



Obstrüktif Uyku Apnesi ve Kanser

Obstructive Sleep Apnea and Cancer

Ceyda Erel Kırışoğlu Demir

Acibadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Obstrüktif uyku apnesi (OUA) sık görülen ve ciddi morbidite ve mortalite ile seyreden bir hastalıktır. OUA hastalarında kanser insidansının arttığı, hastalığın hızlı progrese olduğu ve kansere bağlı ölümlerin artmakta olduğuna dair her geçen gün daha fazla bilgiye sahip olmaktayız. İntermittan hipoksi, oksidatif stres ve uyku fragmantasyonu kanser gelişiminden sorumlu tutulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Obstrüktif uyku apnesi, kanser, intermittan hipoksi, oksidatif stres, uyku fragmantasyonu, enflamasyon

Summary

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common disorder which is associated with increased morbidity and mortality. There is growing evidence that patients with OSA have higher incidence of cancer, accelerated progression and cancer mortality. Intermittent hypoxia, oxidative stress and sleep fragmentation are hold responsible for cancer development.

Keywords: Obstructive sleep apnea, cancer, intermittant hypoxi, oxidative stress, sleep fragmentation, inflammation

Giriş

Obstrüktif uyku apnesi (OUA) uykuda tekrarlayan havayolu obstrüksiyonu, intermittan hipoksi, solunum çabasında artış ve uyku fragmantasyonu ile karakterize bir hastalıktır (1,2). Toplumda erişkin erkeklerin %24, kadınların ise %9'unda OUA bildirilmektedir (3,4). OUA sendromunun (OUAS) metabolik, bilişsel, kardiyovasküler sonuçları, yaşam kalitesi ve kaza gelişimindeki rolü, topluma ekonomik yükü üzerinde durulurken son yıllarda kanser gelişimine ve kanser mortalitesinde OUA'nın rolüne dikkat çekmeye başlanmıştır.

OUA'sında oksidatif stres, tekrarlayan hipoksik epizodlar ve uyku fragmantasyonuna bağlı gelişen sempatik sistem aktivasyonu kanserogeneze sorumlu tutulmaktadır (5-12).

Patofizyolojik Mekanizmalar

Oksidatif Stres: OUA bir oksidatif stres bozukluğudur. Pek çok hayvan deneyinde in vivo olarak hipoksinin tümör gelişimi ve metastaz yapma üzerine etkileri gösterilmiştir. İntermittan hipoksemiye bağlı desaturasyon ve reoksijenasyon paterni oksidatif stres sistemini aktive ederek reaktif oksijen (ROS) ürünlerinin oluşmasına neden olur. Bu durum oksidan-antioksidan metabolitlerin yapım ve yıkım dengesini bozar.

Oksidatif stres göstergeleri ekshalasyon havası ve idrarda 8-isoprostane, plazmada malondialdehit (MDA) ve tiyobarbiturik asit reaktif ürünleri, idrarda o, o-dityrosine ve 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin; diğer önemli bir gösterge ise ROS'dur. ROS ksantin oksidaz, siklooksijenaz, lipooksijenaz, monoamin oksidaz, p450 monooksijenaz ve indolamindioksijenaz enzimleri aracılığıyla enflamatuvar ve fagositik hücrelerin aktivasyonu sırasında üretilir. ROS ürünleri peroksit radikali, hidrojen peroksit, hidroksil radikal, hipoklorik asit ve peroksinitritten oluşur (13,14). Sunnetcioğlu ve ark. (15) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, akciğer kanseri ve OUAS hastalarında oksidatif stresi değerlendirdikleri çalışmalarında OUAS'li olgularda MDA düzeyinin oksidatif strese işaret ettiğini bildirmişlerdir.

İntermittan hipoksi, posthipoksik reoksijenasyon ile serbest oksijen radikallerin oluşumuna ve oksidatif stresin artmasına neden olur. ROS salınımı ve antioksidan savunma sisteminin zayıflaması veya yokluğu hücre hasarı ile sonuçlanır. Bu durum akut ve kronik mutasyonlara, hücresel düzeyde fonksiyonel ve yapısal değişikliklerin ortaya çıkmasına, DNA hasarı ile genomun instabil hale gelmesine neden olur. Bu değişiklikler hücresel proliferasyon ve neoplastik transformasyon ile sonuçlanır (14,16,17).

Oksidatif stres, deoksiribonükleik asit (DNA) hasarına neden olarak pek çok tümörün gelişiminde kilit rol oynar. OUA sistemik

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ceyda Erel Kırışoğlu Demir, Acibadem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: ceyda.kirisoglu@acibadem.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 01.09.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.09.2016

© Türk Uyku Tıbbi Dergisi, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır. / © Journal of Turkish Sleep Medicine, Published by Galenos Publishing.

Bu makale "Creative Commons Atıf-Gayriticari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı (CC BY-NC 4.0)" ile lisanslanmıştır. / This article is distributed under the terms of the "Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 International Licence (CC BY-NC 4.0)".

enflamatuvar bir hastalık olup oksidan/antioksidan dengesinin bozulması ile birlikte aktivatör protein 1 (AP-1) ve nükleer faktör κ B (NF- κ B) aktivasyonu sağlanarak tümör nekrozis faktör alfa (TNF α), interlökin (IL-6 ve IL-8 gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınımı artar. NF- κ B enflamasyon, ateroskleroz ve kanser gelişiminde anahtar rol oynar. Hipoksi NF- κ B'nin en önemli uyarandır (18). DNA, ribonükleik asit (RNA) ve lipidlerde oluşan oksidatif hasar mitokondriyal instabiliteye, gen mutasyonlarına, hücre büyüme paternlerinde değişikliklere ve tümörün ortaya çıkmasında rol oynar. İntermittan hipoksi sonucu oluşan ROS metabolitleri hipoksi ile uyarlabilir faktör 1 (HIF1 α) yanısıra AP-1 ve NF- κ B sinyal yollarını üzerinden de tümör gelişimine neden olur (19-21). Ayrıca siklik adenozin monofosfat/protein kinaz A (cAMP/PKA), cAMP yanıtı bağlayıcı protein/aktive transkripsiyon faktörü (CREB/ATF), protein kinaz C ile indüklenen AP-1 ailesi, STAT1/STAT3, Nrf2, ELK1 gibi protein kinaz grubu hipoksiye verilen hücre yanıtı olarak ortaya çıkar. Oksidan stresi artırarak reaktif metabolitlerin oluşmasına neden olurlar (21).

İntermittan Hipoksi: Kanseri gelişiminde en önemli faktörlerin başında kronik doku hasarı gelmektedir. İntermittan hipoksi, kronik doku hasarına neden olur. Hayvan deneylerinde uyku apnesi modeli ile intermittan hipoksi-kanseri ilişkisi gösterilebilmiştir (22-25). İntermittan hipoksi oksijen dengesinde önemli rol oynayan bir transkripsiyon faktörü olan HIF1 ekspresyonunu artırır.

