

T.C
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

MANNOZ BAĞLAYAN LEKTİN DÜZEYLERİNİN
HEPATİT B VİRÜS İNFEKSİYONUNDAKİ ROLÜ

Dr. Yeşim ALPAY

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ergin AYAŞLIOĞLU

KIRIKKALE

2008

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kütüphanesi
Demirbaş/Kayıt no: T 72
Tasnif no: T/12/EH/A72

T.C
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan “Mannoz Bağlayan Lektin Düzeylerinin Hepatit B Virüs İnfeksiyonundaki Rolü” isimli çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Yeşim Alpay’ın “**UZMANLIK TEZİ**” olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20/05/2008

Prof. Dr. Canan AĞALAR
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji A.D.
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Ergin Ayaşlıoğlu
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji A.D.
Üye.

Doç. Dr. Sedat Kaygusuz
Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji A.D.
Üye

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanmasından tamamlanmasına kadar, desteğini ve deneyimlerini esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Ergin Ayaşlıoğlu'na, eğitim sürecim boyunca bilgi, tecrübe ve sevgileriyle her zaman destek olan, asistanları olmaktan her zaman onur duyduğum, sayın hocalarım Prof. Dr. Canan Ağalar'a, Doç. Dr. Dilek Kılıç'a ve Doç. Dr. Sedat Kaygusuz'a teşekkür ederim.

Sevgili eşime ve değerli aileme bana verdikleri destek ve sevgileri için, benim ailem oldukları için minnetlerimi sunarım.

Katkıları ve arkadaşlıkları için asistan arkadaşlarıma, aile sıcaklığı içinde çalıştığımız laboratuvar ekibimize teşekkür ederim.

Tez sürecimde emeği geçen sayın Yrd. Doç. Dr. Fahri Yakaryılmaz, Doç. Dr. Üçler Kısa, Prof. Dr. Osman Çağlayan ve Uzman Dr. Nuriye Ulu'ya teşekkür ederim.

Dr. Yeşim Alpay

ÖZET

Alpay Y, MannoZ Bağlayan Lektin Düzeylerinin Hepatit B Virüs İnfeksiyonundaki Rolü , Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2008.

Hepatit B virüs (HBV) infeksiyonu dünyada halen önemini korumakta olan bir infeksiyon hastalığıdır. İyileşme, inaktif HBsAg taşıyıcılığı, kronik hepatit, siroz, hepatoselüler karsinom ve hepatik yetmezlik gibi ciddi komplikasyonlar hastalığın seyrinde oluşabilecek sonuçlar olup, bu farklılıkta immün sistem ve konağa ait genetik faktörler önemli bir rol oynamaktadır.

MannoZ bağlayan lektin (MBL), doğal immün sistemin önemli bir elemanı olduğu kabul edilen ve bazı hastalıkların patogeneZinde rolü olduğu düşünölen, bununla beraber, akut faz reaktanı olarak inflamatuvar yanıtta fonksiyona sahip olduğu bilinen moleküldür. Bu çalışmada MBL düzeylerinin HBV infeksiyonunun seyrindeki rolünün araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Gastroenteroloji Anabilim Dalına başvuran; kronik HBV infeksiyonu tanısı almış 23 , inaktif HBsAg taşıyıcısı 54 olmak üzere 77 hasta ve kontrol grubu olarak da 70 sağlıklı, toplam 147 kişi alındı. Serum MBL düzey tayini ELİSA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemi kullanılarak bakıldı.

MBL düzeyleri; kronik HBV infeksiyonu, inaktif HBsAg taşıyıcısı ve sağlıklı kontrol grubunda sırasıyla; 4504 ± 3185 ng/mL, 3301 ± 2631 ng/mL ve 3329 ± 2484 ng/mL olarak saptandı. Kronik HBV infeksiyonlu hastalarda diğer iki gruba göre MBL düzeyleri yüksek olmakla beraber, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.148$). Serum MBL düzeyleri 122 kişide >500 ng/ml, 25 kişide ise <500 ng/ml olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki fark bu açıdan değerlendirildiğinde her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0.680$). MBL düzeyleri ile yaşı , hastalık süresi, AST, ALT , HBV DNA, CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Bu bilgiler ışığında serum MBL düzeylerinin HBV infeksiyonu seyrinde önemli bir belirleyici rolü olmadığı düşünöldü.

