

Nefrolojide Mannoza Bağlayıcı Lektin

Mannose Binding Lectin in Nephrology

Mustafa Bak, Deniz Tırak

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Pediatri Kliniği, İzmir

ÖZET

Kompleman sistemi renal hasarın aracı ve göstergesidir. Kompleman aktivasyonunun üç yolu vardır: klasik, alternatif ve lektin yolu. Lektin yolu, çeşitli mikroorganizmaların yüzeyinde bulunan karbonhidrat ligantları tanıyan mannoza bağlayıcı lektinin (MBL) bağlanmasıyla başlar. MBL düzeyindeki değişiklik renal hastalıkların gelişiminde önemlidir. Düşük MBL düzeyleri artmış enfeksiyon riski ile ilişkilendirilmiş, MBL düzeyi düşük olan diyaliz hastalarında spontan bakteriyel peritonit insidansı yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda transplant hastalarında transplantasyon öncesi yüksek MBL düzeyinin greft yaşam süresini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir. MBL yolu aracılığıyla gelişen inflamasyon ve kompleman aktivasyonunun diyabetik mikrovasküler komplikasyonların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Sistemik lupus eritematozus, IgA nefropatisi ve Henoch-Schönlein vaskülitli olan hastaların böbrek biyopsilerinde kompleman ve MBL depozitleri gösterilmiştir. Komplemanın MBL yolu birçok hastalıkta renal hasarla ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle MBL'nin anlaşılması renal hastalıkların patofizyolojisinin anlaşılmasını sağlayarak, doğru tanı ve tedaviye yönelmemize yardımcı olacaktır.

Anahtar sözcükler: mannoza bağlayıcı lektin, nefroloji, kompleman aktivasyonu

ABSTRACT

The complement system is a mediator and marker of renal damage. There are three pathways of complement activation: classical, alternative and lectin pathway. Lectin pathway is initiated by binding of mannose-binding lectin (MBL) which recognize patterns of carbohydrate ligands that are found on the surface of a wide variety of microorganisms. The variation in MBL levels is important in the development of renal diseases. Lower MBL levels are associated with increased risk of infection. Dialysis patients who have lower MBL levels are associated with higher incidence of spontaneous bacterial peritonitis. Furthermore, MBL levels influence the outcome in kidney transplantation, higher pre-transplant MBL levels are associated with poorer graft survival. Inflammation and complement activation by MBL pathway have been suggested to play a role in pathogenesis of diabetic microvascular complications. The complement and MBL deposition is detected in kidney biopsies of patients with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein vasculitis, systemic lupus erythematosus. The MBL pathway of complement system contributes to renal damage in many diseases. Understanding MBL will aid us to understand the pathophysiology of renal diseases and provide support for making the correct diagnosis and treatment.

Keywords: mannose binding lectin, nephrology, complement activation

2008;17 (2) 44-52

Giriş

Kompleman sistemi; humoral immün sistemle beraber, immün yanıtın başlangıcında ve kontrolünde de rol oynar. Klasik, alternatif ve lektin yolu olmak üzere üç ayrı kompleman yolu vardır. 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 reaktandır ve MBL-2 geninin ekson 1'deki tek nükleotid polimorfizmine bağlı olarak plazma konsantrasyonu değişir. MBL'nin ligantlarına bağlanması bir serin proteaz olan mannoza bağlayıcı lektin serin proteaz-2'nin aktivasyonuna, bu da C4 ve C2'nin C4b2a oluşturmak üzere yıkımına neden olur. Komplemanın üç ayrı yolu C3 aktivasyonu sonrasında birleşerek membran atak kompleks (MAC) oluşumuna yol açar. C3 konvertaz C3'ü C4b2a3b, yani C5 konvertaz oluşturmak üzere parçalar. C5b, C6 ve

