



Gece Çalışmanın Meme Kanseri Üzerine Etkisi

The Effect on Breast Cancer of Night Shift Work

 Tuğba DÜNDAR^a,
 Sevgi ÖZSOY^a

^aDoğum-Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği ABD, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi, Aydın, TÜRKİYE

Received: 13 Aug 2018

Received in revised form: 04 Nov 2018

Accepted: 22 Nov 2018

Available online: 04 Dec 2018

Correspondence:

Tuğba DÜNDAR
Aydın Adnan Menderes Üniversitesi,
Hemşirelik Fakültesi,
Doğum-Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği ABD, Aydın, TÜRKİYE/TURKEY
tugbadndr@gmail.com

Bu çalışma I. Uluslararası Sağlık Bilimleri Kongresi (29 Haziran-1 Temmuz 2017, Aydın)'nde sözlü olarak sunulmuştur.

ÖZET Meme kanseri, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerdeki kadınlar arasında en sık görülen kanser türlerinden biridir. Kadın kanserleri içerisinde ilk sırada yer alan meme kanseri, dünyada kanser olan her dört kadından birinde görülmektedir. Genetik özellikler ve yaşam tarzı ile ilgili bazı faktörlerin meme kanseri riskini artırdığı bilinmektedir. Bilinen risk faktörlerinin yanı sıra son zamanlarda, gece vardiyasında çalışmanın, bireyin hem sirkadiyen ritmini hem de melatonin salınımını etkilediği, bu nedenle meme kanseri oluşumunda rol oynadığı öne sürülmektedir. Melatonin, epifiz bezinden gece sentezlenir. En önemli özellikleri arasında güçlü bir antioksidan, antiöstrojenik ve antikanserojen olması yer alır. Tüm hücrelerin yenilenmesine, bağışıklık sisteminin güçlenmesine ve vücudun yeniden direnç kazanmasına destek olur. Ayrıca kanserli dokularda hücre proliferasyonunu durdurur. Gece vardiyasında çalışma, melatoninin salgılanmasında azalmaya neden olarak hormonun faydalı özelliklerinden yararlanılmasını engeller. Bu nedenle de gece çalışan bireylerde hormonal dengesizlikler, uyku bozuklukları, kronik hastalıklar ve hatta kanser görülme riski artabilir. Bu çalışmada, literatür bilgileri ışığında gece çalışmasının meme kanseri ile olan ilişkisinin ele alınması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gece vardiyası; melatonin; meme kanseri; sirkadiyen ritim

ABSTRACT Breast cancer is one of the most common types of cancer among women in both developed and developing countries. Breast cancer, which is the first among female cancers, is seen in one of every four females with cancer in the world. It is known that genetic characteristics and some factors related to lifestyle increase the risk of breast cancer. Besides the known risk factors, it has recently been suggested that working on night shifts affects both circadian rhythm and melatonin release, thus playing a role in breast cancer development. Melatonin is synthesized night from the pineal gland. Its the most important features it takes place to be a strong anti-oxidant, anti-estrogenic and anti-carcinogenic. It supports the renewal of all cells, strengthening of the immune system and re-resistance of the body. It also stops cell proliferation in cancerous tissues. Night shift work prevents the beneficial properties of the hormone from being used by decreasing the secretion of melatonin. Therefore, the risk of hormonal imbalances, sleep disturbances, chronic illnesses and even cancer may increase in individuals who work at night. In this review, it is aimed to discuss the relationship between night shift work and breast cancer in the light of literature.

