

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI
VE
CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

TEZ YÖNETİCİSİ: DOÇ. DR.MUSTAFA BAK

AKUT POST STREPTOKOKSİK GLOMERÜLONEFRİTTE

MANNOZ BAĞLAYICI LEKTİN

GEN POLİMORFİZMİ

UZMANLIK TEZİ

DR.DENİZ TIRAK

İzmir 2008

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR DR. BEHÇET UZ ÇOCUK HASTALIKLARI
VE
CERRAHİSİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

TEZ YÖNETİCİSİ: DOÇ. DR.MUSTAFA BAK

AKUT POST STREPTOKOKSİK GLOMERÜLONEFRTİTTE

MANNOZ BAĞLAYICI LEKTİN

GEN POLİMORFİZMİ

UZMANLIK TEZİ

DR.DENİZ TIRAK

İzmir 2008

İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
A)KOMPLEMAN SİSTEMİ.....	3
B)KOMPLEMANIN LEKTİN YOLU.....	4
C)MANNOZ BAĞLAYICI LEKTİN.....	6
1)Mannoz Bağlayıcı Lektin Geni ve Polimorfizmi	
2)Mannoz Bağlayıcı Lektin Eksikliğinin Kliniğe Etkisi	
3)Renal Hastalıklarda Mannoz Bağlayıcı Lektin Rolü	
a)Mannoz Bağlayıcı Lektin Eksikliği Gösterilmiş Renal Hastalıklar	
b) Mannoz Bağlayıcı Lektin Yüksekliği Gösterilmiş Renal Hastalıklar	
c)Mannoz Bağlayıcı Lektin ve Akut Poststreptokoksik Glomerülonefrit	
D)AKUT POST STREPTOKOKSİK GLOMERÜLONEFRİT	
PATOFİZYOLOJİSİ.....	25
1-Dolaşan immün komplekslerin glomerüle yerleşimi	
2-Streptokokal ve renal antijenler arasında moleküler benzerlik	
3-İn situ antistreptokokal antikorlarla, glomerüler antijenler arasında	
immün kompleks oluşumu	
4-Glomerüldeki deposit streptokokal antijenlerle direkt kompleman	
aktivasyonu	
5-Akut Poststreptokoksik Glomerülonefrit Patogenezinde Komplemanın	
Lektin Yolu	
3.MATERYAL METOD	36
Hastalar.....	36
Tanımlamalar.....	36
MBL gen polimorfizmi analizi.....	37
İstatistiksel analiz.....	37
4.BULGULAR.....	38
5.TARTIŞMA.....	57
6.SONUÇLAR.....	64
7.ÖZET.....	68
8.KAYNAKLAR.....	72

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın tüm aşamalarında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tezim süresince destek ve anlayışını esirgemeyen ve uzmanlık eğitimim süresince iyi bir hekim olmak adına çok şey öğrendiğim saygıdeğer tez hocam Doç.Dr.Mustafa BAK' a içtenlikle teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince katkıları olan klinik şeflerim sayın Dr. Şükrü CANGAR'a, sayın Doç.Dr.Ceyhun DİZDARER'e, sayın Doç.Dr.Füsun ATLIHAN'a, sayın Doç.Dr.Canan VERGİN'e, sayın Dr.Aysel ÖZTÜRK'e sayın Dr.Murat HIZARCIOĞLU'na, başhekimimiz Doç. Dr. Vedide TAVLI'ya ve tüm şef yardımcılarımıza teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında katkıları bulunan DoçDr. Ferda Özkınay ve Dr. Ayça Aykut'a teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca beni destekleyen ve bana güvenen biricik aileme, asistanlığım sırasında hep yanımda olan dostlarım Dr.Funda TAYFUN, Dr.Gültaç HURŞİTOĞLU ve Dr. Gülcihan D.ÖZEK'e teşekkür ederim.

KISALTMALAR

- APSGN:** Akut post streptokoksik glomerülonefrit
MBL: Mannoz bağlayıcı lektin
CRD: Karbonhidrat tanıyan bölge
PAMPs: Patojen ile ilişkili moleküler paternleri tanırlar
MASPs: Mannoza ilişkili serin proteazlar
HIV: İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
IAV: İnfluenza A Virüsü
HSV: Herpes Simpleks Virüsü
SLE : Sistemik lupus eritematozus
HSPN: Henoch-Schönlein purpura nefriti
IgAGN: IgA nefropatisi
KBY: Kronik böbrek yetmezliği
GFR: glomerüler filtrasyon hızı
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
SD : standart deviasyon
ÜSYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu
MSS: Merkezi sinir sistemi
GFR: Glomerüler filtrasyon hızı
TCA: 24 saatlik idrarda proteinüri
AA: Normal allel
AB: Homozigot allel
BB: Varyant allel

1.GİRİŞ

Akut post streptokoksik glomerulonefrit (APSGN); boğaz ve deri infeksiyonuna yol açan grup A streptokokların nefritojenik suşları ile ilişkili, immun aracılı olan, böbreklerin en sık gözlenen non süpüratif hastalığıdır. Streptokokal içerikler ve ürünler tam olarak tanımlanamayan bu prosesi başlatmaktadır.

Renal hasarın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte; dolaşan immun komplekslerin glomerüle yerleşimi, streptokokal ve renal antijenler arasında moleküler benzerlik, in situ antistreptokokal antikorlarla, glomerüler antijenler arasında immun kompleks oluşumu, glomerüldeki deposit streptokokal antijenlerle direkt kompleman aktivasyonu teorileri öne sürülmüştür. Bir çok morfolojik, klinik ve serolojik bulgu PSAGN'nin immun kompleks hastalığı olduğu görüşünü desteklemektedir, antijen antikor sisteminin tam doğası bilinmese de , kompleman aktivasyonunun klasik yoldan ziyade alternatif yolla olduğu düşünülmektedir.

Tipik PSAGN kliniği mevcut olan olguda semptomların başlangıcı sonrasında 4. haftada yapılan renal biyopside; MBL ve C4d , MAPS-1 mezengiyumda pozitif bulunmuştur(67). Komplemanın üçüncü yolu olan lektin yolunun PSAG'yi aktive edebileceği, bunun bakteri duvarındaki glukozamin rezidülerinin mannoz bağlayıcı lektinle tanınarak olduğu ileri sürülmüş, fakat mannoz-bağlayıcı lektin defekti olan hastalarda da glomerulonefrit gelişebildiği bildirilmiştir(68). Nefritojenik Streptokokus pyogenes serotip M1, PSAGN'li hastalarda çalışılarak, komplemanın lektin yolunun PSAGN ile ilişkili hipokomplemanemi gelişimindeki rolü olmadığı gösterilmiştir(69). Bu veriler ışığında komplemanın lektin yolunun PSAGN patogenezinde önemli olabileceği düşünülmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

A)KOMPLEMAN SİSTEMİ

Kompleman sistemi konağın savunmasında ve inflamatuvar olayların düzenlenmesinde önemli rolleri olan plazma proteinlerinden oluşur. Mikro organizmaların invitro öldürülmesinde serumdaki ısıya dayanıklı proteinler kadar ısıya dayanıksız olan fraksiyonların da etkili olduğu ve bundan dolayı hayvanların enfeksiyonlara karşı korunduğu ilk olarak 1800'lü yıllarda Nuthall, Pfeiffer , Bordet ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Eş zamanlı olarak Erlich ısıya dayanıksız fraksiyonu kompleman, ısıya dayanıklı fraksiyonu amboseptor (ki bu grup şimdi Ig olarak bilinmektedir) olarak adlandırmıştır. 1907 de Ferrata kompleman fraksiyonlarının suda çözünen (pseudoglobulin) ve çözünmeyen (euglobulin) komponentlerini göstermiştir. 1941 de Pillemer komplemanın en azından 4 komponentden oluştuğunu göstermiştir. 1960 lı yıllarda protein ayırıştırma yöntemlerinin gelişmesi ile Müller Eberhard ve Nelson listeyi klasik komponentleri kapsayacak şekilde genişletmiştir. Günümüzde kompleman sisteminin 30 kadar proteinden meydana geldiği, karaciğerde sentezlenerek plazmaya salınan kimyasal mediatörlerden olduğu; 5 hücre membran regülatör proteini ve 7 hücre membran reseptörünün olduğu ; kompleman aktivitesinin 56 °C de 30 dakika içinde kaybolduğu; klasik ve alternatif yola ilaveten bir de lektin yolunun olduğu; kompleman sisteminin normalde ve bir uyarın olmadığı sürece inaktif olduğu bilinmektedir. Kompleman akut faz reaktanlarından biridir. Elektroforezde β 2 bandında yer almaktadır. Kompleman proteinleri isimlendirilirken reaksiyon sırasından ziyade keşfedilme sırasına göre isimlendirilmişlerdir. Birden dokuzaya kadar numaralandırılmış olup ara elemanlar da bulunmaktadır. Farklı yapıda uyarınlar tarafından klasik yol, lektin yolu ve alternatif yol aracılığı ile uyarılıp şelale tarzında aktivasyona uğrayarak biyolojik etkilerini gösterir. Kompleman sisteminin ilk komponenti (proenzim) aktive olduğu zaman bu bir enzim aktivitesi kazanır. Bu enzim kendisini izleyen komponenti aktive ederek enzim haline çevirir. Bu

reaksiyonları birbirini aktive eden enzimlerin izlediği reaksiyonlar dizisi takip eder. Kompleman yolundaki komponentlerden birinin eksikliğinde bu aktivasyon yolağı durur ve reaksiyon sonlanır. Kompleman aktivasyonu 3 ana yolu izleyerek gerçekleşir; Klasik yol, alternatif yol ve lektin yolu . Ayrıca Plazmin, kallikrein ve bazı serin proteazlar da kompleman yolunu aktive eder. (C3 ve C5 i). Tüm bu yollarda ana amaç C5'in aktivasyonu ve sonunda membran atak kompleksinin aktivasyonudur. Klasik yolu Ig G veya Ig M ile birleşmiş antijen molekülü başlatır. Ig 'lerden Ig G 1-2-3 ve Ig M klasik yolu aktive eder. Ig G 4, Ig A,D,E komplemana bağlanmaz ve aktive etmez. Kompleman aktivasyonu için birbirine yakın birden fazla Ig G molekülüne ihtiyaç olmasına rağmen, tek bir Ig M bu aktivasyon için yeterlidir. Alternatif yol aktivasyonunda antijen antikor kompleksi rol almaz. Endotoksinler, immunglobulin agregeleri, bazı viruslar alterne yolu aktive ederler. Alterne yolun aktivasyonunda C3 ün iki değişik formu rol oynar. Birincisi klasik yoldan gelen C3b, diğeri ise kanda dolaşan C3 ün internal thioester bağlarının kendiliğinden hidrolizi ile oluşan C3 (H₂O) dur. Üçüncü bir yol olan lektin yolu ise mikroorganizmaların yüzey glikoproteinlerindeki terminal mannoz kalıntılarına bir plasma proteini olan mannoz-bağlayan lektin'in (MBL) bağlanması ile aktive edilir.

B)KOMPLEMANIN LEKTİN YOLU

Lektin yolu, Mannoza bağlayıcı lektin (MBL) veya fikolinin birçok mikroorganizmanın yüzeyinde bulunan karbonhidrat ligantlarına bağlanması ile başlar. MBL; altı trimerik ünitelerden oluşan, yapısı C1q'ya benzerlik gösteren bir akut faz reaktanıdır ve MBL-2 geninin exon 1'deki tek nükleotid polimorfizmine bağlı olarak plazma konsantrasyonu değişir. MBL'nin ligantlarına bağlanması bir serin proteaz olan Mannoza-binding lektin serin proteaz-2'nin aktivasyonuna, bu da C4 ve C2'nin C4b2a oluşturmak üzere yıkımına yol açar. Komplemanın üç ayrı yolu C3 aktivasyonu sonrasında birleşerek membran atak kompleks (MAC) oluşumuna yol açarlar. C3 konvertaz C3'ü C4b2a3b yani C5 konvertaz oluşturmak üzere parçalar. C5b; C6 ve C7 ile

trimoleküler kompleks oluşturur, bunlar da hücre membranında C8 ve C9 kompleksine bağlanarak hücre zarında porlar oluşmasına yol açan MAC'ı meydana getirirler. Yüksek oranda por oluşumu hücre ölümünü, az miktarda por oluşumu hücrel immun yanıtı uyararak hücre aktivasyonunu sağlar. MAC üretimi hücrelerin lizis ve aktivasyonuna yol açmanın yanı sıra, kompleman sisteminin aktivasyonu kemoatraktif anaflatoksinler olan C3a, C5a'nın ve immün kompleks çözünürlüğünü artıran C3b ve C4b'nin üretimini sağlar (Şekil1).

Alternatif yol

Lektin yolu

Klasik yol

Patojen yüzeyi

Serum lektinleri patojen yüzeyindeki lektine bağlanır

Antijen-antikor kompleksi

C3
B
D

MBP, MASP1,2
C4
C2

C1(q,r,s)
C4
C2

C3 konvertaz(C2b,C3B/b)

C3

C4a
C5a
C3a
İnflamasyon
Mediatörleri

C3b
Opsonizasyon

C5b,C6,C7,C8,C9
Membran atak kompleks
Hücre lizisi

Şekil 1: Kompleman sisteminin 3 farklı yoldan aktivasyonu ile kemoatraktif anaflatoksinler olan C3a,C4a, C5a'nın oluşumu, C3b oluşumu sonrasında membran atak kompleks oluşumu

residülerine bağlanarak sağlar ve komplemanın lektin yolunu başlatır. Bu tanıma sonucunda mannozla ilişkili serin proteazlar (MASPs) aktive olur bunlar lektin yoluna spesifiktirler (MASP-1,MASP-2,MASP-3). MASP-2 klasik kompleman yolundaki C1s gibi kompleman C4 ve C2 'yi C3 konvertaz (C4b2a) oluşturmak üzere parçalar, C4b3a C3'ün parçalanmasına ,C3b oluşumu sonucunda da mikroorganizmanın opsonizasyonuna yol açar. MBL direkt olarak fagosit yüzeyindeki kollektin reseptörlerine ve nötrofil granülositlerindeki C1q reseptörlerine bağlanabilir, bu bağlanma proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açabilir(1). İmmun sistem vücudun kendi antijenleri ile kendine ait olmayanı ayır etme özelliğine sahiptir. MBL kendi vücudumuzdaki glikoproteinler ile enfeksiyöz yüzeylerdeki karbonhidratları ayır etmede önemli rol oynar. MBL apoptotik hücrelerin sitoskeletal proteinlerinin terminalindeki glikozaminoglikanlarla etkileşir ve MASPs aktivasyonu ile fagositoz gerçekleşir. İskemi reperfüzyon hasarında da lektin yolunun etkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Değişime uğramış kanser hücrelerinde glikolizasyoda bozulma sonucu tümör büyümesinin glikolizasyona bağlı inhibisyonunu gerçekleştirmez, yapılan çalışmalarda MBL'nin kanser hücrelerine bağlandığı gösterilmiştir, buna bağlı olarak MBL polimorfizmin kanser gelişimine yol açabileceğini söylenmektedir. MBL plazma seviyesi ile ALL gelişimi arasında ilişki bulunmuştur (3,4).

1)Mannoz Bağlayıcı Lektin Geni ve Polimorfizmi

MBL geni 10q11.1-q21 de lokalizedir. Aynı bölgede: mbl1 maymun ve farede fonksiyonel olan bir adet psödogen mbl A homoloğu vardır. Mbl2, fare ve maymundaki mbl C' nin homoloğu olarak bilinir ve insanlarda karaciğer ve serum formu vardır fakat aynı genden posttranslasyonel modifikasyon ile sentezlenir. MBL geni 4 ekzon, 3 intron içerir. Transkript uzunluğu 3566 bp'dir. Protein 248 aa içerir, 24000 kDa ağırlığındadır. Ekzon1; sinyal peptidi ve sisteinden zengin domainden oluşur. 7 adet Glycine-Xaa-Yaa tekrarı içerir ve bu kollojen yapısındaki tipik 3' lü heliks formasyonuna karşılık gelir. Ekzon 2 kollojen benzeri domain,

12 adet Glycine-Xaa-Yaa tekrarı içerir. Ekzon 3: boyun bölgesidir. Ekzon 4; C-tip karbonhidrat tanıyan bölge (CRD)'dir. Ekzon 1' in önünde ekzon 0 olarak adlandırılan bir ekzon daha vardır. Proteine transle olmaz fakat; alternatif bir transkript olarak ortaya çıkar, küçük miktar translasyon buradan gerçekleşir. Bu oligomerlerden 2-6 tanesi bir arada bulunur ve sentez karaciğerde gerçekleşir. Sonuçta oluşan bütün yapı C1q' ya benzer. İnsan plazmasında düşük sayıda oligomerler baskın. Fakat fazla sayıda oligomere sahip olanlar komplemanı aktive edip mannoz bağlar. MBL' nin lektin aktivitesi kalsiyum bağımlı CRD ile ilişkilidir. Tek bir CRD' nin mannoz içeren yapıya affinitesi düşüktür fakat; 50 A ara ile sıralanmaları etkilerini artırır. MBL' nin genetik varyantları mevcuttur. Ekzon 1' deki nokta mutasyonları oluşur. Normal Allel A' dır. Kodon 54 (allel B); Glycine-Aspartic acid (GGC-GAC) , Avrupa' da en sık (%25)bu dimorfizm gözlenir. Kodon 52 (allel D); Arginin-cysteine (GGT-TGT), % 2-7 oranında gözlenir. Kodon 57 (allel C); Glycine-Glutamic acid, Avrupa' da çok nadir, Afrika' da sık görülür. Bu polimorfizmler N terminal kollajen ve sistein zengin bölgede yapısal değişikliğe neden olurlar. Ayrıca serin proteazlarla proteinin ilişkisini keser ve proteinin kompleman aktivasyon özelliği kaybolur. Bu alleller için heterozigot olanlarda protein miktarı 10 kat azalırken, homozigot ya da birleşik heterozigot olanlarda protein hiç tespit edilemez. MBL konsantrasyonunu daha az etkileyen promotor dimorfizmleri de vardır. -221' de X/Y dimorfizmi: Y normal alleldir, -550' de H/L dimorfizmi vardır. (H:high,L:low) +4' de P/Q dimorfizminde Q alleli taşıyanlarda MBL konsantrasyonu P' ye göre artmıştır. Genotip-fenotip ilişkisi değerlendirildiğinde; plazmadaki MBL konsantrasyonu 1000 kat varyasyon gösterebilir (<0,01-5 mg/mL). Umbilikal kord kanındaki miktarı yetişkinlerden daha düşükken, hayatın ilk haftalarında MBL konsantrasyonu hızlı bir artış gösterir. Çocuklardaki konsantrasyonu yetişkinlerden daha yüksektir. Dolaşan MBL üzerine en fazla etkiye genotip sahiptir, normal allel dışında en fazla B alleli, LXPA haplotipi yaygındır. Akut faz reaktanı olduğu için cerrahi travma ya da enfeksiyon sonrası konsantrasyonu 3 kat artar,

büyüme hormonu konsantrasyonunu 3 kat artırır, glukokortikoidler konsantrasyonu düşürür. Bu faktörler promotor bölgeyi etkileyen düzenleyici elemanlar olduğunu göstermektedir. MBL yetmezliği sıklıkla yanlış kullanılan bir terimdir, son yıllarda yanlışlıkla dimorfizmlerle ilgili olarak kullanılmaktadır. Fakat yetmezlik erişkin standartının %5-10' unda az ya da 0,1 mg/mL' den az MBL olmasıdır. Düşük MBL seviyesi ile ilişkilendirilen dimorfizmlere sahip olanlar populasyonun %40' ını oluşturmaktadır ve ortalama konsantrasyon <0,6 mg/mL' dir. MBL seviyesi gendeki polimorfizmler nedeniyle oldukça farklılık gösterir. MBL geninin 1. ekzonuna ait polimorfizmler [kodon 52 (allel D), kodon 54 (allel B)] sonucunda dolaşımdaki MBL miktarında belirgin azalma olur, kollajen triple heliksde sekonder yapısal anomalilere yol açarak protein hiç üretilmemesine veya az üretimine sebep olur. Dolaşan MBL miktarındaki azalma ise bakteriyel ve viral enfeksiyonlara , otoimmün hastalıklara ve malignite gelişimine yatkınlık yaratmaktadır(1,2).