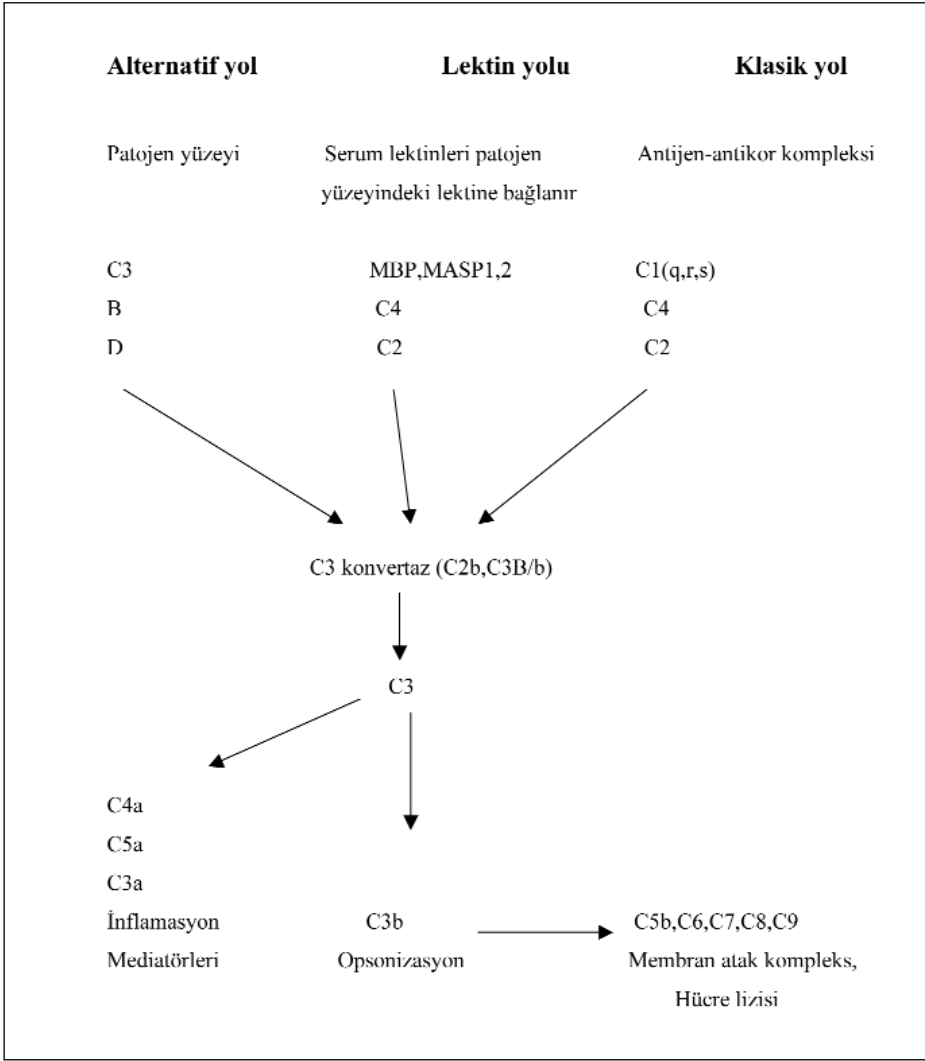
Yazışma adresi: Dr. Deniz Tırak

İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

Tel: 0 (505) 452 27 08

Faks: 0 (232) 489 23 15

E-posta: deniztrak@hotmail.com



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

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 immün yanıtı uyararak hücre aktivasyonuna neden olur. MAC üretimi hücrelerin lizis ve aktivasyonuna yol açmanın yanı sıra, kompleman sisteminin aktivasyonu kemoatraktif anaflatoksinler olan C3a, C5a'nın ve immün kompleks çözünlülüğünü artıran C3b ve C4b'nin üretimini sağlar (Şekil).

MannoZ bağlayıcı lektin

MannoZ bağlayıcı lektin, hücrel immunitede anahtar rol oynayan, karaciğerde akut faz proteini olarak sentezlenen, oligomerik yapıda, 400-700 kD ağırlığında ve her biri 32 kD olan üç benzer peptid

zinciri içeren alt ünitelerden oluşan, C-tipi bir serum lektinidir. MBL mikroorganizmaların hücre duvarlarında mannoz ve N-asetilglukozamin terminaleri içeren glikoproteinlere kalsiyum varlığında bağlanır. Bu bağlanma fagosit yüzeyindeki kollektin reseptörlerinin doğrudan uyarılmasına veya pro-serin proteaz kompleksinin (MASP 1 veya MASP 2) aktivasyonu ile klasik kompleman yolundaki C4 ve C2'nin parçalanmasına yol açar. MBL farklı oligomerler oluşturabilir. Dimerler ve trimerler biyolojik olarak aktif değildir; kompleman aktivasyonu için tetramer form gereklidir. Her polipeptid aminoterminal sisteinden zengin bölge, Gly-x-y tekrarları içeren kollajene benzer uç, boyun bölgesi, karbonhidrat tanıyıcı bölgeden oluşan COOH ucundan oluşur. MBL defekti ilk kez 15 yıl önce, yani 1989'da, temel opsonizasyon defekti olarak tanımlanmıştır. MBL eksikliği ve düşük MBL düzeyle-