Keywords: Night shift work; melatonin; breast cancer; circadian rhythm

Gün ışığına maruz kalan tüm canlılar, 24 saatlik aydınlık ve karanlık döngüsüne sahiptir. Yaşayan tüm organizmalar her 24 saatte bir tekrar eden ritimleri geliştirerek günlük rotasyonuna adapte olurlar.¹ İnsan da çevreye gece-gündüz döngüsüyle uyum sağlar.² Bu döngüye uyum sağlama süreci sirkadiyen ritim/biyolojik saat olarak adlandırılan bir süreç tarafından düzenlenir. Sirkadiyen ritim; uyku-uyanıklık döngüsü, vücut sıcaklığı, immün sistem gibi çeşitli fonksiyonları düzenleyen bir süreçtir.³

Sirkadiyen ritim hipotalamustaki optik kiazmanın her iki yanında yer alan suprakiazmatik çekirdek [suprachiasmatic nucleus (SCN)]ler tarafından düzenlenir.^{2,4,5} SCN'lerin her biri pek çok gen tarafından kontrol edilir.⁴ Bu çekirdekler gece-gündüz döngüsü hakkında bilgi alır, uyku-uyanıklık döngüsü ve hatta melatonin salınımını da etkileyen sinyalleri başlatırlar.² SCN'ler, ışık uyarımı yoluyla gün boyunca bir uyarı sinyali üreterek uyanık kalmaya, geceleri azaltılmış bir sinyal üreterek de uykunun sürdürülmesine yardımcı olur. Dolayısıyla sirkadiyen ritmin düzenlenmesinde en önemli faktör ışıktır. SCN'lerin uyarılmasında tüm ışıklar arasında en güçlü etkiye sahip olan mavi ışıktır.^{4,6}

SCN'lerdeki hücreler tarafından düzenlenen aydınlık/karanlık (uyku/uyanıklık) döngüsü, melatonin hormonunun üretimini yönlendirir. Melatonin, normal çevresel koşullar altında epifiz bezi tarafından sentezlenen ve iki reseptöre (M1 ve M2) bağlanan bir hormondur. Salınımı gece uzunluğuna ayarlı olan melatoninin birincil fizyolojik fonksiyonu, ışık ve karanlığın günlük döngüsüne ilişkin bilgileri vücut fizyolojisine aktarmaktır.³ Başka bir deyişle; tüm hücre, doku ve organlara günün hangi zamanında bulunduğu ile ilgili bilgi verir. Aynı zamanda, mevsimsel değişikliklere bağlı olarak gün uzunluğuyla ilgili organizmaya bilgi vererek bir tür biyolojik takvim görevi yapar.⁷ Melatoninin antioksidasyon, glukoz regülasyonu, serbest radikallerinin nötralize edilmesi ve uzaklaştırılması, tümör hücrelerinin büyümesinin engellenmesi ve doğal immün sistem fonksiyonlarının düzenlenmesi üzerine de etkileri vardır.^{3,7}

Melatonin, SCN üzerindeki reseptörlere bağlanarak buradaki nöronlara bir geri bildirim sağlar.⁴ Böylece karanlıkta SCN'den gelen uyarı sinyalini azaltarak uykuyu destekler. Bu nedenle melatonin hormonu, uyku mekanizmasında önemli bir yere sahiptir. Melatonin sentezi çevredeki ışıktan etkilendiğinden, karanlık dönemlerde sentezi artarken gündüz saatlerinde düşük düzeydedir.² Özellikle bireyin geceleri yatmaya alışık olduğu zamandan 2-3 saat önce artmaya başlar.^{4,5} Melatonin salınımı çevresel, hormonal ve fiziksel faktörlere bağlı olarak değişir.⁸ Çevresel bir faktör olan ışık, melato-

nin üretimini baskılayabilir veya uyarabilir.³ Bireylerin uyku döngüsü içerisinde maruz kaldıkları parlak ışık melatonin sentezini baskılar ve sirkadiyen ritimde kaymalara neden olur.⁴

Sağlık profesyonelleri, güvenlik görevlileri, pilot ve hostes gibi bazı meslekler gece saatlerinde de hizmet sunmaya devam eder. Sunulan hizmetin 24 saat boyunca aralıksız olarak devam etmesi, vardiyalı çalışma sistemi ile sağlanır.⁹ Vardiyalı çalışma sistemi, 24 saatlik bir çalışma süresinin, farklı kişiler veya ekiplerle, ardı ardına çalıştırılarak organize edilmesidir. Bu sistem içerisinde genellikle 16:00-06:00 arası çalışma gece, 06:00-16:00 çalışma arası ise gündüz vardiyasına girer.¹⁰