2)Mannoz Bağlayıcı Lektin Eksikliğini Kliniğe Etkisi

Mannoz binding lektin (MBL) defekti ilk kez 1989'da bundan 15 yıl önce temel opsonizasyon defekti olarak tanımlanmıştır. Böyle bir defektin varlığına 1968 'de Miller tarafından dikkat çekilmiştir; başka bir immün yetmezliği olmayan bayan hastada hayatının ilk 2 yılında sık tekrarlayan üst solunum yolu enfeksiyonları ve diyare ataklarına hasta serumundaki nötrofillerin *saccharomyces cerevisiae* 'yı tam olarak fagosite edememelerinin sebep olduğunu göstermiş, aynı çalışmayı başka bir hastanın serumu ile tekrarladığında defektin olmadığını göstermiştir. (5). MBL bakteriyi tanıyarak bakteriyel enfeksiyonun eradikasyonuna yol açar. Bakteri membranında gram pozitif bakteri için lipoteikoik asit, gram negatif bakteri için lipopolisakkarit varlığında enkapsülasyon oluşur; bu H.influenza ve N.Meningitis için gösterilmiştir.MBL 'nin N.Meningitis ve N.Gonore 'ye bağlanmasında sialik asit ile kaplı olmalarının önemli olduğu görülmüştür.Tanımlanmış olan bir ailesel meningokokal menenjit olgusunda aile bireylerinde MBL'nin düşük olduğu MBL'nin genetik

varyantına sahip oldukları gösterilmiştir(4). Fakat halen hangi mikroorganizmaların MBL için iyi ligant olduğu bilinmemektedir.MBL 'nin farklı oligomerlerinin varlığında yanıtı etkiler; yüksek oligomerik formlar bakterye bağlanmada daha etkindir. MBL inflamatuvar cevabı düzenleyebilir ,inflamatuvar yanıt mikroorganizmaya göre değişebilir. Streptokoksik ramnoz polimerlerine karşı monositlerdenTNF salınımının MBL'ye bağlı inhibisyonu gösterilmiştir. Başka bir çalışmada da MBL'nin Kriptokokal membran glikoproteinlerine karşı TNF salınımını azalttığı gösterilmiştir. MBL eksikliği olan seruma MBL eklendiğinde N.Menengitis'e karşı sitokin yanıtında artış ,yüksek MBL içeren konsantrasyonlarda da sitokin salınımının supresyonu görülmüştür.Bu çalışmaların ışığında hayvan modelinde bakteriyel peritonitte MBL 'nin farklı formları çalışılmış bazı formların düşük TNF yanıtına sebep olarak peritonit ve bakteriyemiden koruduğu gösterilmiştir. Birkaç çalışmada MBL ile stfilokokus aureus'un ilişkisi incelenmiştir ,yanıtın MBL'ye bağlı olduğu görülmüştür.Sonuç olarak bir çok çalışmada antibakteriyel savunmada MBL'nin önemli olduğu görülmüştür.Hücrel immun sistemi baskılanmış olan kemoterapi hastalarında düşük MBL seviyesi ile pnömoni ve bakteriyemi gelişimi ilişkili bulunmuştur, nötropenik ateşin süresi uzun saptanmıştır. Bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyon geçiren MBL seviyesi düşük olan onkoloji hastalarında kemik iliği transplantasyonu sonrasında MBL seviyesinde artış gözlenmiştir.Farklı alleller karşılaştırıldığında yüksek MBL seviyesine sahip olmanın sepsis ve septik şoktan korunmada önemli olduğu görülmüştür. Mannoza bağlayıcı lektin , eksikliğinin tekrarlayan enfeksiyonlarla ilişkili olduğu sıklıkla infantlarda üst veya alt solunum yolu enfeksiyonlarına yatkınlık yarattığı gösterilmiştir. Enfeksiyonların başlangıcının 3-6 ay arasında olduğu ve etkin immun yanıt gelişene kadar ayda bir veya iki kez tekrarladığı belirtilmiştir. Enfeksiyonların sıklığına karşın birçok çocuğun gelişiminin normal olduğu, hastaneye yatış öyküsü olmadığı fakat sık doktora gitme, sık antibiyotik kullanma öyküsü olduğu görülmüştür. Bu çocuklar etiyoloji çoğu kez bilinmese de profilaktik

antibiyotik kullanımından fayda görmüşlerdir. Bu çocuklarda enfeksiyon sıklığı ilkokula başlama zamanı geldiğinde azalmıştır. Virüsler kompleman tarafından tanınmamak için birçok yol geliştirmişlerdir, buna rağmen İnsan İmmun Yetmezlik Virüsü (HIV), İnfluenza A Virüsü (IAV), Herpes Simpleks Virüsü (HSV) gibi virüsler MBL tarafından kolayca tanınırlar. Virüsle enfekte hücreler çoğu kez MBL tarafından yüksek mannoz glikanları ile tanınırlar. Örneğin MBL HIV'in zarfındaki gp120 şekere spesifik tanır ve kompleman aktivasyonu C1q veya antikordan bağımsız olarak gerçekleştirir. HIV ile enfekte hastaların çoğunda önemli derecede MBL eksikliği gösterilmiştir. İnsan MBL 'i IAV'ye bağlanır ve hemaglutinasyonu inhibe eder. MBL konakçı hücrelerin virüsle enfekte olmasını, virüs yayılımını ve virüsün salınımını engeller bu yüzden potansiyel antiviral ilaç olarak görülmektedir. Mannan mantar hücre duvarının majör komponentidir. MBL direkt olarak *Candida Albicans*, *Saccharomyces cerevisiae* ve *Aspergillus fumigatus* bağlanarak antifungal yanıt oluşturur. MBL'nin anti-kandidal yanıtı fagositozu stimüle ederek, monositlerden TNF-alfa salınımını artırarak sağladığı gösterilmiştir. Belirgin bir immün yetmezliği olmayan vakalarda kronik nekrotizan aspergilloz ile MBL gen polimorfizmi ilişkili bulunmuştur(6,7).

Mannoz bağlayıcı lektin bakteri, virüs, fungus ve protozoalarla interaksyona girebilir(8,9,10). Opsonize edilen bakterilerin spektrumu gram pozitiften gram negatife kadar geniştir. Bu aktivite hücre yüzey komponentleri olan lipopolisakkarit ve lipoteikoik asitle stimüle edilir. *Neisseria meningitidis* diğer kompleman defektleriyle de ilişkisi olduğu bilinen bir patojendir. Etkilenen populasyonda meningokokal hastalık MBL2 kodlayan mutasyonlar yönünden homozigot ve heterozigotlarda yüksek bulunmuştur(11). Başka bir çalışma da ise hiçbir ilişki bulunmamıştır(12). Gram pozitif *Streptokokus Pnömonia* ve *Stafilokokus aureus* invazif hastalığı için de benzer sonuçlar bulunmuştur(13,14,15). MBL insan immün yetmezlik virüsleri HIV1 ve HIV 2'nin gp120 zarf proteinlerine bağlanarak bu virüslerin

opsonizasyonu T lenfositlere girişini engeller, fakat tamamen nötralizasyon mümkün değildir. MBL eksikliğiyle HIV enfeksiyonu progresyonu arasındaki ilişkiye yönelik kısıtlı çalışma vardır(16,117). MBL'nin ifluenza virüsünü de infekte hücrelerin lizisi yoluyla önlemeye etkisi vardır(18). Kronik Hepatit B enfeksiyonu olanlarda kodon 54 mutasyonunun semptomatik siroz ve spontan bakteriyel peritonit gelişimine yol açtığı gösterilmiştir(19). MBL'nin kronik Hepatit C progresyonu ve tedaviye cevabı belirlediği gösterilmiştir(20,21). Fungus hücre duvarındaki mananın MBL tarafından tanınması sayesinde *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* ve *Cryptokokus neoformansa* bağlanabilir, bu immun yetmezlikli hastalarda tedavi açısından önem arz edebilir. MBL üretimi defektli olduğunda kronik nekrotizan pulmoner aspergilloz ve kronik pulmoner *Aspergillus* enfeksiyonuna eğilim arttığı gösterilmiştir(22,23). *Malarya*, *Acanthamoeba*, mikrosporidia ve *Cryptosporidia*'ya enfeksiyonlarıyla MBL2 genotipi ve MBL seviyeleri çalışılmış, belirgin bir ilişki bulunmamıştır. Düşük serum MBL ve MBL2 mutasyonları çocukluk dönemi enfeksiyonlarıyla ilişkili bulunmuştur, bu ilişki toplum kökenli solunum yolu enfeksiyonlarında, hastane kökenli ciddi enfeksiyonlarda, sistemik inflamatuvar sendromunda 6 -18 ay arasındaki çocuklarda gösterilmiştir(24,25,26). Kistik fibrozis hastalarında MBL mutasyonu olanlarda pulmoner fonksiyonların daha kötü, survivalın kısa , son dönem hastalığa gidişin daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Plazma kaynaklı MBL infüzyonuyla hızlı progresif kistik fibrozis hastalığının ve problematik *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonununda gerileme olduğu gösterilmiştir(27). Kemoterapi alan hastalar enfeksiyonlara duyarlıdır. Pediatrik hastalarda MBL seviyeleri, MBL2 mutasyonu ile nötropenik ateş epizotları arasında ilişki saptanmıştır. Hematolojik malignitelerde düşük MBL seviyesi bakteriyel enfeksiyon ve pnömoniyle ilişkili bulunmuştur(28). Yapılan başka bir çalışmada ise ilişki saptanmamıştır(29). Yüksek doz kemoterapi alan , otolog stem cell transplantasyonu uygulanan hastalarda düşük MBL seviyesi major bakteriyel enfeksiyonla

ilişkili saptanmıştır(30).Cerrahi de doğal immunitenin etkin olduğu bir prostestir. Düşük serum MBL seviyelerinin malign hastalıklar için yapılan major gastrointestinal cerrahilerde post operatif enfeksiyonlar için risk yarattığı gösterilmiştir(31).

MBL eksikliği genellikle avantaj sağlamasa da Mycobacterium leprae enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğu, kodon 54 utasyonunun pulmoner ve meningeal Mycobacterium tuberculosis enfeksiyonuna karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir(32). İnsan plazmasından fonksiyonel, multimerik MBL kompleksleri elde edilerek ve rekombinant MBL ile replasman tedavisi seçilmiş olgulara uygulanmıştır(33). 2 yaşında tekrarlayan enfeksiyon öyküsü olan bir kız çocuğuna 6 MBL infüzyonu yapılmıştır, enfeksiyon periyodları çözülmüş, 3 yıllık izlemde hiç enfeksiyon geçirmemiştir(34). Faz 1 çalışmalarda MBL eksikliği olan sağlıklı olgulara 3 hafta boyunca 6 mg/hafta MBL infüzyonu uygulanmış, MBL yarı ömrünün 70 saat olduğu, iyi tolere edildiği görülmüştür. Koruyucu serum seviyesine ulaşmak için bu dozun 2 veya 3 katı gereklidir, faz 2 çalışmaların yapılması gereklidir(35). Post-kemoterapi sepsisproflaksisinde, tekrarlayan çocukluk dönemi enfeksiyonlarında, hızlı ilerleyici kistik fibroziste MBL eksikliği varlığında, MBL replasmanı uygulanabileceği bildirilmektedir.

MBL nin değişime uğramış hücreleri tanıyarak apoptozda rol aldığı, eksikliğinde tümör büyümesinin inhibisyonun olmayarak kanser gelişimine yol açabileceği belirtilmiştir(36,37,38). MBL'nin miktarındaki artış otoimmün hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur; sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, çöliak hastalığı, Sjögren sendromu, Crohn hastalığı gibi otoimmün hastalıklara yatkınlık geliştirdiği bildirilmiştir (39,40,41

3)Renal Hastalıklarda MannoZ Bağlayıcı Lektin Rolü

a)MannoZ Bağlayıcı Lektin Eksikliği Gösterilmiş Renal Hastalıklar

Renal hastalıklarda kompleman sistemi yararlı olduğu kadar zararlı bir rol de oynayabilir. Farklı renal hastaları bulunan hastaların böbrek biyopsi materyallerinde kompleman depozitleri gösterilmiştir. 1999 yapılan bir çalışmada insan glomerülo nefriti gelişiminde MBL'nin rolü araştırılmıştır, 84 renal biopsi MBL spesifik monoklonal antikor ve IgG, IgA, IgM, C1q, C3 ve terminal kompleman kompleksine karşı antikorlar kullanılarak direkt immunflöresan yöntemiyle incelenmiştir, 50 hastada da MBL seviyesi ölçülmüştür. Lupus nefropatili 16 hastanın 15'inde, membranoproliferatif glomerülo nefrit tip 1 olan 15 hastanın 10'unda ve anti glomerüler bazal membran nefriti olan 4 hastanın 2'sinde glomerülde MBL tespit edilmiştir. MBL depolanması immunglobulin, C1q, C3, ve terminal kompleman kompleksi depolanması ile paralel fakat C1q dan daha az miktarda bulunmuştur. Fokal segmental glomerülosklerozlu 6 hastanın 4'ünde MBL fokal segmental olarak depolanmış, IgA nefropatili 11 hastanın 3'ünde, amiloidozlu 4 hastanın 1 'inde renal fibrozis gelişmiş 2 hastanın 2 'sinde depolandığı gösterilmiştir. MBL depolanması IgM ve C3 den ayrı olarak belirlenmiştir, spesifik olmamakla birlikte sklerotik lezyonlarda gösterilmiştir. Kontrol grubu ile glomerülo nefritli olgular arasında MBL seviyeleri arasında farklılık gösterilememiştir. Bu alışmada MBL glomerülo nefritli hastaların renal biyopsilerinde IgG depozitleri ile birlikte gösterilmiştir. MBL'nin IgG'nin agalaktozil oligosakkaritlerine bağlanarak N-asetil glukozamine dönüşümü sağlayıp glomerülde lektin yolu aracılığıyla bilinmeyen marjinal bir şekilde tüm kompleman yolu aktive ettiği düşünölmüştür (42).

Sistemik lupus eritematozus (SLE) deoksiribonökleik asid, ribonökleik asid ve nükleotidlere karşı otoantikor oluşumu ile karakterize romatizmal bir hastalıktır. Kompleman kaskadının erken komponentlerinden C1q, C2 ve C4 SLE gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. SLE'li olgularda C1q'ya benzerlik gösteren MBL'ye karşı otoantikorlar iki kat daha fazla

bulunmuş, MBL'nin hedef organlarda bu otoantikörlerle immun kompleks depozitleri oluşturup inflamasyona yol açtığı bildirilmiştir. MBL genetik defektinin SLE gelişimiyle ilişkili olabileceği düşünülmüş, MBL defektinin SLE gelişimine etkisi araştırılmıştır. Yüzotuzbeş SLE hastasında anti MBL antikörleri elli sağlıklı kişi ile karşılaştırılmış, SLE hastalarının %23'ünde pozitif iken kontrol grubunun %10'unda pozitif saptanmıştır. Anti MBL antikörlerinin seviyesi hastalık aktivitesi ile orantılı bulunmamıştır (43). SLE gelişimine MBL defektinin etkisini inceleyen Çin'de yapılan bir çalışmada 41 SLE hastası ve 111 sağlıklı kontrolde MBL geninin ekson 1 ve promoter bölge mutasyonları incelenmiştir, SLE grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük MBL üretimine yol açan haplotip belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Bu çalışma ile düşük MBL seviyesinin SLE gelişimi için risk faktörü olduğu düşünülmüştür (44).Yapılan başka bir çalışmada Japon popülasyonunda MBL gen polimorfizmi ile sistemik lupus eritematozus, romatoid artirit ve sjögren sendromu varlığı incelenmiş, bu hastalarda kodon 54 mutasyonu sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. SLE veya Sjögren sendromu olan hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında homozigot mutasyon daha fazla saptanmıştır. MBL geni kodon 54 mutasyonu homozigot olanlarda SLE gibi otoimmün hastalıkların gelişimine yatkınlık olabileceği, MBL'nin SLE gelişimi ve progresyonu üzerine koruyucu etkisi olabileceği düşünülmüştür (45).

Henoch-Schönlein purpura nefriti (HSPN) immun patogenezi olan küçük kan damarlarının sistemik vaskülitidir. Bu hastalıkta, kompleman sistemi glomerüler hasarda önemli bir rol oynar, immunopatolojik mekanizması dolaşan IgA immun komplekslerine bağlıdır. IgA vasküler endotelde, ciltte, renal mezenkimde depolanır. HSPN'ndeki depozitlerin çoğu IgA1 subklasındadır ve bu serum IgA'sını %90'ını oluşturan, sekretuar komponenti olmayan, polimerik yapıda bir immunglobulindir. Antijene spesifik IgA, primer patojenle kontakt sonrasında oluşur; bu da HSPN'nin enfeksiyonla tetiklendiğini hipotezini

destekler. IgA'nın aşırı üretimi tek başına olmamakla birlikte bu hastalıktan sorumlu tutulmuştur. IgA1 tipi IgA depozitleri IgA2'den farklı olarak o-glikozilasyon sitesi içerir. Bazı çalışmalarda HSPN'nde anormal glikolize IgA1 gösterilmiştir. Anormal glikozilasyon IgA1 immün komplekslerinin depolanmasında artışa yol açabilir. MBL kompleman aktivasyonu sonucunda IgA ile kompleks oluşturularak immün komplekslerin temizlenmesine yol açar. MBL üretiminde defekt sık mukozal üst solunum yolu enfeksiyonlarına, bu da artmış IgA1 üretimine sebep olur. IgA1'in anormal glikozilasyonu IgA1'in klirensin azalmasına aynı zamanda MBL'ye bağlanmasında azalmasına yol açarak komplemanın aktive olamamasına sebep olur, böbreklerde MBL ve IgA depozitleri birikir, immün kompleksler depolanır. Yapılan başka bir çalışmada HSPN'nin patogenezinde komplemanın lektin yolunun etkisi incelenmiştir. HSPN'li on hastanın renal biopsi materyalleri immunohistokimyasal olarak incelenmiş, klinokopatolojik korelasyon çalışılmıştır. Lektin yolu komponentlerinin glomerüler depolanması, MBL ve MBL ilişkili serin proteaz (MASP-1), aynı zamanda C3b/C3c, C5b-9 ve C4 binding protein on hastanın sekizinde tespit edilmiştir. MBL/MASP1'in glomerüler depolanması ile histolojik ve klinik bulgular arasında önemli bir korelasyon bulunmasa da MBL/MASP-1 depoziti olan hastaların biopsileri, hastalığın başlangıcından sonra 20 hafta içinde değerlendirilmiştir. Lektin yolunun çözünür düzenleyici proteini olan C4 fragmanını ve C4 binding proteini aktivasyonunu gösteren plazma C4d seviyeleri , HSPN hastalarında immunglobulin A glomerülonefritli hastalardaki düzeyinden belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Fakat üç gruptaki hastalarda da serum MBL seviyelerinde farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada lektin yoluna bağlı kompleman aktivasyonunun HSPN başlangıcında rol oynadığı, bu mekanizmanın hastalığın gelişiminde önemli olabileceği gösterilmiştir (46). HSPN'li hastalarda anormal kompleman sisteminin hastalık gelişimine etkisini inceleyen başka bir çalışmada 1984 ile 2000 yılları arasında HSPN tanısı almış elli altı hasta ve doksan sekiz kan vericisinden oluşan kontrol grubu incelenmiştir.

