

Bölüm 5

VARDİYALI HEMŞİRELERDE SİRKADİYEN RİTİM VE TELOMER UZUNLUĞU ARASINDAKİ İLİŞKİ

Hilal KOYUNCU¹

GİRİŞ

Vardiyalı çalışma, standart çalışma saatlerinin (sabah 7 veya 8'den akşam 5 veya 6'ya kadar) dışında kalan zamanlarda sürekli veya dönemsel çalışma biçimi olarak tanımlanmaktadır. Gece vardiyası ise, gece 11 ile sabah 6 arasında en az 3 saatlik çalışmayı kapsayan özel bir vardiyalı çalışma türüdür. Sanayileşmiş toplumlarda, çalışanların yaklaşık %15-20' si vardiyalı olarak istihdam edilmektedir (1).

Vardiyalı çalışan popülasyonlarda hastalık riskinin daha yüksek olmasının olası sebebi sirkadiyen ritimlerin bozulmasından kaynaklanan sirkadiyen uyumsuzluktur (2). Sirkadiyen uyumsuzluk ise fiziksel aktivite, uyku-uyanıklık, yeme, içme gibi davranışların, içsel fizyolojik sirkadiyen ritimlere göre yanlış sirkadiyen evrelerde gerçekleşmek zorunda kaldığında ortaya çıkar (3). Memelilerde bu ritimler, hipotalamusun suprakiazmatik çekirdeğinde (SCN) bulunan merkezi pacemaker tarafından senkronize edilir (4). SCN hem biyokimyasal, fizyolojik ve davranışsal süreçlerin günlük zamanlamasını hem de çeşitli doku ve organlardaki periferik sirkadiyen saatleri koordine eder (5). Çevresel ve/veya genetik manipülasyonlarla sirkadiyen sisteme müdahale edilmesi endok-

¹ Arş. Gör. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, hilalkoyuncuhk@gmail.com

rin bozuklukları (6), zihinsel bozukluklar (7-9), metabolik sendrom (10-11), nöropsikiyatrik bozukluklar (12) ve kardiyovasküler bozukluklarla (13) ilişkilendirilmiştir. Bu sonuçların en azından kısmen, çevresel ritim ile endojen sirkadiyen ritimler arasındaki uyumsuzluk veya sirkadiyen sistemin farklı bileşenleri arasındaki uyumsuzluk veya bağlantısızlık dahil olmak üzere sirkadiyen bozulmadan kaynaklandığı varsayılmıştır. Modern yaşam tarzı, bizi doğal ritim sinyallerinden git gide daha fazla mahrum bırakmakta ve sinyaller arasındaki karşılıklı etkileşimi değiştirebilmektedir. Zamanımızın çoğunu iç mekanlarda geçiriyor, gündüz ışığa maruz kalmayı büyük ölçüde azaltıyor ve geceleri yapay ışıkla karşılaşıyoruz, bu da beraberinde zayıflamış bir aydınlık/karanlık sinyaline yol açıyor. Aydınlık/Karanlık döngü, insan sirkadiyen sistemin en önemli belirleyicisidir (14).

Vardiyalı çalışmanın sağlık üzerinde olumsuz bir etkisi olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Tarihsel olarak bu durumun, uzun çalışma saatlerinin olumsuz etkilerine, gece mesaisine ve ışığa maruz kalma ve psikososyal faktörlerle beraber vardiyalı çalışmaya toleransla ilgili olduğu kabul edilmektedir. Vardiyalı çalışmanın sağlık üzerindeki sonuçları öncelikle endojen biyolojik saatin sirkadiyen ritmi ile uyku/uyanıklık döngüsünün zamanlaması arasındaki temel uyumsuzluk açısından değerlendirilmelidir. Sağlıklı, vardiyasız ve normal uyku düzenine sahip çalışanlarda, gündüz uyanıklığı biyolojik saat tarafından yönlendirilir; bu da gündüzleri uyanıklığı artıran geceleri azaltan uyanıklığı sağlayan sirkadiyen ritmiklik üretir. Gündüz saatlerinde çalışırken, bu iki süreç, uyanırken ve isteyken uyanıklığı korumak ve gece boyunca kaliteli ve kesintisiz bir uyku için çevresel aydınlık/karanlık döngüsü ile uyum içinde ve senkronize olarak çalışır (15).

