



## Mannoz Bağlayıcı Lektin Eksikliği ve Klinik Bulgular

### Mannose Binding Lectin Deficiency and Clinical Features

Ertuğrul Erken<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gaziosmanpaşa Üniv. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, Tokat, Turkey

#### ABSTRACT

Innate immunity consists of macrophages, neutrophils, natural killer cells, mucosal immunoglobulins and the complement system. Mannose binding lectin takes part in innate immunity through opsonisation and complement activation. Mannose binding lectin deficiency is associated with some infections and autoimmune disorders. However some studies indicate that mannose binding lectin deficiency alone is not essential for immunity but it may intensify the clinic picture of an immune deficiency that already exists. This article refers to clinical studies related to mannose binding lectin and brings up the clinical importance of mannose binding lectin deficiency.

**Key words:** Mannose binding lectin, lectin pathway, mannose binding lectin deficiency.

#### ÖZET

Doğal immünite makrofajlar, doğal öldürücü hücreler, salgısal immünglobulinler ve kompleman sistemi gibi bileşenlerden oluşur. Mannoz bağlayıcı lektin ise opsonizasyon ve kompleman aktivasyonu aracılığı ile doğal immüniteye katkıda bulunmaktadır. Mannoz bağlayıcı lektin eksikliği bazı enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Ancak bazı araştırmalar Mannoz bağlayıcı lektin eksikliğini doğal immünite için tek başına önemli olmadığını ancak halihazırda mevcut olan bir immün yetersizliğin klinik bozukluklarını artırabileceğini öngörmektedir. Bu yazıda mannoz bağlayıcı lektin ile ilgili klinik çalışmalara ve mannoz bağlayıcı lektin eksikliğini klinik önemi ele alınmıştır.

**Anahtar sözcükler:** Mannoz bağlayıcı lektin, lektin yolağı, mannoz bağlayıcı lektin eksikliği.



## Giriş

Mannoz bağlayıcı lektin (MBL) kompleman sisteminin bir bileşenidir. Doğal immünitinin bir parçası olan kompleman sistemi üç aktivasyon yolu üzerinden işlev görür. Bunlar klasik yol alternatif yol ve lektin yolu olarak isimlendirilir. MBL lektin yolağında görev alır<sup>1</sup>. MBL'nin enfeksiyöz ve otoimmün süreçlere etki edebiliyor olması ise klinik araştırmaların çıkış noktası oluşturmaktadır<sup>1,2</sup>.

Bu makalede MBL'nin kompleman sistemindeki rolünden, MBL ile ilgili klinik çalışmalardan, MBL eksikliğine neden olan mutasyonlardan ve MBL eksikliğinin klinik öneminden bahsedilmektedir.

## MBL

Kollajen benzeri bir serum proteini olan ve primer olarak karaciğerde sentezlenen MBL, kalsiyum bağımlı tip-c lektin olarak tanımlanır. Lektin yolağı üzerinden olan kompleman aktivasyonunda görev alan MBL; enfeksiyon ve inflamasyon süreçlerinin ilk basamaklarına katkıda bulunur<sup>1,2</sup>.

MBL, gram pozitif ve gram negatif bakteriler, mikobakteriler ve virüsler de dahil olmak üzere birçok mikroorganizmayı bağlama kapasitesine sahiptir<sup>1,2,3</sup>. Yüzey karbohidratlarına bağlandıktan sonra bu patojenlerin opsonizasyonu ve dolayısıyla fagositozu sağlar<sup>2</sup>. Ayrıca MBL, apoptotik hücre proteinlerinin terminal şeker gruplarına bağlanabilmektedir. Böylelikle makrofajlar tarafından bu hücrelerin fagositozu kolaylaştırılmış olur<sup>4</sup>. Akut faz yanıtında MBL üretimi bir miktar artmaktadır<sup>2</sup>. Bu nedenledir ki, MBL'nin inflamasyon modülatörü olarak, monositlerden TNF, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımını tetikleyebildiği düşünülmüştür<sup>5</sup>.

MBL, klasik kompleman yolundaki C1q ile yapısal ve fonksiyonel olarak benzerdir. Her ikisi de, aynı protein ailesinden olan kollektinlerdendir<sup>6</sup>. Ana farklılık, C1q'da immunglobulin bağlama bölgesi mevcutken, MBL karbohidrat tanıma bölgesine sahiptir. MBL karbohidrat yapılarına bağlandığında lektin yolunun serin proteazları aktive olur. Sonrasında lektin yolu, klasik kompleman yolu ile ortak şekilde ilerler ve membran atak kompleksinin oluşumuyla mikroorganizmaların lizisi gerçekleşir<sup>2,6</sup>.