Tüm hücre tipleri aralıklı veya devamlı hipoksiye maruz kaldığında yanıt olarak HIF1 yapımını artırır. HIF1 dokunun hipoksiye adaptasyonunu regüle eder (18,26). HIF ağırlıklı olarak oksijen ile regüle edilen α subünitesi ve sürekli olarak ekspresyonu devam eden β subünitelerinden oluşur. Hipoksik ortamlarda prolihidroksilaz inhibe olarak HIF α 'yı hidroksile ve degrade edemez. HIF α hücre içinde birikerek HIF1 β 'ye bağlanır ve transkripsiyon faktörü olarak çekirdeğe geçer. Bu da tümör anjiyogenezi, hücre yaşam süresi, proliferasyon, apoptozis, metastaz, invazyon, radyasyon direnci ve tümör metabolizmasında rol oynar. HIF1 pek çok solid tümörde yüksek düzeyde eksprese olmaktadır. HIF1 α vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) kodlayan genin transkripsiyonuna neden olarak VEBF gen ekspresyonun upregüle eder ve tümör büyümesine neden olan anjiyogenezi uyarır (26-28).

Tümör dokusunun içi hipoksidir. Hızlı proliferasyon oranlarına rağmen anjiyogenezi ile yeterli oksijen tümör dokusuna ulaşamaz ve artan metabolik gereksinimlerine rağmen yeterli oksijenasyonu sağlayamaz. İntermittan hipoksi oksijen dengesinde önemli rol oynayan bir transkripsiyon faktörü HIF1 ekspresyonunu artırır. Sürekli hipoksi geliştiğinde ise hem HIF1 hem de HIF2 artar. İntermittan hipoksi sırasında ise aralıklı hipoksi-reoksijenasyon dönemlerinde HIF1 artarken HIF2 azalır. Hipoksi-reoksijenasyon dönemleri tipik OUA patogenezi yansıtmaktadır (21).

Hayvan çalışmalarında intermittan hipoksiye yanıt olarak HIF1 ve VEBF yollarının aktivasyonu kan akımını artırarak tümör progresyonuna neden olur. Öte yandan intermittan hipoksi nedeniyle tümör ilişkili makrofajlar tümör progresyonuna neden olan fenotiplere dönüşerek daha agresif kanseri davranışlarına neden olmaktadır. VEBF hipoksik alanlarda kollateral damarların yapımını uyararak oksijenlenmesini artırır. Tümörlerin içindeki hipoksik alanlar ki parsiyel oksijen basıncı 10 mmHg'ye kadar düşebilir HIF1, VEBF salınımı aktive edilir. Tümör

neovaskularizasyonu tümör hücrelerinin dolaşıma katılarak diğer organlara metastaz yapmasına neden olur (18,26,27,29-34).

Almendros ve ark. (23) bir hayvan modelinde intermittan hipoksinin tümör davranışı üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla C57B/6J farelerine melanom hücreleri enjekte ettiler. Fareler 14 gün boyunca günde 6 saat süreyle 20 sn hipoksi (%5 FiO₂ uygulaması) ardından 40 sn süreyle normoksiye (%21 FiO₂) maruz bırakıldılar. Hipoksemiye maruz kalan farelerin tümör hacimleri ve kütleleri normoksemik farelerin iki katı büyüklüğünde bulundu (18,22,23). Aynı araştırmacıların OUA modelinde obezite ve intermittan hipoksi etkilerini değerlendirdikleri bir diğer çalışmada ise obezite ve intermittan hipoksinin tümör gelişimini arttırdığı ancak obezite ve intermittan hipoksi arasında sinerjistik bir etkinin olmadığı, dolaşan VEBF'nin tümör gelişiminin hızlanmasında rol oynayabileceği sonucuna vardılar (24). Yine farelerde 21 gün süreyle intermittan hipoksi maruziyetinde akciğer metastazları anlamlı olarak daha yüksek bulundu (25). Bu hayvan modellerinde normoksemik şartlara göre intermittan hipoksi ortamına maruz kalan farelerde tümör büyümesi, invazyon ve metastaz kapasitesinin arttığı gösterilebilmiştir (23,24,35,36).

Tümörün büyümesi ve agresif seyrini etkileyen pek çok protein ve prognostik belirteç mevcuttur. Melanomlarda Ki-67 ribozomal RNA transkripsiyonuna, proliferasyon hızını hücre çekirdek antijeni (PHÇA) daha yoğun DNA sentezine, Caspase-1 apoptozise işaret eder. Melan-A'da melanositlerin tümör olarak tanımlanmasına neden olan antijendir. Perini ve ark. (37) farelerde 14 gün süreyle intermittan hipoksi ve sham hipoksi uyguladıkları çalışmada intermittan hipoksiye maruz bırakılan farelerde Caspase-1, Ki-67, PHÇA ve Melan-A gibi prognostik belirteçler kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Hipoksi ile artış gösteren bu markerler apne-kanseri ilişkisinde moleküler mekanizmalara dikkat çekmektedir (37).

İntermittan hipoksiden etkilenen bir diğer yapı ise triptofan metabolizmasıdır. Bu metabolizma kardiyovasküler hastalıklarda ve kanserde rol oynar. OUA olgularında triptofan metabolizması son ürünlerinin serum seviyelerinin belirlenmesi OUA komorbidite gelişebilecek hastaların öngörülebilmesinde faydalı olabileceği bildirilmiştir. OUA kanseri ve kardiyovasküler hastalıkların triptofan metabolizması ile bağlantısının açığa çıkartılması önem taşımaktadır (38).

Uyku Fragmentasyonu ve Sempatik Sistem Aktivasyonu: OUA'da solunumsal olaylar sırasında tekrarlayan arousallar ve uyku fragmentasyonu sempatik sistem deşarjına neden olur. Sempatik sistemin aktivasyonu β adrenerjik reseptör aracılığıyla gerçekleşir. β adrenerjik reseptörler tümör büyümesi ve metastaz yolağında rol oynar. Uzun süre β blokör kullanımı bazı kanserlerde prevalansı azaltır.

İn vitro çalışmalarda β adrenerjik reseptörler kanseri proliferasyonu, ekstrasellüler matriks invazyonu, anjiyogenezi, matriks metalloproteinaz aktivasyonu, enflamatuvar ve kemotaktik sitokin salınımında pek çok basamakta rol oynar. Tümör hücrelerinden IL-6, IL-8 gibi proenflamatuvar sitokinlerin salınımı ve yüksek oranda makrofajların tümör dokusuna geçmesiyle metastaz ve tümör invazyonu potansiyeli artar. Sempatik sistem aktivasyonunun makrofajların toplanması ve differansiyasyonuna olan etkileri primer tümörlerin içindeki gen ekspresyonunu etkiler (21).

Kısa uyku süresi ve parsiyel uyku deprivasyonu hipertansiyon, kilo alımı, insülin direnci, Tip 2 diabetes mellitus gelişimine neden olur. Uyku bölünmeleri sempatik aktivasyon sonrası kortizol ve lipid düzeylerinde artış, CRP, IL-6, IL-8, TNF α salınımına ve enflamasyon kaskatının aktive olmasına neden olur. Gerek enflamatuvar kaskat gerekse de bağıışıklık sisteminin baskılanması kanser gelişiminde rol oynayan önemli bileşenler olup kanserin seyriyi etkiler (21,39-45). Uyku fragmantasyonunun etkileri intermittan hipoksi ile benzer bulunmuştur.

Makrofajların kanser gelişimindeki rolü son yıllarda netlik kazanmıştır. Makrofajlar üç majör grupta sınıflandırılır. Klasik olarak lipopolisakkarid veya interferon γ stimülasyonu sonrası aktive olan makrofajlar M1, yara iyileşmesi sırasında IL-4 veya IL-13 ile uyarım sonrası M2a, IL-10 ve transforme edici büyüme faktörü β uyarımı sonucu regülatuvar makrofaj M2b olarak adlandırılırlar.