Sanayi, enerji üretimi, ulaşım, sağlık, hizmet, kolluk kuvvetleri ve ordu dahil olmak üzere pek çok sektör sürekli işgücüne ihtiyaç duymaktadır. Bu tür çalışanlara gece vardiyaları, sabah erken

vardiyalar veya dönüşümlü vardiyalar atandığında, uyku programlarını normal gece saatlerinden değiştirmeleri gerekir ve bu da bireyleri sirkadiyen uyumsuzluk durumuna sokar. Vardiyalı çalışmadan kaynaklanan sirkadiyen uyumsuzluğun çalışanların sağlığı üzerindeki etkisini anlamak önemlidir. Kısa vadede, bu zamansal değişiklikler psikofiziksel homeostazı (sirkadiyen ritimler, uyku/uyanıklık döngüsü, vb.), performans verimliliğini (uyanıklık, hatalar, kazalar) ve aile ve sosyal ilişkileri etkilemektedir. Uzun vadede vardiyalı çalışma ve gece çalışması çeşitli psikosomatik, gastrointestinal, psikonörotik ve kardiyovasküler rahatsızlıklar ve hastalıklar için iyi bilinen risk faktörleridir (16-18). Bu sağlık sorunları birey, işyeri ve toplum için daha yüksek ekonomik ve sosyal maliyetlere dönüşmektedir. Bununla birlikte, vardiyalı çalışmanın etkisi, araya giren birçok değişken tarafından yönetilmektedir. Bunlar arasında gerçek vardiya programı ve iş talepleri, sosyal koşullar, başa çıkma stratejileri ve bireysel faktörler yer almaktadır; yaşlanma da bireysel faktörlerden biridir (19).

SİRKADİYEN RİTİMLER VE SAATİN MOLEKÜLER MEKANİZMASI

Evrimsel zaman içinde, aydınlık ve karanlığın öngörülebilir günlük döngüleri sirkadiyen ritimler şeklinde benimsenmiştir. Sirkadiyen (circa = yaklaşık; dies = gün) ritimler, biyolojik ve davranışsal süreçlerin dış zamansal çevreye senkronize edilmesini sağlar. Böylece, fizyolojik olayların optimal zamanlaması bu içsel zaman tutucular tarafından koordine edilir. Endojen sirkadiyen ritimler ~24 saatlik bir periyoda sahiptir ve aydınlık-karanlık sinyallere maruz kaldığında günlük olarak tam 24 saate sıfırlanır (20). Sirkadiyen ritimler ökaryotların temel özelliklerindedir ve organizmaların doğal çevrelerini tahmin etmelerini ve uyum sağlamalarını mümkün kılar. Memelilerde bu ritimler, hipotalamusun suprachiasmatic çekirdeğinde (SCN) bulunan merkezi pacemaker tara-

findan senkronize edilir. Memeli sirkadiyen sistemi, saatin ışıkla ayarlanmasına aracılık eden ışığa duyarlı özelleşmiş retinal ganglion hücreleri tarafından SCN' nin doğrudan innervasyon alacağı şekilde düzenlenmiştir. Bu fotik bilgi retino-hipotalamik kanal (RHT) aracılığıyla SCN' ye iletilerek hücre içi ve hücreler arası bir dizi olayla sonuçlanır ve daha sonra uyku/uyanıklık, vücut ısısı ve hormon salgısı gibi aşağı akış fizyolojisi ve davranışını senkronize eden nöral ve humoral çıkış sinyallerine dönüştürülür. Dış sinyallerin yokluğunda devam eden bu kendi kendini sürdüren salınımlar, saat genlerinin ifadesinin protein ürünleri tarafından baskılandığı ve yaklaşık 24 saatlik bir salınımla sonuçlanan hücre-otonom, transkripsiyonel-translasyonel geri bildirim döngüleri (TTFL) etrafında döner (21).

