

Meme Kanserinin Etiyolojisinde Çevresel Karsinojenlerin Rolü

Role of Environmental Carcinogens in The Etiology of Breast Cancer

Selen Şen, Dilek Aygin

Sakarya Üniversitesi

Yazışma Adresi / Corresponding to:

Doç. Dr. Dilek Aygin, Sakarya Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu Esentepe Kampusu 54187 Sakarya – Türkiye
Tel: 0.532.7076314 Mail: daygin@sakarya.edu.tr

Özet

Başvuru Tarihi: 15.04.2013 Kabul Tarihi: 10.05.2014

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. Günümüzde, meme kanserinin hangi nedenlere bağlı olarak ortaya çıktığı tam olarak bilinmemekle birlikte, bazı risk faktörlerinin meme kanseri gelişiminde etkili olduğu belirlenmiştir. Bu risk faktörleri; demografik özellikler, reproduktif öykü, genetik faktörler, çevresel faktörler ve yaşam stilidir. Literatürde, reproduktif öykü ve kalıtım gibi risk faktörlerinin meme kanseri vakalarının yaklaşık % 25-47'sini açıklayabildiği ve genetik faktörlerin tek başına meme kanseri vakalarının sadece % 5-10'unu açıklayabildiği bildirilmiştir. Ayrıca, kanserli ikizler ve aileler üzerinde yapılmış bazı çalışmalar, meme kanseri vakalarının % 60'dan fazlasının çevresel nedenli olduğunu göstermiştir. Bunların dışında, dünyada belirgin bir coğrafi varyasyon gösteren meme kanserinin insidansının; gelişmiş ülkelerde, az gelişmiş ülkelere göre daha yüksek olduğu gözlenmektedir. Bütün bu sonuçlar, meme kanserinin etiolojisinde özellikle çevresel faktörlerin oynadığı rol üzerine odaklanılmasına neden olmuştur. Çevresel karsinojenler olan bazı kimyasalların, radyasyonun, elektromanyetik alanların, toplumda sık görülen bazı viral enfeksiyonların ve sigaranın; meme kanserinin etiolojisinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Buradan yola çıkarak; bu derlemede, epidemiyolojik ve toksikolojik çalışmalarla meme kanseri oluşumunda rol oynadığı tespit edilmiş çevresel karsinojenler hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, etiyoloji, çevresel karsinojenler.

Abstract

Application: 15.04.2013 Accepted: 10.05.2014

Breast cancer is most frequent cancer type on women which as been seen at worldwide. These days without knowing the reasons which causes the breast cancer properly, some risk factors has been identified that affects breast cancer progress. These risk factors are; demographic properties, reproductive history, genetic factors, environmental factors and life style. In literature, risk factors like reproductive history and heredity clarify around % 25-47 of breast cancer occurrences and by its own genetic factors clarifies only % 5-10 of breast cancer occurrences. Also experiments on twin and families who is suffering from cancer showed over % 60 of breast cancer occurrences caused by environmental factors. Other than these, breast cancer incidences have distinctive geographical variation over the world; developed countries have a higher value of breast cancer than less developed countries. All these results, caused people to focus on specially the role of environmental factors in breast cancer etiology. Environmental carcinogens like chemicals, radiations, electromagnetic fields, some of the most common viral infections and cigarettes have a role at breast cancer etiology. Considering all these, in this summary, evaluation of environmental carcinogens, whose role on breast cancer is proved using epidemiologic and toxicological research is aimed based on data found through literature review.

Keywords: Breast cancer, etiology, environmental carcinogens

Giriş

Meme kanseri, dünya genelinde kadınlarda en sık görülen kanser türüdür. 35-54 yaş arası kadınlarda kanserden ölüm sebebi olarak birinci sırada yer almaktadır.¹ Son yıllarda bazı ülkelerde, mortalite oranları stabil olmasına rağmen; pekçok ülkede, insidansı gün geçtikçe artmaktadır.² Meme kanseri insidansı, dünyada belirgin bir coğrafi varyasyon göstermektedir. Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'daki gelişmiş ülkelerde, yüksek meme kanseri insidansı gözlenirken; Güney ve Orta Amerika ile Güney ve Doğu Avrupa'da orta düzeyde insidans gözlenmektedir. Asya, Ortadoğu ve Afrika'daki gelişmekte olan ülkelerde ise düşük insidans gözlenmektedir.^{2,3} Türkiye'de ise, meme kanseri insidansının arttığı ve 2007 yılında belirlenmiş meme kanseri vaka sayısının 44.253 olduğu bildirilmiştir. Ayrıca Türkiye'nin farklı bölgelerinde meme kanseri insidansının çeşitlilik gösterdiği bildirilmiştir.⁴