Serum IgA, C4a, C4b ve MBL seviyesi ölçülerek iki grup için karşılaştırılmıştır. HSPN gelişen olgularda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında C4 miktarı düşük bulunmuştur ve bu farklılık HSPN hastalarında artmış C4B*QO alleli sıklığına bağlanmıştır. C4 defekti olan hastalarda HSPN gelişim riskinin fazla olabileceği düşünülmüştür (47).

Son yıllarda IgA nefropatili (IgAN) olguların böbrek biopsilerinde MBL depozitlerinin immunohistokimyasal metodlarla gösterilmesi nedeni ile, komplemanın lektin yolu üzerinde durulmaktadır. Bu olguların %20 sinde MBL glomerüler mezengial alanda IgA1 ile birlikte lokalize olarak tespit edilmiş ve bunlarda hastalığın karakteristik olduğu belirtilmiştir. Bu vakaların yaş ortalaması daha genç, C2 ve C4 pozitifliği fazladır, mezengial hücre proliferasyonu fazladır, renal biopsi yapılma yaşı daha erken olmaktadır. MBL'nin glomerüler depolanması ile renal fonksiyonlar arasındaki ilişki yapılan bir çalışmada bulunamazken, başka bir çalışmada MBL pozitif olgularda kreatin klirensinin daha az olduğu, üriner protein atılımının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Lektin yoluna bağlı kompleman aktivasyonu non IgA nefropatilere göre IgAN'nde daha fazladır. Non IgA glomerülonefritleriyle ilgili olarak farklı sonuçlar bildirilmiştir. Daha sık olarak Immunglobulin A glomerülonefriti, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve membranöz glomerülonefritte MBL depolandığını bildiren çalışmalar olmakla birlikte membranoproliferatif glomerülonefrit ve anti glomerüler bazal membran hastalığında da MBL depolandığını gösteren çalışmalar vardır. Fokal segmental glomerülonefritlerde, amiloidoz ve renal fibroziste fokal olarak MBL depozitleri gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada Henoch-Schönlein purpura nefriti (HSPN) olan hastalarda kompleman yolu ile klinikopatolojik bulgular arasındaki korelasyon araştırılmıştır. 31 HSPN'li hasta ve 20 kişilik kontrol grubunun renal biyopsi materyalleri immunohistolojik olarak incelenmiştir. Kontrol grubunda antikor depolanması gösterilemezken 16 hastada mezengiyal IgA1/A2 depozitleri, Mezengiyal C3c, C4, faktör B, C5b-9, CD59, MBL ve MAPS-1 depoziti gösterilmiştir. 15

hastada tek başına IgA1 depozitleri gösterilirken, C4 veya MBL/MAPS-1 gösterilememiştir, 11 hastada mezengial C3c,C5b-9, CD59, faktör B depozitleri gösterilmiştir. Glomerüler fibrinojen depolanması IgA1/A2 kod pozitif olan 16 hastanın 15'inde gösterilmişken, IgA1 kod pozitif olan 15 hastanın 6'sında gösterilebilmiştir. Hastaların uzun dönem izleminde glomerüler değişikliklerin ciddiyeti ve hematüri ve proteinürinin derecesi IgA1/IgA2 kod pozitif olan hastalarda IgA1 depoziti olanlara göre daha fazla bulunmuştur. Bu çalışma ile HSPN'li hastalarda komplemanın alternatif ve lektin yolu ile aktivasyonu glomerüldeki değişiklikler ile gösterilmiştir. MBL/MASP-1 fibrinojenin glomerüler depolanması ile ilişkili olabileceği, HSPN hastalarında komplemanın lektin yoluna bağlı aktivasyonunun glomerüler hasar gelişimine ve üriner anomalilere yol açabileceği belirtilmiştir (48). 2001 yılında yapılan bir çalışmada IgAGN'nde mezengiyal immün depolanmanın genetik temeli araştırılmıştır, MBL geni kodon 54 polimorfizmi ve serum MBL seviyeleri IgAGN'li hastalarda araştırılmıştır. Glomerüler IgA ve C3 depoziti olan 77 IgAGN'li hasta (grup 1) ile Glomerüler IgA, IgG, IgM, C3 ve C1q depoziti olan 70 hasta (grup 2), 140 kişilik kontrol grubu ile MBL genotipi ve serum MBL seviyesi açısından karşılaştırılmıştır. MBL geni kodon 54 'de tek nükleotid polimorfizmi (GCC→GAC) grup 1 ile ilişkili bulunmuştur, her iki grupta tek nükleotid polimorfizmine sahip hastaların çoğunda üst solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonu epizotlarının başlaması ile glomerülonefrit başlangıcı homozigot (GGC/GGC) hastalarla karşılaştırıldığında eş zamanlı bulunmuştur. Ek olarak homozigot(GGC/GGC) ve heterozigotlar (GGC/GAC) arasında tüm gruplarda MBL seviyeleri de önemli ölçüde farklı bulunmuştur, homozigotlarda çok düşüktür. Bu çalışma sonucunda immün savunma molekülü olan MBL'nin glomerüler immün depolanmadan sorumlu olabileceği, genetik olarak MBL defekti olmasının bazı glomerülonefritli olgularda abartılı immün yanıtı sebep olabileceği düşünülmüştür (49). Yapılan başka bir çalışmada 22 familial ve 138 sporadik glomerülonefritli hastada MBL gen polimorfizmi, MBL 2 promotör

bölgesindeki ve ekson 1 'de incelenmiştir. Yetmiş dört sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu da polimorfizm açısından incelenmiştir. Pozisyon -550, -328,-221 ve kodon 54 'de polimorfizmin allelik ve genotipik sıklığı hasta ve kontrol grubunda farklılık göstermemiş, aynı zamanda hastalarda klinik gidişle de ilişkili bulunmamıştır. Bu çalışmada MBL gen polimorfizmi IgAGN gelişimi ve ciddiyeti ile ilişkili bulunmamıştır (50).

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen olgularda enfeksiyon mortalite morbiditenin önemli sebeplerinden biridir. Enfeksiyona yatkınlık üremi ve eşlik eden diyabet gibi komorbid faktörler sonucunda immün savunmanın bozulmasına sekonder olarak gelişir. Üremik hastalara uygulanan periton diyalizinin en önemli komplikasyonu peritonittir. Periton diyalizi ile ilişkili peritonitli hastalarda serum MBL konsantrasyonu ve MBL tek nokta mutasyonunun risk faktörü olarak etkisi incelenmiştir. Periton diyalizi uygulanan iki veya daha fazla peritonit epizodu geçirenler, peritonit geçirmeyenler, hemodiyaliz uygulananlar, ve periton diyalizinin yanlış uygulanma tekniğine bağlı olarak batında adezyon gelişip hemodiyaliz uygulanan hastalardan oluşan dört grup oluşturulmuştur. Homozigot ve heterozigot hastalarda MBL seviyesi düşük bulunmuştur, diyaliz uygulanan hastalarda kodon 54 mutasyonu görülme oranı sağlıklı olanlara göre yüksektir. Diyaliz hastalarının serum MBL seviyesinin düşük olması MBL gen mutasyonundan ve diyaliz tedavi metodundan bağımsız bulunmuştur. Kodon 54 nokta mutasyonu bulunan periton diyaliz hastalarının serum MBL seviyeleri aynı gen mutasyonuna sahip hemodiyaliz hastaları ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Buna rağmen serum MBL seviyeleri veya kodon 54 nokta mutasyonu açısından dört grup arasında fark bulunmamıştır. Diyaliz hastalarının MBL seviyesi düşüktür, bu da enfeksiyona yatkınlığa yol açabilmektedir. Diğer bağlantı tekniği, nazal bakteriyel taşıma, barsak patolojileri, kişisel hijyen gibi risk faktörlerinin yokluğunda MBL seviyesinin periton diyaliz hastalarında peritonit gelişimi için primer faktör olabileceği düşünülebilir (51)

b) MannoZ Bağlayıcı Lektin Yüksekliği Gösterilmiş Renal Hastalıklar

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısı almış, üremik veya hemodiyaliz tedavisi gören hastalarda enfeksiyonlara ve kalp damar hastalıklarına yatkınlık vardır. Kompleman sisteminin hastaların enfeksiyona duyarlılığında önemli olduğu ve ateroskleroZu içeren inflamatuvar yolda aracı olduğu ortaya çıktıktan sonra serum MBL seviyeleri KBY hastalarında araştırılmıştır. Hemodiyaliz tedavisi almamış olan 23 KBY hastası ile, hemodiyaliz tedavisi alan 178 KBY hastasının serum MBL seviyeleri ölçülmüş, hemodiyaliz almayan ve alan hastalarda serum MBL seviyesi sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Hemodiyaliz uygulanan hastalarda da hemodiyaliz tedavisi henüz başlanmamış olanlara göre yüksek bulunmuştur. Artmış serum MBL seviyelerinin KBY hastalarında immun sistemi tetikleyerek ateroskleroz gelişimine yatkınlık yaratabileceği düşünülmüştür (52).

Kriyoglobulinemik glomerülo nefritin patogeneZinde lektin kompleman yolunun rolünü araştıran serolojik ve histolojik çalışmalar yapılmıştır Hepatit C virüs enfeksiyonu geçiren kriyoglobulinemi tip 2 glomerülo nefritli onaltı hasta incelenmiştir. Hastaların hepsinde ELİSA yöntemiyle MBL serum konsantrasyonu çalışılmış, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur, IgG, IgM, C1q, C4d, HCV zarf antijeni, MBL, MASP-1 hastaların kriyopresipitatında Dot Blot metodu ile çalışılmıştır, 3 hastanın renal biyopsi spesmenlerinde immunohistokimyasal çalışma yapılmış, IgG, IgM, MBL, MASP-1, C4d, C3c, ve C3d depolanması incelenmiştir, dağnık şekilde depolanma gösterilmiştir. Hastaların hepsinde serum C1q, C2, C3, ve C4 seviyesi düşük bulunmuş, dolaşan düzenleyici proteinler olan C1-inhibitör, faktör H, ve faktör I normal seviyede bulunmuştur. Bu sonuçlar immun kompleks oluşumunun lektin kompleman yolunu kullandığını göstermiş, kriyoglobulinemi glomerülo nefritte organ hasrının gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (53).

Tip 1 diyabet hastalarının önemli bir kısmında diyabetik nefropati gelişmektedir, bir kısmı ise bu komplikasyondan korunmuştur. Persistan mikroalbüminüri (üriner albümin eksresyonu 30-300 mg/24 saat), diyabetik nefropati (albüminüri>300 mg/saat) gelişimi için risk faktörüdür. Mikroalbüminüri erken böbrek hasarının önemli bir göstergesidir, bu evrede erken renal yapısal lezyonlar tespit edilebilir. MBL'ye bağlı olarak inflamasyon ve kompleman aktivasyonunun diyabetik mikrovasküler komplikasyonların patogeneğinde rol oynadığı düşünülerek yapılan bir çalışmada MBL proteini ile persistan mikroalbüminüri gelişimi arasındaki ilişki incelenmesi amacıyla yeni tanı almış 286 tip 1 diyabet hastası 1979 ile 1984 yılları arasında izlenmiştir. Serum MBL seviyesi immunoflometrik olarak 270 hastada (159 erkek) diyabet tanısı aldıktan 3 yıl sonra ölçülmüş, ortalama hastalar 18 yıl boyunca (1-21.8 yıl) izlenmiş, 75 hastada persistan mikro-makroalbüminüri (üriner albümin eksresyonon oranı >30 mg/24 saat) gelişmiştir. Persistan mikro veya makroalbüminüri gelişimi kümülatif insidansı MBL seviyesi ortalamadan yüksek (1.597 µg/L) olan hastalarda %41 olarak bulunurken , MBL seviyesi ortalamadan düşük olan hastalarda %26 olarak bulunmuştur. Yüksek MBL seviyesi erken dönem tip 1 diyabet hastalarında , yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak persistan mikro- makroalbüminüri gelişimi ile ilişkili bulunmuş, bu da komplemanın MBL'ye bağlı aktivasyonunun diyabetik mikrovasküler komplikasyonların patogeneğinde anahtar rol oynadığını göstermiştir (54).

Yüksek MBL seviyesinin komplemana bağlı hasarı artırarak graft yaşam beklentisinde azalmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada 266 böbrek transplant alıcısının transplantasyon öncesinde serum MBL seviyesi ELİSA ile ölçülmüş, transplantasyon sonuçları araştırılmıştır. Geçikmiş graft fonksiyonunun MBL seviyesi düşük olan (<400 ng/ml) alıcılarda yüksek olan (>400ng/ml) alıcılarda karşılaştırıldığında farklı olmadığı görülmüş. 10 yıllık izlemde düşük MBL seviyesi olan hastalarda graft surveyi %89.9 iken, yüksek MBL seviyesi olanlarda %78.8 olarak bulunmuştur, . Yüksek MBL

seviyesinin daha ciddi boyutta bir rejeksiyona , tedaviye cevapsızlığa ve graft kaybına yol açtığı gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda transplantasyon öncesinde MBL seviyesi ölçülerek risk belirlenebileceği düşünülmüştür (55). Kompleman 4d sadece komplemanın klasik yolu tarafından değil aynı zamanda lektin yolu tarafından da üretilir; peritübüller kapillerde depolanması böbrek allograftında humoral rejeksiyonun önemli bir tanımlayıcı kriteridir. Yapılan bir çalışmada bu iki yolun başlangıç proteinleri olan IgG, IgM, Mannoza bağlayıcı lektin (MBL), H-fikolin, L-fikolin, Mannoza bağlayıcı lektin serin proteaz (MASP) 1 ve 2 'ın böbrek allograftlarında depolanması peritübüller kapiller C4d depolanması ile birlikte değerlendirilmiştir. Altmış böbrek allograft örneği başlangıçtaki peritübüller kapiller C4d depositlerinin varlığına göre iki gruba ayrılmıştır. C4d pozitif olan grupta yaygın olarak H-fikolin ve IgM depozitleri peritübüller kapillerde gösterilirken, C4d olmayan olgularda tespit edilememiştir, diğer başlangıç proteinleri hiçbir vakada bulunamamıştır. Bu çalışma ile H-fikolin ile aktive olan lektin yolunun böbrek allograftlarında peritübüller kapiller C4d depolanmasına sebep olabileceği gösterilmiştir(56). 2003 yılında yaşayan donörden böbrek nakli yapılan 37 hastanın 1 hafta sonrasında böbrek biopsileri yapılarak tüm kompleman komponentlerinin depolanması değerlendirilmiştir. C4d, C3, C1q, faktör B, C6, terminal C5b-9 kompleman kompleksi, MBL, MASP-1'e karşı antikorlar kullanılarak immün floresanla işaretlenerek , ışık ve elektron mikroskopunda incelenmiştir. Akut klinik rejeksiyon, graft kaybı, uzun dönem böbrek fonksiyonu tüm hastalarda değerlendirilmiştir. Vakaların %30'unda C4d'nin peritübüller kapillerde depolandığı gösterilmiş, bunların %82'sinde klinik olarak akut rejeksiyon gelişmiş fakat %55'inde histopatolojik olarak tespit edilmiştir. Erken graft kaybı olan 3 hastanın biopsilerinde, difüze glomerüler endotelial C4d ve C3 depozitleri varken, bir hastada da MASP-1 depolanması gösterilmiştir. C4d pozitif olan akut rejeksiyon gelişen 2 vakada fokal C3 depozitleri saptanmış, diğer komponentler için transplantasyon sonrasında depozitlerin varlığı gösterilememiştir. Bu çalışmada; böbrek doku nakillerinde, kapiller erken

difüz C4d depolanması akut humoral rejeksiyon ile yakından ilişkili bulunmuş,fokal depolanma hafif akut rejeksiyon veya rejeksiyon olmaması lehine değerlendirilmiştir. C4d depositlerine C3 depositlerinin eşlik etmesi akut rejeksiyonda yüksek graft kaybı riskinin göstergesi olarak değerlendirilmiştir(57). Akut renal yetmezlik ve transplantasyonda temel komplikasyon olan organ hasarı gelişimi, iskemi ve reperfüzyon (I/R) sonucunda gelişir. Kompleman aktivasyonunu gösteren MBL iskemi sonucunda endotel hücreleri yüzeyinde oluşan tanıma moleküllü fonksiyonu görür. Yapılan bir çalışmada MBL kompleman yolunun katkısının incelenmesi amacıyla MBL-A, MBL-C defekti olan ve normal farelerde 45 dakikalık iskemi süreci sonrasında 24 saat reperfüzyon sağlanarak bilateral I/R modeli yapılmıştır. Böbrek hasarı kan üre ve kreatinin seviyeleri ölçülerek değerlendirilmiş, MBL-A ve MBL-C defekti bulunan farelerin normal farelerele karşılaştırıldığında önemli ölçüde korunduğu gösterilmiştir. MBL defekli farelere rekombinant insan MBL'i verildiğinde , doza bağlı olarak böbrek hasarının ciddiyetinin arttığı gösterilmiştir. I/R sonrasında normal farelerde akut tübüler nekroz gelişirken defekli farelerde gelişmemektedir, bu da renal hasar gelişimini doğrulamaktadır. MBL ligantları I/R sonrasında böbrek dokusunda gösterilebilmiştir, C3a seviyesi MBL defekti olan farelerde normal farelerle karşılaştırıldığında azalmıştır, bu da MBL defekli olan farelerde komplemanın daha az aktive olmasının böbreklerde C3a 'nın daha az depolanmasına yol açtığını göstermiştir.Bu çalışma ile MBL artmış aktivasyonunun I/R'a bağlı böbrek hasarı gelişimindeki rolünü göstermiştir(58).