Transkripsiyon-translasyon geri besleme döngüsü, saat genlerinin ve proteinlerin yaklaşık 24 saatlik bir periyotla döngüsel ekspresyonunu yönlendirir. Sirkadiyen döngünün pozitif kolunu, Brain Muscle Arnt-Like Protein-1 (*BMAL1*) ve Sirkadiyen Lokomotor Reseptör Döngüleri Çıktı Kaput (*CLOCK*); negatif kolunu ise Periyot (*PER1*, *PER2*, *PER3*) ve Cryptochrome (*CRY1*, *CRY2*) oluşturur. Temel sarmal-döngü-sarmal heterodimerik transkripsiyon faktörleri (*CLOCK/BMAL1* veya *BMAL1/NPAS2*), sirkadiyen döngünün negatif düzenleyiciler olan Cryptochromes (*CRY1* ve *CRY2*) ve Period (*PER1*, *PER2* ve *PER3*) genleri dahil olmak üzere anahtar sirkadiyen genlerin ekspresyonunu düzenler. *CLOCK* ve *BMAL1*, hedef genlerin Enhancer-box (E-box) elemanlarına (5' CACGTG-3') bağlanarak aktif bir transkripsiyon faktörü oluşturmak üzere heterodimerize olur. *PER* ve *CRY* genlerinin transkripsiyonu, *CLOCK/BMAL1* kompleksi tarafından indüklenir. *CRY* ve *PER* proteinleri sentezlenir, sitoplazmada birikir ve heterodimerizasyondan sonra sitoplazma ile çekirdek arasında gidip gelir. *PER/CRY* komplekslerinin nükleer seviyeleri yeterince yüksek olduğunda, *CLOCK/BMAL1* aracılı transkripsiyonu bloke ederek

E-box genlerinin (kendi genleri dahil) transkripsiyonunu inhibe ederler. *PER* ve *CRY* proteinleri esas olarak Kazein Kinaz 1 Delta (*CK1 δ*) ve Kazein Kinaz 1 Epsilon (*CK1 ε*) tarafından fosforile edilir ve bu fosforilasyonlar sirkadiyen periyodikliği tanımlar. *CLOCK/BMAL1* heterodimerleri ayrıca *Rev-Erba* ve *RORα* adı verilen iki nükleer reseptörün transkripsiyonunu da yürütür. Böylece, *CLOCK/BMAL1* ve *PER/CRY* döngüsünü güçlendiren ek bir geri besleme döngüsü oluşturur. *REV-ERBA*, bu genlerin promotörlerinde bulunan *RORα*' a yanıt veren elementlere bağlanarak *Bmal1*' in gen ekspresyonunu ve daha az ölçüde *Clock*' u inhibe ederken *RORα* ise *BMAL1* ekspresyonunu aktive ederek sirkadiyen salınımda rol oynar. Ayrıca, *CRY* ve *PER*' in transkripsiyon sonrası modifikasyonları, protein stabilitesini düzenler, *CRY/PER* baskılayıcılarının nükleer girişini kontrol eder ve otopregülatör saat geri besleme döngülerini etkiler. Özetle, sirkadiyen saat, alternatif bir dizi transkripsiyonel düzenleyici faktör aracılığıyla sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Tüm bunlar dikkate alındığında sirkadiyen saat, tüm organizmaların fizyolojik homeostazını ve normal işlevini sürdürmek için hayati öneme sahiptir (Farshadi vd., 2020).

TELOMERLER

Telomerler, kromozomların ucunda yer alan, kısa tandem DNA tekrarlarından ve shelterin adı verilen çok bileşenli bir protein kompleksinden oluşan DNA-protein yapılarıdır. DNA replikasyon mekanizmasının doğrusal kromozomların en uç kısmının sentezini tamamlayamaması anlamına gelen uç replikasyon sorunu nedeniyle, hücreler bölündükçe telomerler kısalır. Telomer kısalması, hem bölünen hem de bölünmeyen hücrelerde oksidatif hasar yoluyla da gerçekleşir. Telomerlerin kısalması, temel hücresel işlevi telomerleri uzatmak olan özel bir enzim olan, revers transkriptaz özelliğine sahip "telomeraz" tarafından önlenebilir. Telomer kısalması, telomer yapısının çökmesi veya shelterin komplekslerinin

telomerlerden uzaklaşmasının neden olduğu işlevsiz telomerler, bir DNA hasarı tepkisi, senesans veya apoptoza yol açan hücre proliferasyonu kaybına neden olur. Shelterin kompleksi, telomer DNA'sını uygun olmayan DNA onarım yollarından izole eder ve DNA hasar yanıtının aktivasyonunu önler. Shelterin ayrıca telomerlerde telomeraz aktivitesinin düzenlenmesini koordine eder ve nihayetinde telomer uzunluğu için belirlenen noktayı tanımlamaya yardımcı olarak telomer uzunluğu homeostazını oluşturur (23).

