University in Olomouc* 2005,149(2):199.

127. Giovanoli-Jakubczak T, Berg GG. Measurement of mercury in human hair. *Archives of Environmental Health: An International Journal* 1974,28(3):139-44.
128. Harkey MR. Anatomy and physiology of hair. *Forensic Sci Int* 1993,63(1-3):9-18.
129. Wennig R. Potential problems with the interpretation of hair analysis results. *Forensic science international* 2000,107(1-3):5-12.
130. Pragst F, Balikova MA. State of the art in hair analysis for detection of drug and alcohol abuse. *Clinica chimica acta* 2006,370(1-2):17-49.
131. Sauvé B, Koren G, Walsh G, Tokmakejian S, Van Uum SH. Measurement of cortisol in human hair as a biomarker of systemic exposure. *Clinical Investigative Medicine* 2007:E183-E91.
132. Stalder T, Kirschbaum C. Analysis of cortisol in hair—state of the art and future directions. *Brain, behavior, immunity* 2012,26(7):1019-29.
133. Meyer JS, Novak MA. Minireview: hair cortisol: a novel biomarker of hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. *Endocrinology* 2012,153(9):4120-7.
134. Cone EJ. Mechanisms of drug incorporation into hair. *Therapeutic drug monitoring* 1996,18(4):438-43.
135. Kapoor A, Schultz-Darken N, Ziegler TE. Radiolabel validation of cortisol in the hair of rhesus monkeys. *Psychoneuroendocrinology* 2018,97:190-5.
136. Arck PC, Slominski A, Theoharides TC, Peters EM, Paus R. Neuroimmunology of stress: skin takes center stage. *Journal of Investigative Dermatology* 2006,126(8):1697-704.
137. Slominski A. Neuroendocrine system of the skin. *Dermatology* 2005,211(3):199-208.
138. Paus R, Theoharides TC, Arck PC. Neuroimmunoendocrine circuitry of the 'brain-skin connection'. *Trends in immunology* 2006,27(1):32-9.
139. Ito N, Ito T, Kromminga A, Bettermann A, Takigawa M, Kees F, Straub RH, Paus R. Human hair follicles display a functional equivalent of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and synthesize cortisol. *The FASEB journal* 2005,19(10):1332-4.

140. Klein J, Karaskov T, Stevens B, Yamada J, Koren G. Hair cortisol-a potential biological marker for chronic stress. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 2004,75(2):P44-P.
141. A. Rook, D. S. Wilkinson, F. J. G. Ebling RH, Champion. Disorders of the Sebaceous Glands. In *Textbook of Dermatology*: Blackwell Scientific Publications; 1992.
142. Keckeis K, Lepschy M, Schöpfer H, Moser L, Troxler J, Palme R. Hair cortisol: a parameter of chronic stress? Insights from a radiometabolism study in guinea pigs. *Journal of Comparative Physiology B* 2012,182(7):985-96.
143. Cattet M, Macbeth BJ, Janz DM, Zedrosser A, Swenson JE, Dumond M, Stenhouse GB. Quantifying long-term stress in brown bears with the hair cortisol concentration: a biomarker that may be confounded by rapid changes in response to capture and handling. *Conservation physiology* 2014,2(1).
144. Mastromonaco GF, Gunn K, McCurdy-Adams H, Edwards D, Schulte-Hostedde AI. Validation and use of hair cortisol as a measure of chronic stress in eastern chipmunks (*Tamias striatus*). *Conservation physiology* 2014,2(1).
145. Cook TJ, Spector AR. Excretion of intravenously administered radioactive hydrocortisone in skin surface lipids. *The Journal of investigative dermatology* 1964,43:413-4.
146. Jenkins ME, Rivarola MA, Brusilow SW, Migeon CJ. Excretion of 4-14C-cortisol and 1, 2-3H-d-aldosterone in Human Thermal Sweat. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 1969,29(8):1102-6.
147. Kalra S, Einarson A, Karaskov T, Van Uum S, Koren G. The relationship between stress and hair cortisol in healthy pregnant women. *Clinical Investigative Medicine* 2007:E103-E7.
148. Romero-Gonzalez B, Caparros-Gonzalez RA, Gonzalez-Perez R, Delgado-Puertas P, Peralta-Ramirez MI. Newborn infants' hair cortisol levels reflect chronic maternal stress during pregnancy. *PLoS One* 2018,13(7):e0200279.
149. Van Uum S, Sauve B, Fraser L, Morley-Forster P, Paul T, Koren G. Elevated content of cortisol in hair of patients with severe chronic pain: a novel biomarker for stress. *Stress* 2008,11(6):483-8.