Yapılan MBL ile ilgili çalışmalar MBL eksikliğinin enfeksiyonlara eğilimi artırdığını bildirmektedir. Nefrolojide de MBL eksikliğinin otoimmün hastalıkların gelişimine katkısı olduğu, özellikle diyaliz hastalarının enfeksiyona yatkınlık sağlayacağı düşünülmektedir. MBL'nin varlığının veya yüksekliğinin HSPN ve buna bağlı glomerülde

hasar gelişiminde rolü olabileceği, IgAGN'de glomerüler immün depolanmadan sorumlu olabileceği, genetik olarak MBL defekti olmasının bazı IgAGN'li olgularda abartılı immün yanıtı sebep olabileceği, kronik böbrek yetmezlikli olgularda ateroskleroz gelişimine, diyabetik nefropatide mikrovasküler komplikasyonlarda rol oynayabileceği ve böbrek transplantasyonlarının rejeksiyon, tedaviye cevapsızlık ve graft kaybına yol açabileceği bildirilmektedir. Ayrıca immün kompleks oluşmasına bağlı olan glomerüler hastalıklarda organ hasarı gelişiminde rol alabileceği belirtildiği gibi SLE benzeri otoimmün hastalıklarda MBL seviyesinin hastalık gelişimi ve progresyonu üzerinde koruyucu etkisi olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

c)Mannoz Bağlayıcı Lektin ve Akut Poststreptokoksik Glomerülonefrit

Poststreptokoksik glomerülonefritte kompleman (APSGN) aktivasyonu söz konusu olabilir. Bakteri duvarındaki glukozamin rezidülerinin mannoz bağlayıcı lektin başlatıcı molekülce tanınarak kompleman aktivasyonunun APSGN'yi aktive edebileceğini öne sürmüşlerdir, fakat MBL eksikliği olanlarda da glomerülonefrit gelişimi bu kompleman yolunun APSGN için halen spekülasyona açık olduğunu göstermektedir(59). APSGN'de C2 aktivasyonu da halen anlaşılamayan bulgulardandır. MBL tarafından başlatılan lektin yolu sonucunda MBL ile ilişkili serin proteazlar (MASP-1 ve MASP-2) oluşmaktadır. MASP-1 C2 ve C3'ün yıkımına ve alternatif yolun başlamasına sebep olur. MBL Streptokokus pyogenese bağlandığında glomerüler depositler gösterilebilmektedir bu da MBL'nin APSGN patogenezindeki rolünü desteklemektedir. Skattum ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MBL eksikliği APSGN geçiren ve kontrol gruplarında benzer bulunmuş, bu da hastalığın tam MBL fonksiyonundan bağımsız olduğunu düşündürmüştür. Hastalardaki artmış MBL seviyeleri artmış yıkıma bağlanmıştır. MBL'nin bir akut faz reaktanı olduğu bilinmektedir, APSGN'de bu nedenle enfeksiyona bağlı akut faz reaktanı olarak da görev yapabilir. Renal hastalıkların

patofizyolojisinde komplemanın lektin yolunun rolünün olduğuna ilişkin bilgiler gün geçtikçe artmaktadır. Farklı renal hastalıklara; Sistemik lupus eritematozus, IgA nefropatisi ve Henoch-Schönlein vaskülit, Poststreptokoksik glomerülonefrit geçiren hastaların MBL plazma konsantrasyonundaki düşüklük ve yapılan böbrek biyopsilerinde kompleman depolanmasının görülmesi komplemanın renal hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceğini desteklemektedir. Düşük MBL seviyeleri artmış enfeksiyon spontan bakteriyel peritonit riski ile ilişkilendirilmiş, transplantasyon öncesi yüksek MBL seviyesinin greft yaşam süresini olumsuz etkilediği bildirilmiştir. Mannoza bağlayıcı lektin ilgili çalışmalar arttıkça renal hastalıkların patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmaktadır.

D) AKUT POST STREPTOKOKSİK GLOMERÜLONEFRİT PATOFİZYOLOJİSİ

Glomerülonefrit; glomerül ve böbreklerin diğer kompartmanlarında inflamasyonla seyreden bir hastalıktır. Primer; genellikle sebebi bilinmeyen otoimmüniteye bağlı olduğu düşünülen ve sekonder; otoimmünite, enfeksiyon, malignensi veya metabolik hastalıklarla ilişkili olabilmektedir. Akut post streptokoksik glomerülonefrit (APSGN); boğaz ve deri enfeksiyonuna yol açan grup A streptokokların nefritojenik suşları ile ilişkili, immün aracılı olan, böbreklerin en sık gözlenen non süperatif hastalığıdır. 1800'lerin başlarında Wells ve Blackall tarafından kızıl sonrasında gros hematüri ve anazarka görülmesiyle ilk kez tanımlanmıştır. Kızıl veya diğer streptokoklarla ilişkili olayların APSGN'ye yol açtığı düşünülmeye başlandı, nefritojenik streptokok suşları tanımlanmış, fakat aynı suşların her zaman hastalığa sebep olmaması coğrafi ve bölgesel farklılıklar olduğunun göstermiştir(60). Streptokokal içerikler ve ürünler tam olarak tanımlanamayan bu prosesi başlatmaktadır. Akut post enfeksiyöz glomerülonefrit insidansı tam olarak bilinmemektedir. Geçmiş dekatlarda

nefritojenik suşların infektivitesinin azalmasıyla birlikte insidansı azalmıştır, fakat son dönemlerde insidansı tekrar artmıştır. Tüm etnik ve kültürel gruplarda görülmektedir, sosyoekonomik düzeyle ilişkilendirilmiştir. Erkek / kız oranı 1.7-2/1 dir. 4 – 12 yaşları arasında gözlene pik yaşı 5-6 yaştır(60,70).

Akut post streptokoksik glomerülonefrit; endojen mezengiyal ve endokapiller hücrelerin proliferasyonu sonucunda oluşan glomerüller hiperselülarite ile karakterizedir. İmmun yanıtta rol alan polimorfonükleer lökositler, lenfositler, plazma hücrelerinin de infiltrasyonu artmıştır. Kresent formasyonu ve tübülointertisyel inflamasyon olabilir. İmmunfloresan mikroskopi çalışmalarında kapiller yumakta ve mezengiyumda IgG ve C3 depolanması gösterilmiştir. Ultrastruktürel çalışmalar immün kompleks depolanmasının immünfloresanda kanıtı olan karakteristik epitelyal elektron yoğun depozitleri "humps" göstermektedir. PSAGN nadiren glomerülde kronik hasara yol açabilir. Genellikle prognozu iyidir, nadirde olsa yapılan 1 çalışmada 10 yıl izlem sonunda renal fonksiyonel rezervde azalma gösterilmiştir. Haas tarafından yapılan çalışmada 1012 renal biyopsi materyalinin %5.6 'sında PSAGN'deki karakteristik immün kompleks ler gösterilmiştir fakat bu hastalarda klinik bulguların saptanmıştır, bu bulgular PSAGN'nin klinikte görüldüğünden daha sık olduğunu düşündürmektedir (60,70).

İnfeksiyonla ilişkili inflamasyon direkt veya indirekt olarak böbrekleri etkileyen immün yanıtta sebep olmaktadır. PSAGN immün kompleks nefriti olabilir, buna rağmen konak immün sistemi ile infeksiyon ajanı arasında değişik klinik ve patolojik manifestasyonlara yol açan nasıl bir ilişki olduğu bilinmemektedir. Temel patojenlere karşı immün yanıt farklı türlerde değişiklik göstermektedir. Farklı kişilerde nefritojenik patojenlere karşı oluşan immün yanıtın sıklık, form ve ilerleyişini anlamak önemlidir. Hücresel immünite başlangıçta ekzojen organizmaların dokulara infiltrasyonunu engelleyerek konağa avantaj sağlamaktadır. Bu koruma sistemini geçen mikroorganizmalar kolonize olarak primer immün

yanıtına sebep olur, sonraki aşama konağın immün yanıt genlerine bağlıdır. İnsanlarda bu genler değişik lokalizasyonlarda bulunsa da en iyi bilinen bölge HLA bölgesidir. Kotb ve arkadaşları bazı klas 2 HLA haplotiplerinin grup A streptokoklarla olan infeksiyonların komplikasyonlarına karşı koruyucu immunitiyi sağladığını, HLA klas 2 polimorfizminin ciddi hastalığa yol açtığını göstermişlerdir. İmmün yanıtın yokluğunda hastalık daha az şiddette geçmektedir. Bakteriyel süperantijenler için klas 2 HLA molekülleri üzerindeki reseptörler konak savunmasını sağlamaktadır. PSAGN'de virülans faktörü olan bakteriyel süperantijenler konağın spesifik moleküllerine bağlanarak non spesifik immün yanıtına sebep olabilir. Spesifik immün yanıt komponentleri de PSAGN patogeneğinde önemlidir. Böbreklerdeki antijen antikor kompleksi nonspesifik hücresel ve soluble inflamatuvar prosesi stimüle eder ve devamını sağlar. PSAGN'nin en sık çalışılan ve en sık gözlenen formunda eritrojenik toksin tip B oluşan immün komplekslerin bir komponenti olabilir, bu molekülün prevalansı bilinmemektedir. Dolaşan immün komplekslerin pasif olarak depolanması veya mikrobiyal moleküllerin böbrekteki reseptör bölgelere bağlanması ve spesifik antikorlarla tanınması söz konusu olabilir. Spesifik immunitede de heterojenite söz konusudur, immün yanıt genleri konağın mikroorganizmalar tarafından salınan antijenlere karşı oluşturduğu hücresel immünite veya antikor miktarını belirler(60).

Renal hasarın mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte bazı teoriler öne sürülmüştür;

1-Dolaşan immün komplekslerin glomerüle yerleşimi

Grup A streptokoklar fagositoza karşı koruyucu ve epitel hücrelerine tutunmaktan sorumlu dış hyalüronik asit kapsülü ile çevrilidirler. Ekstraselüler yüzey molekülü grup A karbonhidrat polimeri , bir mukopeptid ve M proteininden oluşur. Streptokoklar M proteinlerine göre 80'den fazla serotipe gruplanırlar. M proteininin değişken N terminal bölgesi hücre yüzeyinden dışarı doğru uzanır, C terminal parçası hücre membranındadır. M

proteinini kodlayan genlere emm genleri denilmektedir, bu genler klonlanabilmiştir, nükleotid sekansları tanımlanmıştır. M proteinlerinde tekrarlayan aminoasid dizileri vardır, M proteinleri C tekrarlayıcı bölgeye karşı oluşan antikorların reaktivitesine göre iki sınıfa ayrılırlar. Klas 1 M proteini yüzeyde bu antikorlarla reaksiyona giren bir epitop içerir, bunlar opasite faktörü negatiftir, klas 2 M proteini serotipleri bu klas 1 epitopu içermez, anti C tekrarlayıcı bölge antikorlarıyla reaksiyona girmez, opasite faktörü pozitifirler. Nefritojenik grup A streptokoklar spesifik M protein serotipleri ile ilişkili görülmektedir, fakat aynı M protein serotiplerinin hepsi nefritojenik değildir. Faringeal ve cilt infeksiyonunu takiben APSGN 'ye yol açan streptokokal suşlar birbirinden farklıdır. Pyoderma ve APSGN ile ilişkili M proteini serotipleri 2, 42, 49, 56, 57, 60 iken, M proteini 1, 4, 12 ve 25 faringeal infeksiyon sonrası APSGN gelişiminden sorumludur. Genel olarak pyoderma ve cilt infeksiyonu ile ilişkili suşlar klas 2 M proteini serotipine aittir, opasite faktörü üretebilirler, C tekrarlayıcı bölgeye karşı oluşan antikorlarla reaksiyona girmezler. M proteinlerinin APSGN gelişimindeki rolü uzun süre çalışılmıştır. APSGN gelişmiş hastalar; farenjit, kronik glomerülonefrit geçirenler ve sağlıklı kontrol grubu M proteinine karşı oluşan antikorlar yönünden karşılaştırılmış, bunlarda C terminal bölgeye karşı oluşan fakat N terminaline karşı olmayan IgG titrelerinde artış saptanmıştır. IgG 'nin bakteriye bağlanması APSGN gelişiminde önemlidir, IgG ve IgA 'nın bağlanması nefritojenik suşlarda daha sıklıkla gözlenmektedir. IgG ve IgA 'nın Fc bölgeleri grup a streptokok suşlarına yüzeylerindeki M proteinleri veya M benzeri proteinleri aracılığıyla bağlanırlar. Fc reseptörü pozitif grup A streptokoklar anti IgG yanıtına sebep olurlar, tavşan böbreğinde grup A streptokoklarla immunize edildiğinde IgG ve C3 depolanmasının başladığı gösterilmiştir. Bu bulgular nefritojenik streptokoklardaki Fc reseptörlerinin anti IgG molekülleri oluşumuna yol açtığı renal immun komplekslerin depolanmasıyla APSGN patogenezinde rol aldığını göstermektedir(69,70).

2-Streptokokal ve renal antijenler arasında moleküler benzerlik

M proteinlerinin glomerüler bazal membran antijenleriyle kros reaktivitesi sonucu glomerüler hasar geliştiği düşünülmektedir. Antiglomerüler antikörlerin streptokokal M 12 proteini ile reaksiyonu gösterilmiştir. Nefritojenik streptokokların birçok yüzey proteininin glomerüler bazal membran içeriklerine (heparan sülfat, laminin, kollajen 4) bağlandığı bildirilmiştir . Streptokokal faktör bağlayıcı proteinler klasik M proteinleri ile yapısal homoloji gösterirler, bunlara M proteinleri ile ilişkili proteinler denmektedir. Endostreptosin; streptokokal hücre sitoplazmasından kaynaklanan 40-50 kDa proteindir. APSGN gelişimi sonrası hastalarda antiglomerüler antikörleri absorbe ettiği gösterilmiştir, hastalığın erken fazında saptanır, ileri dönemlerde tespit edilmez, fakat artmış antistreptosin titreleri hastalık tanısında önemlidir. Glomerüler bazal membranda endostreptosin depositinin komplemanın alternatif yolunun aktivatörü olduğu ve immunolojik olarak diğer streptokokal enzimler ve hücre duvarı komponentlerinden ayrıldığı gösterilmiştir(70).

3-İn situ antistreptokokal antikörlerle, glomerüler antijenler arasında immun kompleks oluşumu

Grup A streptokokların katyonik proteinlerinin polianyonik glomerüler bazal membrana afinitesi bilinmektedir. APSGN geçiren olguların renal biyopsi örneklerinde nefritojenik grup a streptokokların katyonik proteinlerine karşı oluşan antışkörlerin artmış olduğu gösterilmiştir. Katyonik antijenler in situ immun kompleksler oluşturur, glomerüler inflamasyonu başlatır. C3 depolanması , katyonik protein aracılı mekanizmalarda hastalığın sonraki fazında etkili gözükmektedir. Streptokokal glomerülonefrit gelişen hastalarda 46 kDa ağırlığında ekstraselüler bir protein sentezlendiği gösterilmiştir, nefritle ilişkili bu protein plazmin bağlanan bir proteindir, sonrasında streptokokal pirojenik ekzotoksin B olarak tanımlanmıştır (veya streptokokal proteinaz zimojen). Proteaz veya süperantijenik özellikleri

immün sistemin karakteristik bazı faktörlerini yıkarak aktive ediyor olabilir, aktif inflamatuvar mediatörler vasküler permeabilite faktörleri, biyolojik aktif fragment streptokokal hücre duvarından salınıyor olabilir. Spe B 'ye karşı oluşan antikorlar APSGN'de belirgin olarak artmıştır. Bunlar akut romatizmal ateş, kızıl, sağlıklı insanlarda artmamıştır. APSGN'li hastaların %67'sinin böbrek biyopsi spesmenlerinde glomerüllerinde Spe B tespit edilirken APSGN olmayan hastalarda bu %16'dır. Streptokinaz 46 kDa, 414 aminoasitten oluşan, ekstraselüler bir proteindir. APSGN patogenezinde rol oynamaktadır. Streptokinazın 9 farklı genotipi mevcuttur, sko -1,-2,-6 ve -9 APSGN ile ilişkili bulunmuştur. Streptokinaz glomerüle sıkıca bağlanır, glomerüler depositleri gösterilebilir. Streptokinaz plazminojen ve plazminle kompleksler oluşturur, bu kompleks plazminojeni plazmine dönüştürür. Plazmin sonrasında lokal kompleman kaskadını aktive eder, ekstraselüler matriks proteinlerinin yıkımına, vazoaktif bradikinin salınımına yol açar. Deneysel bir modelde streptokinaz geninin delesyonunda nefritojenik özelliğin kaybolduğu gösterilmiştir. Nöraminidaz APSGN patogenezinde önemlidir. Otolog IgG streptokokal nöraminidaz tarafından duyarlılaştırıldığında otoimmunojenik olur. Modifiye edilmiş antijenik IgG, anti IgG romatoid faktör yanıtını uyarır ve krayoglobulinler oluşur. Nöraminidazın patojenik rolü APSGN 'li hastaların serumunda sialik asid ve nöraminidaz aktivitesinin gösterilmesiyle ortaya çıkmıştır. Deneysel olarak intravenöz nöraminidaz uygulanması renal lökosit infiltrasyonuna yol açmakta ve böbreklerde lokalize olmaktadır. Nöraminidaz nefritojenik olmayan suşlarda da üretilir, IgG2ye karşı otoantikorlar oluşumu, nöraminidazla modifikasyonundan ziyade streptokokal antijen antikor kompleksine bağlanarak da olabilir. Nefrit ile ilişkili plazmin reseptörü 43 kDa ağırlığında nefritojenik streptokoklardan izole edilmiştir. Bu antijen APSGN 'nin erken fazında glomerülde mevcuttur ve buna karşı oluşan antikorlar hastaların %92'sinin serumunda hastalık başlangıcından sonraki ilk 3 ayda saptanır. Çözünabilir antijen glomerüle

bağlanarak aktive olan plazmine yapışır, inflamasyona katılır. Direkt alternatif kompleman aktivasyonunu da başlatabilir (63,64,65,67,69,70).