Doğal immünitadaki bu işlevleri, MBL eksikliğinde immün sistemin olumsuz etkilenebileceği düşüncesini akla getirmektedir. MBL geni üzerinde saptanan nokta mutasyonların MBL eksikliği ile ilişkili bulunması ise konu ile ilgili genetik araştırmaların yolunu açmıştır<sup>7</sup>.

## MBL Gen Mutasyonu

İnsanda MBL geni MBL2 olarak isimlendirilir ve 10. kromozomda lokalizedir.<sup>2</sup> Normal (wild type) MBL2 geni allel A olarak tanımlanmıştır, 6321 baz çifti ve 4 ekzon ihtiva etmektedir. MBL2 geni için tamamı ekson 1'de tanımlanmış 3 önemli mutasyon (tek nükleotid polimorfizmi) mevcuttur<sup>7</sup>. Nokta mutasyonların yol açtıkları nükleotid değişikliklerinden ötürü MBL polipeptidlerinin trimerizasyonu bozulur. Serum MBL seviyelerinde düşme, dolayısıyla da MBL fonksiyonunun kaybı ortaya çıkar<sup>7</sup>.

Mutant alleller olan B, C ve D allelleri MBL2 geni birinci eksonunda, sırasıyla Kodon 54, Kodon 57 ve Kodon 52' deki tek nükleotid polimorfizmlerine bağlıdır. Bu üç varyant allel de, normal proteine göre düşük molekülü ve disfonksiyonel mannoz bağlayıcı lektin varyantı meydana getirir.

Normal MBL geninin ekson 1'de tanımlanmış bu üç mutasyonuna ilaveten, nadir de olsa MBL2 promoter bölgesine lokalize tek nükleotid polimorfizmleri bulunabilmektedir (H/L, Y/X, P/Q varyantlarının kombinasyonları). Bunlardan özellikle LXPA ve LYPB haplotipleriyle belirgin MBL eksikliği ortaya çıkar. Öte yandan, bazı promoter polimorfizmleri serum MBL seviyesinin normal değerlerden daha yüksek bulunmasına yol açabilmektedir<sup>8,9</sup>.

Toplumda MBL mutasyonu sıklığını inceleyen çalışmalar heterozigot MBL2 gen mutasyonu sıklığını %30, homozigot MBL2 gen mutasyonunu ise %5 civarında gözlemlemiştir<sup>8</sup>. Mutasyonların coğrafi dağılımı değişkenlik gösterir. Avrasya popülasyonunda %25 sıklıkta B mutasyon varyantı (kodon 54 mutasyonu) ile karşılaşılır ve bu coğrafyadaki en sık MBL varyantıdır. Ekson 1 mutasyonlarından herhangi birini heterozigot halde taşıyanların %80 den fazlasında MBL serum düzeyleri normalden düşük iken, homozigot ya da birleşik heterozigotlarda MBL düzeylerinin çok düşük ya da ölçülemeyecek seviyede olduğu saptanmıştır<sup>7,9</sup>. Yani kodon varyantları, MBL eksikliğinin genetik göstergesi olarak kullanılabilir<sup>9</sup>.

## MBL Eksikliği

Serum MBL seviyeleri stabil bir seyir izlemektedir. Sirkadiyen bir değişimi yoktur. Enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında akut faz etkisi olarak MBL ölçümlerinde normalin 1.5 katına kadar artış meydana gelebilmektedir. Ancak düşük MBL seviyeleri olan kimselerin akut faz yanıtı döneminde dahi normal değerlerin altında MBL ölçümlerine sahip oldukları görülmektedir<sup>10</sup>.

Homozigot normal bireylerin serum MBL seviyesi 1000 – 10,000 ng/mL seviyelerinde saptanır. Heterozigot mutant bireylerin ise serum MBL değeri, normalin 6 ila 8'de biri düzeylerine kadar (500 – 1000 ng/mL) azalmıştır. Homozigot mutant MBL2 alleleri olan kimselerin serum MBL değerleri 50 ng/mL seviyesinin de altında ölçülmektedir<sup>9,10</sup>.

