

UYKU APNE HİPOPNE SENDROMU GENETİK İLİŞKİSİ: HLA DOKU GRUBU ANALİZİ

Süha ALZAFER, Çağlar ÇUHADAROĞLU, Baykal TÜLEK, Neşe AYDEMİR, Mustafa ERELEL, Feyza ERKAN

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

ÖZET

Uyku apne hipopne sendromu (UAHS) önemli bir sağlık problemi olduğu kadar toplumsal bir sorundur. Farklı popülasyonlardaki sıklığı %2 ila %4 arasında değişmektedir. Bununla beraber hastalığın genetik ilişkisi hala açık değildir. Bu çalışmanın amacı; objektif genetik bir marker olan insan lökosit antijenleri (Human leukocyte antigens = HLA) doku grubu analizini kullanarak, Türkiye popülasyonunda UAHS oluşumu ile kalıtım arasındaki ilişkiyi araştırmaktır. UAHS tanısı almış 45 hasta ile yaş ve vücut kitle indeksleri karşılaştırılabilir 28 sağlıklı kontrol çalışmaya katıldı. Tüm hastalar Medilog MPA 15 kanal polisomnografi cihazı ile ayrıntılı bir gecelik uyku çalışmasına alındı. Takasaki mikrolenfositoksisite yöntemiyle her bir grubun; 22 HLA-A, 49 HLA-B, 8 HLA-C, 21 HLA-DR, 5 HLA-Q antijenleri için HLA tiplmesi yapıldı. HLA-A28 ($P<0.02$), CW3 ($p<0.03$) ve DR15 ($p<0.02$) sıklıkları UAHS hastalarında anlamlı olarak yüksekti. Ancak HLA B27 ($p<0.02$) ve B13 ($p<0.02$) kontrol grubunda anlamlı yüksekti. Sonuç olarak bazı HLA tiplerinin Türk UAHS'li hastalarda yaygın olduğunu gösterdik. Ancak HLA tiplmesi UAHS patogenezi açıklamada veya klinik pratikte UAHS risklerini saptamada tek başına yeterli değildir.

Anahtar kelimeler: uyku apne-hipopne sendromu, kalıtım, HLA

(Solunum 2003:5:54-58)

SUMMARY

The Relationship of Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome and Genetics: HLA Groups Analysis

Sleep apnea-hypopnea syndrome (SAHS) is an important health as well as a social problem. The reported prevalence in different populations ranges between 2-4%. However, the relationship between SAHS and genetics is still unclear. The purpose of this study is to investigate the relationship between genetics and the SAHS development in Turkish population using human leucocyte antigen (HLA) groups analysis as an objective marker. Forty-five patients diagnosed as SAHS and twenty-eight healthy control subjects comparable for age and body mass index were enrolled in the study. A detailed overnight study by Medilog MPA 15 channel polysomnography was performed to all the subjects. HLA typing of each group was performed for 22 HLA-A, 49 HLA-B, 8 HLA-C, 21 HLA-DR, 5 HLA-Q antigens using Takasaki microlymphocytotoxicity method. However the frequencies of HLA B7 ($p<0.02$) and B13 ($p<0.02$) were significantly higher in controls. As a result, we showed that certain HLA types were common in Turkish patients with OSAHS than in the control subjects. However HLA typing alone is not enough to explain the pathogenesis of SAHS or to determine the risk of SAHS in clinical practice.

Key words: sleep apnea-hypopnea syndrome, genetic, HLA

(Solunum 2003:5:54-58)

GİRİŞ

Uyku apne hipopne sendromu (UAHS) önemli bir sağlık problemi olduğu kadar toplumsal bir sorundur. Farklı popülasyonlardaki sıklığı %2 ila %4 arasında değişmektedir⁽¹⁻³⁾.