Vardiyalı çalışma sisteminde, özellikle gece vardiyasında olanların aktivite-dinlenme döngüsünü tersine çevirmesi gerekir.¹ Günün 24 saati hizmet veren/üretim yapan mesleklerde çalışan ve uyku düzeni olmayan bireyler, gece vardiyasında çalıştıklarında, gündüz uyanık olmaları gereken saatlerde uyumak durumunda kalırlar.^{4,5} İnsan vücudu gündüz saatlerinde günlük aktivitelerini yerine getirirken, gece saatlerinde uyku ve dinlenme gibi temel aktivitelerini gerçekleştirir. Gece çalışan bireylerde bu durum tersine bir değişim gösterir.⁹ Gün içindeki uyku genellikle düşük kaliteli, kesintili, daha kısa sürelidir ve dışarıdan gelen uyarılardan etkilenir. Bu nedenle gece vardiyasında çalışan bireylerin gündüz uykusunun süresi yaklaşık 5-6 saattir. Bu süre normal bir uyku süresinden daha kısadır ve daha az dinlenme sağlar.^{4,6}

Gece vardiyasında çalışma, doğal karanlık ortam olan gece saatlerinde yapay ışığa maruz kalmaya da neden olur. Hem uyku sürelerinin kısalması hem de yapay ışığa maruziyet, zaman içerisinde sirkadiyen ritim bozukluğuna yol açar.^{1,10} Gece vardiyasında çalışanları yapay ışığa maruz bırakmak, uyku sürelerinin azalmasına, sirkadiyen ritim ve uyku döngüsünün bozulmasına yol açar. Bu durum, biyolojik saat ve sosyal zaman arasındaki uyumu bozarak "sosyal jet lag" olarak adlandırılan, biyolojik saatin işleyişinde karışıklık durumu oluşturur.⁶ Düzensiz çalışma saatleri, uyku ve uyanıklık sürecindeki değişimler, sirkadiyen ritmin bozulmasına neden olduğu gibi; verimlilikte azalma, hâlsizlik, uyku bozuklukları, sık yaşanan

küçük kazalar, yaşam kalitesinin düşmesi, metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler hastalık ve kanser riskinin artmasına da yol açabilir.^{1,4-6,9,11-13}

Gece uykusu, yorgunluk gidermenin yanı sıra melatonin gibi bazı önemli hormonların salgılanmasını da sağlar. Gece vardiyasında çalışan bireylerde bu hormonlar gündüz uykusunda yeteri kadar salgılanmaz. Geceleri uzun süre ışığa maruz kalınması nedeni ile melatonin salgılanmasının baskılanması, bireylerin melatoninin yararlı etkilerinden faydalanamamalarına neden olur.⁹ Bir antikanserijen olarak görev yapan melatoninin yokluğu ya da yetersizliği bazı risk faktörlerinin de varlığında bireyleri kansere yatkın hâle getirebilir.

Gece vardiyası ile ilişkili kanserlerin olası mekanizması uyku bozukluğu, gece ışığa maruz kalma, sirkadiyen ritimde bozulma ve yaşam tarzı faktörleri gibi birçok biyolojik süreci içeren karmaşık bir durumdur. Dickerman ve Liu, gece vardiyasının bireyde neden olduğu durumlar, vücuda etkileri ile kanser gelişimi ve büyümesi arasındaki olası mekanizmaları kısaca şu şekilde özetlemiştir.¹⁴

- Gece ışığa maruz kalma; melatoninin baskılanmasına neden olarak melatoninin anti kanserojen etkisinin azalmasına ve östrojenin artmasına yol açar.¹⁴ Gece ışığa maruz kalmak melatonin salınımını azalttığı gibi bağışıklık sistemi hücrelerine zarar veren, kanser riskini artıran ve yaşlanmayı hızlandıran oksidatif stresin de artmasına neden olur. Oksidatif stres nedeni ile DNA'da hasar meydana gelmesi kanser gelişimine önemli katkısı olan faktörlerden biridir.⁷

- Faz kayması; periferik fonksiyonlar ve santal uyku-uyanıklık ritminin senkronizasyonunda bozulmaya yol açarak hücre/doku çoğalması kontrolünde değişikliklere neden olur.