MBL eksikliği serum MBL seviyesinin 500 ng/mL düzeyinin altında olması şeklinde tanımlanır ve genellikle tek başına klinik bir bozukluğa işaret eden bir laboratuvar bulgusu değildir. MBL eksikliği birçok enfeksiyöz hastalıkla ilişkilendirilebilir gibi görünse de, sağlıklı popülasyonda da MBL eksikliği saptanabilmektedir<sup>10</sup>.

MBL serum düzeyinin ölçülmesi gerekli görülen kimseler, sık tekrarlayan enfeksiyonu veya çok sayıda şiddetli enfeksiyonu olanlar, ya da immün yetersizliği ve tekrarlayan enfeksiyonu olanlardır. Böyle kimselerde her 3 kompleman sistemi (klasik, alternatif ve lektin) için de eksiklik olup olmadığının değerlendirilmesi önerilmektedir<sup>9,10</sup>.

## Enfeksiyon ve MBL

MBL, bakteri, virus, fungus, protozoalar gibi birçok mikroorganizma ile etkileşir.<sup>54</sup> Bu nedenle MBL eksikliğinin enfeksiyon duyarlılığına etkisi incelenmiştir. MBL eksikliği ile meningokokkal hastalıklar, psödomonas enfeksiyonları, lejyoner hastalığı ve rekürren tonsillit ve vulvovajinit enfeksiyonlarına duyarlılığın arttığı gözlemlenmiştir<sup>11,12</sup>.

MBL eksikliği olan bir buçuk yaşından küçük çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonları riski iki kat artmış olarak saptanmıştır. Sık değişken immün yetersizlik sendromu olan çocuklarda düşük MBL seviyelerinin, yüksek alt solunum yolları enfeksiyonu ve bronşiyektazi gelişimi riski ile birlikte olduğu görülmüştür<sup>13</sup>.

Yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören hastalarda düşük MBL seviyelerinin, sepsis ve septik şok gelişimi açısından yüksek risk oluşturduğu gözlemlenmiştir.<sup>14</sup> Toplum kökenli pnömoni

tanısı ile izlenen hastalarda ise MBL eksikliğinin, daha ağır bir enfeksiyon seyri ile birlikte olduğu görülmüş ve homozigot MBL varyantı (B, C ve D allelleri) olanlarda invaziv pnömokokal hastalık sıklığı artmış bulunmuştur<sup>11</sup>.

Kemoterapi uygulanan hastalardaki MBL çalışmalarında değişken sonuçlar vermektedir. MBL eksikliği daha şiddetli bakteriyemik enfeksiyonlar, daha uzun febril nötropeni episodları ile ilintili bulunmuştur<sup>10</sup>. Öte yandan akut myeloblastik lösemi tanısı ve derin nötropeni olan hastalarda benzer sonuçlar saptanmamıştır<sup>15</sup>.

Meningokoklarla yapılan retrospektif iki çalışmada; MBL2 gen mutasyonları ile enfeksiyon riski arasında ilişki saptanmış fakat diğer bir çalışmada herhangi bir ilişki gözlenmemiştir<sup>58</sup>. Neisseria meningitidis, staphylococcus aureus, streptococcus pneumoniae gibi patojenlerle enfeksiyon; MBL düzeyi düşük olanlarda, hastalığın ciddi seyretmesine neden olabilir. Fakat bu daha çok, immun sistemi baskılanmış hastalarda geçerlidir<sup>16</sup>.

Kronik viral hepatite bağlı kronik karaciğer hastalığı olan olgularda spontan bakteriyel peritonit ile MBL eksikliği arasındaki ilişki gösterilmiştir.<sup>17</sup> Bir çalışmada ise son dönem renal yetersizlik nedeniyle periton diyalizi uygulanan olgularda MBL-2 gen mutasyonu ve serum MBL düzeyi ile peritonit arasında ilişki araştırılmış, ancak fonksiyonel MBL eksikliği ile diyaliz ilişkili peritonit arasında ilişki gösterilememiştir<sup>18</sup>.

Başkent Üniversitesi Nefoloji Departmanında yapılan bir araştırmada kronik periton diyalizi olgularında serum MBL düzeyi ile peritonit sayısı arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca MBL eksikliği olan PD olguların ortalama peritonit sayısı, MBL eksikliği olmayanlardan belirgin olarak daha yüksekti. Ancak MBL eksikliği ile peritonit sıklığı arasında doğrudan bir ilişki gösterilememiştir. Örneklem büyüklüğünün artırılması durumunda, MBL eksikliğinin enfeksiyon sıklığı üzerindeki potansiyel etkisinin ortaya çıkabileceği düşünülmüştür<sup>19</sup>.