150. Pertynska-Marczewska M, Diamanti-Kandarakis E. Aging ovary and the role for advanced glycation end products. *Menopause* 2017,24(3):345-51.
151. Sooki Z, Shariati M, Chaman R, Khosravi A, Effatpanah M, Keramat A. The role of mother in informing girls about puberty: A meta-analysis study. *Nursing midwifery studies* 2016,5(1).
152. Kane L, Ismail N. Puberty as a vulnerable period to the effects of immune challenges: Focus on sex differences. *Behavioural brain research* 2017,320:374-82.
153. Braithwaite EC, Pickles A, Sharp H, Glover V, O'Donnell KJ, Tibu F, Hill J. Maternal prenatal cortisol predicts infant negative emotionality in a sex-dependent manner. *Physiology behavior* 2017,175:31-6.
154. Adami S, Agnusdei D, Alt J, Becorpi A, Bogado C, Brandi M, Brincat M, Bruni V, Campagnoli C, Campodonico I. Postmenopausal osteoporosis: therapeutic options. *Climacteric* 2005,8:99-109.
155. Lennartsson A-K, Kushnir MM, Bergquist J, Billig H, Jonsdottir IH. Sex steroid levels temporarily increase in response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *International Journal of Psychophysiology* 2012,84(3):246-53.
156. Laven JS, Visser JA, Uitterlinden AG, Vermeij WP, Hoeymakers JH. Menopause: genome stability as new paradigm. *Maturitas* 2016,92:15-23.
157. Hill DA, Crider M, Hill SR. Hormone therapy and other treatments for symptoms of menopause. *Am Fam Physician* 2016,94(11):884-9.
158. Easter A, Taborrelli E, Bye A, Zunszain P, Pariante C, Treasure J, Schmidt U, Micali N. Perinatal hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation among women with eating disorders and their infants. *Psychoneuroendocrinology* 2017,76:127-34.
159. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012(7).
160. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstetrics Gynecology* 2000,96(3):351-8.

161. Parish SJ, Gillespie JA. The evolving role of oral hormonal therapies and review of conjugated estrogens/bazedoxifene for the management of menopausal symptoms. *Postgraduate medicine* 2017,129(3):340-51.
162. Steiner M, Dunn E, Born L. Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *Journal of affective disorders* 2003,74(1):67-83.
163. Gibson CJ, Thurston RC, Matthews KA. Cortisol dysregulation is associated with daily diary-reported hot flashes among midlife women. *Clinical endocrinology* 2016,85(4):645-51.
164. Younge J, Wester V, Van Rossum E, Gotink R, Wery MF, Utens E, Hunink M, Roos-Hesselink J. Cortisol levels in scalp hair of patients with structural heart disease. *International journal of cardiology* 2015,184:71-8.
165. Manenschijs L, Koper JW, Lamberts SW, van Rossum EF. Evaluation of a method to measure long term cortisol levels. *Steroids* 2011,76(10-11):1032-6.
166. Meyer J, Novak M, Hamel A, Rosenberg K. Extraction and analysis of cortisol from human and monkey hair. *JoVE* 2014(83):e50882.
167. Noppe G, Van Rossum E, Vliegthart J, Koper J, Van Den Akker E. Elevated hair cortisol concentrations in children with adrenal insufficiency on hydrocortisone replacement therapy. *Clinical endocrinology* 2014,81(6):820-5.
168. Gaffey AE, Bergeman C, Clark LA, Wirth MM. Aging and the HPA axis: Stress and resilience in older adults. *Neuroscience Biobehavioral Reviews* 2016,68:928-45.
169. Pereg D, Gow R, Mosseri M, Lishner M, Rieder M, Van Uum S, Koren G. Hair cortisol and the risk for acute myocardial infarction in adult men. *Stress* 2011,14(1):73-81.
170. Karlén J, Ludvigsson J, Frostell A, Theodorsson E, Faresjö T. Cortisol in hair measured in young adults-a biomarker of major life stressors? *BMC clinical pathology* 2011,11(1):12.
171. Chumbley J, Hulme O, Köchli H, Russell E, Van Uum S, Pizzagalli D, Fehr E. Stress and reward: Long term cortisol exposure predicts the strength of sexual preference. *Physiology behavior* 2014,131:33-40.