- Uyku bozukluğu; stres eksenini aktivasyonuna neden olarak immün sistemin baskılanmasına yol açar.

- Yaşam tarzı faktörleri; kötü beslenme, fiziksel aktivite yetersizliği ve sigara kullanımı sonucu metabolik değişiklikler oluşur.¹⁴

- Gün ışığına az maruz kalma; D vitamini seviyesinin düşmesine yol açarak antikanserijen etkisinden yeterince yararlanamamaya neden olur.

MEME KANSERİ

Meme kanseri, hem dünyadaki en yaygın kanserlerden biri hem de kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Tüm kanser vakalarının geneline bakıldığında, her dört kanser vakasından birini meme kanseri oluşturmaktadır. Kıtalara göre en yüksek insidans oranları sırasıyla Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'ya, en düşük insidans oranları ise Orta Afrika ve Doğu Asya'ya aittir. Her ne kadar bazı gelişmiş ülkelerde insidansı daha fazla olsa da az gelişmiş ülkelerde daha yüksek ölüm oranları görülmektedir.¹⁵ Meme kanserinin yaş, genetik öykü, aşırı radyasyona maruz kalma ve aşırı östrojene maruz kalma gibi bilinen pek çok risk faktörü vardır, ancak meme kanseri vakalarının %50'si bilinen risk faktörleriyle açıklanamamaktadır.^{7,16} En önemli risk faktörlerinden birinin melatoninin yetersiz salgılanması olduğu varsayılmaktadır.^{1,13} Bu nedenle gece vardiyası ve yapay ışığa maruziyet de kanser etkeni olarak düşünülebilir. Vardiyalı çalışma ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi gösteren iki teori vardır. Birincisi, gece var olan yapay ışığın normal melatonin hormon üretimine bozucu etkisinin olmasına; ikincisi, ışığın melatonin salınımı ve sirkadiyen ritmi olumsuz etkileyerek vücut fonksiyonlarını değiştirmesi üzerine odaklanır.^{1,13}

GECE VARDİYASI VE MEME KANSERİ İLİŞKİSİ

Gece vardiyasında çalışma, dünyanın endüstrileşmiş kesiminde en yaygın mesleki maruziyetlerden biridir ve meme kanserinin nedenlerinden biri olduğu öne sürülmektedir.^{12,17-20} Bu vardiyaya ile meme kanseri riskinin artmasının en önemli nedenlerinin gece yapay ışığa maruz kalma, uyku süresinin azalması, melatonin sekresyonunun azalması ve sirkadiyen ritimlerin bozulması olduğu düşünülmektedir.²¹

Vardiyalı çalışma sistemi, sanayide ve hizmet sektöründe birçok meslekte kullanılan bir sistemdir. Farklı mesleklerde çalışan kadınlarla yapılan çalışmalarda, gece vardiyasının meme kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda, kadın askerlerde, hosteslerde, hemşirelerde, tekstil işçilerinde, kauçuk ve plastik ürün üreticilerinde meme kanserine yakalanma riskinin, gece vardiyası

sında çalışmayla arttığı saptanmıştır.^{21,22-25} Ancak, literatürde bu konuda yapılan az sayıda çalışma olduğu da görülmektedir.