ri, insan MBL genindeki ekson 1'in 52., 54. ve 57. kodonlarındaki üç yanlış anlamlı mutasyon ile kuvvetli biçimde ilişkili bulunmuştur. Bu mutasyonlar MBL multimerizasyonunda bozulmaya, ligand bağlanmasında azalmaya ve komplemanın aktive olmasına neden olur. MBL'nin promoter bölgesinde polimorfizm saptanmıştır; bunlar H/L, X/Y ve P/Q olarak adlandırılırlar - 550, 221,+4 pozisyonlarındadırlar. HYP orta ve yüksek miktarda MBL üretimine, LXP düşük miktarda MBL üretimine yol açar. İnsanların %5'i bu 3 nokta mutasyonu için homozigot veya heterozigottur ve bunlarda MBL eksikliği vardır. MBL eksikliği klasik bir primer immun yetmezlik değildir, çeşitli düzenleyici mutasyonları vardır, klinik penetransı belirgin derecede düşüktür (1,2). MBL eksikliğinin tekrarlayan enfeksiyonlarla ilişkili olduğu, özellikle alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının gözlemlendiği, farklı alleller karşılaştırıldığında yüksek MBL düzeyine sahip olmanın sepsis ve septik şoktan korunmada önemli olduğu bildirilmiştir. Hücresel immun sistemi baskılanmış olan kemoterapi hastalarında düşük MBL düzeyi ile pnömoni ve bakteriyemi gelişimi ilişkili bulunmuş, nötropenik ateşin süresinin uzadığı bildirilmiştir. Bakteriyel, fungal ve viral enfeksiyon geçiren onkoloji hastalarında MBL düzeyinin düştüğü, buna karşılık kemik iliği transplantasyonu sonrasında MBL düzeyinin arttığı gösterilmiştir. MBL'nin *N. meningitidis*, *H. influenzae*, insan immun yetmezlik virüsü (HIV), *Influenza A*, *Herpes simplex* virüsü, *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus fumigatus* enfeksiyonlarına karşı konakçı savunmasında önemli rol oynadığı, eksikliğinde ise bu enfeksiyonlara yatkınlık geliştiği bildirilmiştir (3,4). MBL'nin miktarındaki artış otoimmün hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur; sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, çölyak hastalığı, Sjögren sendromu, Crohn hastalığı gibi otoimmün hastalıklara yatkınlık geliştiği bildirilmiştir (5,6,7). MBL'nin değişime uğramış hücreleri tanıyarak apoptozda rol aldığı; eksikliğinin, tümör büyümesinin inhibisyonu bulunmaması nedeniyle kanser gelişimine yol açabileceği belirtilmiştir (7).

Renal hastalıklarda mannoz bağlayıcı lektinin rolü nedir?

Renal hastalıklarda kompleman sistemi, yararlı olduğu kadar zararlı bir rol de oynayabilir. Farklı renal hastalıkları bulunan hastaların böbrek biyopsi materyallerinde kompleman depozitleri göz-

terilmiştir. 1999'da yapılan bir çalışmada insan glomerülonefriti gelişiminde MBL'nin rolü araştırılmıştır ve 84 böbrek biyopsisi, MBL spesifik monoklonal antikor ile IgG, IgA, IgM, C1q, C3 ve terminal kompleman kompleksine karşı antikorlar kullanılarak, direkt immunofloresan yöntemiyle incelenmiştir. Ayrıca 50 hastada MBL düzeyi ölçülmüştür. Lupus nefropatili 16 hastanın 15'inde, membranoproliferatif glomerülonefrit tip 1 olan 15 hastanın 10'unda ve anti glomerüler bazal membran nefriti olan 4 hastanın 2'sinde glomerülde MBL tespit edilmiştir. MBL depolanması, immunoglobulin, C1q, C3 ve terminal kompleman kompleksi depolanması ile paralel ama 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 glomerülonefritli olgular arasında MBL düzeyleri arasında farklılık gösterilememiştir. Bu çalışmada MBL glomerülonefritli hastaların böbrek biyopsilerinde MBL depozitleri 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 düşünülmüştür (8).

Sistemik lupus eritematozus (SLE) deoksiribonükleik asit, ribonükleik asit 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 otoantikorlarla immun kompleks depozitleri oluşturup inflamasyona yol açtığı bildirilmiştir. MBL genetik defektinin SLE gelişimiyle ilişkili olabileceği düşünülmüş, MBL defektinin SLE gelişimine etkisi araştırılmıştır. Yüz otuz beş SLE hastasında anti MBL antikorları, eli sağlıklı kişi ile karşılaştırılmış, SLE hastalarının %23'ünde pozitif, kontrol grubunun ise %10'unda pozitif saptanmıştır. Anti MBL antikorlarının düzeyi hastalık aktivitesi ile orantılı bulunmamıştır (9). 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 incelenmiş, SLE grubunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük MBL üretimine yol açan haplotip, belirgin derecede daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışma, düşük MBL düzeyinin SLE gelişimi için risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (10). Yapılan başka bir çalışmada, bir Japon topluluğunda MBL gen polimorfizmi ile sistemik lupus eritematozus, romatoid artirit ve Sjögren sendromu varlığı incelenmiş ve 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 bulunabileceği düşünülmüştür (4).