Meme kanseri, halen yeni bilgilerin ortaya çıktığı ve gelişmelerin yaşandığı oldukça geniş bir alandır. Meme kanserinin hangi nedenlere bağlı olarak ortaya çıktığı tam olarak bilinmemekle birlikte; tüm dünyada yapılan araştırmalar sonucunda, bazı özelliklere sahip olan kadınlarda meme kanseri görülme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Bu özelliklere de kısaca "risk faktörü" adı verilmektedir.⁵

Günümüzde meme kanseri gelişiminde etkili olduğu belirlenmiş risk faktörleri şunlardır:

1. Demografik özellikler (cinsiyet, yaş, ırk gibi)
2. Reprodüktif öykü (erken menarş yaşı, doğum sayısı, ilk hamilelik yaşının geç olması, geç menopoz, geç laktasyon yaşı ve kısa laktasyon süresi, infertilite, düşük yapma, uzun dönem oral kontraseptif kullanımı, menopozal hormon replasman tedavisi)
3. Genetik faktörler (aile öyküsü, bilinen veya şüphe edilen BRCA1/2, p53, PTEN veya meme kanseri riski ile ilişkili diğer gen mutasyonları)
4. Çevresel faktörler(kimyasal maddeler, radyasyon, elektromanyetik alanlar, viral enfeksiyonlar, sigara)
5. Yaşam stili(beslenme şekli, fiziksel aktivite, alkol kullanımı) (1, 2, 6, 7)

Madian ve arkadaşları; Amerika'da, reprodüktif öykü ve kalıtım gibi risk faktörlerinin meme kanseri vakalarının yaklaşık

% 25-47'sini, genetik faktörlerin ise % 5-10'unu açıklayabildiğini bildirmişlerdir.⁸ Diğer yandan; İsveç, Danimarka ve Finlandiya'da, kanserli ikizler ve aileler üzerinde yapılmış çalışmalarda, meme kanseri vakalarının % 60'dan fazlasının çevresel nedenli olduğu belirtilmiştir.^{9,10} Bunların yanısıra, bazı epidemiyolojik çalışmalarda; meme kanseri insidansının düşük olduğu coğrafi bölgelerden, insidansın yüksek olduğu coğrafi bölgelere göç eden popülasyonlarda, birinci ve ikinci generasyondan itibaren meme kanseri insidansının yükseldiği gösterilmiştir.^{11,12} Bütün bu çalışmaların sonuçları ve meme kanseri insidansının gün geçtikçe artış göstermesi gibi nedenler, meme kanserinin etiyolojisinde özellikle çevresel faktörlerin oynadığı rol üzerine odaklanılmasına neden olmuştur.¹³ Bu derlemede, epidemiyolojik ve toksikolojik çalışmalarla meme kanseri oluşumunda rol oynadığı tespit edilmiş çevresel karsinojenler hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

2. Meme Kanseri Etiyolojisinde Rol Oynayan Çevresel Karsinojenler

Meme kanseri gelişiminin incelendiği ilk klinik araştırmalarda, kanser oluşumunda sadece östrojenin önemli rol oynadığı düşünülmüştür. Daha sonra, hayvan modelleriyle yapılan kimyasal karsinogenez çalışmaları sonucunda; çevresel karsinojenlerin normal hücreleri, genetiği değişmiş ve prekanseröz hücrelere dönüştürdüğü gösterilmiştir. Bu prekanseröz hücrelerin de, östrojen gibi epigenetik bir etkiye maruz kaldıktan sonra kanseröz hücrelere dönüştüğü ortaya konulmuştur. Böylece, östrojen dışında birçok çevresel karsinojenin (iyonize radyasyon, insan yapımı kimyasallar ve virüsler gibi biyolojik ajanlar) meme kanserinin etiyolojisinde önemli rol oynadığı anlaşılmıştır.¹⁴