Anahtar Kelimeler: HBV infeksiyonu, MannoZ bağlayan lektin, Konak faktörleri

ABSTRACT

Alpay Y, The Role of Mannose Binding Levels in Hepatitis B Infection, Kırıkkale University Medical Faculty Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Specialist Thesis, Kırıkkale, 2008.

Hepatitis B virus (HBV) infection is still a serious problem among the world. Recovery, inactive HBsAg carrier, chronic disease and cirrhosis, hepatocellular carcinoma, hepatic failure are dramatic complications which can be seen during the duration of the disease, while the immune system and the genetic factors of the host play important role.

Mannose binding lectin (MBL) which is accepted as an important component of the host immune system and thought to play role in the pathogenesis of some diseases, in addition is known as acute phase reactant. In this study, we aimed to determine the role of MBL levels in HBV infection.

Totally 147 person (23 patients with diagnosed as chronic HBV infection, 54 inactive HBsAg carrier 77 patient as research group and 70 healthy person as control) who applied to the polyclinics of Kırıkkale University Medical Faculty Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Department of Gastroenterology are included to the study. Serum MBL levels are determined by using ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay).

MBL levels of chronic HBV infection, inactive HBsAg carrier and control groups are found as follows; 4504 ± 3185 ng/ml, 3301 ± 2631 ng/ml and 3329 ± 2484 ng/ml. MBL levels of chronic HBV infection patients are higher than the other two groups but found insignificant statistically ($p=0.48$). Serum MBL levels determined >500 ng/ml in 122 patients, <500 ng/ml in 25 patients. These three groups evaluated according to this point and found insignificant statistically ($p=0.680$). MBL levels are not correlated with age, duration of the disease, AST, ALT, HBV DNA and CRP levels.

According to our findings, serum MBL levels are thought to play unimportant role in the prognosis of HBV infection.

Keywords: HBV infection, Mannose binding lectin, Host factors.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
SUMMARY.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hepatit B Virüs İnfeksiyonu Epidemiyolojisi.....	2
2.2. Viroloji.....	5
2.3. Fizyopatoloji.....	7
2.4. MannoZ Bağlayan Lektin.....	10
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	15
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA.....	23
KAYNAKLAR.....	32

SİMGELER VE KISALTMALAR

AIDS	Edinilmiş Yetersiz Bağışıklık Sistemi Sendromu
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
anti-HBc	Hepatit B Kor Antijenine Karşı Antikor
anti-HBe	Hepatit B Early Antijenine Karşı Antikor
anti-HBs	Hepatit B Yüzey Antijenine Karşı Antikor
anti-HBc IgG	Hepatit B Kor Antijenine Karşı IgG Sınıfı Antikor
CRP	C-reaktif protein
DNA	Deoksiribonükleik asit
ELİSA	Enzim Linked Immunosorbent Assay
HBcAg	Hepatit B Kor Antijeni
HBeAg	Hepatit B Early Antijeni
HBsAg	Hepatit B Yüzey Antijeni
HBV	Hepatit B Virüsü
HCV	Hepatit C Virüsü
HDV	Hepatit D Virüsü
HIV	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-2
MBL	Mannoz bağlayan lektin
RNA	Ribonükleik asit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

HBV infeksiyonu, tedavideki gelişmelere ve aşı uygulamalarına rağmen, toplum sağlığı açısından halen önemini korumaktadır. Hastalığın seyrinde görülebilen ciddi komplikasyonların gelişimi çeşitli faktörlere bağlı olup, konağın immün yanıtı en önemli belirleyicilerdendir. Son yıllarda üzerinde çeşitli araştırmalar yapılan bir protein olan MBL' nin bazı hastalıkların seyrinde rolü olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda; proteinin immün sistemin elemanı olması dolayısıyla ve hastalıklarla ilişkisi olabileceği görüşünden yola çıkarak, MBL'nin, HBV infeksiyonunun seyrinde rolünü belirlemeye çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virüs İnfeksiyonu Epidemiyolojisi

Dünyada yaklaşık 350 milyon kişinin kronik HBV infeksiyonu olduğu bilinmektedir. HBV infekte bireyler siroz, hepatik yetmezlik ve hepatoselüler karsinom gelişmesi açısından risk taşımaktadırlar (1). HBV infeksiyonuna bağlı komplikasyonlardan yılda 500 000-1 200 000 kişi ölmektedir (2). Ülkemiz HBV infeksiyonu açısından orta endemik kuşakta olup, HBsAg pozitifliği % 4-10 civarındadır. Ülkemizde 4 milyon kadar taşıyıcı bulunduğu tahmin edilmektedir (3).