TELOMER KISALMASININ ETKİLERİ

Telomer kayıpları, yaşa bağlı patolojiler ve tümörjenez ile oldukça ilişkilidir. Kritik derecede kısa telomerler, hücresel yaşlanmaya veya apoptoza neden olabilir. Telomer kısalmasının neden olduğu bu proliferatif bariyer, tümörün baskılanmasına katkıda bulunur, aynı zamanda doku rejenerasyonunu sınırlayarak yaşlanma fenotiplerine de katkıda bulunur. Telomer kısalması, hücre döngüsü kontrol noktalarının kaybına neden olduğunda ve kritik derecede kısa telomerlere sahip hücreler çoğaldığında, tümör oluşumunu tetikleyici rol üstlenir. Telomer krizi olarak bilinen bu dönemde, kısa telomerler, kanserle ilgili geniş bir genom değişikliği spektrumunu başlatarak genom kararsızlığına neden olur (24).

Telomer kaybı yetişkin yaşamında normal bir biyolojik olay olmasına rağmen, bu fizyolojik süreç patolojik koşullar altında hızlanabilir. Artan kanıtlar, yaşam tarzı faktörlerinin (sigara, yetersiz beslenme, fiziksel aktivite eksikliği) veya çevresel ajanların telomer kaybına neden olabileceğini göstermektedir. Bu kanıtlara dayanarak, birkaç çalışmada kimyasal çevresel ajanlara maruz kalan veya kötü yaşam tarzına sahip bireylerde artan oksidan tür seviyesi ile telomer kaybı arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu nedenle, telomer kısalma hızı, kirlilik, sigara, kafein ve alkol tüketimi veya stres gibi tüm eksojen faktörler tarafından hızlandırılabilir ve bu, özellikle guanin insidansı yüksek olan genomik bölgeler-

de kırılmalara yol açan oksijen türlerinin seviyelerinin artmasına neden olmaktadır. Telomerik bölgeler özellikle guanin kalıntıları açısından zengindir ve bu nedenle oksidatif hasar için açık bir hedef haline gelmektedir (25). Yanak mukozası hücreleri, periferik kan lenfositleri, mononükleer hücreler ve beyaz kan hücrelerinde değerlendirilen telomer uzunluğu, epigenetik saat ve yaşlanma için uygun duyarlılık biyobelirteçlerinden biri olarak yardımcı olmuştur (26).

VARDİYALİ ÇALIŞMA VE TELOMER UZUNLUĞU

Telomeraz aktivitesinin sirkadiyen ritminin vardiyalı çalışanlarda bazı önemli klinik etkileri vardır. Telomeraz aktivitesi sirkadiyen ritimle dalgalanır ve *CLOCK* geninin kontrolü altındadır. Telomeraz, telomerlerin uzunluğunu korumaktan sorumludur ve ritmik telomeraz aktivitesindeki bozulma, telomer uzunluğunun kısalmasına neden olur. Telomer kısalması da vardiyalı çalışma ile ilişkilendirilmiştir (27). Bu nedenle, telomer uzunluğu, vardiyalı çalışanlarda biyolojik yaşın değerlendirilmesinde umut vaat eden bir biyobelirteçtir. Hücre kültürü, fareler ve insanlar üzerinde yürütülen bir çalışmada, telomeraz aktivitesinin insanlarda ve farelerde endojen sirkadiyen ritim gösterdiği ve *CLOCK* eksikliğinin de telomeraz aktivitesinde bir kayba neden olduğu vurgulanmıştır. Bununla birlikte, aynı çalışma grubu, standart işi olan çalışanların telomeraz aktivitesinin sirkadiyen ritim gösterdiğini; bunun yerine vardiyalı çalışanlar da ise telomeraz aktivitesinin sirkadiyen ritimlerini kaybettiğini belirtmişlerdir (28). Daha önce bu alanda yapılan çalışmalar incelendiğinde, telomer uzunluğunun gece vardiyasından etkilendiğine dair tartışmalı sonuçlar bulunmuştur. Dönüşümlü gece vardiyasında çalışan kadın hemşirelerin, kısa telomer uzunluğuna sahip olma eğiliminde olduğu; ancak bu eğilimin, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (29-33). Ancak, beş yıldan daha uzun bir süre art arda altı gece ça-

lışan hemşirelerin, telomerlerinde kısalma olduğu gözlenmiştir; bu nedenle telomer uzunluğundaki kısalmanın tek bir vardiyadan kaynaklanmadığı ard arda yoğun vardiya geçmişinden etkilendiği belirtilmiştir (31).