2.1. Çevresel Kimyasallar

Çevresel kimyasalların; DNA'da hasar oluşturarak, tümör gelişimini teşvik ederek veya meme bezinin gelişimini değiştirip duyarlılığını artırarak meme kanserinin gelişiminde rol oynadığı belirlenmiştir.¹ Çevresel kimyasallar, meme kanseri oluşum sürecinde tümör oluşumunu başlatanlar (mutajen ya da genotoksik) ve tümör oluşumunu destekleyenler (endokrin bölücü) olmak üzere sınıflandırılmıştır.¹⁴ Kalıtım materyali olan DNA üzerinde, kromozomlarda ya da genlerde hasara yol açan etkenlere, genotoksik ajan veya mutajen adı verilmektedir. Genotoksik ajanlar, ya doğrudan ya da dolaylı olarak DNA

üzerinde hasarlar meydana getirirler. Ayrıca hücre içerisinde süregelen onarım mekanizmalarında bozukluklara neden olarak, kendiliğinden oluşan DNA hasarlarının frekansını da artırabilirler.¹⁵ Endokrin bölücüler ise; bir hormonu taklit ederek, hormonun etkisini bloke ederek veya hormonların transportunu ve üretimini stimüle ederek ya da engelleyerek endokrin sistemin fonksiyonunu bozan kimyasallardır. Meme kanseri etiyojisi açısından en çok ilgi çeken çevresel kimyasallar, östrojen benzeri etki gösteren(östrojenik)'lerdir.¹⁴

Birçok kimyasal madde bu tip etkileri bakımından hiç test edilmiş olup, hayvan deneyleriyle potansiyel meme kanserojeni olan 216 kimyasal madde belirlenmiştir. İn vitro laboratuvar çalışmalarında ise, östrojene duyarlı meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu stimüle eden veya östrojeni taklit eden yaklaşık 250 kimyasal belirlenmiştir. Meme kanserojeni ve östrojen taklitçisi olarak belirlenmiş kimyasallara, insan dokularında ve insanların yaşam alanlarında da rastlanmıştır.(16) Bu kimyasalların birçoğu ile endüstriyel ortamlarda karşılaşma ihtimali yüksek olmasına rağmen, ev ortamındaki toz ve havada dahi 86 potansiyel meme toksini tespit edilmiştir. Bunlardan 9 tanesinin meme kanserojeni, 77 tanesinin de hormonal olarak aktif ajanlar olduğu bildirilmiştir.¹⁴

Meme kanserojeni ve östrojen taklitçisi olarak literatürde en fazla rastlanan kimyasallar; araç egzozları veya hava kirliliğinden kaynaklanan poliaromatik hidrokarbonlar (PAH), gazolindeki benzen, organoklorin pestisitler (dikloro difenil trikloroetahan (DDT) ve onun metaboliti olan dikloro fenil dikloroetilen (DDE), poliklorlu bifeniller (dieltrin, kepon, aldrin, heptaklor ve metoksiklor), bir termisit olan klordan, klorlanmış içme sularındaki dezenfeksiyon ürünleri¹, kişisel bakım ürünlerinin ve kozmetiklerin yapısında bulunan paraben ve fitalat, endüstriyel atıklardan çevreye salınan organik solventler (dioksin, karbon tetraklorid, formaldehit, metilen klorid, stiren, tetrakloroetilen), arsenik, kadmiyum, krom, kobalt, bakır, nikel^{17,18,19}, bazı deterjan ve plastik içerikleri (bisfenol A, nonilfenol polietoksilat gibi)'dir.^{20,21,22,23} Bu kimyasalların bazılarının, meme kanseri olan hastaların serum ve dokularında kontrol gruplarına oranla daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur.²⁴ Örneğin; Darbre ve arkadaşları İşkoçya'da yaptıkları bir çalışmada insan meme tümörü dokularında yüksek düzeyde paraben tespit etmişlerdir.²⁵ Barr ve arkadaşları da, mastektomi uygulanan insanlardan elde ettikleri meme tümör dokusu örneklerinde paraben bulduklarını bildirmişlerdir.²⁶