Bununla beraber, hastalığın genetik ilişkisi hala açık değildir. Ailevi UAHS olguları değişik araştırmacılar tarafından bildirilmiştir⁽⁴⁻¹⁰⁾. Bazı genetik anatomik deformasyonların da UAHS' a yol açabileceği gösterilmiştir^(7,8). Fakat sadece Yoshizawa ve ark.⁽⁹⁾ UAHS ile genetik faktörlerin ilişkisini araştırmada objektif bir belirteç olarak insan lökosit antijenleri (Human leukocyte antigens = HLA)'ni keşfettiler. Araştırmacılar Japonya'da HLA gruplarıyla UAHS oluşumu arasındaki ilişkiyi buldular. Türk hastalarda UAHS ile HLA grupları arasındaki olası ilişki daha önce araştırılmamıştır. Bu çalışmanın amacı; Türkiye popülasyonunda UAHS oluşumu ile HLA grupları arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

UAHS tanısı almış 45 hasta ile yaş ve vücut kütle indeksleri karşılaştırılabilir 28 sağlıklı kontrol çalışmaya katıldı. Grupların demografik verileri Tablo I'de gösterildi.

Tablo I: Demografik veriler.

	Cinsiyet	Yaş(ort±SS*)	VKİ*(ort±SS*)
UAHS (n:45)	21 kadın, 24 erkek	54.47±7.93	32.96±6.94
KONTROL (n:28)	11 kadın, 17 erkek	52.4±12.56	32.04±5.64

SS: Standart sapmalar, VKİ: Vücut kütle indeksi

Uyku apneyle ilişkili olduğu bilinen; Cushing sendromlu, akromegalisi ve hipotiroidizmi olan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm bireylerin bir kulak-burun-boğaz uzmanı tarafından endoskopik muayeneleri yapıldı. Hastalar ve kontrollerin hepsi Medilog MPA 15 kanal polisomnografi cihazı ile ayrıntılı bir gecelik uyku çalışmasına alındı. Polisomnografik değerlendirme; tek kanal elektroensefalografi (EEG), iki kanal elektrookülografi (EOG), submental elektromiyografi (EMG) ve elektrokardiyografi (EKG) içeriyordu. Solunum, göğüs ve karın kemerleri ile izlendi. Hava akımı, oronazal termistör ile takip edildi. Oksijen satürasyonu ve nabız izlemi için parmak pulse oksimetre kullanıldı. Bacak hareketlerini izlemek üzere her iki bacağına hareket sensörleri yerleştirildi. Solunum değerleri Medilog Replay yazılımı ile otomatik olarak saptandı. Uyku evrelemesi ise manuel olarak yapıldı.

Hava akımının en az 10 saniye süreyle kesilmesi apne ve kapiller oksijen satürasyonunun %4 veya daha fazla düşmesi desatürasyon olarak değerlendirildi. Uyku sırasında hava akımında 10 saniye veya daha uzun bir süreyle en az %50'lik bir düşme süreci hipopne olarak kabul edildi. UAHS tanısı apne-hipopne indeksi (AHİ)'nin saatte 10'dan fazla oluşuyla konuldu.

Takasaki mikrolenfositoksisite yöntemiyle her bir grubun; 22 HLA-A, 49 HLA-B, 8 HLA-C, 21 HLA-DR, 5 HLA-Q antijenleri için HLA tipleni yapıldı.

İstatistik analizde nicel değişkenleri karşılaştırmada Fisher'in exact chi-square analizi yapıldı. Nicel ve nitel değişkenleri karşılaştırması ise student-t test kullanılarak yapıldı. p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Ortalama apne indeksi UAHS hastalarında 35,6±22,4 iken kontrollerde 2,8±5,7 (p<0.05) idi. UAHS grubunda ortalama desatürasyon indeksi kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksekti (43,6±27,7 ~ 1,9±2,8; p<0.05). HLA tipleni sonuçları Tablo II, III, IV, V, VI da gösterildi. HLA-A28 (P<0.02), CW3 (p<0.03) ve DR15 (p<0.02) sıklıkları UAHS hastalarında anlamlı olarak yüksekti. Ancak HLA B27 (p<0.02) ve B13 (p<0.02) kontrol grubunda anlamlı yüksekti.

HLA A28, CW3 ve DR15 pozitif veya negatif olan hastaların yaş, VKİ, apne-hipopne indeksleri ve desatürasyon indeksleri sırasıyla Tablo VII, VIII- IX'da verildi.