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'deki depozitlerin çoğu IgA1 alt-klasındadır ve bu serum IgA'sının %90'ını oluşturan, sekretuar komponenti olmayan, polimerik yapıda bir immunoglobulindir. Antijene spesifik IgA, primer patojenle kontakt sonrasında oluşur ve bu durum HSPN'nin enfeksiyonla tetiklendiği 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'de anormal glikolize IgA1 gösterilmiştir. Anormal glikozilasyon IgA1 immun komplekslerinin depolanmasında artışa yol açabilir. MBL kompleman aktivasyonu sonucunda IgA ile kompleks oluşturarak immun komplekslerin temizlenmesine yol açar. MBL üretiminde defekt, sık mukozal üst solunum yolu enfeksiyonlarına, bu da artmış IgA1 üretimine neden olur. IgA1'in anormal glikozilasyonu, IgA1'in klirensinin azalmasına ve aynı zamanda MBL'ye bağlanması azalmasına yol açarak komplemanın aktive olmasına neden olur; böbreklerde MBL ve IgA depozitleri birikir, immun kompleksler depolanır. Yapılan başka bir çalışmada HSPN'nin patogenezinin komplemanın lektin yolunun etkisi incelenmiştir.

HSPN'li on hastanın renal biyopsi materyalleri immunohistokimyasal olarak incelenmiş, klinikopatolojik korelasyon çalışılmıştır. Lektin yolu komponentlerinin glomerüler depolanması, MBL ve MBL ilişkili serin proteaz (MASP-1), aynı zamanda C3b/C3c, C5b-9 ve C4 bağlayıcı 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 biyopsileri, hastalığın başlangıcından sonra 20 hafta içinde değerlendirilmiştir. Lektin yolunun çözünür düzenleyici proteini olan C4 fragmanını ve C4 bağlayıcı protein aktivasyonunu gösteren plazma C4 düzeyleri, HSPN hastalarında immunoglobulin A glomerülofritli hastalardaki düzeyinden belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Ne var ki, üç gruptaki hastalarda da serum MBL düzeylerinde farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmada lektin yoluna bağlı kompleman aktivasyonunun HSPN başlangıcında rol oynadığı ve bu mekanizmanın hastalığın gelişiminde önemli olabileceği gösterilmiştir (11). HSPN'li hastalarda anormal kompleman sisteminin hastalık gelişimine etkisini inceleyen başka bir çalışma da, 1984 ile 2000 yılları arasında yapılmış, HSPN tanısı almış 56 hasta ile 98 kan vericisinden oluşan kontrol grubu incelenmiştir. Serum IgA, C4a, C4b ve MBL düzeyleri 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 (12).

Son yıllarda IgA nefropatili (IgAN) olguların böbrek biyopsilerinde MBL depozitlerinin immunohistokimyasal metotlarla gösterilmesi nedeniyle, 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 ve renal biyopsi yapıma 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 komple-

man aktivasyonu non IgA nefropatilere göre IgAN'de daha fazladır. Non IgA glomerülo nefritlerle ilgili olarak farklı sonuçlar bildirilmiştir. İmmunoglobulin A glomerülo nefriti, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve membranöz glomerülo nefritte MBL depolandığını bildiren çalışmalar daha çoktur ama membranoproliferatif glomerülo nefrit ve anti glomerüler bazal membran hastalığında da MBL depolandığını gösteren çalışmalar da vardır. Fokal segmental glomerülo nefritlerde, 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. Otuz bir 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. On beş hastada tek başına IgA1 depozitleri gösterilmiş, C4 veya MBL/MAPS-1 gösterilememiştir. On bir hastada mezengiyal 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 ile 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 hastalarda komplemanın lektin yoluna bağlı aktivasyonunun glomerüler hasar gelişimine ve üriner anomalilere yol açabileceği belirtilmiştir (13). 2001 yılında yapılan bir çalışmada IgAGN'de mezengiyal immün depolanmanın genetik temeli araştırılmıştır. MBL geni kodon 54 polimorfizmi ve serum MBL düzeyleri IgAGN'li hastalarda incelenmiştir. 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 düzeyi açısından karşılaştırılmıştır. MBL geni kodon 54'te tek nükleotid polimorfizmi (GCC→GAC) grup 1 ile ilişkili bulunmuştur. Her iki grupta tek nükleotid polimorfizmine sa-