HBV için dört ana bulaş yolu vardır:

İnfekte kan ve vücut sıvıları ile mukozal yada kutanöz temas (perkütan): Çoğul transfüzyon yapılan hastalar, hemodiyaliz hastaları, damar içi uyuşturucu bağımlıları, sağlık çalışanları risk gruplarıdır. Virüs insan vücudu dışında yedi günden uzun süre canlı kalabildiği için infekte diş fırçası ve jiletler de bulaş kaynağı olabilirler (4).

Cinsel temas ile bulaş: En çok risk taşıyanlar homoseksüellerdir. Ayrıca eşleri HBV ile infekte olanlar, çok eşliler risk altındadırlar (4).

İnfekte anneden yeni doğana olan bulaşma (perinatal-vertikal geçiş): Nadiren gebelik sırasında ya da doğum sırasında ve doğum sonrasında olabilir. HBeAg pozitif anneden doğan çocukların % 70-90'ı infekte olmaktadır. Kronikleşme oranı ise %90 civarındadır. HBeAg negatif olanların %10-40'ı infekte olmakta ve bunlarda da kronikleşme % 40-70 oranında görülmektedir (4).

Horizontal geçiş: İnfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas ile oluşabilen bulaşma şeklidir. Çeşitli vucut sıvılarında HBsAg bulunmuştur. Plevra ve periton sıvılarında serumdaki kadar viryon bulunur. Tükruk ve semendeki virüs yükü serumdakinden azdır, ancak sürekli infeksiyöz viriyonlar bulunur. Endemik bölgelerde virüsün cilt çatlakları ve mukoz membranlardan geçişi çocuklarda infeksiyona neden olabilir. Anneleri HBsAg pozitif çocuklar, doğum sırasında infeksiyonu almadılarsa % 40 oranında ilk beş yıldı infekte olabilirler (2, 4, 5).

HBV infeksiyonunun dünyadaki dağılımı coğrafı bölgelere göre farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar nedeniyle dünya düşük, orta, yüksek endemisite bölgelerine ayrılmıştır. Sınıflandırmada bölgedeki HBsAg ve Anti-HBs pozitifliği oranları, infeksiyonun alınma yaşı ve virüsün en sık hangi yolla bulaştığı göz önünde bulundurulmuştur. HBsAg pozitifliği dünya genelinde % 0.1-20 arasında değişmektedir (4, 6).

Düşük endemik bölgeler

Hepatit B virüsü endemisitesinin düşük olduğu bölgelerde HBsAg pozitif olanların prevalansı % 0,1-2'dir (ABD, Kanada, Batı Avrupa, Avustralya, Yeni Zellanda). İnfeksiyon genellikle yetişkin çağda kazanılır. Erişkinler için infeksiyonla karşılaşma oranı %20'yi geçmez. Cinsel temas ve perkütanöz temas en önemli bulaş yoludur. Ancak perinatal ya da erken çocukluk döneminde alınan infeksiyon, HBV infeksiyonuna önemli ölçüde kaynaklık eder (2, 4). İnfeksiyon açısından düşük endemisite bölgeleri olan Kuzeybatı Avrupa ülkelerinde virüsün baskın genotipi genotip A'dır (7)