Tablo II: HLA A tipleni

HLA	UAHS Hastaları		Kontroller		p
	N	%	N	%	
A1	9	20	4	14.2	0.38
A2	15	33.3	8	28.5	0.43
A3	10	22.2	4	14.2	0.3
A9	14	31.2	10	35.7	0.43
A23(9)	1	2.2	1	3.5	0.62
A24(9)	13	28.2	9	32.1	0.48
A10	6	13.3	4	14.2	0.58
A25(10)	1	2.2	0	0	0.61
A26(10)	5	11.1	4	14.2	0.47
A34(10)	0	0	0	0	0.99
A66(10)	0	0	0	0	0.99
A11	8	17.7	5	17.8	0.61
A19	0	0	0	0	0.99
A28	7	15.5	0	0	0.02
A29	2	4.4	3	10.7	0.28
A30	2	4.4	4	14.2	0.14
A31	0	0	1	3.5	0.38
A32	3	6.6	2	7.14	0.64
A33	3	6.6	2	7.14	0.64
A36	0	0	0	0	0.99
A43	0	0	0	0	0.99
A74	0	0	0	0	0.99

Tablo III: HLA B tiplemesi

HLA	UAHS Hastaları		Kontroller		p
	N	%	N	%	
B5	9	20	6	21.4	0.55
B5(5)	7	15.5	5	17.8	0.51
B52(5)	2	4.4	1	3.5	0.67
B7	1	2.2	5	17.8	0.02
B8	3	6.6	0	0	0.22
B12	6	13.3	5	17.8	0.41
B44(12)	5	11.1	5	17.8	0.31
B45(12)	1	2.2	0	0	0.61
B13	2	4.4	9	32.1	0.002
B14	2	4.4	5	17.8	0.07
B15	3	6.6	0	0	0.22
B62(15)	2	4.4	0	0	0.37
B63(15)	1	2.2	0	0	0.61
B75(15)	0	0	0	0	0.99
B76(15)	0	0	0	0	0.99
B77(15)	0	0	0	0	0.99
B78(1)	0	0	0	0	0.99
B16	1	2.2	2	7.1	0.32
B38(16)	0	0	2	7.1	0.14
B39(16)	1	2.2	0	0	0.61
B17	8	17.7	3	10.7	0.32
B57(17)	8	17.7	3	10.7	0.32
B58(17)	0	0	0	0	0.99
B18	5	11.1	5	17.8	0.31
B21	3	6.6	0	0	0.22
B49(21)	1	2.2	0	0	0.61
B50(21)	2	4.4	0	0	0.37
B22	3	6.6	3	10.7	0.42
B55(22)	3	6.6	3	10.7	0.42
B56(22)	0	0	0	0	0.99
B27	2	4.4	1	3.5	0.67
B35	18	40	9	32.1	0.33
B37	1	2.2	0	0	0.61
B40	5	11.1	0	0	0.08
B60(40)	4	8.8	0	0	0.13
B61(40)	1	2.2	0	0	0.61
B41	1	2.2	2	7.1	0.32
B42	0	0	0	0	0.99
B46	0	0	0	0	0.99
B47	1	2.2	0	0	0.61
B48	0	0	0	0	0.99
B53	0	0	0	0	0.99
B54	0	0	0	0	0.99
B59	0	0	0	0	0.99
B67	0	0	0	0	0.99
B70	2	4.4	0	0	0.37
B73	0	0	0	0	0.99
Bw4	27	60	21	75	0.14
Bw6	38	84.4	22	78.5	0.36

Tablo IV: HLA CW tiplemesi

HLA	UAHS Hastaları		Kontroller		p
	N	%	N	%	
CW1	8	17.7	2	7.1	0.17
CW2	2	4.4	1	3.5	0.67
CW3	10	22.2	1	3.5	0.02
CW4	17	37.7	9	32.1	0.4
CW5	1	2.2	1	3.5	0.62
CW6	10	22.2	10	35.7	0.16
CW7	15	33.3	11	39.2	0.39
CW8	0	0	0	0	0.99