4-Glomerüldeki deposit streptokokal antijenlerle direkt kompleman aktivasyonu

Kompleman kaskadı hücresel immün sistemin santral komponentidir. Klasik yolda kaskadın aktivasyonu bakteriye maruziyet sonrasında; alternatif yolla aktivasyon ise bakteriyel polisakkariter, hasarlı hücreler veya IgA agregasyonuna yanıt olarak gelişir. Diğer taraftan kendi kendini sınırlayan, kemotaktik C5a ve proinflamatuvar C3a moleküllerini ve sitolitik protein kompleksi veya membran atak kompleks olarak bilinen C5b-9 'yü üreten bir kaskad başlar. Kompleman kaskadının aktivasyonu; kısa yarı ömürlü aktive kompleman proteinleri ve endojen regülatuvar proteinlerce regüle edilir. Kompleman kaskadının komponentleri aktivasyon esnasında doku, serum, idrarda tespit edilebilirler ve kompleman aktivasyonunu kanıtlarlar. Glomerüler kompleman depozitleri glomerülo nefritlerde anahtar özelliktir, komplemanın patojenik rolü ciddi gözlemler yapılmasını gerektirmiştir. İlk olarak kompleman ürünlerinin depolanması immunohistokimyasal olarak veya immunfloresanla gösterilebilmektedir. İkinci olarak kompleman komponentlerinin serum konsantrasyonu hastalık aktivitesini yansıtmaktadır. Üçüncü olarak idrarda kompleman aktivasyon ürünleri proteinürik glomerülo nefritlerde saptanabilir. Dördüncü olarak spesifik kompleman komponentlerinin defektif olması glomerülo nefritlerle ilişkili bulunmuştur örneğin C2 eksikliği lups nefriti ile ilişkilidir. Son olarak kompleman kaskadının artmış aktivasyonu poststreptokokal glomerülo nefritte C3 nefritik faktör artışında görüldüğü üzere artmıştır. İnsanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen indirekt bulgular hayvan modellerinden elde edilmiştir. Kompleman inhibitörlerinin kullanımı, genetik olarak kompleman komponentlerinde veya kompleman regülatuvar proteinlerinde defekt olan farelerin

incelenmesi glomerüler hastalıkların başlamasında komplemanın rolünün kanıtıdır. C5b-9 oluşumunun bloke edilmesi Heymann nefritinde hastalık gelişimini önlemektedir. Proteinürik glomerüler hastalıklarda komplemanın progresif böbrek hasarına ilerlemeye sürükleyebileceği yönündeki bulgular önemlidir. Bu hastalıklarda kompleman komponentleri, tübüler lümene hasarlı glomerülden filtrasyonla geçerler veya burada lokal olarak sentezlenirler; sonrasında bu aktivasyon tübüler hücrelerin luminal membranında C5b-9 sentezi ve depolanmasıyla kronik tübülointerstisyel inflamasyon ve progresif böbrek yetmezliği gelişimine yol açar. Benzer sonuçlar C5b-9 formasyonunun çözünebilir, rekombinant inhibitörü olan kompleman reseptör 1 veya anti-C5 gibi kompleman bloke eden antikörlerin uygulanmasıyla elde edilmiş, bu da antikompleman stratejilerinin insan glomerülo nefritlerinin tedavisinde önemli olabileceğini düşündürmüştür(61). APSGN gelişiminde kompleman sisteminin önemi uzun bir süredir bilinmektedir. Hücrel immünite nefritojenik streptokokların antijenlerinin antijen – antikor kompleksi oluşturması ve dolaşan immün komplekslerin glomerüler depolanması ile oluşur. Bu olay klasik ve alternatif kompleman yollarının aktivasyonuna yol açar, serumda seviyelerinin azaldığı gözlenir, glomerülde lokalize edilebilirler. Klasik kompleman kaskadı hastalığın erken fazında yer alır, IgG depolanmaya başladığında immün kompleksler tarafından aktive olur. Yapılan bazı çalışmalarda saptanan; glomerülde properdin varlığı, C3 'ün IgG ile veya tek başına glomerülde gösterilmesi, APSGN'nin akut fazında serum C3 ve C5 seviyesinde düşüklük komplemanın alternatif yolunun hastalık patogenezinde daha etkin olduğunu işaret etmektedir. Terminal kompleman yolunun aktivasyonu ile ilgili çalışmalarda terminal C5b-9 yani membran atak kompleksin APSGN'li hastaların serumunda arttığı, C3 ile birlikte glomerüler kapillerde ve mezengiyumda depositler oluşturduğu gösterilmiştir. Bu terminal kompleman kompleksin potansiyel önemi vazoaktif ürünler, proteolitik enzimler, reaktif oksijen radikallerini stimüle ederek glomerüler kapiller membrana hasar vermesiyle ilişkilidir. C3a ve C5a doku hasarına yol açar, bunlar infiltrasyon hücreleri için kemotaktik

proteinlerdir, histamin salınımına ve artmış permeabiliteye yol açarlar. APSGN'nin erken fazı C3 nefritik faktör ile ilişkili olabilir, C3 plazma seviyesi azalmıştır, C3 nefritik faktör C3 konvertaza karşı otoantikordur, kalıtsal olarak labil olan enzimi stabilize eder, alternatif yolun devamlı aktivasyonunu sağlayarak uygunsuz C3 birikimini engeller. Glomerülonefrit gelişiminde, kompleman aracılığıyla olan glomerüler hasara karşı koruyucu mekanizmalar vardır. Glomerüler hücrelerden eksprese olan yüzeye bağlı proteinler kompleman aktivasyonunu ve glomerüler hasar gelişimini engeller(61). Bir çok morfolojik, klinik ve serolojik bulgu PSAGN'nin immun kompleks hastalığı olduğu görüşünü desteklemektedir, antijen antikor sisteminin tam doğası bilinmese de , kompleman aktivasyonunun klasik yoldan ziyade alternatif yolla olduğu düşünülmektedir. Komplemanın alternatif yoldan aktivasyonunda bulunan properdin sistemi normal serum properdin düzeyi, magnezyum, faktör A ve faktör B serum proteinlerinden oluşmaktadır. 37° C de zimosan ve inulin polisakkaritleri varlığında properdin sistemi C3 'ü aktive eder. Renal hastalıklardan poststreptokoksik glomerülonefritte properdin sisteminde serum seviyelerinde düşüklük ve glomerülde depositlerin gösterilmesi ile patogeneze önemli olduğu düşünülmektedir, 20 PSAGN hastasında yapılan bir çalışmada properdin seviyesi düşük bulunmuştur(62). Bazı çalışmalarda faktör B düzeylerinde düşme gösterilmiş, C3 düzeyindeki düşüklük çözünür immun komplekslerle komplemanın klasik yolunun aktivasyonuna bağlanmıştır, fakat yeni çalışmalarda bunun alternatif yolda rol alan C3 nefritik faktöre bağlı olduğu gösterilmiştir(63,64). Komplemanın alternatif yoldan aktivasyonunun PSAGN gelişimindeki rolü deneysel olarak da gösterilmiştir, Streptokokal protein olan preabsorbing Ag (A-Ag) nefritojenik streptokoklardan izole edilmiştir, APSGN'li 31 hastanın 30'unda PA-Ag'ye karşı antikorlar tespit edilmiştir, immun elektroforezle PA-Ag'nin komplemanı alternatif yoldan aktive ettiği gösterilmiştir, diğer suda çözünebilir streptokok fraksiyonu kontrol olarak kullanılmış, aktivasyon gözlenmemiştir. PA-Ag erken fazda glomerülde de gösterilmiş, C3 ve

faktör b'yi aktive etmesi APSGN patogeneğinde önemli olduğunu göstermektedir(65). Terminal kompleman kaskadının aktivasyonu glomerüler hasarı açıklamak için kullanılmıştır, hastalık başlangıcı sonrasında serum C5b-9 konsantrasyonunda artış gözlenmiş, renal biyopsilerde C5b-9, S-protein, C3 depositleri glomerüler kapiller lopta ve mezengiyumda saptanmıştır(66).

5) Akut Poststreptokoksik Glomerülonefrit Patogeneğinde Komplemanın

Lektin Yolu

Üçüncü kompleman aktivasyon yolu olan lektin yolu Mannose bağlayıcı lektin ve bununla ilişkili serin proteazlardan(MAPS-1 ve MAPS-2) oluşmaktadır. MBL; altı trimerik ünitelerden oluşan, yapısı C1q'ya benzerlik gösteren bir akut faz reaktanıdır ve MBL-2 geninin exon 1'deki tek nükleotid polimorfizmine bağlı olarak plazma konsantrasyonu değişir. MBL'nin ligantlarına bağlanması bir serin proteaz olan Mannoz-binding lektin serin proteaz-2'nin aktivasyonuna , bu da C4 ve C2'nin C4b2a oluşturmak üzere yıkımına yol açar. Komplemanın üç ayrı yolu C3 aktivasyonu sonrasında birleşerek membran atak kompleks (MAC) oluşumuna yol açarlar. C3 konvertaz C3'ü C4b2a3b yani C5 konvertaz oluşturmak üzere parçalar. C5b; C6 ve C7 ile trimoleküler kompleks oluşturur, bunlar da hücre membranında C8 ve C9 kompleksine bağlanarak hücre zarında porlar oluşmasına yol açan MAC'i meydana getirirler. Yüksek oranda por oluşumu hücre ölümünü, az miktarda por oluşumu hücrel immun yanıtı uyararak hücre aktivasyonunu sağlar. MAC üretimi hücrelerin lizis ve aktivasyonuna yol açmanın yanı sıra, kompleman sisteminin aktivasyonu kemoatraktif anaflatoksinler olan C3a, C5a'nın ve immün kompleks çözünürlüğünü artıran C3b ve C4b'nin üretimini sağlar. Tipik PSAGN kliniği mevcut olan bir olguda semptomların başlangıcı sonrasında 4. haftada yapılan renal biyopside immunflorens mikroskopide C3c, C3d mezengiyal depolanma gösterilmiş, immunohistokimyasal olarak anti insan mannoz

bağlayıcı lektin (MBL) monoklonal antikorları kullanılarak yapılan tekiklerde; MBL ve C4d , MAPS-1 mezengiyumda kuvvetle pozitif bulunmuştur(67). MBL mikroorganizmaların yüzeyindeki yüksek mannose ve N-asetil-glukozamin(GlcNAc) derivelerini tanıır. APSGN cilt veya farengal grup Abeta hemolitik streptokok enfeksiyonunu takiben oluşur, ve hücre duvarı polisakkaritleri GlcNAc 'ı antijenik determinant olarak taşır, MBL'nin bu patojeni tanıyarak komplemanı aktive ettiği düşünülmektedir, fakat bu bağlanma direkt olarak gösterilememiştir. MBL galaktozamin radikallerine de bağlanabilmektedir, bu da streptokokal nöraminidazla kaplı bu karbonhidratları içeren glomerüllere bağlanabilir. MAPS-1'in C3'ü , MAPS-2'de C4 'ü direkt aktive etmesiyle komplemanın lektin yolunun renal hasar gelişimine yol açar. Bu olaylar alternatif yolun aktivasyonu ile meydana gelir, C3 yıkım ürünleri oluşur. Lektin tanınması erken patojen invazyonunda önemlidir, antijen antikor sisteminden bağımsızdır bu yüzden PSAGN gelişimine ışık tutabilir.

MATERYAL METOD:

HASTALAR

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Pediatri Bölümünde akut post streptokoksik glomerülonefrit tanısı almış 110 hasta çalışmaya katılmıştır. Hastaların tıbbi kayıtlar retrospektif olarak değerlendirilmiş, tanı anındaki yaş, geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, makroskobik veya mikroskobik hematüri, ödem, merkezi sinir sistemi bulguları, hipertansiyon varlığı, ilk vizitteki kan üre nitrojeni, kreatin, total kolesterol, triglisert, C3, C4 düzeyleri, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) kaydedilmiştir. Hastaların hematüri ve proteinüri süresi ve 1. yıldaki GFR, kan üre nitrojen, kreatinin düzeyleri ve tansiyon persentilleri değerlendirilmiştir.

Kontrol grubu hipertansiyonu, renal ve kardiyak hastalığı bulunmayan ve renal hastalık açısından aile öyküsü olmayan 100 sağlıklı çocuktan oluşmaktadır.

TANIMLAMALAR

Akut post streptokoksik glomerülonefrit, 1-3 hafta öncesinde geçirilmiş streptokoksik üst solunum yolu veya cilt enfeksiyonunun ardından gelişen ödem, hipertansiyon, hematüri, oligüri, artmış plazma kreatin düzeylerine ilave olarak C3 düşüklüğü olarak tanımlanmıştır(literatür). Hipertansiyon uygun cinsiyet ve boya göre sistolik kan basıncı 95 persentil üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. Hematüri idrar mikroskobik analizinde büyük büyütmede 5 veya daha fazla eritrosit varlığı, proteinüri 4 mg/m²/saatin üstünde 24 saatlik idrarda ptotein varlığı olarak tanımlanmıştır. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) Schwartz formülü ile değerlendirilmiştir.

MBL GEN POLİMORFİZMİ ANALİZİ

Hasta ve kontrol grubuna ait periferik kandan elde edilen DNA da MBL2 geninin 1. ekzonuna ait kodon 54 polimorfizmi RFLP metodu ile araştırıldı. DNA periferik kandan standart yöntemlerle izole edildi. MBL geni 1. ekzonu PCR ile çoğaltıldı (PCR ürünü:349 bp). Primer dizileri 5'-TAGGACAGAGGGCATGCTC -3' (F) ve 5'-CAGGCAGTTTCCTCTGGAAGG-3' (R) idi. Kodon 54 (allel B) kesimi 5 U *BanI* restriksiyon enzimi ile 500C' de 60 dakikada gerçekleştirildi. Normal allel (A) 260+89 bp olarak kesilirken, varyant allel (B) kesilmedi. Kesim ürünleri %2'lik agaroz jelde kontrol edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ:

MBL gen polimorfizmi allel dağılımı Hardy-Weinberg eşitliği ile hasta ve kontrol grubunda çalışılmıştır. Ki kare testi, Kruskal-Wallis ve Anova testi grupları karşılaştırmak için kullanılmıştır. Data ortalama±standart deviasyon (SD) olarak değerlendirilmiş ve p değeri <0.005 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur.

BULGULAR:

Çalışma Populasyonu:

Akut post streptokoksik glomerülonefrit (APSGN) geçirmiş olan 71 erkek, 39% kız mevcuttu. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 7.825 ± 3.027 (minimum 2 yaş, maksimum 15 yaş) yaştı. Pozitif streptokoksik üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü 83 (75.5 %) olguda, pozitif streptokoksik cilt enfeksiyonu öyküsü 4 (3.6%) olguda mevcuttu. Makroskobik hematüri 77 (70%), ödem 91 (82.7%), merkezi sinir sistemi bulguları 5 (4.5%) olguda mevcuttu. Uygun cinsiyet ve boya göre değerlendirildiğinde ilk vizitte sistolik kan basıncı 50-90 p aralığında 31 (28.2%), 90-95 p aralığında 7 (6.4%), 95-99p aralığında 21 (19.1%), >99 p aralığında 51 (46.4%) olgu mevcuttu. İlk vizitte diastolik kan basıncı uygun cins ve yaşa göre değerlendirildiğinde 50-90 p aralığında 47 (42.7%), 90-95 p aralığında 16 (14.5%), 95-99p aralığında 11 (10%), >99p aralığında 36 (32.7%) olgu mevcuttu. Hastaların kan üre nitrojen değerleri (BUN) 36.09 ± 38.356 gr/dl (minimum 3 mg/dl, maksimum 252 mg/dl), kreatin 1.133 ± 1.0566 mg/dl (minimum 0.5 mg/dl, maksimum 9.8 mg/dl), C3 23.739 ± 14.7712 (minimum 0.1 maksimum 77), C4 17.005 ± 6.4751 (minimum 6, maksimum 34), total kolesterol 147.25 ± 38.462 mg/dl (minimum 86 mg/dl, maksimum 304 mg/dl), trigliserit 116.31 ± 57.072 mg/dl (minimum 20 mg/dl, maksimum 414 mg/dl), total protein 5.921 ± 0.8132 g/dl (minimum 3.7 gr/dl, maksimum 8.2 gr/dl), albümin 3.210 ± 0.6279 (minimum 1.1 gr/dl, maksimum 5 gr/dl), glomerüler filtrasyon hızı 77.65 ± 24.734 ml/dk/1.73 m² (minimum 11 ml/dk/1.73 m², maksimum 158 ml/dk/1.73 m²), 24 saatlik idrarda proteinüri 24.399 ± 42.0391 mg/m²/saat (minimum 1.5 mg/m²/saat, maksimum 260 mg/m²/saat) olarak saptandı. 1. yılın

sonunda hastaların tekrar değerlendirilmesi yapıldığında glomerüler filtrasyon hızı 142.62 ± 27.267 ml/dk/1.73 m² (minimum 83 ml/dk/1.73 m², maksimum 212 ml/dk/1.73 m²), kan kreatin 0.518 ± 0.1277 mg/dl (minimum 0.3 mg/dl, maksimum 1 mg/dl) saptandı. Bir yıl sonraki vizitte uygun cins ve boya göre sistolik kan basıncı 92 (83.6%) hastada 50p aralığında, 18 (16.4%) hastada 50-90 p aralığında, diastolik kan basıncı 12 (10.9%) hastada 50p aralığında, 98 (89.1%) hastada 50-90p aralığında saptandı. Makroskobik hematüri süresi 1.26 ± 0.470 hafta (minimum 1, maksimum 3 hafta), mikroskobik hematüri süresi 2.75 ± 1.213 ay (minimum 1, maksimum 6 ay), proteinüri süresi 3.68 ± 5.553 hafta (minimum 1 hafta, maksimum 40 hafta) olarak saptandı. (Tablo 1)

Tablo 1 Akut Post streptokoksik glomerülonefrit geçiren çocukların demografik, klinik, laboratuvar ve progresyon bulguları

APSAGN olguları(n=110)	
Kız/erkek *	39/71
Başlangıç yaşı ^a	7.825±3.027 yaş (minimum 2 yaş, maksimum 15 yaş)
ÜSYE*	83 (75.5 %)
Cilt enfeksiyonu*	4(3.6%)
Makroskopik hemattüri *	77 (70%)
Ödem *	91 (82.7%)
MSS bulguları *	5(4.5%)
İlk vizit sistolik kan basıncı*	
50-90p	31(28.2%)
90-95p	7 (6.4%)
95-99p	21(19.1%)
>99p	51(46.4%)
İlk vizit diastolik kan basıncı *	
50-90p	47 (42,7%),
90-95p	16 (14.5%)
95-99p	11 (10%)
>99p	36 (32.7%)
İlk vizit kan üre-nitrojen (gr/dl) ^a	36.09±38.356 (minumum 3 , maksimum 252)
İlk vizit kreatin ^a	1.133±1.0566 (minimum 0.5, maksimum 9.8)
İlk vizit C3 ^a	23.739±14.7712 (minimum 0.1 maksimum 77)
İlk vizit C4 ^a	17.005±6.4751 (minimum 6, maksimum 34)
İlk vizit total kolesterol(mg/dl) ^a	147.25±38.462 (minimum 86, maksimum 304)
İlk vizit trigliserit (mg/dl) ^a	116.31±57.072 mg/dl(minimum 20, maksimum 414)
İlk vizit total protein(gr/dl) ^a	5.921±0.8132 (minimum 3.7, maksimum)
İlk vizit albümin(gr/dl) ^a	3.210± 0.6279 (minimum 1.1, maksimum 5)
İlk vizit GFR(ml/dk/1.73 m ²) ^a	77.65 ±24.734 (minimum 11,maksimum 158)
İlk vizit TCA(mg/m ² /saat) ^a	24.399±42.0391 (minimum 1.5, maksimum 260)
1. yıl GFR(ml/dk/1.73 m ²) ^a	142.62±27.267 (minimum 83,maksimum 212)
1.yıl kreatin(mg/dl) ^a	0.518±0.1277 (minimum 0.3, maksimum 1)
1.yıl sistolik kan basıncı*	
50 p	92 (83.6%)
50-90 p	18 (16.4%)
1.yıl diastolik kan basıncı*	
50 p	12 (10.9%)
50-90 p	98 (89.1%)
Makroskopik hemattüri süresi (hafta) ^a	1.26±0.470 (minimum 1 , maksimum 3)
Mikroskopik hemattüri süresi (ay) ^a	2.75±1.213 (minimum 1, maksimum 6)
Proteinüri süresi (hafta) ^a	3.68 ±5.553 (minimum 1, maksimum 40)

ÜSYE üst solunum yolu enfeksiyonu, MSS merkezi sinir sistemi, GFR glomerüler filtrasyon hızı, TCA 24 saatlik idrarda proteinüri. Değerler ^aortalama±SD; * hasta sayısı ve persentili.

MBL Gen Polimorfizmi

Hastalık Prevelansı

Akut post streptokoksik glomerülo nefritli çocuklarda AA(normal allel), AB (homozigot allel), BB(varyant allel) MBL ekson 1 kodon 54 gen polimorfizmi sırasıyla 75 %, 20%, 5% saptanırken, kontrol grubunda 73%, 26%, 1% olarak saptandı. Bu dağılım APSGN olgularında Hardy-Weinberg eşitliğiyle korele edildi. Mannoze bağlayıcı lektin ekson 1 kodon 54 gen polimorfizmi açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.138). (Tablo 2)

Tablo 2: MBL gen polimorfizminin akut post streptokoksik glomerülo nefrit geçiren çocuklarda ve kontrol grubunda dağılımı

MBL	Gen	PSAGN (n=110)	Kontrol (n=100)	P Değeri
	Polimorfizmi			
	AA	82 (74.5%)	73 (73%)	
	AB	22 (20%)	26 (26%)	
	BB	6 (5.5%)	1 (1%)	0.138 ^a

Değerler hasta sayıları, parantez içindekiler persentillerdir. Hasta ve kontrol grubu arasında ki-kare testi yapılmıştır. P<0.005 anlamlı kabul edilmiştir.