hip hastaların çoğunda üst solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonu epizotlarının başlaması ile glomerülo nefrit başlangıcı homozigot (GGC/GGC) hastalarla karşılaştırıldığında eşzamanlı bulunmuştur. Ek olarak, homozigot (GGC/GGC) ve heterozigotlar (GGC/GAC) arasında, tüm gruplarda MBL düzeyleri önemli ölçüde farklı, homozigotlar da çok düşük bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda immün savunma molekülü olan MBL'nin glomerüler immün depolanmadan sorumlu olabileceği, genetik olarak MBL defektinin bazı glomerülo nefritli olgularda abartılı immün yanıtı neden olabileceği düşünülmüştür (14). Yapılan başka bir çalışmada, 22 familial ve 138 sporadik glomerülo nefritli hastada MBL gen polimorfizmi, MBL 2 promotor bölgesinde ve ekson 1'de incelenmiştir. Yetmiş dört sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu da polimorfizm açısından incelenmiştir. Pozisyon -550, -328, -221 ve kodon 54'te 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 (15).

Son dönem böbrek yetmezliği gelişen olgularda enfeksiyon mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden 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. Hastalar, periton diyalizi uygulanan ve iki veya daha fazla peritonit epizotu geçirenler, peritonit geçirmeyenler, hemodiyaliz uygulananlar ile periton diyalizinin yanlışı uygulanma tekniğine bağlı olarak batında adezyon gelişip hemodiyaliz uygulananlardan oluşan dört gruba ayrılmıştır. Homozigot ve heterozigot hastalarda MBL düzeyi düşük, diyaliz uygulanan hastalarda kodon 54 mutasyonu görülme oranı sağlıklı olanlara göre yüksek bulunmuştur. Diyaliz hastalarının serum MBL düzeyinin düşük olması MBL gen mutasyonundan ve diyaliz tedavi metodundan bağımsız bulunmuştur. Kodon 54 nokta mutasyonu bulunan periton diyaliz hastalarının serum MBL düzeyleri, aynı gen mutasyonuna sahip hemodiyaliz hastaları ile karşılaştırıldığında, daha düşük bulunmuştur. Buna karşılık, serum MBL düzeyleri veya kodon 54

nokta mutasyonu açısından dört grup arasında fark bulunmamıştır. Diyaliz hastalarının MBL düzeyi düşüktür ve bu, enfeksiyona yatkınlığa yol açabilmektedir. Diğer bağlantı tekniği, nazal bakteriyel taşıma, barsak patolojileri, kişisel hijyen gibi risk faktörlerinin yokluğunda MBL düzeylerinin periton diyaliz hastalarında peritonit gelişimi için primer faktör olabileceği düşünülebilir (16).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) tanısı almış, üremik olan 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 düzeyleri KBY hastalarında araştırılmıştır. Hemodiyaliz tedavisi almamış olan 23 KBY hastası ile, hemodiyaliz tedavisi alan 178 KBY hastasının serum MBL düzeyleri ölçülmüş, hemodiyaliz almayan ve alan hastalarda serum MBL düzeyi, sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin derecede daha yüksek bulunmuştur. Hemodiyaliz uygulanan hastalarda da, hemodiyaliz tedavisi henüz başlanmamış olanlara göre daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. Artmış serum MBL düzeylerinin KBY hastalarında immun sistemi tetikleyerek ateroskleroz gelişimine yatkınlık yaratabileceği dşnlmştir (17).

Kriyoglobulinemik glomerülonefritin patogeneZinde lektin kompleman yolunun rolünü araştıran serolojik ve histolojik çalışmalar yapılmıştır. Hepatit C virüs enfeksiyonu geçiren kriyoglobulinemi tip 2 glomerülonefritli 16 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" yöntemiyle çalışılmıştır. Üç hastanın böbrek biyopsi spesimenlerinde immunohistokimyasal çalışma yapılmış, IgG, IgM, MBL, MASP-1, C4d, C3c, ve C3d depolanması incelenmiş ve dağınık şekilde depolanma gösterilmiştir. Hastaların hepsinde serum C1q, C2, C3 ve C4 düzeyi düşük bulunmuş, dolaşan düzenleyici proteinler olan C1-inhibitör, faktör H ve faktör I normal düzeyde bulunmuştur. Bu sonuçlar, immun kompleks oluşumunun lektin kompleman yolunu kullandığını göstermiş, kriyoglobulinemi glomerülonefritte organ hasarının gelişimine yol açtığı gösterilmiştir (18).