Gece vardiyasında çalışmanın meme kanseri riskini artırması bu vardiyada ne kadar süre çalışıldığı ile de ilişkilidir. Ancak bu konuda yapılan çalışmalarda vardiyada farklı çalışma yılları ile meme kanseri arasında ilişki bulunmuş, kaç yıl vardiyalı çalıştıktan sonra meme kanseri riskinin arttığına dair ortak bir sonuç gösterilememiştir. Davis ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, haftada ortalama üç gece ve en az beş yıllık bir çalışma süresinin kadınlarda meme kanseri riskini artırdığı saptanmıştır. Bu çalışmada, geceleri melatonin seviyesinin en yüksek olduğu saatlerde kadınlar uyumadığından, meme kanseri riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir.²⁶ Yapılan bir başka çalışmada, gece vardiyasında çalışan kadınlarda, 30 yıldan daha uzun bir süre bu vardiyada çalışmış olmanın meme kanseri riskini artırdığı, ancak daha kısa süreler için hiçbir ilişkinin olmadığı ortaya konmuştur.²⁷ Almanya'da yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, süre belirtilmemekle birlikte, uzun süreli gece çalışmasının istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, meme kanseri riskini orta derecede artırdığı bulunmuştur.²⁸ Norveçli hemşirelerle yapılan bir çalışmada, haftada en az üç kez gece vardiyasında çalışan hemşirelerin sirkadiyen genlerdeki çeşitli değişimler ile gece çalışması ve meme kanseri riski arasında anlamlı ve kayda değer ilişki bulunmuştur.²⁵ İsveç'te yapılan bir kohort çalışmada, gece çalışmasının kadınlarda artmış meme kanseri riski ile ilişkili olduğu, ancak sadece uzun süreli gece çalışmanın bu ilişkiye yol açtığı görülmüştür. Aynı çalışmada, 60 yaşına kadar takip edilen kadınlarda, 20 yıl boyunca gece vardiyasında çalışma ile meme kanseri arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.²⁹ Yine bir başka çalışmada, iki yıldan daha az gece vardiyasında çalışanlarla gece vardiyasında hiç çalışmayan kadınlarda meme kanserine neden olabilecek sirkadiyen gen değişimleri saptanmazken, iki yıldan fazla çalışanlarda gen değişimleri saptanmıştır.³⁰ Travis ve ark., gece vardiyası ve meme kanseri insidansını inceledikleri bir meta-analizde, vardiyalı çalışma ve özellikle gece vardiyasında çalışmada, vardiyalı çalışma yılı ile meme

kanseri riski arasında anlamlılık olduğuna dair bir kanıt rastlamamıştır.³¹

Gece vardiyasında çalışmak kadınların östrojen, progesteron ve melatonin gibi hormon düzeylerinin değişmesine yol açabilir. Uyku süresindeki düzensizlikler kadınların östrodiol seviyesinde artışa neden olur. Düzenli uyuyan kadınlar daha düşük östrodiol seviyesine sahiptir. Bu nedenle düzenli olarak uyuyan kadınlarda, östrodiol düzeyinin daha düşük olması, gece vardiyasında çalışma ile meme kanseri arasındaki ilişkiden sorumlu mekanizmalardan biri olabilir.³² Gómez-Acebo ve ark.nın çalışmasında, gece vardiyasında çalışan kadınlarda, çalışmayanlara oranla östradiol ve progesteron düzeylerinin yüksek, testosteron düzeyinin ise düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca, gece vardiyasında çalışanlarda melatonin düzeyi düşük olmakla birlikte pik yaptığı sürenin de daha kısa olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada, melatonin düzeylerindeki bu değişikliklerin, seks hormonu seviyelerindeki artışla ilişkisi olabileceği vurgulanmış ve hormonal değişikliklerin meme kanseri görülme sıklığını etkileyebileceği ifade edilmiştir.³³ Gece vardiyasında çalışanların çalışma süresi içerisinde uyuklaması östrodiol düzeyini etkilerken, melatonin düzeyini etkilememektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada, gece vardiyasında uyuklayan hemşirelerin beta östrodiol seviyelerinin gündüz vardiyasındakilerle benzer olduğu saptanmıştır.³⁴ Papantoniou ve ark., gece vardiyalı çalışanlarla gündüz çalışanları karşılaştırdıkları çalışmada, progesteron ve androjen düzeylerinin gece vardiyasında çalışanlarda daha yüksek olduğunu saptanmıştır. Bu durumun seks hormonu üretiminin artması ile gece vardiyası çalışanlarında görülen hormona bağlı kanser riskinin bir kısmını açıklayabildiğini öne sürmüştür.¹⁹ Bir başka çalışmada gece vardiyasında çalışan hemşirelerin, nöbetten çıktığı sabah sirkadiyen ritim gen ekspresyonunda değişim ve 17-β-östradiol düzeylerinde yükseklik olduğu saptanmıştır.³⁵ Yine bir çalışmada, gece vardiyalı çalışan hemşirelerde gece çalışması ve gündüz uykusu sırasında 6-sülfatoksimeleatonin seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı, gündüz uykusu ve gece çalışması sırasında salgılanan melato-