HIV enfeksiyonu patogenezinde MBL etkisi incelendiğinde, HIV-1 virüs zarf proteinine MBL'nin bağlandığı görülmüştür. Ancak MBL ilişkili kompleman aktivasyonunun HIV enfeksiyonuna karşı olan immun yanıtı aracılık ettiğini kesin olarak söylemek mümkün olmamıştır. HIV enfeksiyonunda olduğu gibi, HBV ve HCV virüslerinin enfeksiyonları ile MBL ilişkisi arasındaki sonuçlar da çelişkilidir<sup>20-22</sup>. MBL düzeyinin, malarya enfeksiyonu ile ilişkisine bakılmış, fakat net bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca MBL acanthamoeba, microsporodia, cryptosporidiaya da bağlanır. Fakat MBL eksikliğinde, bu organizmalarla artmış enfeksiyon riski açısından bir veri yoktur<sup>6</sup>. Bu bulguların aksine, Mycobacterium tuberculosis ve Mycobacterium leprae

enfeksiyonu bulunan hastalarda yüksek serum MBL düzeylerinin enfeksiyon sıklığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. MBL düzeyi yüksekliğinin mikobakterilerin opsonizasyonu sonucu aktive olan kompleman aracılı fagositozu artırarak hücre içi enfeksiyonlara yol açtığı düşünülmektedir. Buradan hareketle MBL eksikliğinin mikobakteri ve Leishmania gibi hücre içi enfeksiyonlarından koruyucu olabileceği öne sürülmüştür<sup>8,11</sup>.

## Otoimmünite ve MBL

MBL ile otoimmünite arasındaki ilişki apoptotik hücrelerin temizlenmesidir. Apoptotik hücrelerin membran karbohidratları değişime uğrar, yüzey glikoproteinlerinin dağılımı bozulur. MBL bu karbohidratlara bağlanır ve apoptotik hücrelerin temizlenmesine aracılık eder<sup>2</sup>.

Sistemik lupus eritematozus (SLE) ve MBL eksikliği arasında çeşitli ilişkiler gösterilmiştir. SLE ve MBL düşüklüğüne neden olan polimorfizmler bir arada bulunduğu lupusa bağlı kutanöz ve kardiyopulmoner bulgular daha sık izlenmiş ve bu mutasyonların SLE gelişimi için risk faktörü olabileceği düşünülmüştür<sup>23</sup>.

Böbrek ve kalp nakli sonrası MBL seviyesi yüksek olanlarda daha şiddetli rejeksiyonlar olduğu izlenmiştir. Yüksek MBL seviyelerinin solid organ nakli sonrası potansiyel bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır<sup>24,25</sup>. Kardiyak cerrahi sonrası takip edilen ve MBL eksikliği olan kişilerde, multi organ disfonksiyonu çok daha nadir görülmektedir. Çünkü MBL eksikliği vasküler hasara karşı koruyucu özelliğindedir<sup>25</sup>.

İskemi/reperfüzyon hasarı akut renal yetersizlik ve transplant rejeksiyonunun önemli bir nedenidir. MBL, iskemi/reperfüzyon hasarı sırasında endotel hücrelerinin, hücre içi komponentlerine bağlanır ve lectin yolağını aktive eder<sup>26</sup>. Berger ve arkadaşları yüksek serum MBL düzeyi ile renal allograft rejeksiyonu ve greft kaybı arasında ilişki bulunduğunu göstermişler ve nakil öncesi rejeksiyon riskinin belirlenmesi açısından hastalarda MBL düzeylerinin bakılabileceğini belirtmişlerdir<sup>25</sup>.

## Tartışma

MBL doğal immunitenin bir parçası olarak görev yapar. Opsonizasyon üzerinden fagositozu hızlandıran MBL, birincil immün mekanizmalara katkı yapan bir proteindir ve kompleman sistemini aktive eder<sup>1,24</sup>.

MBL geni ekson 1 veya promoter bölge mutasyonlarının MBL eksikliğine yol açtığı gösterilmiştir ve hem homozigot hem de heterozigot kimselerde bu mutasyonların varlığında serum MBL düzeyi belirgin olarak azalmaktadır<sup>7</sup>.