Tip 1 diyabet hastalarının önemli bir kısmında diyabetik nefropati gelişmektedir ama bir kısmı bu komplikasyondan korunmuştur. Persistan mikroal-

bminri (riner 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 patogeneZinde rol oynadığı düşünülerek yapılan bir çalışmada, MBL proteini ile persistan mikroalbüminüri gelişimi arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla, yeni tanı almış 286 tip 1 diyabet hastası 1979 ile 1984 yılları arasında izlenmiştir. Serum MBL düzeyi immunoflometrik olarak 270 hastada (159 erkek) diyabet tanısı aldıktan 3 yıl sonra ölçülmüş, hastalar ortalama 18 yıl boyunca (1-21.8 yıl) izlenmiştir. Yetmiş beş hastada persistan mikro- veya makroalbüminüri (riner albümin eksresyon oranı >30 mg/24 saat) gelişmiştir. Persistan mikro veya makroalbüminüri gelişimi kümülatif insidansı, MBL düzeyi ortalamadan yüksek (1.597 µg/L) olan hastalarda %41 olarak bulunurken, MBL düzeyi ortalamadan düşük olan hastalarda %26 olarak bulunmuştur. Yüksek MBL düzeyi, erken dönem tip 1 diyabet hastalarında, yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak persistan mikro- ve makroalbüminüri gelişimi ile ilişkili bulunmuş, bu da komplemanın MBL'ye bağlı aktivasyonunun diyabetik mikrovasküler komplikasyonların patogeneZinde anahtar rol oynadığını göstermiştir (19).

Yüksek MBL düzeyinin, komplemana bağlı hasarı artırarak graft yaşam beklentisinde azalmayla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada 266 böbrek transplant alıcısının transplantasyon öncesinde serum MBL düzeyi ELİSA ile ölçülmüş, transplantasyon sonuçları araştırılmıştır. Geikmiş graft fonksiyonunun MBL düzeyi düşük olan (<400 ng/ml) alıcılarda, yüksek olan (>400 ng/ml) alıcılarda karşılaştırıldığında, farklı olmadığı grlmştir. On yıllık izlemde düşük MBL düzeyi olan hastalarda graft surveyi %89.9 iken, yüksek MBL dzeylilerde %78.8 olarak bulunmuştur. Yüksek MBL düzeyinin, daha ciddi boyutta bir rejeksiyona, tedaviye cevapsızlığa ve graft kaybına yol açtığı gösterilmiştir. Bu alışma sonucunda transplantasyon öncesinde MBL düzeyi ölçülerek risk belirlenebileceği dşnlmştir (20). 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

ölçütüdür. Yapılan bir çalışmada bu iki yolun başlangıç proteinleri olan IgG, IgM, mannoz bağlayıcı lektin (MBL), H-fikolin, L-fikolin, mannoz bağlayıcı lektin serin proteaz (MASP) 1 ve 2'nin 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 neden olabileceği gösterilmiştir (21). 2003 yılında, yaşayan donörlerden böbrek nakli yapılan 37 hastada, 1 hafta sonra böbrek biyopsileri 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 ve uzun dönem böbrek fonksiyonu tüm hastalarda değerlendirilmiştir. Vakaların %30'unda C4d'nin peritübüller kapillerde depolandığı gösterilmiş, bunların %82'sinde klinik olarak akut rejeksiyon gelişmiş ama %55'inde histopatolojik olarak tespit edilmiştir. Erken graft kaybı olan 3 hastanın biyopsilerinde, difüze glomerüler endotelial C4d ve C3 depozitleri varken, bir hastada 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 (22). Akut böbrek yetmezliği ve transplantasyonda temel komplikasyon olan organ hasarı gelişimi, iskemi ve reperfüzyon (I/R) sonucunda ortaya çıkar. Kompleman aktivasyonunu gösteren MBL iskemi sonucunda endotel hücreleri yüzeyinde oluşan tanıma molekülü 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 düzeyleri ölçülerek değerlendirilmiş, MBL-A ve MBL-C defekti bulunan farelerin, normal farelerle 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 gelişmekte ama defekli farelerde gelişmemektedir ve bu durum renal hasar gelişimini doğrulamaktadır. MBL ligantları I/R sonrasında böbrek dokusunda gösterilebilmiştir; C3a düzeyi MBL defekli olan farelerde normal farelerle karşılaştırıldığında azalmıştır ve 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 rolü gösterilmiştir (23,24).