ninin normal bir gece uykusundakinden daha az olduğu belirlenmiştir.³⁶

Kadınların farklı yaşam dönemlerinde olmaları, vardiyalı çalışma sisteminden farklı derecelerde etkilenmelerine (hormon değişimi, uyku bozuklukları vb.) neden olabilir. Gece vardiyasında çalışan kadınlar, bu süreç içerisinde gebelik ya da menopoz dönemlerinde olabilirler. Menopoz öncesi ve sonrası dönemde vardiyalı çalışan kadınlarla yapılan bir çalışmada, premenopozal dönemdeki kadınların meme kanseri açısından daha fazla risk taşıdığı ifade edilmiştir.³⁷ Cordina-Duverger ve ark.nın çalışmasında, menopoz öncesi kadınlarda dolaşımdaki östrojen oranları yüksek olduğundan, premenopozal dönemde gece vardiyasında çalışmanın postmenopozal kadınlara göre daha büyük kanserojen etki gösterebileceğini belirtmiştir.²⁰ Fransa'da yapılan toplum tabanlı bir vaka-kontrol çalışmasında, özellikle ilk miadında gebeliğinden önce gece vardiyasında çalışmaya başlayan kadınlarda meme kanseri riskinin daha fazla olduğu belirlenmiştir.³⁸

SONUÇ

Meme kanseri, kadınlar arasında sık görülen bir kanser türüdür. Çoğunluğunu kadınların oluşturduğu bir meslek olan hemşirelikte, genelde haftalık ya da aylık vardiya çizelgeleri dâhilinde çalışılır.¹⁰ Bu nedenle hemşirelerin meme kanseri riskleri vardiyalı çalışmayan kadınlara göre daha yüksek olabilir. Hemşirelerin kanser riskini azaltabilmek için bireysel ve kurumsal bazı önlemler alınmalıdır. Bireysel olarak uyku ortamının mümkün olduğunca

sessiz ve karanlık olması sağlanabilecek iken, art arda üçten fazla gece vardiyasında çalıştırmamak, uzun süreli gece vardiyasında çalışan hemşireleri gündüz vardiyası ile yer değişikliği yapmak, özellikle geceleri çalışma ortamlarında ışıklandırmanın azaltılmasını sağlamak kurumsal olarak yapılabilirler arasındadır.^{4,6} Ayrıca gece vardiyası ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran daha fazla kanıtı ihtiyaç vardır. Bu nedenle araştırmacıların konu üzerine yoğunlaşması ve elde edilen kanıtların yasa koyucularla paylaşılması gerekmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğru- dan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: Tuğba DüNDAR, Sevgi Özsoy; **Tasarım:** Tuğba DüNDAR, Sevgi Özsoy; **Denetleme/Danışmanlık:** Tuğba DüNDAR, Sevgi Özsoy; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Tuğba DüNDAR; **Analiz ve/veya Yorum:** Tuğba DüNDAR, Sevgi Özsoy; **Kaynak Taraması:** Tuğba DüNDAR, **Makalenin Yazımı:** Tuğba DüNDAR; **Eleştirel İnceleme:** Sevgi Özsoy.