172. Bossé S, Stalder T, D'Antono B. Childhood Trauma, Perceived Stress, and Hair Cortisol in Adults With and Without Cardiovascular Disease. *Psychosomatic medicine* 2018,80(4):393.
173. Ozgocer T, Ucar C, Yildiz S. Cortisol awakening response is blunted and pain perception is increased during menses in cyclic women. *Psychoneuroendocrinology* 2017,77:158-64.
174. Ha JH, Park S, Yoon D, Kim B. Short-term heart rate variability in older patients with newly diagnosed depression. *Psychiatry Res* 2015,226(2-3):484-8.
175. Hanrahan K, McCarthy AM, Kleiber C, Lutgendorf S, Tsalikian E. Strategies for salivary cortisol collection and analysis in research with children. *Applied Nursing Research* 2006,19(2):95-101.
176. Bados A, Gómez-Benito J, Balaguer G. The state-trait anxiety inventory, trait version: does it really measure anxiety? *Journal of personality assessment* 2010,92(6):560-7.
177. Hansen ÅM, Thomsen JF, Kaergaard A, Kolstad HA, Kaerlev L, Mors O, Rugulies R, Bonde JP, Andersen JH, Mikkelsen S. Salivary cortisol and sleep problems among civil servants. *Psychoneuroendocrinology* 2012,37(7):1086-95.
178. Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research* 1989,28(2):193-213.
179. Agargun M. Pittsburgh uyku kalitesi indeksinin gecerligi ve guvenirligi. *Turk Psikiyatri Dergisi* 1996,7:107-15.
180. Whittle HJ, Sheira LA, Wolfe WR, Frongillo EA, Palar K, Merenstein D, Wilson TE, Adedimeji A, Weber KM, Adimora AA. Food insecurity is associated with anxiety, stress, and symptoms of posttraumatic stress disorder in a cohort of women with or at risk of HIV in the United States. *The Journal of nutrition* 2019.
181. Ghorbani Z, Mirghafourvand M, Charandabi SM-A, Javadzadeh Y. The effect of ginseng on sexual dysfunction in menopausal women: A double-blind, randomized, controlled trial. *Complementary Therapies in Medicine* 2019,45:57-64.
182. Gao W, Stalder T, Foley P, Rauh M, Deng H, Kirschbaum C. Quantitative



- analysis of steroid hormones in human hair using a column-switching LC–APCI–MS/MS assay. *Journal of Chromatography B* 2013,928:1-8.
183. Chen Z, Li J, Zhang J, Xing X, Gao W, Lu Z, Deng H. Simultaneous determination of hair cortisol, cortisone and DHEAS with liquid chromatography–electrospray ionization-tandem mass spectrometry in negative mode. *Journal of Chromatography B* 2013,929:187-94.
184. D'Anna-Hernandez KL, Ross RG, Natvig CL, Laudenslager ML. Hair cortisol levels as a retrospective marker of hypothalamic–pituitary axis activity throughout pregnancy: comparison to salivary cortisol. *Physiology behavior* 2011,104(2):348-53.
185. Vaghri Z, Guhn M, Weinberg J, Grunau RE, Yu W, Hertzman C. Hair cortisol reflects socio-economic factors and hair zinc in preschoolers. *Psychoneuroendocrinology* 2013,38(3):331-40.
186. Simmons JG, Whittle SL, Patton GC, Dudgeon P, Olsson C, Byrne ML, Mundy LK, Seal ML, Allen NB. Study protocol: Imaging brain development in the Childhood to Adolescence Transition Study (iCATS). *BMC pediatrics* 2014,14(1):115.
187. Dettenborn L, Muhtz C, Skoluda N, Stalder T, Steudte S, Hinkelmann K, Kirschbaum C, Otte C. Introducing a novel method to assess cumulative steroid concentrations: increased hair cortisol concentrations over 6 months in medicated patients with depression. *Stress* 2012,15(3):348-53.
188. O'Brien KM, Tronick E, Moore CL, Health. Relationship between hair cortisol and perceived chronic stress in a diverse sample. *Stress* 2013,29(4):337-44.
189. Manenschijn L, van Kruysbergen RG, de Jong FH, Koper JW, van Rossum EF. Shift work at young age is associated with elevated long-term cortisol levels and body mass index. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2011,96(11):E1862-E5.
190. Steudte S, Stalder T, Dettenborn L, Klumbies E, Foley P, Beesdo-Baum K, Kirschbaum C. Decreased hair cortisol concentrations in generalised anxiety disorder. *Psychiatry research* 2011,186(2-3):310-4.
191. Stalder T, Steudte S, Miller R, Skoluda N, Dettenborn L, Kirschbaum C.

- Intraindividual stability of hair cortisol concentrations. *Psychoneuroendocrinology* 2012,37(5):602-10.
192. Groeneveld MG, Vermeer HJ, Linting M, Noppe G, van Rossum EF, van IJzendoorn MH. Children's hair cortisol as a biomarker of stress at school entry. *Stress* 2013,16(6):711-5.
193. Hinkelmann K, Muhtz C, Dettenborn L, Agorastos A, Moritz S, Wingenfeld K, Spitzer C, Gold S, Wiedemann K, Otte C. Association between cortisol awakening response and memory function in major depression. *Psychological medicine* 2013,43(11):2255-63.
194. Saleem M, Herrmann N, Swardfager W, Oh PI, Shammi P, Koren G, Van Uum S, Kiss A, Lanctôt KL. Higher cortisol predicts less improvement in verbal memory performance after cardiac rehabilitation in patients with coronary artery disease. *Cardiovascular psychiatry neurology* 2013,2013.
195. Stalder T, Kirschbaum C, Alexander N, Bornstein SR, Gao W, Miller R, Stark S, Bosch JA, Fischer JE. Cortisol in hair and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2013,98(6):2573-80.
196. Hoffman MC, Karban LV, Benitez P, Goodteacher A, Laudenslager ML. Chemical processing and shampooing impact cortisol measured in human hair. *Clinical investigative medicine. Medecine clinique et experimentale* 2014,37(4):E252.
197. Bale TL, Epperson CN. Sex differences and stress across the lifespan. *Nature neuroscience* 2015,18(10):1413.
198. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic–pituitary–adrenal and hypothalamic–pituitary–gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress* 2017,20(5):476-94.
199. Rivier C, Rivest S. Effect of stress on the activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis: peripheral and central mechanisms. *Biology of reproduction* 1991,45(4):523-32.
200. Miller WJS, Suzuki S, Miller LK, Handa R, Uht RM. Estrogen receptor (ER)  $\beta$  isoforms rather than ER $\alpha$  regulate corticotropin-releasing hormone promoter activity through an alternate pathway. *Journal of Neuroscience*