Tümör, mikroçevresinden pek çok uyarı yollayarak makrofajın tümöre saldırması yerine tümör gelişimini destekler hale gelmesini sağlar. M1 makrofajlar antitümöröl özellik gösterirken M2 makrofajlar doku yenileme özelliği nedeniyle anjiyogenez, stromal sinyalizasyonu sağlayarak tümör proliferasyonu ve invazyonunu destekler. Kanseri tedavisinde bu kanser ilişkili makrofajlar yeni hedef alanları olarak belirlenmiştir. Kanseri mikroçevresindeki tümör ilişkili makrofajlar (TAMs) büyüme faktörleri, sitokin, enflamatuvar mediatörler ve proteolitik enzimler salgılayarak tümör büyümesi ve invazyonunu sağlar. Intermittan hipoksi ve uyku fragmantasyonu M1 makrofajların M2 makrofajlara dönüşmesine neden olur (21).

Uyku fragmantasyonunun M2 makrofajlar ve TAMs dönüşümüne olan etkisini değerlendirmek üzere çeşitli hayvan deneyleri yapılmıştır. Hakim ve ark. (46) 6 hafta süreyle uyku fragmantasyonuna maruz kalan erkek farelerde akciğer kanseri gelişiminin hızlandığı, invazyon potansiyelinin arttığı, özellikle invazyon potansiyelinin yüksek olduğu periferik alanlarda ağırlıklı M2 (TAMs), kısmen TLR4 sinyal yolları üzerinden azalan MyD88 ve TRIF molekülleri ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak bu çalışmada uyku fragmantasyonunun ekstrasellüler matriksi degradasyonuna neden olan matriks metalloproteinaz 9 ekspresyonunu da arttırdığı gösterilmiştir (21,46,47).

Değişmeyen doğal öldürücü T (DDÖT) hücreler antitümöröl etkinliktedir. Hipoksi bu hücre fonksiyonlarını olumsuz etkiler. OUA DDÖT hücre düzeyi azalmıştır. OUA'larında artan kanseri insidansında DDÖT hücrelerinin azlığı veya fonksiyonlarının yetersizliği de rol oynayabilir (48).

Uyku Süresi ve Kalitesi: Toplam uyku süresi kısaldığında proenflamatuvar sitokin salınımı arar. Kronik uykusuzluk IL-6 TNF α 'nın gün içi salınımı artar. I-12/I-10 oranında artış olur. Kemoterapi alan meme kanserli olgularda IL-6 düzeyi fatig ile ilişkili bulunmuştur (49,50).

Kısa uyku süresi meme, prostat ve kolorektal kanseri gelişme riskini artırır. Kadınlarda 9 saatten uzun uyku meme kanseri gelişme riskini azaltırken bazı geniş popülasyon çalışmaları da bu sonuçları tekrarlanamamıştır (51-54). On üç yıl süreyle takip edilen İsviçre kohortunda da uyku süresi ve alışkanlıkları ile prostat kanseri gelişme riski arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (55). Yüz yirmi bir olgunun değerlendirildiği bir diğer çalışmada ise obez, horlayan ve daha uzun süre uyuyan olgularda kolorektal kanseri riski kontrol grubuna göre 1,5 kat artmış bulunmuştur.

Burada uzun uyku süresi mi yoksa muhtemel altta yatan OUA'nın mı kanseri olasılığını arttırdığı tartışılmalıdır (56).

Yüz kırk bin postmenapozal kadının 11 yıl süreyle takip edildiği bir başka çalışmada ise insomni beş soruluk bir anketle değerlendirildiğinde insomnisi olan ve obez olmayan olgularda tiroid kanseri insidansında artış saptanmıştır (57).

Sistemik Enflamasyon ve Obezite: OUA'da tekrarlayan apne ve hipopnelere bağlı gelişen intermittan hipoksi, uyku fragmantasyonu, intratorasik basınç değerışiklikleri, sempatik sistem aktivasyonu ve oksidatif stres, metabolik disfonksiyon ve enflamasyon artışı ile sonuçlanır.

Oksidatif stres sonucu ROS salınımı, kan basıncındaki değerışiklikler, viseral adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımı sonucu vasküler endotel hasarı gelişir. Endotel hasarı, lökosit adezyon molekülleri (L-selektin, integrin) ve endotelial adezyon moleküllerinin (E-selektin, P-selektin, ICAM-1, VCAM-1) uyarılmasına neden olur. TNF α , IL-6 ve IL-8 artışı ile TNF α , IL, interferon γ , fibrinojen, NF- κ B aktive olarak enflamasyonu artırır. NF- κ B aşırı aktivasyonu ise kardiyovasküler hastalık ve kanseri ile sonuçlanır.

OUA da yeni moleküler belirteç arayışı son yıllarda artmaktadır. Pentaksin 3, nesfatin-1, YKL-40, G protein bağlı reseptör 120, trombosit/lenfosit oran indeksi ve D vitamini ilişkili artan araştırmalar olup bu belirteçler ile OUA'ya bağlı komorbidite gelişebilecek riskli olguların erken tanınması hedeflenmektedir (58-60).

Beyaz yağ dokusu elliden fazla adipokin üretir. Oksidatif stres, sempatik aktivite ve enflamasyon adipokin ekspresyonunu etkiler. Leptinin iştah merkezine olan etkileri yanı sıra immünomodülatuvar fonksiyonları mevcuttur. Proenflamatuvar sitokinler leptini aktive ederek IL-6 ve TNF α gibi sitokinlerin yapımını uyarır. Leptin seviyesi obezitede ve OUA'da artmıştır. Ancak bu olgularda santral leptin rezistansı söz konusudur. Leptin rezistansına rağmen yüksek leptin seviyeleri sempatik sistem aktivasyonuna neden olur. Bu da düşük dereceli sistemik enflamasyon ve kan basıncı yüksekliliği ile sonuçlanır (58,61).

Resistin de TNF α , IL-6 ve NF- κ B aracılı enflamasyonu tetikler, adezyon moleküllerinin salınımına neden olur. NF- κ B aracılı enflamasyonda viseral yağ dokusundan sempatik sistem aktivasyonu ile beraber serbest yağ asit salınımı artar. TNF α , IL-6, IL-8, CRP, granülosit kemotaktik protein 2, monosit kemotaktik protein 1 yolları da aktive olur (58,62-66).

Obezite proenflamatuvar özelliği ile OUA'larda enflamasyonu tetikler. Obez olgularda OUA prevalansı %30 olup bu oran morbid obezlerde %50-98'e çıkmaktadır. Yine OUA tanısı olan olguların %60-90'ı kilolu olup beden kitle indeksi ≥ 29 kg/m² üzerine çıktığında OUA gelişme riski 10 kat artmaktadır. Dünya Kanseri Araştırmaları Fonu tarafından 2007 yılında obezite belirli kanseri türlerinin gelişimi için risk faktörü olarak bildirilmiştir. Endometrium, serviks, özefagus, kolorektal kanserler, pankreas, meme, prostat ve böbrek için 'kesinleşmiş risk faktörü'; safra kesesi için ise 'olası risk faktörü' olarak ilan edilmiştir (22,67-69). Seidell (70) 2010 yılında tüm nedenlere bağlı ölümleri, kanseri ve uyku apnesi ile ilişkisini obezite ölçütlerini kullanarak karşılaştırdığında bel çevresinin ve bel/kalça çevresi oranının tüm nedenlere bağlı mortaliteye değerlendirmede beden kitle indeksine göre üstün olduğu vurgulamaktadır. Bel/kalça çevresi erkekler için 1, kadınlar için 0,85 alındığında OUA gelişme riski 2,6 kat artar (70).