2.2. Viral Enfeksiyonlar

Toplumda sık görülen bazı virüslere özellikle erken yaşlarda maruziyetin meme kanserinin etiyojisinde rol oynadığı ileri sürülmektedir.²⁷ Bu viral etkenlerden biri, bir Retrovirüs olan fare meme tümörü virüsü (MMTV)'dür. Etkind ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; bir Retrovirüs olan fare meme tümörü virüsü(MMTV)'nün kılıf proteinlerini kodlayan gen dizilerinin benzerinin, insan meme tümörlerinin % 37'sinde belirlendiğini, normal meme dokusunda ise belirlenmediğini bildirmişlerdir.²⁸ Day ve arkadaşları; meme kanserli insanların serumlarında sağlıklı bireylere göre MMTV antikor titrelerinin daha yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir.²⁹

Meme kanseri etiyojisinde rol oynadığı düşünülen diğer bir viral etken ise, Human Papilloma Virüsü(HPV)'dür. Di Lonardo ve arkadaşları; 17 meme kanserli hastanın meme tümörleri ve metastatik lenf nodlarının % 29.4'ünde HPV 16 varlığını, Polimeraz Zincir Reaksiyonu(PCR) ile saptamışlardır.³⁰ Hennig ve arkadaşları; servikal ve meme kanserli Norveçli kadınların tümör dokularında HPV 16 tespit ettiklerini bildirmişlerdir.³¹ Yu ve arkadaşları; meme kanserli bazı hastaların tümör dokularında HPV 33 bulunduğunu bildirmişlerdir.³²

Epstein-Barr Virüsü (EBV)'nün de meme kanserinin etiyojisinde rol oynadığı düşünülmektedir. Bonnet ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, meme kanserli hastaların tümör dokularında EBV varlığını gözlemişlerdir.³³ Yasui ve arkadaşları tarafından, 50-64 yaş arasındaki meme kanserli kadınlar üzerinde yapılmış popülasyon bazlı vaka kontrol çalışmasında ise; bu virüsün neden olduğu hastalık olan enfeksiyöz mononukleoz hikayesi olan kadınlarda, meme kanseri riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.³⁴

2.3.Radyasyon

İyonize radyasyon, meme kanserinin en iyi belirlenmiş çevresel risk faktörüdür. Yüksek dozda iyonize radyasyona maruz kalan laboratuvar hayvanlarında ve insan popülasyonlarında, meme kanseri oranlarının yüksek olduğu bildirilmiştir. Radyasyonla ilişkili meme kanserine ilişkin toplanmış bilgiler çoğunlukla, tıbbi tanı/televi amaçlı radyasyona ve Japonya'da atom

bombasından kaynaklanan radyasyona maruz kalmış olan hastalar üzerinde yapılmış epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiştir.^{35,36}

Tıbbi olarak radyasyona maruz kalan populasyon içerisinde; skolyoz ve tüberküloz hastalığının seyri ve tedavinin etkisini değerlendirme amaçlı yapılan X ışını ve floroskopi yöntemleriyle incelenen hastalar^{37,38,39}, benign bozukluklar için radyoterapi alan infantlar/çocuklar^{40,41,42}, benign meme hastalıkları veya akut postpartum mastiti için X ışınları ile tedavi alan çocuk doğurma yaşındaki kadınlar^{43,44}, çocukken kanser nedeniyle göğüs bölgesine radyasyon uygulananlar^{45,46,47,48} ve radyoterapi tedavisi almış yetişkinlerdir.^{49,50}