- 2004,24(47):10628-35.
201. Bangasser DA, Wiersielis KR. Sex differences in stress responses: a critical role for corticotropin-releasing factor. *Hormones* 2018,17(1):5-13.
  202. Haleem DJ, Kennett G, Curzon G. Adaptation of female rats to stress: shift to male pattern by inhibition of corticosterone synthesis. *Brain research* 1988,458(2):339-47.
  203. Heinsbroek RP, Van Haaren F, Feenstra MG, Endert E, Van de Poll NE. Sex-and time-dependent changes in neurochemical and hormonal variables induced by predictable and unpredictable footshock. *Physiology behavior* 1991,49(6):1251-6.
  204. Kant GJ, Lenox RH, Bunnell BN, Mougey EH, Pennington LL, Meyerhoff JL. Comparison of stress response in male and female rats: pituitary cyclic AMP and plasma prolactin, growth hormone and corticosterone. *Psychoneuroendocrinology* 1983,8(4):421-8.
  205. Kitay JI. Sex differences in adrenal cortical secretion in the rat. *Endocrinology* 1961,68(5):818-24.
  206. Yoshimura S, Sakamoto S, Kudo H, Sassa S, Kumai A, Okamoto R. Sex-differences in adrenocortical responsiveness during development in rats. *Steroids* 2003,68(5):439-45.
  207. Kudielka BM, Kirschbaum C. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biological psychology* 2005,69(1):113-32.
  208. Koenig J, Thayer JFJN, Reviews B. Sex differences in healthy human heart rate variability: a meta-analysis. *Neuroscience Biobehavioral Reviews* 2016,64:288-310.
  209. Golosheykin S, Grant JD, Novak OV, Heath AC, Anokhin AP. Genetic influences on heart rate variability. *International Journal of Psychophysiology* 2017, 115:65-73.
  210. Pazderska A, Pearce SH. Adrenal insufficiency–recognition and management. *Clinical Medicine* 2017,17(3):258-62.
  211. Usui H, Nishida Y. The very low-frequency band of heart rate variability represents the slow recovery component after a mental stress task. *PLoS One*

2017,12(8):e0182611.

212. Bergendahl M, Iranmanesh A, Mulligan T, Veldhuis JD. Impact of age on cortisol secretory dynamics basally and as driven by nutrient-withdrawal stress. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2000,85(6):2203-14.
213. Dmitrieva NO, Almeida DM, Dmitrieva J, Loken E, Pieper CF. A day-centered approach to modeling cortisol: diurnal cortisol profiles and their associations among US adults. *Psychoneuroendocrinology* 2013,38(10):2354-65.
214. Karlamangla AS, Friedman EM, Seeman TE, Stawski RS, Almeida DM. Daytime trajectories of cortisol: demographic and socioeconomic differences—findings from the National Study of Daily Experiences. *Psychoneuroendocrinology* 2013,38(11):2585-97.
215. Laughlin GA, Barrett-Connor E, Kritz-Silverstein D, von Mühlen DJTJoCE, Metabolism. Hysterectomy, oophorectomy, and endogenous sex hormone levels in older women: the Rancho Bernardo Study. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2000,85(2):645-51.
216. Heaney JL, Phillips AC, Carroll D. Ageing, physical function, and the diurnal rhythms of cortisol and dehydroepiandrosterone. *Psychoneuroendocrinology* 2012,37(3):341-9.
217. Evans P, Hucklebridge F, Loveday C, Clow A. The cortisol awakening response is related to executive function in older age. *International Journal of Psychophysiology* 2012,84(2):201-4.
218. Heaney JL, Phillips AC, Carroll D. Ageing, depression, anxiety, social support and the diurnal rhythm and awakening response of salivary cortisol. *International Journal of Psychophysiology* 2010,78(3):201-8.
219. Brandtstädter J, Baltes-Götz B, Kirschbaum C, Hellhammer D. Developmental and personality correlates of adrenocortical activity as indexed by salivary cortisol: observations in the age range of 35 to 65 years. *Journal of psychosomatic research* 1991,35(2-3):173-85.
220. Lederbogen F, Kühner C, Kirschbaum C, Meisinger C, Lammich J, Holle R, Krumm B, von Lengerke T, Wichmann H-E, Deuschle M. Salivary cortisol in a middle-aged community sample: results from 990 men and women of the KORA-