Tablo V: HLA DR tiplemesi

HLA	UAHS Hastaları		Kontroller		p
	N	%	N	%	
DR1	6	13.3	6	21.4	0.27
DR1	18	37.7	7	25	0.07
DR15(2)	16	35.5	3	10.7	0.01
DR16(2)	2	4.44	4	14.2	0.07
DR3	14	31.1	6	21.4	0.26
DR17(3)	14	31.1	6	21.4	0.26
DR18(3)	0	0	0	0	0.99
DR4	8	17.7	6	21.4	0.46
DR5	18	40	15	53.5	0.18
DR11(5)	17	37.7	14	50	0.21
DR12(5)	1	2.2	1	3.5	0.62
DR6	5	11.1	6	21.4	0.12
DR13(6)	3	6.6	3	10.7	0.42
DR14(6)	2	4.4	3	10.7	0.28
DR7	12	26.6	7	25	0.55
DR8	0	0	0	0	0.99
DR9	1	2.2	0	0	0.61
DR10	0	0	1	3.5	0.38
DR51	18	40	7	25	0.07
DR52	31	68.8	22	78.5	0.26
DR53	19	42.2	12	42.8	0.57

Tablo VI: HLA DQ tiplemesi

HLA	UAHS Hastaları		Kontroller		p
	N	%	N	%	
DQ1	25	55.5	17	60.7	0.42
DQ2	23	51.1	13	46.4	0.44
DQ3	14	31.1	15	53.5	0.09
DQ7(3)	11	24.4	12	42.8	0.08
DQ4	1	2.2	0	0	0.61

Tablo VII: HLA A28+ ve HLA A28- olguların karşılaştırılması

	A28+ n=7	A28- n=38	p
Yaş	55±9.6	54.3±7.7	>0.05
VKİ	37.1±11.5	32.1±5.6	0.02
Aİ	30.7±17.5	36.6±23.3	>0.05
Dİ	37.8±17	44.7±29.2	>0.05

VKİ: Vücut kütle indeksi, AHİ: Apne hipopne indeksi, Dİ: Desatürasyon indeksi

Tablo VIII: HLA CW3+ ve HLA CW3- olguların karşılaştırılması

	CW3+ n=10	CW3- n=35	p
Yaş	53.1±9.8	54.8±7.5	>0.05
VKİ	29.4±4.6	33.8±7.1	>0.05
Aİ	50.4±24.0	32.0±20.8	>0.05
Dİ	54.8±38.4	40.8±24.1	0.019

VKİ: Vücut kütle indeksi, AHİ: Apne hipopne indeksi, Dİ: Desatürasyon indeksi

Tablo IX: HLA DR15+ ve HLA DR15- olguların karşılaştırılması

	DR15+ n=16	DR15- N=29	p
Yaş	51.6±9.6	55.5±6.6	>0.05
VKİ	29.6±4.2	34.6±7.4	>0.05
Aİ	36.4±21.3	35.3±23.3	>0.05
Dİ	36.8±27.4	47.0±27.6	>0.05

VKİ: Vücut kütle indeksi, AHİ: Apne hipopne indeksi, Dİ: Desatürasyon indeksi

TARTIŞMA

Daha önce yapılmış olan birkaç çalışmada uyku apne gelişiminde ailevi eğilim tanımlanmıştır. Strohl ve arkadaşları⁽⁴⁾ bir ailenin birden fazla bireyinde UAHS oluşunu gösteren ilk araştırmacılarıdır. Manon-Espaillet ve arkadaşları⁽⁵⁾ bir baba ve oğlunda anosmi ve nöbetlerin eşlik ettiği UAHS varlığını bildirdiler. Mathur ve arkadaşları⁽⁶⁾ da uyku apnenin bazı ailelerde sık olduğunu gösterdiler. Bayadi ve arkadaşları⁽⁷⁾,

bireylerinde üç jenerasyondan bu yana uyku apne oluşan bir aileyi tanımladılar. Bu ailenin değerlendirilen beş üyesinde solunum yanıtları azalmış bulundu. Bu ailede apneye yol açan genetik olarak belirlenmiş bir solunum modeli olasılığı düşünüldü. Uyku apnede ailevi eğilim, muhtemelen kalıtsal olarak anatomik yapıların şekillenmesi sonucunda belirli şekil ve boyutta üst hava yolunun oluşumuna bağlıdır. Guillemineault ve arkadaşları⁽⁸⁾, kranyofasyal özelliklerin UAHS gelişimi için güçlü bir belirteç olabileceğini bildirdiler. HLA sistemi objektif genetik bir belirteçtir ve bazı solunum hastalıkları ile uyku sorunlarında araştırılmaktadır^(10,11). HLA DR2 ve DQ1 fenotipleri hemen tüm narkoleptiklerde bulunmuştur⁽¹²⁾. Uyku apnenin genetik eğilimini araştıran önceki çalışmalar olgu sunumu, sorgulama kökenli ya da epidemiyolojik çalışmalarıdır. Sadece Yoshizawa ve arkadaşları⁽⁹⁾ UAHS ve genetik faktörlerin ilişkisini araştırmada ölçülebilir genetik belirteçleri kullandılar. Bu araştırmacılar HLA analizlerini yaptılar ve Japon toplumunda UAHS'lı hastalarda HLA A2'nin daha sık görüldüğünü gösterdiler.