Hipoksi sırasında enflamasyonun ana kaynağı adipoz dokudur (71-75). He ve ark. (73) intermittan hipoksinin adipoz doku enflamasyonuna etkisini değerlendirmek üzere yaptıkları hayvan deneyinde intermittan kronik hipoksiye maruz bırakılan farelerde glukoz, insülin, HIF1, Glut-1 mRNA, TNF α , İL-6 ve leptin seviyelerinde artış izlenmiştir. Öte yandan hipoksi olmaksızın da insülin ve akut yağ tüketimi de adipoz dokudaki HIF1 seviyesini artırır. Yine farelerde kronik hipokside serum serbest yağ asitlerinin arttığı, dislipidemi ve insülin direnci geliştiği gösterilmiştir. Intermittan hipoksi sonucu adipoz dokudaki enflamasyon yanıtında NF-k β bağlayıcı protein sentezi, İL-8, İL-6 ve TNF α sitokinleri artar (71-75). Kronik enflamasyonla seyreden obezite OUA'lı olgularda intermittan hipoksi ile birlikte agresif tümör davranışına neden olur (23,24,34,35).

Sirkadiyen Ritim Etkileri

Hücre siklusunun regülasyonu, apoptozis ve DNA tamiri sirkadiyen ritme sahiptir. Bu özellik özellikle hızlı bölünen deri, barsak, pankreas, üreme organları ve kemik iliğinde çeşitli hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarla gösterilebilmiştir (76).

Vardiya üsülü çalışma veya farklı nedenlere bağlı sirkadiyen ritimdeki bozulma anahtar rol oynayan sirkadiyen genlerde epigenetik modifikasyona neden olur. Modifiye olan genler DNA tamiri ve hücre bölünmesini düzenleyen kanser ilişkili duyarlılık genlerin ekspresyonunu artırır.

Vardiya usulü çalışmanın karsinogenezi tetiklediği pek çok hayvan çalışmasında gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda da gece vardiyasında çalışmanın meme, kolon, prostat ve endometrium kanseri gelişme riskini artırdığı bildirilmiştir. Uluslararası Kanseri Araştırmaları Konseyi'nde vardiya üsülü çalışma 'olası karsinojenik' olarak ilan etmiştir. Işık maruziyetine bağlı melatonin sekresyonunun baskılanması, clock genlerinin deregülasyonu kanseri gelişiminde rol oynar. Özellikle endokrin doku tümörlerinde artış belirgindir (51,77-79).

Melatoninin sirkadiyen ritim kontrolü yanı sıra çok sayıda önemli fonksiyonu mevcuttur. Melatoninin:

- Kanseri gelişimini ve büyümesini inhibe eder,
- İmmün fonksiyonları düzenler,
- Antimitotik aktiviteye sahiptir,
- Doğrudan hormon duyarlı dokularda proliferasyonu engeller,
- Serbest radikalleri nötralize eder veya ortadan kaldırır,
- Hidrojen peroksidazın DNA hasarı yapan oksidan etkisine karşı koruyucu etkisi vardır.

Melatoninin kanseri hücrelerindeki tümör sinyal akımını, melatonin reseptör MY1 aktivasyonu ile kanseri hücresinin metabolik aktivitesini inhibe eder. Tümör supresör gen p53 ekspresyonunu artırır. Melatoninin sekresyonunun baskılanması immün sistemin baskılanması ve karsinogenezi önemli rol oynamaktadır.

Clock genleri de sirkadiyen senkronizasyonda majör rol oynamakla birlikte tümör supresyonu, hücre proliferasyonu ve apoptozisin kontrolünü de sağlar (18,79-83). Çin'de 2015 yılında derlenen meta-analizde gece vardiyasında çalışmanın kolorektal kanseri gelişme riskini artırdığı sonucuna varılmıştır [odds oranı (OR): 1,32, %95 güven aralığı (GA): 1,12-1,55].

Her 5 yıl için risk %11 artmaktadır (OR 1,11, %95 GA 1,03-1,20) (84).

Klinik Çalışmalar

OUA ve kanseri ilişkisi ilk olarak 1980 yılında baş ve boyun tutulumu olan lenfositik lenfomalı ağır OUA'lı bir olguda bildirilmiştir. Kemoterapi sonrası tam kür sağlanmasına rağmen OUA'nın devam ettiği gösterilmiştir (85). Ardından pek çok baş-boyun kanserli olguda OUA kanseri birlikteliğine dikkat çekilmiştir (86). Payne ve ark.'da (87) oral kavite ve orofarenks kanseri olan 17 olgunun 13'ünde OUA saptamıştır. OUA'lı olguların postoperatif komplikasyon oranları, yoğun bakım ünitesinde takip süreleri ve mekanik ventilasyon gereksinimlerinin OUA olmayan olgulardan fazla olduğu gösterilmiştir. Friedman ve ark.'da (88) baş boyun kanserli 24 olgunun %91,7'sinde OUA tanısı koymuşlardır. 2012 yılına kadar OUA kanseri ilişkisi baş boyun kanserleri, vena kava süperior sendromu ile seyreden akciğer kanserleri olgularında patogenezi gözden kaçarak daha çok tümör lokalizasyonları ve sonuçlarına odaklanılmıştır.

2012 yılında yayınlanan Wisconsin Uyku Kohort Çalışması, OUA kanseri çalışmalarında önemli bir dönüm noktası olmuştur. Wisconsin Uyku Kohort Çalışması'nda 22 yıl süreyle takip edilen 1,522 olguda değerlendirildiğinde toplam 112 ölüm olgusunun 50'si kansere bağlı gerçekleşmiştir. Kansere bağlı mortalite oranları apne hipopne indeksine (AHI) göre sırasıyla hafif-orta ve ağır OUA'lı olgularda kontrol grubuna göre 1,1-, 2,0- ve 4,8- bulunmuştur. AHI ağırlığı ile kanseri mortalite arasında doz cevap ilişkisi saptanmıştır. Ağır derecede OUAAS (AHI \geq 30 olay/s) kansere bağlı ölüm için bağımsız bir risk faktörü olup bu ilişki hipoksemi indeksi kullanıldığında daha da güçlü bulunmuştur. Bu ilişki obez olmayan olgularda daha güçlü gösterilebilmiştir. Wisconsin Uyku Kohort Çalışması'nda hipoksemi indeksi olarak oksijen satürasyonu %90 altında geçen (Tsat90) süre kullanılmıştır. Olgular hipoksemi indeksine göre hafif, orta ve ağır olmak üzere üç gruba ayrılmış.

Hipoksemi indeksi kriterleri;

Tsat90 <%0,8	Kontrol
Tsat90 %0,8-3,6	Hafif
Tsat90 %3,6-11,2	Orta
Tsat90 >%11,2	Ağır

Hipoksemi indekslerine göre OUA olgularında sırasıyla mortalite oranları 0,6, 1,9 ve 8,6 bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, sigara öyküsü, diabetes mellitus, beden kitle indeksi, bel çevresi ve kesintisiz uyku süresi etkileri kontrol altına alındığında bile kanseri mortalitesi OUA ağırlığı ve noktural hipoksi arasında korelasyon saptanmıştır [Tsat90 >%11,2 risk oranı (HR) 8,6, %95 GA 2,6-28,7] (89).