- F3 Augsburg study. *European journal of endocrinology* 2010,163(3):443-51.
221. Hansen ÅM, Garde A, Christensen J, Eller N, Netterstrøm BJSjoc, investigation I. Evaluation of a radioimmunoassay and establishment of a reference interval for salivary cortisol in healthy subjects in Denmark. *Scandinavian journal of clinical laboratory investigation* 2003,63(4):303-10.
222. Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A, Von Auer K, Jobst S, Kaspers F, Kirschbaum C. Free cortisol levels after awakening: a reliable biological marker for the assessment of adrenocortical activity. *Life sciences* 1997,61(26):2539-49.
223. Lupien S, Lecours A, Schwartz G, Sharma S, Hauger RL, Meaney MJ, Nair N. Longitudinal study of basal cortisol levels in healthy elderly subjects: evidence for subgroups. *Neurobiology of Aging* 1996,17(1):95-105.
224. Dettenborn L, Tietze A, Kirschbaum C, Stalder T. The assessment of cortisol in human hair: associations with sociodemographic variables and potential confounders. *Stress* 2012,15(6):578-88.
225. Sharma M, Palacios-Bois J, Schwartz G, Iskandar H, Thakur M, Quirion R, Nair N. Circadian rhythms of melatonin and cortisol in aging. *Biological psychiatry* 1989,25(3):305-19.
226. Federenko IS, Nagamine M, Hellhammer DH, Wadhwa PD, Wüst S. The heritability of hypothalamus pituitary adrenal axis responses to psychosocial stress is context dependent. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 2004,89(12):6244-50.
227. Brendgen M, Ouellet-Morin I, Lupien S, Vitaro F, Dionne G, Boivin M. Does cortisol moderate the environmental association between peer victimization and depression symptoms? A genetically informed twin study. *Psychoneuroendocrinology* 2017,84:42-50.
228. Raffington L, Prindle J, Keresztes A, Binder J, Heim C, Shing YL. Blunted cortisol stress reactivity in low-income children relates to lower memory function. *Psychoneuroendocrinology* 2018,90:110-21.
229. Papafotiou C, Christaki E, van den Akker EL, Wester VL, Apostolakou F, Papassotiriou I, Chrousos GP, Pervanidou P. Hair cortisol concentrations exhibit a

- positive association with salivary cortisol profiles and are increased in obese prepubertal girls. *Stress* 2017,20(2):217-22.
230. Hek K, Direk N, Newson RS, Hofman A, Hoogendijk WJ, Mulder CL, Tiemeier H. Anxiety disorders and salivary cortisol levels in older adults: a population-based study. *Psychoneuroendocrinology* 2013,38(2):300-5.
231. Wilhelm I, Born J, Kudielka BM, Schlotz W, Wüst S. Is the cortisol awakening rise a response to awakening? *Psychoneuroendocrinology* 2007,32(4):358-66.
232. Petrovsky N, Harrison LC. Diurnal rhythmicity of human cytokine production: a dynamic disequilibrium in T helper cell type 1/T helper cell type 2 balance? *The Journal of Immunology* 1997,158(11):5163-8.
233. Pulpulos MM, Hidalgo V, Puig-Perez S, Salvador A. Cortisol awakening response and cognitive performance in hypertensive and normotensive older people. *Hormones behavior* 2016,83:75-82.
234. Pulpulos MM, Puig-Perez S, Hidalgo V, Villada C, Salvador A. Cortisol awakening response and walking speed in older people. *PLoS One* 2016,11(5):e0152071.
235. Riva R, Mork PJ, Westgaard RH, Lundberg U. Comparison of the cortisol awakening response in women with shoulder and neck pain and women with fibromyalgia. *Psychoneuroendocrinology* 2012,37(2):299-306.
236. Emma A, Suzanne V-S, Ashley K, Susan M, Richard Z, Michelle C. Prospective associations between the cortisol awakening response and first onsets of anxiety disorders over a six-year follow-up—2013 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology* 2014,44:47-59.
237. Gallagher S, Sumner RC, Muldoon OT, Creaven A-M, Hannigan A. Unemployment is associated with lower cortisol awakening and blunted dehydroepiandrosterone responses. *Psychoneuroendocrinology* 2016,69:41-9.
238. Law R, Evans P, Thorn L, Hucklebridge F, Clow A. The cortisol awakening response predicts same morning executive function: results from a 50-day case study. *Stress* 2015,18(6):616-21.
239. Deuschle M, Schweiger U, Weber B, Gotthardt U, Körner A, Schmider J, Standhardt H, Lammers C-H, Heuser I. Diurnal activity and pulsatility of the