2.4. Elektromanyetik Alanlar

Elektromanyetik alanlar, noniyonize radyasyon kaynaklarıdır. Elektromanyetik alana maruziyetin, üreme siklusunun düzenlenmesinde önemli rol oynayan melatonin üretimini baskılayarak, meme kanseri riskini arttırdığı ileri sürülmektedir. Literatürde, noniyonizan radyasyon ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar bulunmaktadır.¹⁴ Mc Elroy ve arkadaşları, yaptıkları olgu kontrollü çalışmada; elektromanyetik alana yüksek derecede maruz kalanlarda meme kanseri riskinin %16 arttığını bildirmiştir.⁵¹ Tokumoru ve arkadaşları, kadınlardaki kanser türleriyle ilgili yaptıkları bir meta-analizde; iyonizan kozmik radyasyona, jet yakıtına, kokpitteki elektromanyetik alana maruz kalma ile meme kanseri riskinde % 41'lik bir artış saptamışlardır.⁵² Ayrıca elektrik, telefon ve demiryolları ile ilgili işlerde çalışan erkeklerde görülen yüksek meme kanseri insidansını, bu kişilerin maruz kaldıkları yüksek elektromanyetik alanla ilişkilendiren çeşitli çalışmalar da bulunmaktadır. (14) Bu çalışmaların aksine, elektromanyetik alana maruziyet ile meme kanseri riski arasında bir ilişki bulunamamış çalışmalar da mevcuttur. Fossen ve arkadaşlarının işveç populasyonunda yaptıkları olgu kontrollü çalışmada, iki durum arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.⁵³ Yaşam alanlarının yüksek gerilim hatlarına yakın olması veya elektrikli battaniye kullanımı gibi faktörlerle elektromanyetik alanlara maruziyet ile meme kanseri arasında da önemli bir ilişki saptanamamıştır.¹⁴

2.5. Sigara

Tütünün en belirgin fizyoaktif ve bağıllık yapıcı maddesi olan nikotin; hücre bölünmesi, hareketi ve anjiogenezi arttırması,

apoptozu önlemesi dolayısı ile birden fazla kanser ile ilişkilendirilmiştir.⁵⁴ Literatürde, sigaranın meme kanserinin oluşması yönünde olumsuz bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceğine işaret eden çalışmalar vardır.^{55,56} Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı'nın değerlendirmelerine göre; sigara dumanının içerisinde, laboratuvar hayvanları ve insanlar için kanserojen olduğu ispatlanmış 60'tan fazla kanserojen madde bulunmaktadır. Bunlar; poliaromatik hidrokarbonlar(PAH), heterosiklik aromatik aminler(HAA) ve N-Nitrosaminler, aldehitler, çeşitli organik ve inorganik bileşiklerdir.^{57,58} Bunlardan bazılarının laboratuvar hayvanlarında meme tümörlerinin oluşumunu indüklediği belirlenmiştir. Bunlar: benzo[a]piren, dibenzo[a,l]piren, 2-toluidin, 4-aminobifenil, 2-amino-3-metilimidazo[4,5-f]quinolin, 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b]piridin, 1,3-butadien, izopren, nitromethan, etilenoksit ve benzen'dir. İnsanlar üzerinde yapılmış çalışmalar; sigara dumanının içeriğindeki bu maddelerin, meme dokusuna ulaşabildiğini göstermiştir.⁵⁹ Sigara kullananların meme dokularında, DNA ek-lentilerinin ve P 53 gen mutasyonlarının sigara içemeyenlere göre daha yüksek olduğunu bildiren çok sayıda çalışma vardır.^{60,61,62}

3. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Epidemiyolojik ve toksikolojik araştırmalarda, çevresel karsinojenlerin; bu ajanlara maruz kalma süresi ve dozu, genetik yatkınlık gibi faktörlerle de bağlantılı olarak meme kanseri gelişiminde rol oynadığını ortaya konulmuştur. Ancak, konuyla ilgili araştırma sayısı oldukça sınırlı ve çalışılan vaka sayısı azdır. Bu nedenle, meme kanseri ile ilişkili çevresel faktörleri açığa çıkartabilecek, daha kesin sonuçlara ulaştırabilecek deneysel ve epidemiyolojik çalışmaların yapılması gerekmektedir. Bu çalışmalar; hem kişisel hem de ulusal düzeyde önlemlerin alınmasını ve farkındalığın arttırılmasını sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. Brody JG, Rudel RA. Environmental Pollutants and Breast Cancer. *Environmental Health Perspectives* 2003; 111(8): 1007-1019.
2. Sasco JA. Epidemiology of Breast Cancer: An Environmental Disease? *APMIS* 2001; 109: 321-332.
3. Özmen V. Breast Cancer in World and Turkey. *The Journal of Breast Health* 2008; 4(2): 7-12.
4. Özmen V, Özçınar B, Karanlık H, Cabioğlu N, Tükenmez M, Disci R. et al. Breast Cancer Risk Factors in Turkish Women-A University Hospital Based Nested Case Study. *World Journal of Surgical Oncology* 2009; 7(1): 37-45.
5. Somunoğlu S. Meme Kanserinde Risk Faktörleri. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2007; 2(5): 2-12.
6. Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Sak SD, Tükün A, Yalçın B. Meme Kanserinde Risk Faktörleri, Riskin Değerlendirilmesi ve Prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu. *The Journal of Breast Health* 2011; 7(2): 47-67.
7. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg* 2003; 237: 474-482.
8. Madian MP, Ziegler RG, Benchou J, Byrne C, Hoover RN. Proportion of breast cancer cases in the United States Explained by Well Established Risk Factors. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 1681-1685.
9. Verkasalo PK, Kaprio J, Koskenvuo M, Pakkula E. Genetic Predisposition, Environment and Cancer Incidence: A Nationwide Twin Study in Finland 1976-1995. *Int J Cancer* 1999; 83: 743-749.
10. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, Pakkula E, Skytthe A, Hemminki K: Environmental and Heritable Factors in The Causation of Cancer. *N Eng J Med* 2000; 343:78-85.
11. Lacey JV, Devesa SS, Brinton LA. Recent Trends in Breast Cancer Incidence and Mortality. *Environ Mol Mutagen* 2002; 39: 82-88.
12. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E: Epidemiology of Breast Cancer. *Lancet* 2001; 2: 133.
13. Coyle YM, Hynan SL, Euhus DM, Minhajuddin TMA. An Ecological Study Of Environmental Chemicals On Breast Cancer Incidence In Texas. *Breast Cancer Research And Treatment* 2005; 92: 107-114.
14. Coyle YM. The Effect Of Environment On Breast Cancer Risk. *Breast Cancer Research And Treatment* 2004; 84: 273-288.
15. Brusick D. Principles of Genetic Toxicology. Plenum Press New York, USA, 1987; 284.
16. Brody JG, Moysich KB, Humblet O, Attfield KR, Beehler G, Rudel RA. Environmental Pollutants and Breast Cancer. *Supplement to Cancer* 2007; 2667-2711.
17. Cantor KP, Stewart PA, Brinton LA, Döşemeci M. Occupational Exposures and Female Breast Cancer Mortality In The United States. *J Occup Env Med* 1995; 37: 336-348.
18. Hansen J. Breast Cancer Risk Among Relatively Young Women Employed In Solvent Using Industries. *Am J Ind Med* 1999; 36: 43-47.