KAYNAKLAR

1. Figueiro MG, White RD. Health consequences of shift work and implications for structural design. *J Perinatol.* 2013;33 Suppl 1:S17-23. [Crossref] [PubMed]
2. Üçok K. [Electrical activity of the brain, sleep-wake states, & circadian rhythms]. In: Barrett KM, Barman SM, Boitano S, Brooks HL, eds. Gökbel H, çeviri editörü. Ganong'un Tıbbi Fizyolojisi. 24. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2015. p.278-80.
3. Forrester JV, Dick AD, McMenamin P, Roberts F, Pearlman E. Physiology of vision and the visual system. In: Dick AD, Forrester JV, McMenamin P, eds. *The Eye: Basic Sciences in Practice.* 4th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016. p.269-337. [Crossref]
4. Berry R. Circadian rhythm sleep disorders. *Fundamentals of Sleep Medicine.* 1st ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2012. p.515-43. [Crossref]
5. Kalat J. Wakefulness and sleep. In: Lipp OV, ed. *Biological Psychology.* 10th ed. Canada: Wadsworth; 2009. p.260-6.
6. Touitou Y, Reinberg A, Touitou D. Association between light at night, melatonin secretion, sleep deprivation, and the internal clock: health impacts and mechanisms of circadian disruption. *Life Sci.* 2017;173:94-106. [Crossref]
7. İkinci Ö. [Biological imperative: dark]. *Bilim ve Tek.* 2011;32-7.
8. Topal T, Öter Ş, Korkmaz A. [Melatonin and its relation to cancer]. *Genel Tıp Derg.* 2009;19:137-43.
9. Kazancı E, Bacak B. [Assesment of physiological, psychological and sociological effects that night shift workers encounter in Turkish work life]. *Uluslararası Emek ve Toplum Derg.* 2014;6(3):133-49.