MBL eksikliği insan popülasyonunun yaklaşık %30'unu etkilemektedir. Eğer MBL eksikliği immün yetersizlik olarak kabul edilirse, insanlardaki en yaygın immün yetersizlik tablosu olarak adlandırılacaktır. MBL eksikliğinin enfeksiyon riskini artırdığını gösteren araştırmalar bulunmaktadır<sup>1,10</sup>. Ancak MBL'nin doğal immünite için esansiyel mi yoksa önemsiz mi olduğu henüz kesinleştirilmemiştir. Çünkü MBL düzeyi yok denecek kadar düşük olan kimseler tamamen sağlıklı olabilir.

Mutant bireylerin MBL düzeyi ise oldukça düşükken, normal bireyler için serum MBL seviyesi 500–8000 ng/ml ya da 1000–10,000 ng/mL olarak tanımlanmıştır<sup>2,75</sup>. Bununla birlikte inflamatuvar bir durum olmadıkça 5000 ng/ml seviyesinin üzerinde serum MBL değerlerine pek rastlanmamaktadır<sup>27</sup>. Halen immünoloji kitaplarına MBL eksikliği tanımı net değildir. MBL eksikliğini tanımlayan cut off değeri <50 ile <1000 ng/ml arasında değişmektedir. Bu nedenle MBL eksikliği olan kimselerdeki enfeksiyon duyarlılığı, çoğu zaman immün sistemi etkileyen ilave faktörlerin eşlik etmesi ile meydana gelebilmektedir.

## Sonuç

Serum MBL düzeyi ile çeşitli enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıkların olası bağlantısını gösterebilmeyi amaçlayan çalışmaların sonuçları arasında tam bir uyum söz konusu değildir. MBL eksikliği olan kimselerde rekürren ve kötü prognozlu enfeksiyonlar gözlemlenmiştir. Diğer yandan MBL eksikliği birçok kimsede klinik bozukluklar ortaya çıkarmamaktadır. Genellikle immün sistemi bozan ilave faktörlerin varlığı MBL eksikliği ile potansiyelize edildiği takdirde enfeksiyon sıklığının artabileceği düşünülmektedir. Bunun nedeni olarak, normal MBL seviyelerinin immün sistemin ihtiyaç duyduğundan çok daha fazla olması düşünülmektedir<sup>10</sup>.

Serum MBL düzeyi ölçümü giderek yaygınlaşmaya başlayan bir tanısal test olmakla birlikte, hangi hastanın MBL yönünden test edilmesi ya da MBL eksikliğinin ne zaman tedavi edilmesi gerektiği konularında kesin bir görüş birliği yoktur.

MBL replasman tedavileri için Faz 2 çalışma sonuçları yayınlanmış olup, sonuçlar oldukça ümit vericidir ve gelecekte MBL eksikliği ve tekrarlayan enfeksiyonu olan hastalarda

kullanılabileceği umulmaktadır<sup>27</sup>. Mevcut sonuçların ışığında temel ve klinik araştırmalar devam etmelidir.

## Kaynaklar

1. Degn SE, Thiel S, Jensenius JC. New perspectives on mannan-binding lectin-mediated complement activation. *Immunobiology*. 2007; 212:301-11.
2. Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG. Mannose binding lectin biology and clinical implications. *Intern Med J*. 2005; 35:548-55.
3. Neth O, Jack DL, Dodds AW, Holzel H, Klein NJ, Turner MW. Mannose-binding lectin binds to a range of clinically relevant microorganisms and promotes complement deposition. *Infect Immun*. 2000; 68: 688-93.
4. Stuart LM, Takahashi K, Shi L, Savill J, Ezekowitz RA. Mannose binding lectin deficient mice display defective apoptotic cell clearance but no autoimmune phenotype. *J Immunol*. 2005; 174:3220-6.
5. Soell M, Lett E, Holveck F, Schöller M, Wachsmann D, Klein JP. Activation of human monocytes by streptococcal rhamnase glucose polymers is mediated by CD14 antigen, and mannan binding protein inhibits TNF-alpha release. *J Immunol*. 1995; 154:851-60.
6. Atkinson JP. Complement System. In *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 7th ed. (Eds ED Haris, RC Budd, GS Firestein, MC Genovese, JS Sergent, S Ruddy): 342-55. USA, Elsevier Saunders, 2005.
7. Madsen HO, Garred P, Thiel S, Kurtzhals JA, Lamm LU, Ryder LP et al. Interplay between promoter and structural gene variants control basal serum level of mannan-binding protein. *J Immunol*. 1995; 155:3013-20.
8. Garred P, Larsen F, Seyfarth J, Fujita R, Madsen HO. Mannose-binding lectin and its genetic variants. *Genes Immun*. 2006; 7:85-94.
9. Lipscombe RJ, Sumiya M, Hill AV, Lau YL, Levinsky RJ, Summerfield JA et al. High frequencies in African and non-African populations of independent mutations in the mannose binding protein gene. *Hum Mol Genet*. 1992; 1: 709-15.
10. Thiel S, Frederiksen PD, Jensenius JC. Clinical manifestations of mannan-binding lectin deficiency. *Mol Immunol*. 2006; 43:86-96.
11. Garcia-Laorden MI, Sole-Violan J, Rodriguez de Castro F, Aspa J, Briones ML, Garcia-Saavedra A et al. Mannose-binding lectin and mannose-binding lectin-associated serine protease 2 in susceptibility, severity, and outcome of pneumonia in adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122:368-74.