19. Band PR, Le ND, Fang R, Desschamps M, Yang P. Identification of Occupational Cancer Risks in British Columbia. A Population Based Case-Control Study of 995 Incident Breast Cancer Cases by Menopausal Status, Controlling for Confounding Factors. *J Occup Environ Med* 2000; 42: 284-310.
20. Jobling S, Reynolds T, White R, Parker MG, Sumpter JP. A Variety of Environmentally Persistent Chemicals, Including Some Phthalate Plasticizers Are Weakly Estrogenic. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 582-587.
21. Nishihara T, Nishikawa J, Kanayama T, Dakeyama F, Saito K, Imagawa M, et al. Estrogenic Activities of 517 Chemicals By Yeast Two-Hybrid Assay. *J Health Science* 2000; 46:282-298.
22. Soto AM, Sonnenschein C, Chung KL, Fernandez MF, Olea N, Serrano FO. The E-Screen Assay As A Tool To Identify Estrogens: An Update On Estrogenic Environmental Pollutants. *Environ Health Perspect* 1995; 103: 113-122.
23. Tiwari D., Kamble J., ChilgundeS, Patil P., Maru G., Kawle D., Bhartiya U., Joseph L., VanageG. Clastogenic and mutagenic effects of bisphenol A: An endocrine disruptor, *Mutation Research/Genetic Toxicologyand Environmental Mutagenesis*, 743(1-2), 83-90, 2012
24. Safe Stephen. Is There An Association Between Exposure To Environmental Estrogens And Breast Cancer. *Environmental Health Perspectives* 1997; 105(3): 675-678.
25. Darbre PD, Aljarrah A, Miller WR, Coldham NG, Sauer MJ, Pope GS. 2004. Concentrations of parabens in human breast tumours. *J. Appl. Toxicol.* 24: 5-13.
26. Barr L., Metaxas G., Harbach J.A.C., Savoy L.A., Darbre D.P. Measurement of paraben concentrations in Human Breast Tissue at serial locations across the breast from axilla *Journal of Applied Toxicology*, 32(3), 219-232, 2012.
27. Richardson A. Is Breast Cancer Caused By Late Exposure To A Common Virus? *Med Hypotheses* 1997; 48: 491-497.
28. Etkind P, Du J, Khan A, Pillitteri J, Wiernik PH. Mouse Mammary Tumor Virus Like ENV Gene Sequences In Human Breast Tumors And In Lymphoma Of A Breast Tumors And In A Lymphoma Of A Breast Cancer Patient. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1273-1278.
29. Day NK, Witkin SS, Sarkar NH, Kinne D, Jussawalla DJ, Levin A. et al. Antibodies Reactive Wity Murine Mammary Tumor Virus In Sera of Patients With Breast Cancer: Geographic And Family Studies. *Proc Natl Acad Sci* 1981; 78: 2483-2487.
30. Di Lonardo A, Venuti A, Marcante LM. Human Papillomavirus In Breast Cancer. *Breast Cancer Research And Treatment* 1992; 21: 95-100.
31. Hennig EM, Suo Z, Thoresen S, Holm R, Kvinnsland S, Nesland IM. Human Papilloma virüs 16 In Breast Cancer of Women Treated For High Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia(CIN III) *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53: 121-135.
32. Yu Y, Morimoto T, Sasa M, Okazaki K, Harada Y, Fujiwara T. et al. Human Papillomavirus Type 33 DNA In Breast Cancer In Chinese. *Breast Cancer* 2000; 7(1): 33-36.
33. Bonnet M, Guinebretiere JM, Kremmer E, Grunewald V, Benhamou E, Contesso G. et al. Detection of Epstein-Barr Virus In Invasive Breast Cancers. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91: 1376-1381.
34. Yasui Y, Potter JD, Stanford JL, Rossing MA, Winget MD, Bronner M, Daling J. Breast Cancer Risk And Delayed Primary Epstein Barr Virus Infection. *Can Epid Bio Mark Prev* 2001; 10: 9-16.