Demografik Ve Klinik Bulgular:

Akut post streptokoksik glomerülo nefrit geçiren çocuklardan MBL gen polimorfizmi saptananlar (AB ve BB), polimorfizm olmayanlarla cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında erkeklerin 48'i (67.6%) AA, 19'u (26.8%) AB, 4'ü (5.6%) BB grubundayken, kızların 34'ü (87.2%) AA, 3'ü (7.7%) AB, 2'si (5.1%) BB grubundaydı, MBL gen polimorfizmi varlığı kız ve erkek çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 3).

Tablo3: MBL gen polimorfizminin APSGN geçiren olgularda cinsiyete göre dağılımı

	AA	AB	BB
Erkek (n=71)	48 (67.6%)	19 (26.8%)	4 (5.6%)
Kız (n=39)	34 (87.2%)	3 (7.7%)	2 (5.1%)

Ortalama hastalık başlama yaşı AA grubunda 7.7927 ± 3.02964 iken, AB grubunda 7.8182 ± 2.92178 , BB grubunda 8.4 ± 4.03733 ' idi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.911$).

(Tablo 4)

Tablo4: MBL gen polimorfizmine göre ortalama APSGN geçirme yaşı

	AA	AB	BB
Hastalık başlama yaşı	7.7927 ± 3.02964	7.8182 ± 2.92178	8.4 ± 4.03733

Streptokoksik üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü olanların 62'si(74.7%) AA grubunda, 16'sı (19.3%), 5'i (6%) BB grubundaydı, anlamlı fark bulunmadı. (Tablo 5)

Tablo 5: APSGN geçiren olgularda hastalık öncesinde streptokoksik üst solunum yolu öyküsü varlığı ile MBL gen polimorfizmi ilişkisi

	AA	AB	BB
Streptokoksik ÜSYE VAR(n=83)	62(74.7%)	16 (19.3%),	5(6%)
Streptokoksik ÜSYE YOK(n=27)	20(74.1%)	6(22.2%)	1(3.7%)

Streptokoksik cilt enfeksiyonu geçirme öyküsü olan 4 hastada AB ve BB polimorfizmi saptanmadı. APSGN gelişen olgularda öyküde streptokoksik üst solunum yolu enfeksiyonu veya cilt enfeksiyonu pozitifliğinin MBL gen polimorfizmi ile ilişkisi olmadığı saptandı (p=0.865). (Tablo 6)

Tablo 6: APSGN geçiren olgularda hastalık öncesinde streptokoksik üst solunum yolu öyküsü varlığı ile MBL gen polimorfizmi ilişkisi

	AA	AB	BB
Streptokoksik cilt enfeksiyonu VAR(n=4)	4 (100%)	0(0%)	0(0%)
Streptokoksik cilt enfeksiyonu YOK(n=106)	78(73.6%)	22(20.8%)	6(5.7%)

Makroskobik hematürisi olan 77 çocuktan 61'i (79.2%)AA grubunda, 13'ü (16.9) AB grubunda, 3'ü (3.9%) BB grubundaydı, makroskobik hematüri varlığı ile MBL gen polimorfizmi ilişkili bulunmadı (p=0.208).(Tablo 7)

Tablo 7:Makroskobik hematüri varlığı ile MBL gen polimorfizmi ilişkisi

	AA	AB	BB
Makroskobik hematüri VAR(n=77)	61(79.2%)	13(16.9%)	3(3.9%)
Makroskobik hematüriYOK(n=33)	21(63.6%)	9(27.3%)	3(9.1%)

Fizik muayenede ödem saptanan çocukların 67'si (73.6%) AA, 19'u (20.9%) AB, 5'i (5.5%) BB grubundaydı, ödem varlığıyla gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı (p=0.876).(Tablo 8)

Tablo8: APSGN geçiren olgularda fizik muayenede ödem varlığı ile MBL gen polimorfizmi ilişkisi

	AA	AB	BB
Ödem VAR(n=91)	67 (73.6%)	19(20.9%)	5(5.5%)
Ödem YOK(n=19)	15(78.9%)	3(15.8%)	1(5.3%)

Merkezi sinir sistemi bulguları olan 5 hastanın hiçbirinde MBL gen polimorfizmi saptanmadı (p=0.409).(Tablo 9)

Tablo 9: APSGN geçiren olgularda Merkezi sinir sistemi(MSS) bulguları varlığı ile MBL gen polimorfizmi ilişkisi

	AA	AB	BB
MSS bulguları VAR(n=5)	5(100%)	0(0%)	0(0%)
MSS bulguları YOK(n=105)	77(73.3%)	22(21%)	6(5.7%)

İlk vizitte sistolik kan basıncı 95-99 p aralığında olanların 18'i (85.7) AA grubunda, 2'si (9.5%)AB grubunda, 1'i(4.8%) BB grubunda, >99 aralığında olanların 38'i(74.5) AA grubunda, 10'u (19.6) AB grubunda, 3'ü (5.9%) BB grubundaydı, ilk vizitteki sistolik kan basıncı yüksekliği ile polimorfizm varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.643). (Tablo 10)

Tablo 10: APSGN olgularının ilk vizit sistolik kan basıncı değerleriyle MBL gen plimorfizmi ilişkisi

	AA	AB	BB
50-90 P(n=31)	22(71%)	7(22.6%)	2(6.5%)
90-95P(n=7)	4(57.1%)	3(42.9%)	0(0%)
95-99P(n=21)	18(85.7%)	2(9.5%)	1(4.8%)
>99P(n=51)	38(74.5%)	10(19.6%)	3(5.9%)

İlk vizitte diastolik kan basıncı 95-99 p aralığında olanların 7'si (63.6%) AA grubunda , 2'si (18.2) AB grubunda, 2'si (18.2) BB grubunda, >99p aralığında olanların 26'sı(63.6%) AA grubunda , 7'si (19.4%) AB grubunda, 3'ü (8.3%) BB grubundaydı, ilk vizitteki diastolik kan basıncı yüksekliği ile polimorfizm varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.285).(Tablo 11)

Tablo 11: APSGN olgularının ilk vizit diastolik kan basıncı değerleriyle MBL gen plimorfizmi ilişkisi

	AA	AB	BB
50-90 P(n=47)	38(80.9%)	8(17%)	1(2.1%)
90-95P(n=16)	11(68.8%)	5(31.3%)	0(0%)
95-99P(n=11)	7(63.6%)	2(18.2%)	2(18.2%)
>99P(n=36)	26(72.2%)	7(19.4%)	3(8.3%)

İlk vizitteki kan üre nitrojeni (BUN) AA grubunda 37.96 ± 41.178 mg/dl, AB grubunda 34.68 ± 30.84 mg/dl, BB grubunda 15.67 ± 6.218 mg/dl idi, MBL gen polimorfizmi ile BUN yüksekliği arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmadı ($p=0.385$).

İlk vizitte kan kreatini AA grubunda 1.125 ± 1.1448 mg/dl, AB grubunda 1.232 ± 0.8357 mg/dl, BB grubunda 0.883 ± 0.2317 mg/dl idi, kreatin yüksekliği ile gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı

İlk vizitteki C3 düzeyi AA grubunda 24.483 ± 14.5684 , AB grubunda 19.455 ± 12.1370 , BB grubunda 29.283 ± 23.9341 idi, C3 düşüklüğü ile polimorfizm arasında istatistiksel olarak önemli ilişki saptanmadı ($p=0.236$).

Total kolesterol AA grubunda 145.76 ± 39.704 mg/dl, AB grubunda 144.73 ± 28.345 mg/dl, BB grubunda 176.83 ± 47.131 mg/dl, MBL gen polimorfizmi ile total kolesterol yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.152$).

Trigliserit düzeyi AA grubunda 114.91 ± 53.813 mg/dl, AB grubunda 114.14 ± 33.165 mg/dl, BB grubunda 143.33 ± 136.180 mg/dl, MBL gen polimorfizmiyle trigliserit yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.494$).

Albumin düzeyi AA grubunda 3.330 ± 0.6253 gr/dl, AB grubunda 3.195 ± 0.5420 gr/dl, BB grubunda 2.983 ± 0.9786 gr/dl, albumin düzeyiyle MBL gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.648$).

24 saatlik idrada proteinüri AA grubunda 24.362 ± 43.5361 mg/m²/saat, AB grubunda 27.109 ± 42.0249 mg/m²/saat, BB grubunda 24.399 ± 42.0391 mg/m²/saat, MBL gen polimorfizmiyle 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.824$).

İlk vizitteki glomerüler filtrasyon hızı (GFR), AA grubunda 77.55 ± 23.725 ml/dk/1.73 m², AB grubunda 75.32 ± 29.912 ml/dk/1.73m², BB grubunda 87.67 ± 17.773 ml/dk/1.73 m², MBL gen polimorfizmi ile GFR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. (Tablo 12)

Tablo 12: APSGN olgularının MBL polimorfizmi dağılımına göre ilk ziyaret kan tıre, kreatin, C3, total kolesterol, trigliserit, albumin düzeyleri, 24 saatlik idrarda protein atılımları ve glomerüler filtrasyon hızları(GFR)

	AA	AB	BB
BUN(mg/dl)	37.96±41.178	34.68±30.84	15.67±6.218
Kreatin(mg/dl)	1.125 ±1.1448	1.232±0.8357	0.883±0.2317
C3	24.483±14.5684	19.455±12.1370	29.283±23.9341
Total Kolesterol(mg/dl)	145.76±39.704	144.73±28.345	176.83±47.131
Trigliserit(mg/dl)	114.91± 53.813	114.14±33.165	143.33±136.180
Albumin(gr/dl)	3.330±0.6253	3.195±0.5420	2.983±0.9786
24 saatlik idrarda proteinüri(mg/m ² /saat)	24.362±43.5361	27.109±42.0249	24.399±42.0391
GFR(ml/dk/1.73 m ²)	77.55±23.725	75.32±29.912	87.67±17.773

İzlemde proteinüri AA grubunda 39 (73.6%), AB grubunda 10 (18.9%), BB grubunda 4 (7.5%) çocukta saptandı, proteinüri varlığıyla MBL gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.638). (Tablo 13)

Tablo 13: APSGN geçiren olgularda ilk vizitte 24 saatlik idrarda proteinüri (TCA) varlığı ile MBL gen polimorfizmi ilişkisi

	AA	AB	BB
TCA pozitif(n=53)	39(73.6%)	10(18.9%)	4(7.5%)
TCA negatif(n=57)	43(75.4%)	12(21.1%)	2(3.5%)

HASTALIK PROGRESYONU

1.yıl kreatinini AA grubunda 0.518 ± 0.1304 mg/dl, AB grubunda 0.509 ± 0.1192 mg/dl, BB grubunda 0.550 ± 0.1378 mg/dl, MBL gen polimorfizmi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.788$).

Akut post streptokoksik glomerülonefrit geçirmiş çocukların 1. yıl sonunda GFR'i tekrar değerlendirildiğinde AA grubunda 143.52 ± 27.713 ml/dk/1.73m², AB grubunda 139.73 ± 26.157 ml/dk/1.73m², BB grubunda 140.83 ± 28.958 ml/dk/1.73m² idi, MBL gen polimorfizmiyle 1.yıl GFR'i arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.836$).
(Tablo 14)

Tablo 14: APSGN olgularının MBL polimorfizmi dağılımına göre 1.yıl sonunda kan kreatin, glomerüller filtrasyon hızları(GFR)

	AA	AB	BB
1.yıl Kreatin(mg/dl)	0.518 ± 0.1304	0.509 ± 0.1192	0.550 ± 0.1378
1.yıl GFR (ml/dk/1.73 m ²)	143.52 ± 27.713	139.73 ± 26.157	140.83 ± 28.958

1.yılda 24 saatlik idrarda proteinüri 3 hastada saptandı, hastaların 1'i AA, 1'i AB, 1'BB grubundaydı, süregelen proteinüri varlığıyla MBL gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.068). (Tablo 15)

Tablo 15: APSGN olgularının MBL polimorfizmi dağılımına göre 1.yıl sonunda 24 saatlik idrarda proteinüri (TCA) varlığı

		AA	AB	BB
1.yıl	TCA	1(33.3%)	1(33.3%)	1(33.3%)
pozitif(n=3)				
1.Yıl	TCA	81(75.7%)	21(19.6%)	5(4.7%)
negatif(n=107)				

Makroskobik hematüri süresi AA grubunda 1.26 ± 0.444 hafta, AB grubunda 1.15 ± 0.376 hafta, BB grubunda 1.67 ± 1.155 hafta, makroskobik hematüri süresiyle MBL gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.578$).

İzlemde mikroskobik hematüri kaybolma süresi AA grubunda 2.68 ± 1.206 ay, AB grubunda 2.86 ± 1.125 ay, BB grubunda 3.33 ± 1.633 ay, mikroskobik hematüri süresiyle MBL gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.498$).

Proteinürinin kaybolma zamanı AA grubunda 4.03 ± 6.417 hafta, AB grubunda 2.80 ± 1.135 hafta, BB grubunda 2.50 ± 1.732 hafta, proteinürinin süresiyle MBL gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.850$). (Tablo 16).

Tablo 16: APSGN olgularının MBL polimorfizmi dağılımına göre makroskobik hematüri süresi, izlemde mikroskobik hematüri ve proteinüri kaybolma süresi

	AA	AB	BB
Makroskobik hematüri süresi(hafta)	1.26 ± 0.444	1.15 ± 0.376	1.67 ± 1.155
Mikroskobik hematüri süresi(ay)	2.68 ± 1.206	2.86 ± 1.125	3.33 ± 1.633
Proteinüri süresi(hafta)	4.03 ± 6.417	2.80 ± 1.135	2.50 ± 1.732

Birinci yıl sonundaki değerlendirmede sistolik kan basınçları 50-90 p aralığında olan AA grubunda 14 (77.8%), AB grubunda 3(16.7%), BB grubunda 1(5.6%) çocuk, 50 p ve altında olan AA grubunda 68 (73.9%), AB grubunda 19(20.7%), BB grubunda 5 (5.4%) çocuk mevcuttu, olgularda 1. yıl sonunda sistolik kan basıncı yüksekliği saptanmadı, MBL gen polimorfizmiyle 1. yıl sonu sisitolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.928). (Tablo 17)

Tablo 17: APSGN olgularının 1.yıl sonu sistolik kan basıncı değerleriyle MBL gen plimorfizmi ilişkisi

	AA	AB	BB
50 P (n=92)	68 (73.9%)	19(20.7%)	5(5.4%)
50-90 P (n=18)	14(77.8%)	3(16.7%)	1(5.6%)

Birinci yıl sonundaki değerlendirmede diastolik kan basınçları 50-90p aralığında AA grubunda 9 (75%), AB grubunda 2 (16.7%), BB grubunda 1 (8.3%) çocuk, 50 p ve altında AA grubunda 73 (74.5%), AB grubunda 20 (20.4%), BB grubunda 5 (5.1%) çocuk mevcuttu, olgularda 1.yıl sonunda diastolik kan basıncı yüksekliği saptanmadı, MBL gen polimorfizmiyle 1.yıl sonu diastolik kan basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0.869).
(Tablo 18)

Tablo 18: APSGN olgularının 1.yıl sonu diastolik kan basıncı değerleriyle MBL gen plimorfizmi ilişkisi

	AA	AB	BB
50 P (n=98)	73 (75.4%)	20(20.4%)	5(5.1%)
50-90 P (n=18)	9 (75%)	2(16.7%)	1(8.3%)

TARTIŞMA

Akut post streptokoksik glomerülonefrit (APSGN) grup A streptokokların nefritojenik suşları ile ilişkili cilt ve farengiyal enfeksiyonları takiben oluşan immün aracılı bir hastalık olarak bilinmekle birlikte patolojik proses halen tam olarak açıklık kazanmamıştır. Son dönemde komplemanın üçüncü yolu olan Mannoz bağlayıcı lektin(MBL) tarafından başlatılan lektin kaskadının akut poststreptokoksik glomerülonefrit gelişimindeki rolü üzerinde durulmaktadır. Komplemanın üçüncü yolu olan Mannoz bağlayıcı lektin tarafından başlatılan lektin yolunun aktivasyonu sonuçta MBL ile ilişkili olan iki serin proteaz olan MASP-1 ve MASP-2 nin oluşumuna yol açar. MASP-1 C2 ve C4'ün yıkımına neden olur. MBL Streptokoklara bağlanarak APSGN'de glomerüllerde depolanabilir. MBL mikroorganizmaların yüzeyindeki yüksek mannose ve N-asetil-glukozamin(GlcNAc) derivelerini tanıır. APSGN cilt veya farengial grup Abeta hemolitik streptokok enfeksiyonunu takiben oluşur, ve hücre duvarı polisakkaritleri GlcNAc 'ı antijenik determinant olarak taşır, MBL'nin bu patojeni tanıyarak komplemanı aktive ettiği düşünülmektedir. MBL galaktozamin radikallerine de bağlanabilmektedir, bu da streptokokal nöraminidazla kaplı bu karbonhidratları içeren glomerüllere bağlanabilir. MASP-1'in C3'ü , MASP-2'de C4 'ü direkt aktive etmesiyle komplemanın lektin yolunun renal hasar gelişimine yol açar. Bu olaylar alternatif yolun aktivasyonu ile meydana gelir, C3 yıkım ürünleri oluşur. Lektin tanınması erken patojen invazyonunda önemlidir, antijen antikor sisteminden bağımsızdır bu yüzden PSAGN gelişimine ışık tutabilir. Tipik PSAGN kliniği mevcut olan bir olguda semptomların başlangıcı sonrasında 4. haftada yapılan renal biyopside immunflorens mikroskopide C3c, C3d mezengiyal depolanma gösterilmiş, immunohistokimyasal olarak anti insan mannoz bağlayıcı lektin (MBL) monoklonal antikorları kullanılarak yapılan tekiklerde; MBL ve C4d , MASP-1 mezengiyumda kuvvetle pozitif bulunmuştur(1). Komplemanın üçüncü yolu olan lektin yolunun PSAG'yi aktive edebileceği, bunun bakteri duvarındaki glukozamin

rezidülerinin mannoz bağlayıcı lektinle tanınarak olduğu öne sürülmüş, fakat mannoz-bağlayıcı lektin defekti olan hastalarda da glomerülonefrit gelişebildiği bildirilmiştir(2). Nefritojenik Streptokokus pyogenes serotip M1, PSAGN'li hastalarda çalışılmış, komplemanın lektin yolunun PSAGN ile ilişkili hipokomplemanemi gelişimindeki rolü araştırılmıştır. MBL konsantrasyonu kontrol grubu ile hasta grupta farklı bulunmamıştır(3). Bu çalışmalar komplemanın lektin yolunun PSAGN patogeneğinde önemli olabileceğini göstermektedir, patolojik proses halen tam olarak açıklık kazanmamıştır. Komplemanın alternatif ve klasik yoldan aktivasyonunun PSAGN gelişimi üzerine etkisi ile ilgili çalışmalar olmakla birlikte lektin yolu ile ilgili yeterli çalışma yapılmamıştır. Bu amaçla; PSAGN gelişen hastalarla ve normal populasyon MBL gen polimorfizmi açısından karşılaştırılarak PSAGN patogeneğinde lektin yolunun önemi incelenmiştir.