MBL konusunda yapmış çalışmalarda, MBL eksikliğinin enfeksiyonlara eğilimi artırdığı bildirilmektedir. Nefrolojide de, MBL eksikliğinin otoimmün hastalıkların gelişimine katkısı olduğu, özellikle diyaliz hastalarında enfeksiyona yatkınlık yaratacağı düşünülmektedir. MBL'nin varlığının veya yüksekliğinin HSPN ve ona bağlı glomerülde hasar gelişiminde rolü olabileceği, IgAGN'de glomerüler immün depolanmadan sorumlu olabileceği, genetik olarak MBL defekli olmasının bazı IgAGN'li olgularda abartılı immün yanıtı neden olabileceği, kronik böbrek yetmezliği olan olgularda ateroskleroz gelişimine yol açabileceği, diyabetik nefropatide mikrovasküler komplikasyonlarda rol oynayabileceği ve böbrek transplantasyonlarında rejeksiyon, tedaviye cevapsızlık ve graft kaybına yol açabileceği bildirilmektedir. Ayrıca, immün kompleks oluşmasına bağlı olan glomerüler hastalıklarda organ hasarı gelişiminde rol alabileceği belirtilmiş ve SLE benzeri otoimmün hastalıklarda MBL düzeyinin hastalık gelişimi ve progresyonu üzerinde koruyucu etkisi olabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Poststreptokoksik glomerülofritte kompleman (PSAGN) aktivasyonu söz konusu olabilir. Osawa ve arkadaşları, bakteri duvarındaki glukozamin rezidüllerinin mannoz bağlayıcı lektin başlatıcı molekülce tanınarak kompleman aktivasyonunun PSAGN'yi aktive edebileceğini öne sürmüşlerdir,

ama MBL eksikliği olanlarda da glomerülo nefrit gelişimi bu kompleman yolunun PSAGN için halen spekülasyona açık olduğunu göstermektedir (25). PSAGN'de C2 aktivasyonu da, henüz anlaşılamamış 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 *Streptococcus pyogenes*'e bağlandığında glomerüler depositler gösterilebilmektedir ve bu durum MBL'nin PSAGN patogenezindeki rolünü desteklemektedir. Skattum ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MBL eksikliği PSAGN geçirenler ile kontrol gruplarında benzer bulunmuş, bu da hastalığın tam MBL fonksiyonundan bağımsız olduğunu düşündürmüştür. Hastalardaki artmış MBL düzeyleri, artmış yıkıma bağlanmıştır. MBL'nin bir akut faz reaktanı olduğu bilinmektedir, PSAGN'de bu nedenle enfeksiyona bağlı akut faz reaktanı olarak da görev yapabilir (26).

Sonuç

Renal hastalıkların patofizyolojisinde komplemanın lektin yolunun rol aldığına ilişkin bilgiler gün geçtikçe artmaktadır. Farklı renal hastalıklarda, sistemik lupus eritematozus, IgA nefropatisi ve Henoch-Schönlein vaskülit, poststreptokoksik glomerülo nefrit geçiren hastaların MBL plazma konsantrasyonundaki düşüklük ve yapılan böbrek biyopsilerinde kompleman depolanmasının görülmesi, komplemanın renal hastalıkların patogenezinde rol oynayabileceğini desteklemektedir. Düşük MBL düzeyleri, artmış enfeksiyon spontan bakteriyel peritonit riski ile ilişkilendirilmiş, transplantasyon öncesi yüksek MBL düzeyinin greft yaşam süresini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir. MannoZ bağlayıcı lektin ile ilgili çalışmalar arttıkça renal hastalıkların patofizyolojisi daha iyi anlaşılmaktadır. Böylece, ileriki dönemlerde renal hastalıkların gelişiminde MBL etiolojisinden yola çıkılarak yeni ve etkin tedavi seçenekleri geliştirilebilir.

Kaynaklar

1. Klein N.J. Mannose-binding lectin: do we need it? *Molecular Immunology* 2005;42:919-924.
2. Turner MV. Mannose-binding lectin: the pluripotent molecule of the innate immune system. *Immunology Today* 1996; 17: 532-540.
3. Gadjeva M, Takahashi K, Thiel S. Mannan-binding lectin-a soluble pattern recognition molecule. *Molecular Immunology* 2004;41:113-121.
4. Stefansson TV, Kokla R, Sigurdardottir SL, Edvardson VO,