35. Ronkers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and Breast Cancer: A Review of Current Evidence. *Breast Cancer Research* 2005; 7: 21-32.
36. Boice Jr JD. Radiation And Breast Carcinogenesis. *Medical Pediatric Oncol* 2001; 36, 508-513.
37. Howe GR, McLaughlin J. Breast cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with breast cancer mortality in the atomic bomb survivor study. *Radiat Res* 1996; 145: 694-707.
38. Boice JD, Preston D, Davis FG, Monson RR: Frequent chest Xray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiat Res* 1991; 125: 215-222.
39. Doody MM, Lonstein JE, Stovall M, Hacker DG, Luckyanov N, Land CE: Breast cancer mortality after diagnostic radiography. *Spine* 2000; 25: 2052-2063.
40. Hildreth NG, Shore RE, Dvoretzky PM: The risk of breast cancer after irradiation of the thymus in infancy. *N Engl J Med* 1989; 321:1281-1284.
41. Lundell M, Mattsson A, Karlsson P, Holmberg E, Gustafsson A, Holm LE: Breast cancer risk after radiotherapy in infancy: a pooled analysis of two Swedish cohorts of 17,202 infants. *Radiat Res* 1999; 151:626-632.
42. Modan B, Chetrit A, Aldandary E, Katz L. Increased risk of breast cancer after low-dose irradiation. *Lancet* 1989; 8639: 629-631.
43. Mattsson A, Rudén B-I, Hall P, Wilking N, Rutqvist LE: Radiationinduced breast cancer: long-term follow-up of radiation therapy for benign breast disease. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1679-1685.
44. Shore RE, Hildreth N, Woodard E, Dvoretzky P, Hempelmann L, Pasternack B: Breast cancer among women given x-ray therapy for acute postpartum mastitis. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77:689-696.
45. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller L. et al. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4386-4394.
46. Kenney LB, Yasui Y, Inskip PD, Hammond S, Neglia JP, Mertens AC. et al. Breast cancer after childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Ann Intern Med* 2004; 141:590-597.
47. Metayer C, Lynch CF, Clarke A, Glimelius B, Storm H, Pukkala E. et al. Second cancers among long-term survivors of Hodgkin's disease diagnosed in childhood and adolescence. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2435-2443.
48. Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, Cunningham D, Gupta RK, Hancock BW et al. Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol* 2000; 18: 498-509.
49. Storm HH, Andersson M, Boice JD Jr, Blettner M, Stovall M, Mouridsen HT. Et al. Adjuvant radiotherapy and risk of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:1245-1250.
50. Boice JD Jr, Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326:781-785.
51. McElroy JA, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Anderson HA, Trentham-Dietz A, Hampton JM. Occupational exposures to electromagnetic field and breast cancer risk in a large, population-based, case-control study in the United States. *J Occup Environ Med* 2007; 49:266-74.
52. Tokumaru O, Haruki K, Bascal K, Katagiri T, Yamamoto T, Sakurai Y. Incidence of cancer among female flight attendants: a meta-analysis. *J Travel Med* 2006; 13:127-32.
53. Forssen UM, Rutqvist LE, Ahlbom A, Feychting M. Occupational magnetic fields and female breast cancer: a casecontrol study using Swedish population registers and new exposure data. *Am J Epidemiol* 2005; 161:250-9.
54. Bıyık R. MCF7 Meme Kanseri Hücre Hattında Nikotinden Etkilenmiş Gen İfade Profilleri ve CHRNA5 ifadesinde Estrojenin Rolü. *Bilkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji Ve Genetik Bölümü Yüksek Lisans Tezi*. 2009.
55. Manjer J, Berglund BL, Garne JP, Janzon L, Malina J. 2000 Breast Cancer Incidence in Relation to Smoking Cessation. *Breast Cancer Research and Treatment* 2000;61:121-129.
56. Remennick LI. Preventive Behavior Among Recent Immigrants: Russian-Speaking Women and Cancer Screening in Israel. *Social Science and Medicine* 1999; 48:1669-1684.
57. Palmer JR, Rosenberg L. Cigarette Smoking and The Risk of Breast Cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 145-156.
58. Hoffman D, Hoffman I, El-Bayoumy K. The Less Harmfull Cigarette: A Controversial Issue. *Chem Res Toxicol* 2001; 14: 767-790.
59. Hecht SS. Tobacco Smoke Carcinogens and Breast Cancer. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 2002; 39:119-126.
60. Li D, Wang M, Firozi PF, Chang P, Zhang W, Baer-Dubowska W. Characterization of A Major Aromatic DNA Adduct Detected In Human Breast Tissues. *Environ Mol Mutagen* 2002; 39: 193-200.
61. Rundle A, Tang D, Hibshoosh H, Schnabel F, Kelly A, Levine R. et al. Molecular Epidemiologic Studies of Polycyclic Aromatic Hydrocarbon DNA Adducts and Breast Cancer. *Environ Mol Mutagen* 2002; 39: 201-207.
62. Perera FP, Estabrook A, Hewer A, Channing K, Rundle A, Mooney LA. Carcinogen DNA Adducts In Human Breast Tissue. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1995; 4: 233-238.