2013 yılında Campos-Rodriguez ve ark.'nın (90) İspanya'da yaptıkları multisentrik kohort çalışmasında 4,910 olgu 4,5 yıl süreyle takip edildiğinde OUA'lı erkeklerde kanseri insidansının arttığı gösterilmiştir. Tsat90 %0-1,2 arasındaki olgular kontrol grubu olarak alındığında (tümör insidansı 1) Tsat90 %1,2-12 olan olgularda 1,58 ve Tsat90 >%12 olan olgularda ise 2,33 kat kanseri insidansı artmış bulunmuştur. Tsat90 kanseri insidansı arasında pozitif korelasyon tespit edilmiş olup Tsat90'daki her %10'luk artışta kanseri insidansı 1,07 kat artmaktadır. Altmış beş yaş altı olgularda ise kanseri insidansı ile AHI ve Tsat90 ilişkisi en güçlü olarak gösterilirken kanseri ölümlerinde

Tsat90 anlamlı bulunmuştur. Sadece kanser tanısı alan 527 olgunun değerlendirildiği subgrup analizinde ise Tsat90 kanser mortalitesini gösteren bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir (90). Ancak bu çalışmadaki sonuçlar diğer çalışmalarda tekrarlanamamıştır.

1994-2010 yılları arasında Kendzerska ve ark. (91) Toronto'da OUA öntanısı ile polisomnografi yapılan 10,149 olguyu değerlendirdiklerinde 520 (%5) olguda tanı sırasında malignite öyküsü mevcuttu. Ortalama 7,8 yıllık takibin sonunda 627 (%6,5) olguda yeni kanser gelişti. Bu çalışmada kanser insidansı, mortalitesi ile OUA ağırlığı arasında (AHI ve Tsat90) hiç bir ilişki saptanmadı. Ancak subgrup analizinde sigara ilişkili kanserlerin insidansı oksijen desatürasyonu ile ilişkili bulunurken AHI ile ilişkilendirilemedi (91).

Yirmi yıl süreyle takip edilen 400 olguluk Busselton Kohort Çalışması'nda ise orta-ağır OUA'lılarda (AHI ≥ 5 olay/s) kansere bağı mortalite (HR 3,4, %95 GA 1,1-10,2) ve kanser insidansı (HR 2,5, %95 GA 1,2-5,0) artmış bulunmuştur (92).

Taiwan'da Chang ve ark.'nın (93) OUA tanısı alan 846 kadın ve 4,230 kontrol olgularını 5 yıl süreyle takip ettikleri çalışmada 44 (HR 2,09, %95 GA 1,06-4,12) OUA olgusunda yeni meme kanseri gelişmiş olup kanser gelişme insidansı kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur.

Chen ve Hwang (94) ise ulusal sağlık sigorta veritabanında 10 yıl süreyle takip edilen 23,055 olguyu değerlendirdiklerinde OUA'lı olgularda primer santral sinir sistemi tümör (HR 1,54, %95 GA 1,01-2,37) gelişimi daha sık bulunmuştur. Ancak bu çalışmada çoğu hastaya objektif verilere dayanmadan sadece semptomlara göre OUA tanısı konmuştur (94).

Christensen ve ark.'nın (95) 13 yıl süreyle takip ettikleri 8,783 olguluk Kopenhag Kohortu'nda hasta beyanına dayanan OUA gündüz semptomları değerlendirildiğinde ise semptomlar ve kanser gelişimi arasında hiç bir ilişki saptanmamıştır. Ancak subgrup analizinde 50 yaş altı olgular değerlendirildiğinde gündüz aşırı uyku hali olan olgularda kanser insidansı kontrol grubuna göre OUA 4,09 kat yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gündüz aşırı uyku hali olanlarda kolon kanseri, hepatosellüler karsinoma gibi alkollü ilişkili kanserler 4,92, viral veya immün etkenlere bağı gelişen malign melanoma ve lösemi gibi maligniteler 2,73 kat fazla bulunmuştur. Çok sayıda semptomu olan hastalarda ise sigara ilişkili kanserler daha sık tespit edilmiştir (95). Kanseri hastalarında gündüz aşırı uykululuk ve fatig sıklıkla ayırt edilememektedir. Kanseri hastalarının %60'ında gündüz aşırı uyku hali bildirilirken, 527 olguyu kapsayan bir çalışmada gündüz uykululuğu %41, fatig ise %69 sıklıkla farklı bir semptom olarak bildirilmiştir (96). Harvard Üniversitesi'nde yapılan 22 yıl süreyle gözleme dayanan çalışmada ise 1,973 olguda kolon kanseri gelişme riski ilişkili faktörler değerlendirildiğinde kilolu ve/ düzenli horlayan olgularda 9 saatten uzun uyuma, 7 saat uyuyanlardan anlamlı olarak daha yüksek riske sahip oldukları gösterilmiştir (97).

2014 yılında İspanya'da yapılan multisentrik bir çalışmada 5,427 OUA olgusu ortalama 4,5 yıl süreyle takip edildiğinde 527 olgu kanser tanısı olarak %9,7 ile OUA'lılarda kanser insidansı genel toplumdaki daha yüksek bulunmuştur. En sık solunum yolu, gastrointestinal sistem ve üriner sistem, prostat ve meme kanseri saptanmış olup takip süresince 369 (%6,8) ölüm gerçekleşmiş. Ölümlerin %24,4'ü (n=90) kansere bağı gelişmiş. Toplam popülasyonda kanser mortalitesi ile

OUA ağırlığı arasında ilişki saptanmazken, kümülatif kanser mortalitesi ile Tsat90 ilişkili bulunmuş. Ayrıca yaş gruplarına göre subgruplar değerlendirildiğinde özellikle 65 yaşından genç olgularda OUA ağırlığının kanser mortalitesini etkilediği (Tsat90 >13 ; HR 2,06 %95 GA 1,72-4,58); bu grupta AHI $>44,5/s$ olan olgularda AHI $<19,1$ olanlara göre kansere bağı ölüm riskinin 4 kat arttığı görülmüştür. AHI tümörün agresif seyri ile ilişkili bulunmuştur (98).

Martinez-Garcia ve ark. (36) malign melanomlu olgularda kanser prevalansı, ilişkili faktörler ve tümörün davranışı üzerine etkilerini değerlendirmek üzere yaptıkları çalışmada 56 malign melanomlu olguda OUA prevalansı %30,3 bulunmuştur. Bu olgularda tümörün agresif seyrini gösteren tümör mitotik indeksi, Breslow indeksi, ülser varlığı, hastalığın evresi ve hastalığın büyüme hızı kriterlerinin oksijen desatürasyonu ile ilişkisi araştırılmış. Bu kriterler ile %3 ve %4 oksijen desatürasyon grupları değerlendirildiğinde hem oksijen desatürasyon indeksi (ODI) %3 (OR 1,08, %95 GA 1,02-1,11) hem de ODI %4 (OR 1,1, %95 GA 1,02-1,2) olan grubun tümörün büyüme hızını etkilediği görülmüştür. ODI %3 ve ODI %4 tümörün agresifliğini gösteren mitotik indeks, Breslow indeksi ve ülser varlığı ile de korelasyon göstermiştir (36).