MBL defekti ilk kez 1989'da bundan 15 yıl önce temel opsonizasyon defekti olarak tanımlanmıştır. MBL eksikliği ve düşük MBL seviyeleri insan MBL genindeki ekson 1'in 52, 54 ve 57 kodonlarındaki üç missense mutasyonu ile kuvvetli olarak ilişkili bulunmuştur. Bu mutasyonlar MBL multimerizasyonunda bozulmaya, ligand bağlanmasında azalmaya ve komplemanın aktive olmamasına sebep olur. MBL'nin promoter bölgesinde polimorfizm saptanmıştır, bunlar H/L, X/Y ve P/Q olarak adlandırılırlar,-550, -221,+4 pozisyonlarındadır. HYP orta ve yüksek miktarda MBL üretimine, LXP düşük miktarda MBL üretimine sebep olur. İnsanların %5 'i bu 3 nokta mutasyonu için homozigot veya heterozigottur, bunlarda MBL eksikliği vardır. MBL eksikliği klasik bir primer immun yetmezlik değildir çeşitli düzenleyici mutasyonlar vardır, klinik penetransı belirgin olarak düşüktür. Çalışmamızda akut post streptokoksik glomerülonefrit geçiren çocuklarda ekson 1 kodon 54 polimorfizmini toplumda daha sık görülmesi nedeniyle araştırılmıştır(4,5).

Bizim çalışmamızda mannoz bağlayıcı lektin (MBL) geni 1.ekzonunda bulunan kodon 54 (allel B) polimorfizmi, dağılımı ve bunun klinik, laboratuvar bulguları, tedaviye yanıt ve progresyon üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Post streptokoksik glomerülonefrit geçiren grupta AA (normal allel), AB ve BB(varyant allel) gen frekansları 74.5%, 20 % ve 5.5% saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gen polimorfizmi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0.005$). MBL gen polimorfizmi olan olgularda MBL üretiminde defekte bağlı streptokoksik enfeksiyona immun yatkınlık olabileceği düşünülerek hastalık başlangıcındaki enfeksiyöz orjin değerlendirildi, fakat APSGN geçiren polimorfizm saptanan AB (heterozigot) ve BB (homozigot) gruplarıyla , polimorfizm saptanmayan AA (normal allel) grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.005$). Mannoza bağlayıcı gen polimorfizmine bağlı MBL eksikliğinin streptokoksik enfeksiyona yatkınlık yaratmadığı sonucuna varıldı.

Yapılan MBL ile ilgili çalışmalar MBL eksikliğinin enfeksiyonlara eğilimi artırdığını bildirmektedir, özellikle alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının gözlemlendiği, farklı alleller karşılaştırıldığında yüksek MBL seviyesine sahip olmanın sepsis ve septik şoktan korunmada önemli olduğu bildirilmiştir . Hücresel immun sistemi baskılanmış olan kemoterapi hastalarında düşük MBL seviyesi ile pnömoni ve bakteriyemi gelişimi ilişkili bulunmuş, nötropenik ateşin süresini uzattığı bildirilmiştir. MBL'nin N. Menenjitidis, H.İnfluenza, insan immun yetmezlik virüsü (HIV), İnfluenza A, Herpes Simpleks virüsü, Candida Albicans, Saccharomyces cerevisiae, Aspergillus Fumigatus enfeksiyonlarına karşı konakçı savunmasında önemli rol oynadığı eksikliğinde bu enfeksiyonlara yatkınlık geliştiği bildirilmiştir (6,7). Periton diyalizi ile ilişkili peritonitli hastalarda serum MBL konsantrasyonu ve MBL kodon 54 mutasyonunun risk faktörü olarak etkisi incelendiğinde mutasyon bulunan periton diyaliz hastalarının serum MBL seviyeleri aynı gen mutasyonuna

sahip hemodiyaliz hastaları ile karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Diyaliz hastalarının MBL seviyesi düşük olmasının , periton diyaliz hastalarında peritonit gelişimi için primer faktör olabileceği öne sürülmüştür (8). Bizim çalışmamızda da MBL polimorfizminin streptokoksik enfeksiyona eğilimi artırarak APSGN gelişimine yol açmadığı görülmüştür.

MBL'nin miktarındaki artış otoimmün hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur; sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, çöliak hastalığı, Sjögren sendromu, Crohn hastalığı gibi otoimmün hastalıklara yatkınlık geliştiği bildirilmiştir (9,10,11). Mannoz bağlayıcı lektin yolunun otoimmün hastalıklara yatkınlık yaratmasından yola çıkılarak insan glomerülonefriti gelişiminde MBL'nin rolü araştırılmıştır. Yapılan çalışmalarda lupus nefropatili, membranoproliferatif glomerülonefritli, anti glomerüler bazal membran nefriti, fokal segmental glomerülosklerozlu, IgA nefropatili hastaların böbrek biyopsi materyallerinde mannoz bağlayıcı lektin IgG depozitleri ile birlikte gösterilmiştir. MBL'nin IgG'nin agalaktozil oligasakkaritlerine bağlanarak N-asetil glukozamine dönüşümü sağlayıp glomerülde lektin yolu aracılığıyla bilinmeyen marjinal bir şekilde tüm kompleman yolu aktive ettiği düşünülmüştür (12). SLE'li olgularda C1q'ya benzerlik gösteren MBL'ye karşı otoantikolar iki kat daha fazla bulunmuş, MBL'nin hedef organlarda bu otoantikolarla immun kompleks depozitleri oluşturup inflamasyona yol açtığı bildirilmiştir. MBL genetik defektinin SLE gelişimiyle ilişkili olabileceği düşünülmüş, MBL defektinin SLE gelişimine etkisi araştırılmıştır, düşük MBL seviyesinin SLE gelişimi için risk faktörü olduğu görülmüştür (14). MBL gen polimorfizmi ile sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit ve sjögren sendromu varlığı incelenmiş, bu hastalarda kodon 54 mutasyonu sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuştur. MBL geni kodon 54 mutasyonu homozigot olanlarda SLE gibi otoimmün hastalıkların gelişimine yatkınlık olabileceği, MBL'nin SLE gelişimi ve progresyonu üzerine koruyucu etkisi olabileceği düşünülmüştür

(8). Artmış serum MBL seviyelerinin KBY hastalarında immun sistemi tetikleyerek atroskleroz gelişimine yatkınlık yaratabileceği düşünülmüştür (20). Krayoglobulinemik glomerülonefritin patogenezinde lektin kompleman yolunun rolünü araştıran serolojik ve histolojik çalışmalar yapılmıştır, MBL serum konsantrasyonu yüksek bulunmuştur, renal biyopsi spesmenlerinde MBL ve MASP-1 depolanması gösterilmiştir. Bu sonuçlar komplemanın lektin yolunu crayoglobulinemi glomerülonefritte organ hasarına yol açtığını göstermiştir (21). Yüksek MBL seviyesi erken dönem tip 1 diyabet hastalarında , persistan mikro- makroalbuminüri gelişimi ile ilişkili bulunmuş, bu da komplemanın MBL'ye bağlı aktivasyonunun diyabetik mikrovasküler komplikasyonların patogenezinde anahtar rol oynadığını göstermiştir (22). Yüksek MBL seviyesinin komplemana bağlı hasarı artırarak graft yaşam beklentisinde azalmayla ilişkili olduğu, yüksek MBL seviyesinin daha ciddi boyutta bir rejeksiyona , tedaviye cevapsızlığa ve graft kaybına yol açtığı gösterilmiştir, transplantasyon öncesinde MBL seviyesi ölçülerek risk belirlenebileceği düşünülmüştür (23). Lektin yolunun böbrek allograftlarında peritübüller kapiller C4d depolanmasına sebep olabileceği gösterilmiştir(24). Akut renal yetmezlik ve transplantasyonda iskemi ve reperfüzyon (I/R) sonucunda gelişen organ hasarını, artmış MBL aktivasyonunun tetiklediği öne sürülmüştür(25,26). Bu çalışmalar özellikle MBL'nin glomerülonefritlerde glomerüler depolanması, glomerüler hastalıklarda otoimmun mekanizmalara bağlı kompleman lektin yolunun aktivasyonunu işaret etmektedir.

Henoch-Schönlein purpura nefriti (HSPN) 'inde böbreklerde MBL ve IgA depozitleri biriktiği ve lektin yoluna bağlı kompleman aktivasyonunun HSPN başlangıcında rol oynadığı, bu mekanizmanın hastalığın gelişiminde önemli olabileceği gösterilmiştir (15). Henoch-Schönlein purpura nefriti (HSPN) olan hastalarda kompleman yolu ile klinikopatolojik bulgular arasındaki korelasyon araştırılmıştır. Hastaların uzun dönem izleminde glomerüler değişikliklerin ciddiyeti ve ve hematüri ve proteinürinin derecesi

IgA1/IgA2 kod pozitif olan hastalarda IgA1 depoziti olanlara göre daha fazla bulunmuştur. Bu çalışma ile HSPN'li hastalarda komplemanın alternatif ve lektin yolu ile aktivasyonu glomerüldeki değişiklikler ile gösterilmiştir, HSPN hastalarda komplemanın lektin yoluna bağlı aktivasyonunun glomerüler hasar gelişimine ve üriner anamaliye yol açabileceği belirtilmiştir (17). Son yıllarda IgA nefropatili (IgAN) olguların böbrek biopsilerinde MBL depozitlerinin immunohistokimyasal olarak saptanmış, MBL2nin glomerüler depolanması ile renal fonksiyonlar arasındaki ilişki yapılan bir çalışmada bulunamazken, başka bir çalışmada MBL pozitif olgularda kreatin klirensinin daha az olduğu, üriner protein atılımının daha fazla olduğu gösterilmiştir, MBL'nin IgAGN'de glomerüler immün depolanmadan sorumlu olabileceği, genetik olarak MBL defekti olmasının bazı IgAGN'li olgularda abartılı immün yanıtı sebep olabileceği düşünülmüştür (18). IgAGN'li hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise MBL gen polimorfizmi IgAGN gelişimi ve ciddiyeti ile ilişkili bulunmamıştır (19). Henoch-Schönlein purpura nefritinde lektin yolunun aşırı aktivasyonuna bağlı MBL sentezi hastalığın gelişiminden ve progresyonundan sorumlu tutulurken, IgA nefropatisinde MBL polimorfizmine bağlı MBL eksikliğinin hastalık gelişimi ve progresyonuna etkili olduğu gösterilmiştir(17,18). IgA nefropatisiyle ilgili başka bir çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da MBL polimorfizmine bağlı MBL eksikliğinin APSGN gelişimine yatkınlık yaratmadığı gibi hastalarda klinik ve laboratuvar tablosunda progresyonuna yol açmadığı gösterilmiştir(19).

Hasta grubunda makroskobik hematüri, ödem, merkezi sinir sistemi bulguları varlığı, sistolik ve diastolik kan basıncı yüksekliği , laboratuvar bulgularından ilk tanı anındaki kan üre, kreatin, total kolesterol, trigliserit değerlerindeki yükseklik,albumin düşüklüğü, proteinüri varlığı, hastaların tanı almaları sonrasındaki ilk yıllarındaki glomerüler filtrasyon hızları, kan kreatin düzeyi, proteinüri miktarı, mikroskobik hematüri ve proteinüri süresi MBL gen polimorfizmiyle ilişkili bulunmadı ($p>0.005$). Mannoze bağlayıcı gen

polimorfizminin post streptokoksik glomerülo nefrit gelişimine etkisi olmadığı gibi polimorfizm varlığının daha ağır laboratuvar ve klinik bulguların varlığına yol açmadığı ve hastalık progresyonu açısından önem arz etmediği gözlemlendi.

Literatürde Henoch-Schönlein purpura nefritinde lektin yolunun aşırı aktivasyonuna bağlı MBL sentezi hastalığın gelişiminden ve progresyonundan sorumlu tutan, IgA nefropatisinde MBL polimorfizmine bağlı MBL eksikliğinin hastalık gelişimi ve progresyonuna etkili olduğu gösteren (15,17,18) çalışmalar mevcutken IgA nefropatisi hastalarında yapılan başka bir çalışmada olduğu gibi MBL polimorfizmine bağlı MBL eksikliğinin bu hastalığa yatkınlık, klinik ve laboratuvar tablosunda progresyonuna yol açmadığını (19) gösteren çalışmalar da mevcuttur. Sonuç olarak literatürü destekler şekilde bizim çalışmamızda da MBL gen polimorfizminin akut post streptokoksik glomerülo nefrit gelişimine yatkınlık sağlamadığı, polimorfizm varlığının daha ağır laboratuvar ve klinik bulgulara yol açmadığı ve hastalık progresyonu açısından önem arz etmediği göstermiştir.

SONUÇLAR

- Akut post streptokoksik glomerülo nefrit (APSAGN) geçirmiş olan 71 erkek, 39 kız mevcuttu. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 7.825 ± 3.027 (minimum 2 yaş, maksimum 15 yaş) yaştı.
- Pozitif streptokoksik üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü 83 (75.5 %) olguda, pozitif streptokoksik cilt enfeksiyonu öyküsü 4 (3.6%) olguda mevcuttu.
- Makroskobik hematüri 77 (70%), ödem 91 (82.7%), merkezi sinir sistemi bulguları 5 (4.5%) olguda mevcuttu.
- Uygun cinsiyet ve boya göre değerlendirildiğinde ilk vizitte sistolik kan basıncı 50-90 p aralığında 31 (28.2%), 90-95 p aralığında 7 (6.4%), 95-99p aralığında 21 (19.1%), >99 p aralığında 51 (46.4%) olgu mevcuttu. İlk vizitte diastolik kan basıncı uygun cins ve yaşa göre değerlendirildiğinde 50-90 p aralığında 47 (42,7%), 90-95 p aralığında 16 (14.5%), 95-99p aralığında 11 (10%), >99p aralığında 36 (32.7%) olgu mevcuttu.
- Hastaların kan üre nitrojen değerleri (BUN) 36.09 ± 38.356 gr/dl (minumum 3 mg/dl, maksimum 252 mg/dl), kreatin 1.133 ± 1.0566 mg/dl (minimum 0.5 mg/dl, maksimum 9.8 mg/dl), C3 23.739 ± 14.7712 (minimum 0.1 maksimum 77), C4 17.005 ± 6.4751 (minimum 6, maksimum 34), total kolesterol 147.25 ± 38.462 mg/dl (minimum 86 mg/dl, maksimum 304 mg/dl), trigliserit 116.31 ± 57.072 mg/dl (minimum 20 mg/dl, maksimum 414 mg/dl), total protein 5.921 ± 0.8132 g/dl (minimum 3.7 gr/dl, maksimum 8.2 gr/dl), albümin 3.210 ± 0.6279 (minimum 1.1 gr/dl, maksimum 5 gr/dl), glomerüler filtrasyon hızı 77.65 ± 24.734 ml/dk/1.73 m² (minimum 11 ml/dk/1.73 m², maksimum 158 ml/dk/1.73 m²), 24 saatlik idrarda proteinüri 24.399 ± 42.0391 mg/m²/saat (minimum 1.5 mg/m²/saat, maksimum 260 mg/m²/saat) olarak saptandı.

- 1. yılın sonunda hastaların tekrar değerlendirilmesi yapıldığında glomerüler filtrasyon hızı 142.62 ± 27.267 ml/dk/1.73 m²(minimum 83 ml/dk/1.73 m², maksimum 212 ml/dk/1.73 m²), kan kreatin 0.518 ± 0.1277 mg/dl (minimum 0.3 mg/dl, maksimum 1 mg/dl) saptandı.
- Bir yıl sonraki vizitte uygun cins ve boya göre sistolik kan basıncı 92 (83.6%) hastada 50p aralığında ,18 (16.4%) hastada 50-90 p aralığında, diastolik kan basıncı 12 (10.9%) hastada 50p aralığında, 98 (89.1%) hastada 50-90p aralığında saptandı.
- Makroskobik hematüri süresi 1.26 ± 0.470 hafta (minimum 1 , maksimum 3 hafta), mikroskobik hematüri süresi 2.75 ± 1.213 ay (minimum 1, maksimum 6 ay), proteinüri süresi 3.68 ± 5.553 hafta (minimum 1 hafta, maksimum 40 hafta) olarak saptandı.
- Akut post streptokoksik glomerülonefritli çocuklarda AA(normal allel), AB (homozigot allel), BB(varyant allel) MBL ekson 1 kodon 54 gen polimorfizmi sırasıyla 75 %, 20%, 5% saptanırken, kontrol grubunda 73%, 26%, 1% olarak saptandı. Bu dağılım APSGN olgularında Hardy-Weinberg eşitliğiyle korele edildi. Mannoz bağlayıcı lektin ekson 1 kodon 54 gen polimorfizmi açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.138).
- Akut post streptokoksik glomerülonefrit geçiren çocuklardan MBL gen polimorfizmi saptananlar (AB ve BB), polimorfizm olmayanlarla cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında MBL gen polimorfizmi varlığı kız ve erkek çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
- Ortalama hastalık başlama yaşı AA grubunda 7.7927 ± 3.02964 iken, AB grubunda 7.8182 ± 2.92178 , BB grubunda 8.4 ± 4.03733 'idi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p>0.05).

- APSGN gelişen olgularda öyküde streptokoksik üst solunum yolu enfeksiyonu veya cilt enfeksiyonu pozitifliğinin MBL gen polimorfizmi ile ilişkisi olmadığı saptandı ($p>0.05$).
- Makroskobik hematüri varlığı ile MBL gen polimorfizmi ilişkili bulunmadı ($p>0.05$).
- Fizik muayenede ödem varlığıyla gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).
- Merkezi sinir sistemi bulguları olan 5 hastanın hiçbirinde MBL gen polimorfizmi saptanmadı ($p>0.05$).
- İlk vizitteki sistolik ve diastolik kan basıncı yüksekliği ile polimorfizm varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).
- MBL gen polimorfizmi ile ilk vizitteki kan üre nitrojeni (BUN), kreatin, total kolesterol ve trigliserit yüksekliği ve arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmadı ($p>0.05$).
- MBL gen polimorfizmiyle 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=>0.05$).
- C3 düşüklüğü ve albumin düzeyindeki düşüklük ile MBL gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).
- İlk vizitteki glomerüler filtrasyon hızı (GFR), MBL gen polimorfizmi ile GFR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).
- Post streptokoksik glomerülonefrit geçirmiş çocukların 1. yıl sonunda GFR'i, kan kreatini düzeyi, tekrar değerlendirildiğinde MBL gen polimorfizmiyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

- 1.yıl sonunda 24 saatlik idrarda proteinüri 3 hastada saptandı, hastaların 1'i AA, 1'i AB, 1'BB grubundaydı, süregelen proteinüri varlığıyla MBL gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).
- 1. yıl sonunda hastaların hiçbirinde sistolik ve diastolik kan basıncı yüksekliği saptanmadı, MBL gen polimorfizmiyle 1. yıl sonu sisitolik ve diastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).
- Makroskobik hematüri süresi, izlemde mikroskobik hematüri ve proteinüri kaybolma süresi ile MBL gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

ÖZET

Bu çalışmanın amacı mannoz bağlayıcı lektin (MBL) gen polimorfizminin akut post streptokoksik glomerülonefritte klinik, laboratuvar bulguları, tedaviye yanıt ve progresyon üzerine etkilerini saptamaktır.