Telomerlerin periferik kan lenfositlerinde (LTL) ölçülen uzunlukları biyolojik yaşın bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Telomer uzunlukları, yaşlanma, sigara içme alışkanlığı, psikolojik stres, aşırı kilo/obezite ve kirleticilere maruz kalma gibi çeşitli fizyolojik, yaşam tarzı ve çevresel faktörlerden etkilenir (34). Gece vardiyasında çalışmanın insan sirkadiyen ritmini bozarak, yaşa bağlı çeşitli bozukluklara neden olduğu kabul edilmektedir. (35). Tüm bunlar dikkate alındığında literatürde yer alan sınırlı veriler, sirkadiyen ritimdeki bozulma ile telomer disfonksiyonu arasında olası bağlantıları desteklemektedir.

VARDİYALI ÇALIŞANLARDA UYKU KAYBININ TELOMER UZUNLUĞU İLE İLİŞKİSİ

Uyku, temel bir onarıcı fizyolojik süreçtir. İnsan vücudu uyku sırasında bir sentez halindedir. Uyku, vücudun sinir, bağışıklık, kas ve iskelet sistemlerinin yenilenmesine yardımcı olur. Bu onarıcı süreç, duygusal düzenleme ve hafıza gibi bilişsel işlevler ile genel sağlık ve esenlik için çok önemlidir (36).

Vardiyalı çalışmanın sağlık açısından en önemli sonuçlarından biri, otuz yılı aşkın bir süredir sistematik araştırmaların ilgi odağı olan uyku kaybıdır. Özellikle gece vardiyaları sirkadiyen ritmi bozarak daha kısa uykuya, artan uyuma isteğine ve yorgunluğa yol açmaktadır (37). Erken başlangıç veya geç bitiş saatlerini içerebilen vardiyalı çalışma programları, uyku süresini etkileyebilir ve uyku-uyanıklık bozukluklarını artırabilir, özellikle gece vardiyası uzun süreli uykusuzluk ile ilişkilidir. Vardiyadan önce ve vardiya arasında dinlenme uykusu için mevcut olan zaman, sonraki vardiyalarda performansı etkileyen önemli bir faktördür. Sağlık

sektöründe vardiyalı çalışanlar farklı vardiya saatleri arasında dönüşümlü olarak çalışmaktadır ve bu durum özellikle geç biten ve ertesi sabah erken başlayan vardiyalara geçişte dinlenme uykusunu potansiyel olarak sınırlandırmaktadır. Bu da gece vardiyaları arasında daha kısa bir uyku süresine ve ayrıca birbirini izleyen gece vardiyalarında birikmiş uyku kaybına neden olur (38).

Farklı araştırma grupları tarafından yapılan çalışmalarda, kısa süreli vardiyalar ile uykusuzluk, aşırı uykululuk hali, aşırı yorgunluk ve vardiya çalışma düzensizliği arasında ilişki olduğu ve kısa süreli vardiyaların sayısındaki artışın, bu şikayetlerin yaygınlığındaki artışla ilişkilendirildiği (39), yetersiz uyku ve yorgunluk hissinin gece vardiyasında çalışan hemşirelerde daha yüksek olduğu (40,41), sabit gece vardiyasında çalışanların en kısa uyku süresine, en yüksek tükenmişlik puanına ve en yüksek uykusuzluk ve hafif ruhsal bozukluk prevalansına sahip olduğu (42), gece vardiyasında çalışanların önemli ölçüde daha kötü uyku kalitesi, daha uzun uyku bölünmesi, daha kısa uyku süresi, uyku bozuklukları ve gündüz işlev bozukluğu yaşadıkları (43); ayda altı veya daha fazla nöbet tutan asistanların uyku kalitesinin daha kötü olduğu (44) bildirilmiştir.