Gozal ve ark.'nın (99) 2003-2012 yılları arasında sağlık sigortası veritabanı üzerinden 5,6 milyon olgunun alındığı çalışmada pankreas (HR 1,14, %95 GA 1,06-1,23), böbrek (HR 1,3, %95 GA 1,23-1,37), ve melanom (HR 1,13, %95 GA 1,09-1,18) OUA'lılarda daha sık tespit edilirken kolorektal kanserler, meme ve prostat kanseri OUA'lılarda daha az görüldü. OUA ile metastaz gelişimi veya kansere bağı ölüm arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Ancak bu çalışmanın önemli bir dezavantajı veritabanında hekimin bildirimlerinin esas alınması, olası kodlama hatalarının varlığı ve hastane dışı ölüm bildirimlerinin yapılmamış olması sayılabilir (99). Taiwan Ulusal Sağlık Sigorta veritabanı değerlendirildiğinde ise OUAS'de nazal tümörler ve prostat kanseri anlamlı olarak yüksek bulunurken meme kanseri insomni, oral kavite kanserleri ise parasomnilerle birlikte daha sık saptanmıştır (100).

Kore'de yapılan bir çalışmada polisomnografi ve kolonoskopi yapılan 163 olgunun 111'inde OUA bildirilmiştir. OUA'da kolorektal neoplazi riski 3,03 kat artmış bulunmuştur (101).

2015 yılında Palamaner Subash Shantha ve ark. (102) OUA ve kanser ilişkili 8,766 çalışmayı değerlendirip sadece kriterlere uyan 5 çalışmayı değerlendirdikleri meta-analizde 34,848 OUA ve 77,380 kontrol grubunda OUA olan olguların %1,6'sında (n=574), kontrol grubunun ise %0,37'sinde (n=290) kanser saptanıp OUA'da kanser insidansı 1,53 kat artmış bulunmuştur (OR 1,53, %95 GA 1,31-1,79). Gharib ve ark. (103) tarafından OUA olgularında pozitif hava yolu basıncı (CPAP) kullanımının moleküler düzeydeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmada 30 gün süreyle CPAP tedavisi sonunda proto-onkogen, BRCA1, viral onkogen, katenin-B1, siklin bağımlı kinaz-1 ve siklin bağımlı kinaz-2 gibi çok sayıda tümör ilişkili genlerin baskılandığı gösterilmiştir (103).

Sonuç

Uykuda solunum bozuklukları intermittan hipoksi, oksidatif stres ve uyku fragmantasyonuna bağı sempatik sistem aktivasyonu ve enflamasyon sonucu karsinogenezi tetikleyen kaskatın önemli bileşenleridir. OUA kanseri gelişimi, kanserin seyri ve

mortalite ile ilişkili olduğunu pek çok çalışma desteklemektedir. Ancak bundan sonraki çalışmalar intermittan hipoksi ve uyku fragmantasyonu hangi tümörlerin ortaya çıkmasında daha etkin olduğu; olası ilişkili faktörlerin (obezite, sigara içimi, yaş, cinsiyet faktörleri vb.) varlığı, oksidatif stresi azaltmaya yönelik antioksidan tedavilerin rolüne dair pek çok soru cevaplanmayı beklemektedir. OUA kanser insidansını ve mortalitesini arttıran bir faktör ise OUA tedavisinin kanser gelişimini engellemede rolü ve etkinliğinin değerlendirilmesi gereklidir. OUA-kanser ilişkisi konusunda henüz aydınlatılmamış pek çok nokta bulunmaktadır. Önümüzdeki yıllarda toplumu yansıtan geniş popülasyonlarda objektif verilerle yapılacak prospektif çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res* 1966;1:167-86.
2. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005;142:187-97.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
4. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-39.
5. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:136-43.
6. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T, American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee CoCC, American Heart Association Stroke C, American Heart Association Council on Cardiovascular N, American College of Cardiology F. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/american College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008;118:1080-111.
7. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999;22:217-23.
8. Lurie A. Metabolic disorders associated with obstructive sleep apnea in adults. *Adv Cardiol* 2011;46:67-138.
9. Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007;3:467-72.
10. Felmet KA, Petersen M. Obstructive sleep apnea and cognitive dysfunction. *JAAPA* 2006;19:16-20.
11. Guilleminault C, Huang YS, Kirsoglu C, Chan A. Is obstructive sleep apnea syndrome a neurological disorder? A continuous positive airway pressure follow-up study. *Ann Neurol* 2005;58:880-7.
12. Leger D, Bayon V, Laaban JP, Philip P. Impact of sleep apnea on economics. *Sleep Med Rev* 2012;16:455-62.
13. Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AI. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep* 2009;32:447-70.
14. Ravi K. Reactive oxygen species. Anti-oxidant therapy in obstructive sleep apnea syndrome. LAP LAMBERT Academic publishing Germany, 2012.
15. Sunnetcioglu A, Alp HH, Sertogullarindan B, Balaharoglu R, Gunbatar H. Evaluation of Oxidative Damage and Antioxidant Mechanisms in COPD, Lung Cancer, and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respir Care* 2016;61:205-11.
16. Martínez-García M, Campos-Rodríguez F, Almendros I. Sleep disorders and cancer. *Curr Sleep Medicine Rep* 2016;2:1-11.
17. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, Kimura H. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005;127:1674-9.
18. Martínez-García M, Campos-Rodríguez F, Almendros I. Sleep disorders and cancer. *Curr Sleep Medicine Rep* 2016;2:1-11.
19. Hwang AB, Lee SJ. Regulation of life span by mitochondrial respiration: the HIF-1 and ROS connection. *Aging (Albany NY)* 2011;3:304-10.
20. Galanis A, Pappa A, Giannakakis A, Lanitis E, Dangaj D, Sandaltzopoulos R. Reactive oxygen species and HIF-1 signalling in cancer. *Cancer Lett* 2008;266:12-20.
21. Gozal D, Farre R, Nieto FJ. Obstructive sleep apnea and cancer: Epidemiologic links and theoretical biological constructs. *Sleep Med Rev* 2016;27:43-55.
22. Abrams B. Cancer and sleep apnea--the hypoxia connection. *Med Hypotheses* 2007;68:232.
23. Almendros I, Montserrat JM, Ramirez J, Torres M, Duran-Cantolla J, Navajas D, Farre R. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnoea. *Eur Respir J* 2012;39:215-7.
24. Almendros I, Montserrat JM, Torres M, Bonsignore MR, Chimentini L, Navajas D, Farre R. Obesity and intermittent hypoxia increase tumor growth in a mouse model of sleep apnea. *Sleep Med* 2012;13:1254-60.
25. Almendros I, Montserrat JM, Torres M, Dalmases M, Cabanas ML, Campos-Rodríguez F, Navajas D, Farre R. Intermittent hypoxia increases melanoma metastasis to the lung in a mouse model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;186:303-7.
26. Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends Pharmacol Sci* 2012;33:207-14.
27. Greer SN, Metcalf JL, Wang Y, Ohh M. The updated biology of hypoxia-inducible factor. *EMBO J* 2012;31:2448-60.
28. Wouters A, Pauwels B, Lardon F, Vermorken JB. Review: implications of in vitro research on the effect of radiotherapy and chemotherapy under hypoxic conditions. *Oncologist* 2007;12:690-712.
29. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, Kimura H. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005;127:1674-9.
30. Vaupel P. The role of hypoxia-induced factors in tumor progression. *Oncologist* 2004;9 Suppl 5:10-7.
31. Palazon A, Aragones J, Morales-Kastresana A, de Landazuri MO, Melero I. Molecular pathways: hypoxia response in immune cells fighting or promoting cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18:1207-13.
32. Toffoli S, Michiels C. Intermittent hypoxia is a key regulator of cancer cell and endothelial cell interplay in tumours. *FEBS J* 2008;275:2991-3002.
33. Rofstad EK, Gaustad JV, Egeland TA, Mathiesen B, Galappathi K. Tumors exposed to acute cyclic hypoxic stress show enhanced angiogenesis, perfusion and metastatic dissemination. *Int J Cancer* 2010;127:1535-46.
34. Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Almendros I, Farre R. Relationship Between Sleep Apnea and Cancer. *Arch Bronconeumol* 2015;51:456-61.
35. Almendros I, Wang Y, Becker L, Lennon FE, Zheng J, Coats BR, Schoenfelt KS, Carreras A, Hakim F, Zhang SX, Farre R, Gozal D. Intermittent hypoxia-induced changes in tumor-associated macrophages and tumor malignancy in a mouse model of sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:593-601.