Akut post streptokoksik glomerülonefrit tanısı almış olan 110 hasta bu çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu hipertansiyonu, renal ve kardiyak hastalığı bulunmayan ve renal hastalık açısından aile öyküsü olmayan 100 sağlıklı çocuktan oluşmaktadır. Hastaların tıbbi kayıtlar retrospektif olarak değerlendirilmiş, tanı anındaki yaş, geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, makroskobik veya mikroskobik hematüri, ödem, merkezi sinir sistemi bulguları, hipertansiyon varlığı, ilk vizitteki kan üre nitrojeni, kreatin, total kolesterol, triglisert, C3, C4 düzeyleri, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) kaydedilmiştir. Hastaların hematüri ve proteinüri süresi ve 1. yıldaki GFR, kan üre nitrojen, kreatinin düzeyleri ve tansiyon persentilleri değerlendirilmiştir.

MBL geni 1.ekzonunda bulunan polimorfizmi kodon 54 (allel B) RFLP yöntemi ile çalışılmıştır. MBL gen polimorfizmi allel dağılımı Hardy-Weinberg eşitliği ile hasta ve kontrol grubunda çalışılmıştır. Ki kare testi, Kruskal-Wallis ve Anova testi grupları karşılaştırmak için kullanılmıştır. Data ortalama±standart deviasyon (SD) olarak değerlendirilmiş ve p değeri <0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur.

Akut post streptokoksik glomerülonefrit (APSAGN) geçirmiş olan 71 erkek, 39 kız mevcuttu. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 7.825±3.027 (minimum 2 yaş, maksimum 15 yaş) yaştı. Pozitif streptokoksik üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü 83 (75.5%) olguda, pozitif streptokoksik cilt enfeksiyonu öyküsü 4 (3.6%) olguda mevcuttu.

Makroskobik hematüri 77 (70%),ödem 91 (82.7%), merkezi sinir sistemi bulguları 5(4.5%) olguda mevcuttu. Uygun cinsiyet ve boya göre değerlendirildiğinde ilk vizitte sistolik kan basıncı 50-90 p aralığında 31(28.2%), 90-95 p aralığında 7 (6.4%), 95-99p aralığında

21(19.1%), >99 p aralığında 51(46.4%) olgu mevcuttu. İlk vizitte diastolik kan basıncı uygun cins ve yaşa göre değerlendirildiğinde 50-90 p aralığında 47 (42,7%), 90-95 p aralığında 16 (14.5%), 95-99p aralığında 11 (10%), >99p aralığında 36 (32.7%) olgu mevcuttu.

Hastaların kan üre nitrojen değerleri (BUN) 36.09 ± 38.356 gr/dl (minimum 3 mg/dl, maksimum 252 mg/dl), kreatin 1.133 ± 1.0566 mg/dl (minimum 0.5 mg/dl, maksimum 9.8 mg/dl), C3 23.739 ± 14.7712 (minimum 0.1 maksimum 77), C4 17.005 ± 6.4751 (minimum 6, maksimum 34), total kolesterol 147.25 ± 38.462 mg/dl (minimum 86 mg/dl, maksimum 304 mg/dl), trigliserit 116.31 ± 57.072 mg/dl (minimum 20 mg/dl, maksimum 414 mg/dl), total protein 5.921 ± 0.8132 g/dl (minimum 3.7 gr/dl, maksimum 8.2 gr/dl), albümin 3.210 ± 0.6279 (minimum 1.1 gr/dl, maksimum 5 gr/dl), glomerüler filtrasyon hızı 77.65 ± 24.734 ml/dk/1.73 m² (minimum 11 ml/dk/1.73 m², maksimum 158 ml/dk/1.73 m²), 24 saatlik idrarda proteinüri 24.399 ± 42.0391 mg/m²/saat (minimum 1.5 mg/m²/saat, maksimum 260 mg/m²/saat) olarak saptandı. 1. yılın sonunda hastaların tekrar değerlendirilmesi yapıldığında glomerüler filtrasyon hızı 142.62 ± 27.267 ml/dk/1.73 m² (minimum 83 ml/dk/1.73 m², maksimum 212 ml/dk/1.73 m²), kan kreatin 0.518 ± 0.1277 mg/dl (minimum 0.3 mg/dl, maksimum 1 mg/dl) saptandı. Bir yıl sonraki vizitte uygun cins ve boya göre sistolik kan basıncı 92 (83.6%) hastada 50p aralığında, 18 (16.4%) hastada 50-90 p aralığında, diastolik kan basıncı 12 (10.9%) hastada 50p aralığında, 98 (89.1%) hastada 50-90p aralığında saptandı. Makroskobik hematüri süresi 1.26 ± 0.470 hafta (minimum 1, maksimum 3 hafta), mikroskobik hematüri süresi 2.75 ± 1.213 ay (minimum 1, maksimum 6 ay), proteinüri süresi 3.68 ± 5.553 hafta (minimum 1 hafta, maksimum 40 hafta) olarak saptandı.

Post streptokoksik glomerülonefrit geçiren grupta AA (normal allel), AB ve BB (varyant allel) gen frekansları 74.5%, 20 % ve 5.5% saptandı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gen polimorfizmi açısından anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$). Akut post streptokoksik glomerülonefritli çocuklarda AA (normal allel), AB (homozigot allel), BB (

varyant allel) MBL ekson 1 kodon 54 gen polimorfizmi sırasıyla 75 %, 20%, 5% saptanırken, kontrol grubunda 73%, 26%, 1% olarak saptandı. Bu dağılım APSGN olgularında Hardy-Weinberg eşitliğiyle korele edildi. Mannoz bağlayıcı lektin ekson 1 kodon 54 gen polimorfizmi açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.138$). Akut post streptokoksik glomerülonefrit geçiren çocuklardan MBL gen polimorfizmi saptananlar (AB ve BB), polimorfizm olmayanlarla cinsiyet yönünden karşılaştırıldığında MBL gen polimorfizmi varlığı kız ve erkek çocuklar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ortalama hastalık başlama yaşı AA grubunda 7.7927 ± 3.02964 iken, AB grubunda 7.8182 ± 2.92178 , BB grubunda 8.4 ± 4.03733 'idi, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). APSGN gelişen olgularda öyküde streptokoksik üst solunum yolu enfeksiyonu veya cilt enfeksiyonu pozitifliğinin MBL gen polimorfizmi ile ilişkisi olmadığı saptandı ($p>0.05$). Makroskobik hematüri varlığı ile MBL gen polimorfizmi ilişkili bulunmadı ($p>0.05$). Fizik muayenede ödem varlığıyla gen polimorfizmi arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Merkezi sinir sistemi bulguları olan 5 hastanın hiçbirinde MBL gen polimorfizmi saptanmadı ($p>0.05$). İlk vizitteki sistolik ve diastolik kan basıncı yüksekliği ile polimorfizm varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). MBL gen polimorfizmi ile ilk vizitteki kan üre nitrojeni (BUN), kreatin, total kolesterol ve trigliserit yüksekliği ve arasında istatistiksel olarak ilişki bulunmadı ($p>0.05$). MBL gen polimorfizmiyle 24 saatlik idrarda proteinüri miktarı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). C3 düşüklüğü ve albumin düzeyindeki düşüklük ile MBL gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). İlk vizitteki glomerüler filtrasyon hızı (GFR), MBL gen polimorfizmi ile GFR arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Post streptokoksik glomerülonefrit geçirmiş çocukların 1. yıl sonunda GFR'i, kan kreatini düzeyi, tekrar değerlendirildiğinde MBL gen polimorfizmiyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). 1.yıl sonunda 24 saatlik idrarda proteinüri 3 hastada

saptandı, hastaların 1'i AA, 1'i AB, 1'BB grubundaydı, süregelen proteinüri varlığıyla MBL gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). 1. yıl sonunda hastaların hiçbirinde sistolik ve diastolik kan basıncı yüksekliği saptanmadı, MBL gen polimorfizmiyle 1. yıl sonu sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Makroskobik hematüri süresi, izlemde mikroskobik hematüri ve proteinüri kaybolma süresi ile MBL gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak mannoz bağlayıcı gen polimorfizminin post streptokoksik glomerülonefrit gelişimi, laboratuvar ve klinik bulguları, hastalık progresyonu açısından önemli olmadığı saptandı.

KAYNAKLAR

- 1) Worthley D., Barty P.G., Mullighan C.G. Mannose-binding lectin: biology and clinical implications. *International Medicine Journal* 2005; 35: 548-555
- 2) Casanova J.L., Abel L. Human Mannose –binding Lectin in Immunity: Friend, foe, or Both? *Journal Experimental Medicine*. Volume 199, Number 10, May 17, 2004 1295-1299
- 3) Klein N.J. Mannose-binding lectin: do we need it? *Molecular Immunology* 2005; 42: 919-924
- 4) Fujita T., Matsushita M., Endo Y. The lectin-complement pathway-its role in innate immunity and evolution. *Immunological Reviews* 2004. Vol:198:185-202
- 5) Neth O., Hann I., Turner M.W., Klein N.J. Deficiency of mannose-binding lectin and burden of infection in children with malignancy: a prospective study. *Lancet*. 2001 Aug 25; 358(9282): 598-599
- 6) Gadjeva M., Takahashi K., Thiel S. Mannan-binding lectin-a soluble pattern recognition molecule. *Molecular Immunology* 2004; 41: 113-121
- 7) Turner M.V. Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate immune system. *Immunology Today*. 1996 ; 17: 532-540
- 8) Kilpatrick D.C. Manan –binding lectin and its role in innate immunity. *Transfus Med* 2002; 12: 335-352
- 9) Eisen D.P., Minchinton R.M. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1496-1505
- 10) Jack D.L., Turner M.W. anti-microbial activities of mannose-binding lectin. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 453-457

- 11) Hibberd ML, Sumiya M, Summerfield JA, Booy R, Levin M. Association of variants of gene for mannose binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. Meningococcal Research Group. *Lancet* 1999; 353:1049-1053
- 12) Garred P, Michaelsen TE, Bjunge G, Thiel S, Svejgaard A. A low serum concentration of mannan binding protein is not associated with serogroup B or C meningococcal disease. *Scand J Immunol* 1993;37: 468-470
- 13) Roy S, Knox K, Segal S, Griffiths D, Moore CE, Welsh KI. MBL genotype and risk of invasive pneumococcal disease: a case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1569-1573
- 14) Kronberg G, Weis N, Madsen HO, Pedersen SS, Wejse C, Nielsen H. Variant mannose-binding lectin alleles are not associated with susceptibility to or outcome of invasive pneumococcal infection in randomly included patients. *J Infect Dis* 2002;185: 1517-1520
- 15) Shi L, Takahashi K, Dundee J, Shahroor-Karni S, Thiel S, Jensenius JC. Mannose binding lectin deficient mice are susceptible to infection with *Staphylococcus aureus*. *J Exp Med* 2004; 199: 1379-1390
- 16) Garred P, Madsen HO, Balslev U, Hofmann B, Pedersen C, Gersoft J. Susceptibility to HIV infection and progression of AIDS in relation to variant alleles of mannose-binding lectin. *Lancet* 1997;349:236-240.
- 17) Kilpatrick DC. Mannan-binding lectin: clinical significance and applications. *Biochem Biophys Acta* 2002;1572: 401-413.
- 18) Reading PC, Hartley CA, Ezekowitz RAB, Anders EM. A serum mannose binding lectin mediates complement-dependent lysis of influenza virus-infected cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;217:1128-1136.

- 19) Yuen MF, Lau CS, Lau YL, Wong WM, Cheng CC, Lai CL. Mannose binding lectin gene mutations are associated with progression of liver disease in chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 1999;29: 1248-1251.
- 20) Kilpatrick DC, Delahooke TE, Koch C, Turner ML, Hayes PC. Mannan-binding lectin and hepatitis C infection. *Clin Exp Immunol* 2003; 132: 92-95.
- 21) Crosdale DJ, Poulton KV, Ollier WE, Thomson W, Denning DW. Mannose-binding lectin gene polymorphisms as a susceptibility factor chronic necrotizing pulmonary aspergillosis. *J Infect Dis* 2001; 184: 653-656.
- 22) Gomi K, Tokue Y, Kobayashi T, Takahashi H, Watanabe A, Fujita T. Mannose binding lectin gene polymorphism is a modulating factor in repeated respiratory infections. *Chest* 2004;126: 95-96
- 23) Summerfield JA, Sumiya M, Levin M, Turner MW. Association of mutations in mannose binding protein gene with childhood infections in consecutive hospital series. *BMJ* 1997;314: 1229-1232
- 24) Koch A, Melbye M, Sorenson P, Homeo P. Acute respiratory tract infections and mannose binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA* 2001;285:1316-1321
- 25) Fidler KJ, Wilson P, Davies JC, Turner MW, Peters MJ, Klein NJ. Increased incidence and severity of systemic inflammatory response syndrome in patients deficient in mannose binding lectin. *Intensive Care Med* 2004;30:1438-1445
- 26) Garred P, Presler T, Madsen Ho, Frederiksen B, Svejgaard A. Association of mannose binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. *J Clin Invest* 1999;104: 431-437

- 27) Bergmann OJ, Christiansen m, Laursen I, Bang P, Hansen NE. Low levels of mannose binding lectin do not affect occurrence of severe infections or duration of fever in acut myeloid leukaemia during remission induction therapy. *Eur J haematol* 2003; 70:91-97
- 28) Kilpatrick DC, Mclintock LA, Allan EK. No strong relationship between manan binding lectin or plasma ficolins and chemotherapy related infections. *Clin Exp Immunol* 2003; 134: 279-284
- 29) Rocha V, franco RF, Porcher R, Bittencourt H, Silva WA. Host defence and inflammatory gene polymorphisms are associated with outcomes after HLA identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 2002; 100: 3908-3918.
- 30) Siassi M, Hohenberger W, Reise J. Mnnan binding lectin (MBL) serum levels and post operative infections. *Biochem Soc Trans* 2003;31:774-775
- 31) Garred P, Harboe M, Oettinger T, Koch C, Svejgaard A. Dual role of manan binding protein in infections: another case of heterosis? *Eur J Immunogenet* 1994;21:125-131
- 32) Hoal-Van Helden EG, Epstein J, Victor TC, Hon D, Lewis LA. Mannose binding lprotein B allele confers protection against tuberculosis meningitis. *Pediatr Res* 1999;45: 459-464.
- 33) Jensenius JC, Jensen PH, Mcguire K, Larsen JL. Recombinant manan binding lectin for therapy. *Biochem Soc Trans* 2003;31:763-767
- 34) Valdimarsson H, Stefansson M, Vikingsdottir T, Arason GJ, Koch C. Reconstitution of opsonizing activity by infusion of manan binding lectin to MBL deficient humans. *Scand J immunol* 1998;48:116-123

- 50) D. Pirulli, M. Boniotto, Laura Vatta, S. Crovella and friends. Polymorphisms in the Promoter Region and at Codon 54 of the MBL' gene are not associated with IgA Nephropathy. *Nephrology Dialysis and Transplant* (2001) 16: 759-765
- 51) M.F. Lam, J.C.K. Leung, C.C.S. Tang, W.K.Lo and friends. Mannose Binding Lectin Level and Polymorphisms in Patients on Long-Term Peritoneal Dialysis. *Nephrology Dialysis and Transplantation* (2005) 20: 2489-2496.
- 52) A. Satomura, M. Endo, H. Ohi, S. Sudo and friends. Significant Elevations in Serum Mannose –Binding Lectin Levels in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephron* 2002; 92: 702-704
- 53) I. Ohsawa, H. Ohi, M. Tamano, M. Endo and friends. Cryoprecipitate of Patients with Cryoglobulinemic Glomerulonephritis Contains Molecules of the Lectin Complement Pathway. *Clinical Immunology*. Vol. 101, No. 1, October, pp. 59-66, 2001
- 54) P. Hovind, T. K. Hansen, L. Tarnow, S.Thiel and friends. Mannose –Binding Lectin as a Predictor of Microalbuminuria in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 54:1523-1527, 2005
- 55) S.P. Bergwer, A. Roos, M.J.K. Mallat, T. Fujita and friends. Association Between Mannose –Binding Lectin Levels and Graft Survival in Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2005; 5: 1361- 1366
- 56) N. Imai, S. Nishi, B. Alchi, M. Ueno and friends. Immunohistochemical Evidence of Activated Lectin Pathway in Kidney Allografts with Peritubular Capillary C4d deposition. *Nephrology Dialysis and Transplantation* (2006) 1 of

- 57) S. Sund, T. Hoving, A. Varberg, H. Scott and friends. Complement Activation in Early Protocol Kidney Graft Biopsies After Living-Donor Transplantation. *Transplantation*. Vol. 75, 1204-1213, No. 8, April 27, 2003
- 58) M.M. Kristensen, W. Wang, M. Ruseva, S. Thiel and friends. Mannan-Binding Lectin Recognizes Structures on Ischaemic Reperfused Mouse Kidneys and Is Implicated in Tissue Injury. *Scandinavian Journal of Immunology* (2005) 61, 426-434
- 59) S.P. Berger, A. Roos and M.R. Daha. Complement and the Kidney: What the Nephrologist Needs to Know in 2006? *Nephrology Dialysis and Transplantation* (2005) 20: 2613- 2619
- 60) Ruiz P., Soares M.F. Acute Post Infectious Glomerulonephritis: An Immune Response Gone Bad? *Human Pathology*. Volume 34, No.1. January 2003
- 61) Chadban SJ, Atkins R. Glomerulonephritis. *Lancet* 205; 365:1797-806
- 62) McLean R.H., Michael A.F. Properdin and C3 Proactivator: Alternate Pathway Components in Human Glomerulonephritis. *J Clin Invest*. 1973 March; 52(3): 634-644.
- 63) Yosimoto M, Hosoi S, Fushisawa S. High levels of antibodies to streptococcal cell membrane antigens specifically bound to monoclonal antibodies in poststreptococcal glomerulonephritis. *Journal of Clinical Microbiology*. April 1987. 680-684
- 64) Yoshizawa N, Oshima S, Sagel I, Shimizu J, Treser G. Role of a streptococcal antigen in the pathogenesis of acute poststreptococcal glomerulonephritis. Characterization of the antigen and a proposed mechanism for the disease. *J Immunol*. 1992 May 15;148(10):3110-6

- 65) Matsell DG, Wyatt RJ, Gaber LW. Terminal complement complexes in acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 1994 Dec;8(6):671-6.
- 66) Ohsawa I, Ohi H, Endo M, Fujita T, Matsushita M and Fujita T. Evidence of lectin complement pathway activation in poststreptococcal glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1999 Sep;56(3):1158-1159
- 67) Wotu O, Mee J. Circulating immun complexes and complement levels in relation to the clinic presentation of Nigerian children with acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Journal of Clinical Pathology*, 1978, 31, 817-822
- 68) Rodriguez-Iturbe B, Batsford S. Pathogenesis of Poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney International.* 2007 .71. 1094-1104
- 69) Skattum L, Akesson P, Truedsson L, Sjöholm A.G. Antibodies against Four Proteins from a *Streptococcus pyogenes* Serotype M1 strain and Levels of circulating Mannan-Binding Lectin in Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis. *Int Arch Allergy Immunology* 2006; 140: 9-19
- 70) Ellis D, Avner William E, Harmon Partick N. Acute Proliferative Glomerulonephritis. *Pediatric Nephrology* 5 th Edition. 601-611.