Yetersiz uyku, hücrel hasar ve telomer kısalması dahil olmak üzere hücrel yaşlanmaya neden olan süreçlerde yüksek bir risk oluşturmaktadır (45,28). Özellikle, kötü uyku kalitesinin telomer uzunluğu üzerindeki olumsuz etkileri yoluyla hücrel hasara neden olduğu düşünülmektedir (36). Kötü uyku kalitesinin ve yetersiz uykunun, kısa telomer uzunluğu ile ilişkili olduğu (46,29,47,48), uyku süresinin altı saat veya daha az ise daha kısa telomer uzunluğu ile ilişkilendirildiği, en az dokuz saat veya 7-8 saat uyuyanlarda daha uzun telomer uzunluğuna sahip olduğu bulunmuştur (29,49). Telomer uzunluğu ile uyku süresi ve kalitesi arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada uzun uyku süresinin telomer uzunluğunu koruyan önemli bir faktör olduğu görülmüştür

(50). Uyku kaybı ve uyku bozukluklarının potansiyel bir belirtici olarak kısa telomer uzunluğu gösterilebilir ancak ilişkinin ortaya çıkarılmasında polisomnografi ve aktigrafi gibi altın standart objektif uyku ölçümlerinin kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (51)

SONUÇ

Araştırmalar tek bir gece vardiyasının, vardiya boyunca sirkadiyen ritmi değiştirmedini göstermiştir. Uzun çalışma saatleri, vardiyalı çalışma ve gece çalışması gibi belirli çalışma koşulları, yetersiz uykuya yol açan ve kronik hastalıklar için potansiyel stres faktörleri olabilir. Tüm bunlar ele alındığında çalışmalar, uyku süresi, uyku kalitesi veya uyku kaybı ile telomer kısalması arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Ancak, uyku kaybının, telomer kısalma oranı üzerindeki etkisini değerlendiren birkaç yıl takibi yapılan boylamsal çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bu alandaki araştırmaların vardiya düzeninin, bireyin sirkadiyen ritmi üzerindeki etkisinin anlaşılmasına ve bu doğrultuda yapılabilecek düzenlemelerle, koşulların çalışanın sağlığını olumsuz etkileyebilme ihtimalini en aza indirerek katkı sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, düzensiz çalışma saatleri, yapılandırılma biçimlerine, fiziksel ve/veya zihinsel iş yüküne, iş temposuna, yaş, cinsiyet, yaşam tarzlarına ve başa çıkma stratejileri gibi kurumsal ve bireysel faktörlere göre değişiklik gösterebilir. Bu nedenle, ergonomik kriterlere uygun programlar tasarlanarak vardiyanın getirebileceği sirkadiyen ritmin bozulmasının olumsuz etkilerine karşı önlemler alınabilir.

KAYNAKLAR

1. Sweileh WM. Analysis and mapping of global research publications on shift work (2012–2021). *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2022; 17(1):1-14.
2. Antunes LDC, Levandovski R, Dantas G, et al. Obesity and shift work: chronobiological aspects. *Nutrition research reviews*. 2010;23(1):155-168.
3. Smith MR, Eastman CI. Shift work: health, performance and safety problems, traditional countermeasures, and innovative management strategies to reduce circadian misalignment. *Nature and science of sleep*. 2012; (4):111-132.
4. Maywood ES. Synchronization and maintenance of circadian timing in the mammalian clockwork. *European Journal of Neuroscience*. 2020;51(1): 229-240.
5. Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron*. 2012; 74(2): 246-260.
6. Bedrosian TA, Fonken LK, Nelson RJ, et al. Endocrine effects of circadian disruption. *Annual Review of Physiology*. 2016; 78:109-131.
7. Barnard AR, Nolan PM. When clocks go bad: neurobehavioural consequences of disrupted circadian timing. *PLoS genetics*. 2008; 4(5), e1000040. doi:10.1371/journal.pgen.1000040
8. Foster RG, Peirson SN, Wulff K, et al. Sleep and circadian rhythm disruption in social jetlag and mental illness. *Progress in molecular biology and translational science*. 2013;119: 325-346.
9. McClung CA. (2015). Circadian rhythms in mood disorders. *Circadian medicine*, 249-269. doi:10.1002/9781118467831.ch17.
10. Thaiss CA, Zeevi D, Levy M, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis. *Cell*. 2014; 159(3):514-529.
11. Parsons MJ, Moffitt TE, Gregory AM, et al. Social jetlag, obesity and metabolic disorder: investigation in a cohort study. *International Journal of Obesity*. 2015; 39(5), 842-848.
12. Musiek ES, Holtzman DM. Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science*. 2016;354(6315):1004-1008.
13. Lin C, Xu L, Tang X, et al. Clock gene *bmal1* disruption in vascular smooth muscle cells worsens carotid atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2022; 42(5):565-579.
14. Duffy JF, Wright Jr KP. Entrainment of the human circadian system by light. *Journal of biological rhythms*. 2005;20(4):326-338.
15. James SM, Honn KA, Gaddameedhi S, et al. Shift work: disrupted circadian rhythms and sleep—implications for health and well-being. *Current sleep medicine reports*. 2017;3:104-112.
16. Axelsson J, Lowden A, Kecklund G. Recovery after shift work: relation to coronary risk factors in women. *Chronobiology international*. 2006; 23(6):1115-1124.