- Arason G, Haraldsson A. Increased frequency of C4BQ0 alleles in patients with Henoch-Schonlein purpura. *Eur J Immunogenetics* 2003;30:121-124.
5. Boniotta M, Bradia L, Spano A, Pirulli D, Baldas V, Trevisiol C, Not T. Variant mannose-binding lectin alleles are associated with celiac disease *Rheumatology* 2002;29:2148-2153
6. Tsutsumi A, Sasaki K, Wakamiya N, Ichikawa K. Mannose-binding Lectin Gene: Polymorphisms in Japanese Patients with Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis and Sjögren's Syndrome. *Genes and Immunity* 2001;2:99-104.
7. Mok MY, Jack DL, Lau CS, Fong DYT, Turner MV, Isaenberg Da. Antibodies to mannose binding lectin in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:522-528
8. Lhotta K, Würzner R, König P. Glomerular Deposition of Mannose-Binding Lectin in Human Glomerulonephritis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1999;14:881-886.
9. Mok MY, Jack DL, Lau CS, Fong DYT. Antibodies to mannose binding lectin in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004;13:522-528.
10. Huang YF, Wang W, Han JY, Wu XW. Increased Frequency of Mannose-Binding Lectin LX Haplotype in Chinese Systemic Lupus Erythematosus patients. *European Journal of Immunogenetics* 2003;30:121-124.
11. Endo M, Ohi H, Ohsawa I, Fujita T. Complement Activation Through the Lectin Pathway in Patients With Henoch-Schönlein Purpura Nephritis. *American Journal of Kidney Diseases* 2000;35:401-407.
12. Thors VS, Kolka R, Sigurdardottir SL, Edvardsson VO. Increased Frequency of C4B*QO Alleles in Patients with Henoch-Schönlein Purpura. *Scandinavian Journal of Immunology* 2005;61:274-278.
13. Hisano S, Matsushita M, Fujita T, Iwasaki H. Activation of the Lectin Complement Pathway in Henoch-Schönlein Purpura Nephritis. *American Journal of Kidney Diseases* 2005;45: 295-302.
14. Gong R, Liu Z, Li L. Monnose-Binding Lectin Gene Polymorphism Associated with the Patterns of Glomerular Immune Deposition in IgA Nephropathy. *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology* 2001;35:228-232.
15. Pirulli D, Boniotta M, Vatta L, Crovella S. 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.
16. Lam MF, Leung JCK, Tang CCS, Lo WK. Mannose Binding Lectin Level and Polymorphisms in Patients on Long-Term Peritoneal Dialysis. *Nephrology Dialysis and Transplantation* 2005;20:2489-2496.
17. Satomura A, Endo M, Ohi H, Sudo S. Significant Elevations in Serum Mannose -Binding Lectin Levels in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephron* 2002;92:702-704.
18. Ohsawa I, Ohi H, Tamano M, Endo M. Cryoprecipitate of Patients with Cryoglobulinemic Glomerulonephritis Contains Molecules of the Lectin Complement Pathway. *Clinical Immunology* 2001;101:59-66.
19. Hovind P, Hansen TK, Tarnow L, Thiel S. Mannose -Binding Lectin as a Predictor of Microalbuminuria in Type 1 Diabetes. *Diabetes* 2005;54:1523-1527.
20. Bergwer S.P, Roos A, Mallat MJK, Fujita T. Association Between Mannose -Binding Lectin Levels and Graft Survival in Kidney Transplantation. *American Journal of Transplantation* 2005;5:1361-1366.
21. Imai N, Nishi S, Alchi B, Ueno M. Immunohistochemical Evidence of Activated Lectin Pathway in Kidney Allografts with

- Peritubular Capillary C4d Deposition. *Nephrology Dialysis and Transplantation* 2006;1-7.
22. Sund S, Hoving T, Varberg A, Scott H. Complement Activation in Early Protocol Kidney Graft Biopsies After Living-Donor Transplantation. *Transplantation* 2003;75:1204-1213.
 23. Kristensen MM, Wang W, Ruseva M, Thiel S. Mannan-Binding Lectin Recognizes Structures on Ischaemic Reperfused Mouse Kidneys and is Implicated in Tissue Injury. *Scandinavian Journal of Immunology* 2005;61:426-434.
 24. Berger SP, Roos A, Daha MR. Complement and the Kidney: What the Nephrologist Needs to Know in 2006? *Nephrology Dialysis and Transplantation* 2005;20:2613-2619.
 25. Rodriguez-Iturbe B, Batsford S. Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens von Pirquet. *Kidney International* 2007;71,1094-1104.
 26. Skattum L, Akesson P, Truedsson L, Sjöholm A.G. Antibodies against Four Proteins from a *Streptococcus pyogenes* Serotype M1 Strain and Levels of Circulating manan-binding Lectin in Acute Poststreptococcal Glomerulonephritis. *International Arch Allergy Immunology* 2006;140:9-19.