12. Hibberd ML, Sumiya M, Summerfield JA, Booy R, Levin M. Association of variants of the gene for mannose-binding lectin with susceptibility to meningococcal disease. *Meningococcal Research Group. Lancet.* 1999; 353:1049-53.
13. Miller ME, Seals J, Kaye R, Levitsky LC. A familial, plasma associated defect of phagocytosis: new cause of recurrent bacterial infection. *Lancet.* 1968; 292:60-3.
14. Garred P, J Strøm J, Quist L, Taaning E, Madsen HO. Association of mannose-binding lectin polymorphisms with sepsis and fatal outcome, in patients with systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Dis.* 2003; 188:1394-403.
15. Fidler KJ, Wilson P, Davies JC, Turner MW, Peters MJ, Klein NJ. Increased incidence and severity of the systemic inflammatory response syndrome in patients deficient in mannose-binding lectin. *Intensive Care Med.* 2004; 30:1438-45.
16. Eisen DP, Minchinton RM. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2003; 37:1496-505.
17. 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; 29:1248-51.
18. Lam MF, Leung JC, Tang CC, Lo WK, Tse KC, Yip TP et al. Mannose binding lectin level and polymorphism in patients on long-term peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20:2489-96.
19. Erken E, Torun D, Sezgin N, Micozkadioğlu H, Zümürütdal A, Özelsançak R et al. Periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarında mannoz bağlayıcı lektin serum düzeyinin peritonit ve kateter enfeksiyonuna etkisi. 15.Ulusal Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Kongresi 2013; SS29.
20. McBride MO, Fischer PB, Sumiya M, McClure MO, Turner MW, Skinner CJ et al. Mannose-binding protein in HIV-seropositive patients does not contribute to disease progression or bacterial infections. *Int J STD AIDS.* 1998; 9:683-8.
21. Hakozaiki Y, Yoshihara M, Sekiyama K, Seike E, Iwamoto J, Mitani K et al. Mannose-binding lectin and the prognosis of fulminant hepatic failure caused by HBV infection. *Liver.* 2002; 22:29-34.
22. Matsushita M, Hijikata M, Ohta Y, Iwata K, Matsumoto M, Nakao K et al. Hepatitis C virus infection and mutations of mannose binding lectin gene MBL. *Arch Virol.* 1998; 143:645-51.
23. Lee YH, Witte T, Momot T, Schmidt PE, Kaufman KM, Harley JB et al. The mannose-binding lectin gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: two case control studies and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:3966-74.
24. Güneşçakar R, Taşdemir D, Yıldırım A, Eryılmaz N. Mannoz bağlayıcı lektinin yapısı, fonksiyonu, moleküler genetiği, hastalık ilişkisi ve terapötik potansiyeli. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2011; 31:1250-61.

25. Fildes JE, Shaw SM, Walker AH, McAlindon M, Williams SG, Keevil BG et al. Mannose-binding lectin deficiency offers protection from acute graft rejection after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27:1353-6.
26. de Vries B, Walter SJ, Peutz-Kootstra CJ, Wolfs TG, van Heurn LW, Buurman WA. The mannose-binding lectin-pathway is involved in complement activation in the course of renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Pathol.* 2004; 165:1677-88.
27. Heitzeneder S, Seidel M, Förster-Waldl E, Heitger A. Mannan-binding lectin deficiency - good news, bad news, doesn't matter? *Clin Immunol.* 2012; 143:22-38.

**Correspondence Address / Yazışma adresi:**

Ertuğrul Erken  
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakóltesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı,  
Tokat, Turkey  
e-mail: ertugrulerken@hotmail.com