36. Martinez-Garcia MA, Martorell-Calatayud A, Nagore E, Valero I, Selma MJ, Chiner E, Landete P, Montserrat JM, Carrera C, Perez-Gil A, Campos-Rodriguez F, Farre R. Association between sleep disordered breathing and aggressiveness markers of malignant cutaneous melanoma. *Eur Respir J* 2014;43:1661-8.
37. Perini S, Martinez D, Montanari CC, Fiori CZ. Enhanced expression of melanoma progression markers in mouse model of sleep apnea. *Rev Port Pneumol* (2006) 2016;22:209-13.
38. Boulet L, Flore P, Le Gouellec A, Toussaint B, Pepin JL, Faure P. Is tryptophan metabolism involved in sleep apnea-related cardiovascular co-morbidities and cancer progression? *Med Hypotheses* 2015;85:415-23.
39. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Patel S, Hu FB. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care* 2003;26:380-4.
40. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, Rundle AG, Zammit GK, Malaspina D. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006;47:833-9.
41. Yu Y, Lu BS, Wang B, Wang H, Yang J, Li Z, Wang L, Liu X, Tang G, Xing H, Xu X, Zee PC, Wang X. Short sleep duration and adiposity in Chinese adolescents. *Sleep* 2007;30:1688-97.
42. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985) 2005;99:2008-19.
43. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, Mullington JM. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:678-83.
44. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Follett H, Kales A, Chrousos GP. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2119-26.
45. Yardim-Akaydin S, Caliskan-Can E, Firat H, Ardic S, Simsek B. Influence of gender on C-reactive protein, fibrinogen, and erythrocyte sedimentation rate in obstructive sleep apnea. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* 2014;13:56-63.
46. Hakim F, Wang Y, Zhang SX, Zheng J, Yolcu ES, Carreras A, Khalyfa A, Shirwan H, Almendros I, Gozal D. Fragmented sleep accelerates tumor growth and progression through recruitment of tumor-associated macrophages and TLR4 signaling. *Cancer Res* 2014;74:1329-37.
47. Gozal D, Almendros I, Hakim F. Sleep apnea awakens cancer: A unifying immunological hypothesis. *Oncoimmunology* 2014;3:e28326.
48. Gaoatswe G, Kent BD, Corrigan MA, Nolan G, Hogan AE, McNicholas WT, O'Shea D. Invariant Natural Killer T Cell Deficiency and Functional Impairment in Sleep Apnea: Links to Cancer Comorbidity. *Sleep* 2015;38:1629-34.
49. Stepanski EJ, Burgess HJ. Sleep and cancer. *Sleep Med Clin* 2007;2:67-75.
50. Mills PJ, Parker B, Dimsdale JE, Sadler GR, Ancoli-Israel S. The relationship between fatigue and quality of life and inflammation during anthracycline-based chemotherapy in breast cancer. *Biol Psychol* 2005;69:85-96.
51. Luyster FS, Strollo PJ, Jr., Zee PC, Walsh JK, Boards of Directors of the American Academy of Sleep M, the Sleep Research S. Sleep: a health imperative. *Sleep* 2012;35:727-34.
52. Kakizaki M, Inoue K, Kuriyama S, Sone T, Matsuda-Ohmori K, Nakaya N, Fukudo S, Tsuji I, Ohsaki Cohort S. Sleep duration and the risk of prostate cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer* 2008;99:176-8.
53. Kakizaki M, Kuriyama S, Sone T, Ohmori-Matsuda K, Hozawa A, Nakaya N, Fukudo S, Tsuji I. Sleep duration and the risk of breast cancer: the Ohsaki Cohort Study. *Br J Cancer* 2008;99:1502-5.
54. Thompson CL, Larkin EK, Patel S, Berger NA, Redline S, Li L. Short duration of sleep increases risk of colorectal adenoma. *Cancer* 2011;117:841-7.
55. Markt SC, Grotta A, Nyren O, Adami HO, Mucci LA, Valdimarsdottir UA, Stattin P, Bellocco R, Lagerros YT. Insufficient Sleep and Risk of Prostate Cancer in a Large Swedish Cohort. *Sleep* 2015;38:1405-10.
56. Zhang X, Giovannucci EL, Wu K, Gao X, Hu F, Ogino S, Schernhammer ES, Fuchs CS, Redline S, Willett WC, Ma J. Associations of self-reported sleep duration and snoring with colorectal cancer risk in men and women. *Sleep* 2013;36:681-8.
57. Luo J, Sands M, Wactawski-Wende J, Song Y, Margolis KL. Sleep disturbance and incidence of thyroid cancer in postmenopausal women the Women's Health Initiative. *Am J Epidemiol* 2013;177:42-9.
58. Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AI. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep* 2009;32:447-70.
59. Duru S, Yuce G, Firat H, Simsek B, Ucar F, Ardic S, Kurt EB. YKL-40: may be used as a new inflammatory biomarker in obstructive sleep apnea syndrome? *Tuberk Toraks* 2015;63:158-64.
60. Bozkurt NC, Cakal E, Sahin M, Ozkaya EC, Firat H, Delibasi T. The relation of serum 25-hydroxyvitamin-D levels with severity of obstructive sleep apnea and glucose metabolism abnormalities. *Endocrine* 2012;41:518-25.
61. Wolk R, Svatikova A, Nelson CA, Gami AS, Govender K, Winnicki M, Somers VK. Plasma levels of adiponectin, a novel adipocyte-derived hormone, in sleep apnea. *Obes Res* 2005;13:186-90.
62. Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, Manson JE, Stampfer MJ, Speizer FE, Patel S, Hu FB. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care* 2003;26:380-4.
63. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, Rundle AG, Zammit GK, Malaspina D. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension* 2006;47:833-9.
64. Burnett MS, Lee CW, Kinnaird TD, Stabile E, Durrani S, Dullum MK, Devaney JM, Fishman C, Stamou S, Canos D, Zbinden S, Clavijo LC, Jang GJ, Andrews JA, Zhu J, Epstein SE. The potential role of resistin in atherogenesis. *Atherosclerosis* 2005;182:241-8.
65. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Van Cauter E. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985) 2005;99:2008-19.
66. Guilleminault C, Kirisoglu C, Ohayon MM. C-reactive protein and sleep-disordered breathing. *Sleep* 2004;27:1507-11.
67. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc* 2008;67:253-6.
68. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569-78.
69. World Cancer Research Fund. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. AICR, Washington DC 2007.
70. Seidell JC. Waist circumference and waist/hip ratio in relation to all-cause mortality, cancer and sleep apnea. *Eur J Clin Nutr* 2010;64:35-41.
71. Regazzetti C, Peraldi P, Gremeaux T, Najem-Lendom R, Ben-Sahra I, Cormont M, Bost F, Le Marchand-Brustel Y, Tanti JF, Giorgetti-Peraldi S. Hypoxia decreases insulin signaling pathways in adipocytes. *Diabetes* 2009;58:95-103.
72. Drager LF, Yao Q, Hernandez KL, Shin MK, Bevans-Fonti S, Gay J, Sussan TE, Jun JC, Myers AC, Olivecrona G, Schwartz AR, Halberg N, Scherer PE, Semenza GL, Powell DR, Polotsky VY. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis via activation of adipose angiopoietin-like 4. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:240-8.
73. He Q, Gao Z, Yin J, Zhang J, Yun Z, Ye J. Regulation of HIF-1 α activity in adipose tissue by obesity-associated factors: adipogenesis, insulin, and hypoxia. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011;300:E877-85.