- hypothalamus-pituitary-adrenal system in male depressed patients and healthy controls. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 1997,82(1):234-8.
240. Avila WS, Rossi EG, Ramires JAF, Grinberg M, Bortolotto MRL, Zugaib M, Luz PLDJCCAI, Disease PRJfAitToC. Pregnancy in patients with heart disease: experience with 1,000 cases. 2003,26(3):135-42.
241. Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism* 1996,81(7):2468-73.
242. Ice G, Katz-Stein A, Himes J, Kane R. Diurnal cycles of salivary cortisol in older adults. *Psychoneuroendocrinology* 2004,29(3):355-70.
243. Edwards S, Clow A, Evans P, Hucklebridge F. Exploration of the awakening cortisol response in relation to diurnal cortisol secretory activity. *Life sciences* 2001,68(18):2093-103.
244. Wolf OT, Convit A, Thorn E, de Leon MJ. Salivary cortisol day profiles in elderly with mild cognitive impairment. *Psychoneuroendocrinology* 2002,27(7):777-89.
245. Quintana DS, Guastella AJ, McGregor IS, Hickie IB, Kemp AH. Heart rate variability predicts alcohol craving in alcohol dependent outpatients: Further evidence for HRV as a psychophysiological marker of self-regulation. *Drug alcohol dependence* 2013,132(1-2):395-8.
246. Xiu L, Zhou R, Jiang Y. Working memory training improves emotion regulation ability: Evidence from HRV. *Physiology behavior* 2016,155:25-9.
247. Benichou T, Pereira B, Mermillod M, Tauveron I, Pfabigan D, Maqdasy S, Dutheil F. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018,13(4):e0195166.
248. Farah B, Germano-Soares A, Rodrigues S, Santos C, Barbosa S, Vianna L, Cornelissen V, Ritti-Dias R. Acute and chronic effects of isometric handgrip exercise on cardiovascular variables in hypertensive patients: a systematic review. *Sports* 2017,5(3):55.
249. Ernst G. Heart-Rate variability—More than Heart Beats? *Frontiers in public health* 2017,5:240.

250. Colafella KMM, Denton KM. Sex-specific differences in hypertension and associated cardiovascular disease. *Nature Reviews Nephrology* 2018,14(3):185.
251. Estoppey J, Léger B, Vuistiner P, Sartori C, Kayser B. Low-and High-Altitude Cortisol Awakening Responses Differ Between AMS-Prone and AMS-Resistant Mountaineers. *High altitude medicine biology* 2019.
252. Van Den Eede F, Van Broeckhoven C, Claes SJ. Corticotropin-releasing factor-binding protein, stress and major depression. *Ageing research reviews* 2005,4(2):213-39.
253. Ross, M. H., & Pawlina, W. *Histology: A text and atlas : with correlated cell and molecular biology*. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 6 th, Lippincott Williams & Wilkins, 2006.



## EKLER

### EK 1: ÖZ GEÇMİŞ

#### 1. GENEL

<b>T.C. KİMLİK NO</b>	10141755486
<b>ÜNVANI ADI SOYADI</b>	Tuğçe ATÇALI
<b>YAZIŞMA ADRESİ</b>	Bingöl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
<b>DOĞUM YILI</b>	1986
<b>TELEFON</b>	0555 749 62 80
<b>E-POSTA</b>	aydinli-1986@hotmail.com

#### 2. EĞİTİM

MEZUNİYET TARİHİ	DERECE	ÜNİVERSİTE-FAKÜLTE-BÖLÜM/ANABİLİM DALI
2014-	Doktora	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
2006-2011	Lisans	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi

#### 3. AKADEMİK VE MESLEKİ DENEYİM

KURUM/KURULUŞ	ÜLKE	ŞEHİR	BÖLÜM/BİRİM	GÖREV	GÖREV DÖNEMİ
Bingöl Üniversitesi Veteriner Fakültesi	Türkiye	Bingöl	Fizyoloji Ana Bilim Dalı	Araştırma Görevlisi	2014-
TC. Tarım ve Orman Bakanlığı	Türkiye	Nevşehir Gülşehir	Nevşehir Tarım İl Tarım ve Orman Müdürlüğü	Veteriner Hekim	2013-2014

#### 4. PROJE DENEYİMİ

PROJE ADI	KURUM	BÜTÇE	TARİH	GÖREV	ARDEB NO
Saç Kortizol Düzeyi Ve Kadın Üreme Döngülerinde Diğer Stres Belirteçleriyle İlişkisi	BAP	19.986,64 TL	2017-	Araştırmacı	TDK-2017-812
Hipertiroidi Oluşturulan Ratlarda Çörek Otu ve Çinko Desteğinin Bazı Antioksidan Enzim ve Lipit Değerleri Üzerine Etkisi	BAP	15.000.00 TL	2017-2018	Araştırmacı	BAP-SBF.2017.00.003
Arcobacter butzleri ile Stresin Mide Ülserinin Etiyolojisindeki Rollerinin Deneysel Fare Modelinde Araştırılması	BAP	12,000.00 TL	2017-2018	Araştırmacı	VF.2017.00.003
Quercetin'in iskelet kası İskemi-Reperfüzyon Hasarına Etkisi	BAP	9,426.13 TL	2014-2015	Araştırmacı	2014-SİÜVET-05