17. Moreno CRDC, Louzada FM, Teixeira LR, et al. Short sleep is associated with obesity among truck drivers. *Chronobiology international*. 2006; 23(6):1295-1303.
18. Costa G, Di Milia L. Aging and shift work: a complex problem to face. *Chronobiology international*. 2008; 25(2-3):165-181.
19. Bokenberger K, Ström P, Aslan AKD, et al. (2017). Shift work and cognitive aging: a longitudinal study. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*. 2017;43(5):485-493.
20. Walker WH, Walton JC, DeVries AC, et al. Circadian rhythm disruption and mental health. *Translational psychiatry*. 2020;10(1):28.
21. Maywood ES. Synchronization and maintenance of circadian timing in the mammalian clockwork. *European Journal of Neuroscience*. 2020;51(1):229-240.
22. Farshadi E, van Der Horst GT, Chaves I. Molecular links between the circadian clock and the cell cycle. *Journal of molecular biology*. 2020;432(12):3515-3524.
23. Lin J, Epel E. Stress and telomere shortening: Insights from cellular mechanisms. *Ageing research reviews*. 2022;73, 101507. doi:10.1016/j.arr.2021.101507.
24. Doksani Y. The response to DNA damage at telomeric repeats and its consequences for telomere function. *Genes*. 2019;10(4):318. doi:10.3390/genes10040318
25. Rocca MS, Foresta C, Ferlin A. Telomere length: Lights and shadows on their role in human reproduction. *Biology of reproduction*. 2019;100(2):305-317. doi:10.1093/biolre/iory208.
26. Belsky DW, Moffitt TE, Cohen AA, et al. Eleven telomere, epigenetic clock, and biomarker-composite quantifications of biological aging: do they measure the same thing? *American journal of epidemiology*. 2018; 187(6):1220-1230. doi:10.1093/aje/kwx346.
27. Armstrong L, Lako M, van Herpe I, et al. A role for nucleoprotein Zap3 in the reduction of telomerase activity during embryonic stem cell differentiation. *Mechanisms of development*. 2004;121(12):1509-1522.
28. Chen WD, Wen MS, Shie SS, et al. The circadian rhythm controls telomeres and telomerase activity. *Biochemical and biophysical research communications*. 2014;451(3):408-414. doi:10.1016/j.bbrc.2014.07.138.
29. Liang G, Schernhammer E, Qi L, et al. Associations between rotating night shifts, sleep duration, and telomere length in women. *PLoS one*. 2011; 6(8): e23462. doi:10.1371/journal.pone.0023462.
30. Parks CG, DeRoo LA, Miller DB, et al. Employment and work schedule are related to telomere length in women. *Occupational and environmental medicine*. 2011; 68(8):582-589. doi:10.1136/oem.2010.063214.