74. Lee YS, Kim JW, Osborne O, Oh DY, Sasik R, Schenk S, Chen A, Chung H, Murphy A, Watkins SM, Quehenberger O, Johnson RS, Olefsky JM. Increased adipocyte O₂ consumption triggers HIF-1 α , causing inflammation and insulin resistance in obesity. *Cell* 2014;157:1339-52.
75. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br J Nutr* 2008;100:227-35.
76. Truong KK, Lam MT, Grandner MA, Sassoos CS, Malhotra A. Timing Matters: Circadian Rhythm in Sepsis, Obstructive Lung Disease, Obstructive Sleep Apnea, and Cancer. *Ann Am Thorac Soc* 2016;13:1144-54.
77. Kolstad HA. Nightshift work and risk of breast cancer and other cancers--a critical review of the epidemiologic evidence. *Scand J Work Environ Health* 2008;34:5-22.
78. Viswanathan AN, Hankinson SE, Schernhammer ES. Night shift work and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res* 2007;67:10618-22.
79. Blask DE. Melatonin, sleep disturbance and cancer risk. *Sleep Med Rev* 2009;13:257-64.
80. 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;17:273-84.
81. Savvidis C, Koutsilieris M. Circadian rhythm disruption in cancer biology. *Mol Med* 2012;18:1249-60.
82. Sliwinski T, Rozej W, Morawiec-Bajda A, Morawiec Z, Reiter R, Blasiak J. Protective action of melatonin against oxidative DNA damage: chemical inactivation versus base-excision repair. *Mutat Res* 2007;634:220-7.
83. Hill SM, Frasch T, Xiang S, Yuan L, Duplessis T, Mao L. Molecular mechanisms of melatonin anticancer effects. *Integr Cancer Ther* 2009;8:337-46.
84. Wang X, Ji A, Zhu Y, Liang Z, Wu J, Li S, Meng S, Zheng X, Xie L. A meta-analysis including dose-response relationship between night shift work and the risk of colorectal cancer. *Oncotarget* 2015;6:25046-60.
85. Zorick F, Roth T, Kramer M, Flessa H. Exacerbation of upper-airway sleep apnea by lymphocytic lymphoma. *Chest* 1980;77:689-90.
86. Nesse W, Hoekema A, Stegenga B, van der Hoeven JH, de Bont LG, Roodenburg JL. Prevalence of obstructive sleep apnoea following head and neck cancer treatment: a cross-sectional study. *Oral Oncol* 2006;42:108-14.
87. Payne RJ, Hier MP, Kost KM, Black MJ, Zeitouni AG, Frenkiel S, Naor N, Kimoff RJ. High prevalence of obstructive sleep apnea among patients with head and neck cancer. *J Otolaryngol* 2005;34:304-11.
88. Friedman M, Landsberg R, Pryor S, Syed Z, Ibrahim H, Caldarelli DD. The occurrence of sleep-disordered breathing among patients with head and neck cancer. *Laryngoscope* 2001;111:1917-9.
89. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farre R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:190-4.
90. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Martinez M, Duran-Cantolla J, Pena Mde L, Masdeu MJ, Gonzalez M, Campo F, Gallego I, Marin JM, Barbe F, Montserrat JM, Farre R, Spanish Sleep N. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:99-105.
91. Kendzerska T, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G, Gershon AS. Obstructive sleep apnea and the prevalence and incidence of cancer. *CMAJ* 2014;186:985-92.
92. Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, Knudman MW, Grunstein RR. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort. *J Clin Sleep Med* 2014;10:355-62.
93. Chang WP, Liu ME, Chang WC, Yang AC, Ku YC, Pai JT, Lin YW, Tsai SJ. Sleep apnea and the subsequent risk of breast cancer in women: a nationwide population-based cohort study. *Sleep Med* 2014;15:1016-20.
94. Chen JC, Hwang JH. Sleep apnea increased incidence of primary central nervous system cancers: a nationwide cohort study. *Sleep Med* 2014;15:749-54.
95. Christensen AS, Clark A, Salo P, Nymann P, Lange P, Prescott E, Rod NH. Symptoms of sleep disordered breathing and risk of cancer: a prospective cohort study. *Sleep* 2013;36:1429-35.
96. Portenoy RK, Thaler HT, Kornblith AB, Lepore JM, Friedlander-Klar H, Coyle N, Smart-Curley T, Kemeny N, Norton L, Hoskins W, et al. Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population. *Qual Life Res* 1994;3:183-9.
97. Zhang X, Giovannucci EL, Wu K, Gao X, Hu F, Ogino S, Schernhammer ES, Fuchs CS, Redline S, Willett WC, Ma J. Associations of self-reported sleep duration and snoring with colorectal cancer risk in men and women. *Sleep* 2013;36:681-8.
98. Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Duran-Cantolla J, de la Pena M, Masdeu MJ, Gonzalez M, Del Campo F, Serra PC, Valero-Sanchez I, Ferrer MJ, Marin JM, Barbe F, Martinez M, Farre R, Montserrat JM, Spanish Sleep N. Obstructive sleep apnea is associated with cancer mortality in younger patients. *Sleep Med* 2014;15:742-8.
99. Gozal D, Ham SA, Mokhlesi B. Sleep Apnea and Cancer: Analysis of a Nationwide Population Sample. *Sleep* 2016;39:1493-500.
100. Fang HF, Miao NF, Chen CD, Sithole T, Chung MH. Risk of Cancer in Patients with Insomnia, Parasomnia, and Obstructive Sleep Apnea: A Nationwide Nested Case-Control Study. *J Cancer* 2015;6:1140-7.
101. Lee S, Kim BG, Kim JW, Lee KL, Koo DL, Nam HW, Im JP, Kim JS, Koh SJ. Obstructive sleep apnea is associated with an increased risk of colorectal neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2016; doi: 10.1016/j.gie.2016.07.061.
102. Palamaner Subash Shantha G, Kumar AA, Cheskin LJ, Pancholy SB. Association between sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea, and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2015;16:1289-94.
103. Gharib SA, Seiger AN, Hayes AL, Mehra R, Patel SR. Treatment of obstructive sleep apnea alters cancer-associated transcriptional signatures in circulating leukocytes. *Sleep* 2014;37:709-14, 14A-14T.