10. Stevens RG, Hansen J, Costa G, Haus E, Kauppinen T, Aronson KJ, et al. Considerations of circadian impact for defining 'shift work' in cancer studies: IARC Working Group Report. *Occup Environ Med.* 2011;68(2):154-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
11. Güzel Özdemir P, Ökmen AC, Yılmaz O. [Shift work disorder and mental and physical effects of shift work]. *Curr Approaches Psychiatry.* 2018;10(1):71-83. [[Crossref](#)]
12. Wang F, Yeung KL, Chan WC, Kwok CC, Leung SL, Wu C, et al. A meta-analysis on dose-response relationship between night shift work and the risk of breast cancer. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2724-32. [[Crossref](#)]
13. Haus EL, Smolensky MH. Shift work and cancer risk: potential mechanistic roles of circadian disruption, light at night, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev.* 2013;17(4):273-84. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Dickerman B, Liu J. Does current scientific evidence support a link between light at night and breast cancer among female night-shift nurses? Review of evidence and implications for occupational and environmental health nurses. *Workplace Health Saf.* 2012;60(6):273-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer in the world. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2016;17(S3):43-6. [[Crossref](#)]
16. Taşkın L. [Breast neoplasms]. Taşkın L editör. *Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği.* 13. Baskı. Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi; 2016. p.816-7.
17. Knutsson A, Alfredsson L, Karlsson B, Åkerstedt T, Fransson EI, Westerholm P, et al. Breast cancer among shift workers: results of the WOLF longitudinal cohort study. *Scand J Work Environ Health.* 2013;39(2):170-7. [[Crossref](#)]
18. Lin X, Chen W, Wei F, Ying M, Wei W, Xie X. Night-shift work increases morbidity of breast cancer and all-cause mortality: a meta-analysis of 16 prospective cohort studies. *Sleep Med.* 2015;16(11):1381-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Papanitou K, Pozo OJ, Espinosa A, Marcos J, Castaño-Vinyals G, Basagaña X, et al. Increased and mistimed sex hormone production in night shift workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(5):854-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
20. Cordina-Duverger E, Koudou Y, Truong T, Arveux P, Kerbrat P, Menegaux F, et al. Night work and breast cancer risk defined by human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) and hormone receptor status: a population-based case-control study in France. *Chronobiol Int.* 2016;33(6):783-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. He C, Anand ST, Ebell MH, Vena JE, Robb SW. Circadian disrupting exposures and breast cancer risk: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health.* 2015;88(5):533-47. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
22. Hansen J, Lassen CF. Nested case-control study of night shift work and breast cancer risk among women in the Danish military. *Occup Environ Med.* 2012;69(8):551-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Kamdar BB, Tergas AI, Mateen FJ, Bhayani NH, Oh J. Night-shift work and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;138(1):291-301. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Villeneuve S, Févotte J, Anger A, Truong T, Lamkarkach F, Gaye O, et al. Breast cancer risk by occupation and industry: analysis of the CECILE study, a population-based case-control study in France. *Am J Ind Med.* 2011;50(7):499-509. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Zienoldiny S, Haugen A, Lie JA, Kjuus H, Anmarkrud KH, Kjærheim K. Analysis of polymorphisms in the circadian-related genes and breast cancer risk in Norwegian nurses working night shifts. *Breast Cancer Res.* 2013;15(4):R53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
26. Davis S, Mirick DK, Stevens RG. Night shift work, light at night, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(20):1557-62. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Grundy A, Richardson H, Burstyn I, Lohrisch C, SenGupta SK, Lai AS, et al. Increased risk of breast cancer associated with long-term shift work in Canada. *Occup Environ Med.* 2013;70(12):831-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Pesch B, Harth V, Rabstein S, Baisch C, Schiffermann M, Pallapies D, et al. Night work and breast cancer-results from the German GENICA study. *Scand J Work Environ Health.* 2010;36(2):134-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Åkerstedt T, Knutsson A, Narusyte J, Svedberg P, Kecklund G, Alexanderson K. Night work and breast cancer in women: a Swedish cohort study. *BMJ Open.* 2015;5(4):e008127. [[Crossref](#)] [[PMC](#)]
30. Monsees GM, Kraft P, Hankinson SE, Hunter DJ, Schernhammer ES. Circadian genes and breast cancer susceptibility in rotating shift workers. *Int J Cancer.* 2012;131(11):2547-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
31. Travis RC, Balkwill A, Fensom GK, Appleby PN, Reeves GK, Wang XS, et al. Night shift work and breast cancer incidence: three prospective studies and meta-analysis of published studies. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(11):1-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
32. Merklinger-Gruchala A, Ellison PT, Lipson SF, Thune I, Jasienska G. Low estradiol levels in women of reproductive age having low sleep variation. *Eur J Cancer Prev.* 2008;17(5):467-72. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Gómez-Acebo I, Dierssen-Sotos T, Papanitou K, Garcia-Unzueta MT, Santos-Benito MF, Llorca J. Association between exposure to rotating night shift versus day shift using levels of 6-sulfatoxymelatonin and cortisol and other sex hormones in women. *Chronobiol Int.* 2015;32(1):128-35. [[Crossref](#)]
34. Bracci M, Copertaro A, Manzella N, Staffolani S, Strafella E, Nocchi L, et al. Influence of night-shift and napping at work on urinary melatonin, 17- β -estradiol and clock gene expression in premenopausal nurses. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2013;27(1):267-74.
35. Bracci M, Manzella N, Copertaro A, Staffolani S, Strafella E, Barbaresi M, et al. Rotating-shift nurses after a day off: peripheral clock gene expression, urinary melatonin, and serum 17- β -estradiol levels. *Scand J Work Environ Health.* 2014;40(3):295-304. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Davis S, Mirick DK, Chen C, Stanczyk FZ. Night shift work and hormone levels in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(4):609-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
37. Wang P, Ren FM, Lin Y, Su FX, Jia WH, Su XF, et al. Night-shift work, sleep duration, daytime napping, and breast cancer risk. *Sleep Med.* 2015;16(4):462-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Menegaux F, Truong T, Anger A, Cordina-Duverger E, Lamkarkach F, Arveux P, et al. Night work and breast cancer: a population-based case-control study in France (the CECILE study). *Int J Cancer.* 2012;132(4):924-31. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]