31. Erdem JS, Skare Ø, Petersen-Øverleir M, et al. Mechanisms of breast cancer in shift workers: DNA methylation in five core circadian genes in nurses working night shifts. *Journal of Cancer*. 2017; 8(15): 2876. doi:10.7150/jca.21064.
32. Chmelar C, Jörres RA, Kronseider A, et al. Associations Between Age, Psychosocial Work Conditions, Occupational Well-Being, and Telomere Length in Geriatric Care Professionals. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2017;59(10):949-955. doi: 10.1097/JOM.0000000000001102.
33. Carugno M, Maggioni C, Crespi E, et al. Night shift work, DNA methylation and telomere length: An investigation on hospital female nurses. *International journal of environmental research and public health*. 2019; 16(13):2292. doi: 10.3390/ijerph16132292.
34. Starkweather AR, Alhaeeri AA, Montpetit A, et al. An integrative review of factors associated with telomere length and implications for biobehavioral research. *Nursing research*. 2014; 63(1):36. doi: 10.1097/NNR.0000000000000009.
35. Pavanello S, Stendardo M, Mastrangelo G, et al. Inflammatory *long pentraxin 3* is associated with leukocyte telomere length in night-shift workers. *Frontiers in immunology*. 2017; 8: 516. doi: 10.3389/fimmu.2017.00516.
36. Sabot D, Lovegrove R, Stapleton P. The association between sleep quality and telomere length: A systematic literature review. *Brain, Behavior, & Immunity-Health*. 2023;28:100577. doi.org/10.1016/j.bbih.2022.100577.
37. Casjens S, Brenscheidt F, Tisch A, et al. Social jetlag and sleep debts are altered in different rosters of night shift work. *Plos one*. 2022;17(1): e0262049. doi:10.1371/journal.pone.0262049.
38. Ganesan S, Magee M, Stone JE, et al. The impact of shift work on sleep, alertness and performance in healthcare workers. *Scientific reports*. 2019;9(1):1-13. doi:10.1038/s41598-019-40914-x.
39. Eldevik ME, Flo E, Moen BE et al. Insomnia, excessive sleepiness, excessive fatigue, anxiety, depression and shift work disorder in nurses having less than 11 hours in-between shifts. *PloS one*. 2013; 8(8):e70882. doi: 10.1371/journal.pone.0070882.
40. Costa G, Anelli MM, Castellini G, et al. Stress and sleep in nurses employed in “3× 8” and “2× 12” fast rotating shift schedules. *Chronobiology International*. 2014;31(10):1169-1178. doi:10.3109/07420528.2014.957309.
41. Ferri P, Guadi M, Marcheselli L, et al. The impact of shift work on the psychological and physical health of nurses in a general hospital: a comparison between rotating night shifts and day shifts”. *Risk management and healthcare policy*. 2016;9:203-211.
42. Cheng WJ, and Cheng Y. Night shift and rotating shift in association with sleep problems, burnout and minor mental disorder in male and female

- employees. *Occupational and environmental medicine*. 2017;74(7):483-488. doi:10.1136/oemed-2016-103898.
43. Lim, Y.C., Hoe, V.C., Darus, A. and Bhoo-Pathy, N. (2018). "Association between night-shift work, sleep quality and metabolic syndrome". *Occupational and environmental medicine*, 75(10), 716-723. doi:10.1136/oemed-2018-105104.
44. Lahlouh, A., & Mustafa, M. (2020). Sleep quality and health related problems of shift work among resident physicians: a cross-sectional study. *Sleep medicine*, 66, 201-206.
45. Carroll JE, Ross KM, Horvath S, et al. Postpartum sleep loss and accelerated epigenetic aging. *Sleep Health*. 2021;7(3):362-367. doi:10.1016/j.sleh.2021.02.002.
46. Prather AA, Puterman E, Lin J, et al. Shorter leukocyte telomere length in midlife women with poor sleep quality. *Journal of aging research*. 2011. doi:10.4061/2011/721390.
47. Ghalichi L, Pournik O, Ghaffari M, et al. Sleep quality among health care workers. *Archives of Iranian medicine*. 2013;16(2):100-3.
48. Cribbet MR, Carlisle M, Cawthon RM, et al. Cellular aging and restorative processes: subjective sleep quality and duration moderate the association between age and telomere length in a sample of middle-aged and older adults. *Sleep*. 2014;37(1):65-70. doi:10.5665/sleep.3308.
49. Zhao H, Han L, Chang D, et al. Social-demographics, health behaviors, and telomere length in the Mexican American Mano a Mano Cohort. *Oncotarget*. 2017;8(57):96553. doi: 10.18632/oncotarget.19903.
50. Lee KA, Gay C, Humphreys J, et al. Telomere length is associated with sleep duration but not sleep quality in adults with human immunodeficiency virus. *Sleep*. 2014;37(1):157-166. doi: 10.5665/sleep.3328.
51. Tempaku PF, Mazzotti DR, Tufik S. Telomere length as a marker of sleep loss and sleep disturbances: a potential link between sleep and cellular senescence. *Sleep Medicine*. 2015;16(5): 559-563. doi:10.1016/j.sleep.2015.02.519.