Bizim çalışmamızda UAHS'lı hastalarda HLA A28'in kontrol grubuna göre yaygın olduğu bulundu. Japon toplumundaki UAHS'lılarda ise HLA A2 yaygındı. HLA A28 ve HLA A2 nin antijenik yapıları ve aminoasit sıraları benzerdir. Her iki HLA'ya karşı antikorlar çapraz reaktiftir. Bizim çalışmamızdaki HLA A28 pozitif hastaların VKİ'leri ve Yoshizawa'nın çalışmasındaki HLA A2 pozitif hastaların kiloları kontrollerden fazlaydı. Böylece HLA tiplmesi ile obezite arasında bir ilişki varlığı düşünülebilir. Bununla birlikte; Beck ve arkadaşları⁽¹²⁾ obeziteyle HLA tiplmesi arasında bağlantı bulamamışlardır. Bundan başka HLA A2 ve HLA A28 UAHS hastalarında önemli bir risk faktörü olan üst hava yolunun yapısal anomalileri ile ilişkili olabilirler. Ancak bizim çalışmamızda; HLA A28, CW3 ve DR15 pozitif bulunan UAHS'lı hastaların kulak-burun-boğaz muayenelerinde özgün bir anomali saptanmamıştır. Böylece HLA antijenleri ile üst hava yolunun yapısal anomalisi ilişkisi sonucunu çıkaramadık. Bununla beraber HLA A28, CW3 ve DR15 UAHS hastalarında kontrol grubuna göre sıklığı. Sadece HLA CW3 pozitif bireylerde ortalama desatürasyon indeksi negatif olanlardan fazlaydı (p=0,019). AHİ ve desatürasyon indeksleri HLA A28 ve DR15 pozitif ve negatif hastalarda benzerdi. Bununla birlikte, bazı HLA tiplerinin Türk UAHS'lı hastalarda yaygın olduğunu gösterdik. Ancak HLA tiplmesi, UAHS patogenezini açıklamada veya klinik pratikte UAHS risklerini saptamada tek başına yeterli değildir.

KAYNAKLAR

1. Cirignotta F, D'Alessandro R, Partinen M, ve ark. Prevalence of every night snoring and obstructive sleep apnoeas among 30-69 year-old men in Bologna, Italy. *Acta Neurol Scand* 1989;79:366-372.
2. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991;46:85-90.
3. Redline S, Young T. Epidemiology and natural history of obstructive sleep apnea. *Ear Nose Throat J* 1993;72:20,24-26.
4. Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallett M. Obstructive sleep apnea in family members. *New Engl J Med* 1978;299:969.
5. Manon- Espaillat R, Gothe B, Adams N, Newman C, Ruft R. Familial sleep apnea plus syndrome: Report of a family. *Neurology* 1988;38:190.
6. Mathur R, Douglas NJ. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Intern Med* 1995;122:174-178.
7. Bayadi SE, Millman RP, Tishler PV, ve ark. A family study of sleep apnea: Anatomic and physiologic interaction. *Chest* 1990;98:554.
8. Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, ve ark. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995;107:1545-1551.
9. Yoshizawa T, Akashiba T, Kurashina K, ve ark. Genetics and obstructive sleep apnea syndrome: a study of human leukocyte antigen (HLA) typing. *Intern Med* 1993;32:94-97.
10. Adickes ED, Buehler BA, Sanger WG. Familial lethal sleep apnea. *Hum Genet* 1986;73:39-43.
11. Libby DM, Gibofsky A, Fotino M, ve ark. Immunogenetic and clinical findings in idiopathic pulmonary fibrosis. Association with the B-cell alloantigen HLA-DR2. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:618-622.
12. Beck MD, Svejcar J, Kuhn P, Baur MP. HLA and obesity. *Biomed Pharmacother* 1984;38:209-211.