## 5. TEZ ÇALIŞMASINDAN YAPILAN ÖZET TÜRÜNDE YAYINLAR

1. **Atcali, T.**, Yildiz, S., Ucar, C., & Ugras, S. (2017, September).  
Comparison of extraction methods for measurement of hair cortisol. In *Acta Physiologica* (Vol. 221, pp. 187-187). 111 River ST, Hoboken 07030-5774, NJ USA: Wiley.
2. **Atcali, T.**, & Yildiz, S. (2017, September).  
Sympathetic Activity is Higher in Young Women But Lower in Aged Women. In *Acta Physiologica* (Vol. 221, pp. 64-64). 111 River ST, Hoboken 07030-5774, NJ USA: Wiley.
3. **Atcali, T.**, & Yildiz, S. (2017, September).  
Sympathovagal Balance is Higher in Young Men Than the Young Women In *Acta Physiologica* (Vol. 221, pp. 64-64). 111 River ST, Hoboken 07030-5774, NJ USA: Wiley

## 6. DİĞER YAYINLAR

1. Akkoyun, T., Bayramoğlu Akkoyun, M., Bengü, A. Ş., Aydın, S., **Atçalı, T.**, Demir, H., & Arıhan, O.  
Quercetin'in Koruyucu Etkisinin İncelendiği Ratlarda Alt Ekstremitte İskemi-Reperfüzyon Hasarında TAS-TOS Düzeylerinin İncelenmesi. *Van Tıp Dergisi*, 24(4), 298-302.
2. Akkoyun T., Bengü A.Ş., Uyar A., Bayramoğlu Akkoyun M., Demir H., **Atçalı T.**, Keleş Ö.F.  
The protective effect of astaxanthin on remote hepatic, renal, and cardiac tissues after lower extremity ischemia-reperfusion injury in rats H.
3. Akkoyun H.T., Bayramoğlu Akkoyun M., Bengü A.Ş., Aydın S., Birinci M.C., **Atçalı T.**  
Quercetin Uygulanan Ratlarda Deneysel Alt Ekstremitte İskemi-Reperfüzyon Hasarında Bazı İz Element (Demir, Bakır, Çinko) Düzeyleri
4. Ugras S., Ucar C., **Atcali, T.**, & Yildiz, S. (2017, September).  
Lengths of the menstrual cycle and menstruation are positively correlated with general tiredness in long-term entrained students. In *Acta Physiologica* (Vol. 221, pp. 188-188). 111 River ST, Hoboken 07030-5774, NJ USA: Wiley

5. Bayramoğlu Akkoyun M., Aydın S., Akkoyun H.T., Bengü A.Ş., **Atçalı T.** , Birinci M.C.

Ratlarda Deneysel Alt Ekstremitte İskemi- Reperfüzyonuna Bağlı Olarak Gelişen Akciğer Hasarında Quercetin'in Demir, Bakır ve Çinko Düzeylerine Etkisi

6. Bayramoğlu Akkoyun Mahire, Bengü Aydın Şükrü, Akkoyun Hurrem Turan, **Atçalı Tuğçe** (2016).

Aluminyum Uygulanan Sıçanlarda Serum Fe, Zn, Cu ve bazı Yağ Asidi Düzeyleri Üzerine Astaksantin'in Etkisi. Ulusal Uygulamalı Biyolojik Bilimler Kongresi, Konya, (Yayın No: 2992448) 26-29.12.2016

7. Akkoyun Hurrem Turan, Bengü Aydın Şükrü, Bayramoğlu Akkoyun Mahire, Demir Halit, **Atçalı Tuğçe**, Aydın Sevinç (2016).

Ratlarda Alt ekstremitte İskemi Reperfüzyon Hasarına Serum Fe, Mg, Mn, Zn, Pb, Cd, Co ve Cu Düzeyleri Üzerine Quercetin'in Etkisi. Ulusal uygulamalı biyolojik bilimler kongresi, Konya (Yayın No:2992396) 26-29.12.2016

## EK:2 ETİK KURUL ONAYI

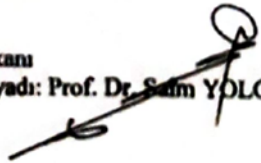
### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Saç kortizol düzeyi ve kadın üreme döngülerinde stres belirteçleriyle ilişkisi.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/59

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

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

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



01.07.2017  
Kadriye YÜKSEL  
Malatya Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Sekreteri

ASLI GİBİDİR

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

## KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Saç kortizol düzeyi ve kadın üreme döngülerinde stres belirteçleriyle ilişkisi.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/59

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/59		Tarih:10.05.2017	
<p>Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tamamının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.</p> <p>İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.</p>				

### KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

<b>ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI</b>	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
<b>BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:</b>	Prof. Dr. Saim YOLOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlgili		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU	Biyostatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin GENÇ	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	İç Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sedat YILDIZ	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Barış OTLU	Mikrobiyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet GÖL	Histoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Cemal AYDIN	Genel Cerrahi	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

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

01.07.2017  
Kadriye YUKSEL  
Malatya Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Sekreteri

*Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.*

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Saç kortizol düzeyi ve kadın üreme döngülerinde stres belirteçleriyle ilişkisi.									
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2017/59									
Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU	Onkoloji	Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>			
Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>			
Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ	Tıp Tarihi ve Etik	Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>			
Yrd. Doç. Dr. Sedat AKBAŞ	Anesteziyoloji ve Rea.	Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>			
Necia DENİZ	Eczacı	Serbest Eczacı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>			
Abdullah DEMİREL	Hukuk	Serbest Avukat	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>			
Hasan KONAN	Sivil Üye	MSD Ltd. Şti.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>			

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

01.07.2019  
Kadriye YÜKSEL  
Malatya Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Sekreteri

ASLI GİBİDİR

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

### EK 3: UYGULANAN ÖLÇEKLER

#### ÖLÇEK # 1

#### ANLIK KAYGI ÖLÇEĞİ (STAI-I FORMU)

### STAI FORM TX – I

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

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



**ÖLÇEK # 2**  
**SÜREKLİ KAYGI ÖLÇEĞİ (STAI-II FORMU)**

**STAI FORM TX – 2**

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

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

## ÖLÇEK # 3 PİTTSBURGH UYKU KALİTE İNDEKSİ

### Pittsburgh Uyku Kalite İndeksi

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

Geçen ay boyunca:

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

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

AŞAĞIDAKİ YERLERİ DOLDURMUYORSUNUZ!!

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

Yedi unsurun toplam skoru \_\_\_\_\_ **PSQI Skoru** \_\_\_\_\_

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

**ÖLÇEK # 4**  
**KAROLİNSKA UYKU ÖLÇEĞİ**

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

BOY: ..... KİLO: .....

YAŞ: .....

Herhangi bir ilaç kullanıyor musunuz?  Evet  Hayır

Kullandığınız ilacın türü:  Anti-depresan  Anti-inflamatuar  Anestezik

Kronik bir rahatsızlığınız var mı? (Diyabet v.s)  Evet  Hayır

Sigara kullanım durumu? :  Yok  Haftada 1 paket  Günde 1 paket  Günde 1 paketten fazla  Ayda bir paket

**Bayanlar dolduracaktır:**

Menstrual Döngü Uzunluğu (son üç ayın hepsini yazınız).

Geçen ay ..... gün  Evvelki ay ..... gün  Daha evvelki ay ..... gün

Adet kanaması genelde kaç gün sürüyor:  1-3 gün  4-6 gün  >7 gün

Her ay farklı

Menstrual döngünün hangi günündesiniz?

1-7 Gün  8-14. Gün  15-21. Gün  22-28. Gün

En son ne zaman adet (mens) oldunuz?

28 gün içinde  35 gün içinde  40 gün içinde  40 gün üstü

Doğum kontrol ilacı (Kontraseptif) kullanıyor musunuz?  Evet  Hayır

## ÖLÇEK # 5 KAROLİNSKA UYKU ÖLÇEĞİ

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





**ÖLÇEK # 7****Greene Klimakterik Ölçeği**

Ad-Soyad

Tarih

Aşağıdaki durumların sizi etkileme düzeyi hakkında uygun olanın karşısına **X** işareti yazın.

<b>Semptomlar</b>	<b>Yok</b>	<b>Biraz</b>	<b>Çok</b>	<b>Aşırı</b>	
1. Kalbin hızlı ve kuvvetli atması (çarpıntı)					
2. Gergin ya da sinirli hissetme					
3.Uyumada zorluk çekme					
4.Kolayca heyecanlanma					
5.Anksiyete (kaygı) ve panik ataklar geçirme					
6.Odaklanmada zorluk çekme					
7.Yorgun hissetme veya enerjinin tükenmesi					
8.Birçok şeye karşı ilgi kaybı					
9.Mutsuz ya da depresif hissetme					
10.Ağlama nöbetleri					
11.Çabuk öfkelenme					
12.Baş dönmesi veya baygın hissetme					
13.Başta gerginlik veya basınç hissetme					
14.Vücutun bazı bölgelerinde uyuşukluk hissetme					
15.Baş ağrıları					
16.Kas ve eklem ağrıları					
17.El ve ayaklarda his kaybı					
18.Nefes almada zorluklar					
19.Sıcak basmaları					
20.Gece terlemeleri					
21.Cinsel istek kaybı					
<b>Skor</b>					Toplam

Greene, J, A factor analytic study of climacteric symptoms **Journal of Psychosomatic Research** (1976), 20, 425-430.