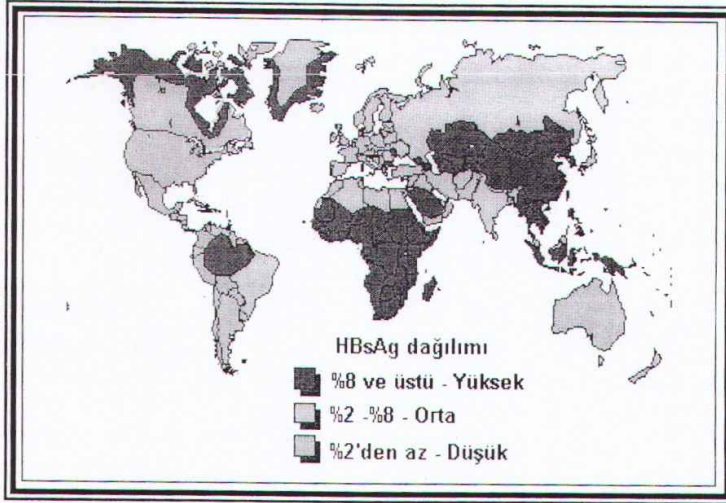
Orta endemik bölgeler

Orta endemisite bölgelerinde HBsAg pozitifliği % 2-5 oranındadır (Japonya, Orta Asya, Orta Doğu, Orta Amerika). Yetişkinlerin % 20-60'ında anti-HBs pozitifdir. İnfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik ve genç erişkin dönemde alınır.

Başlıca bulaş yolu perkütanöz ya da horizontaldır (2, 4). Baskın HBV genotipi F ve H'dır (8).

Yüksek endemik bölgeler

Yüksek endemisite bölgelerinde HBsAg pozitifliği % 5-20 oranındadır (Sahra altı Afrika, Güneydoğu Asya, Çin, Alaska). Yetişkinlerin % 70'den fazlası enfeksiyona karşı bağıştır. Maternal, perinatal ve horizontal bulaş, ana bulaş yoludur. Asya'da perinatal bulaşma, Afrika'da horizontal bulaşma ön plandadır (2, 4). Baskın genotip; genotip B ve C'dir (9).



Şekil – 1: HBsAg'nin dünyadaki dağılımı haritası (10, 11).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1992'den beri yenidoğanların aşılmasını önermektedir. Günümüzde 147 ülke yenidoğanları aşılamaktadır. Bu sayede yenidoğanlarda, infantlarda ve adolesanlarda HBV enfeksiyonu oranı azalmaktadır. Yine aşılama bağı olarak, sağlık çalışanları ve hemodiyaliz hastalarında da HBV enfeksiyonu insidansı azalmaktadır (12).

Sonuç olarak; yaşam şartlarında ve HBV infeksiyonlarının tanısında iyileşme olmasına ve toplu aşılama programlarına rağmen HBV infeksiyonları gerek dünyada gerekse ülkemizde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak devam etmektedir. Bu durumun bir süre daha böyle devam edeceği öngörülmektedir (12).

2.2. Viroloji

HBV, Grup VII (dsDNA-RT), Hepadnaviridae ailesi, Orthohepadnavirüs genusunda yer alan, kısmen çift sarmallı, replikasyon siklusunu primer olarak karaciğerde gösteren (hepatotrop) bir virüstür. HBV, dalak, kemik iliği, lenf bezleri ve kan mononükleer hücreleri tutabileceği gibi, böbrekler, sinir sistemi, vasküler yapılar, cilt gibi ekstrahepatik organ tutulumları da gösterebilmektedir (13).

Virüs çift sarmallı DNA şeklindeki viral genomu kapsayan, protein yapıdaki kor partikülü ile üzerine yerleşik proteinlerin olduğu lipid bazlı zarftan oluşmaktadır. Dane partikülü, tamamlanmış - komplet hepatit B virionuna verilen isimdir ve 1970 yılında, HBV taşıyan hastaların serumunda, bir İngiliz patolog olan David Maurice Surrey Dane tarafından bulunmuştur. Viral DNA, HBcAg ve bunu çevreleyen HBsAg'den oluşan 42 nm'lik sferik bir yapıda sirküle olmaktadır (13).

HBV'ün dört majör geni mevcuttur.

S geni: Pre-S1 pre-S2 ve S bölgelerinden oluşup, virüs yüzey veya zarf anijenini (HBsAg) kodlayan genidir. Önceleri Avustralya (Au) antijeni olarak adlandırılan S proteini, hepatositlerden salgınır ve hepatik hasarda önemli rol oynar. HBsAg'nin a,d,y,w,r aminoasitlerinden a antijenik yapısı tüm HBsAg pozitif bireylerde mevcut olup, buna karşı oluşan anti-HBs nötralizan antikorunu bağışıklığı sağlar. Diğer antijenik yapılar 'a' ortak olmak üzere, kombinasyonla HBsAg'nin dört alt tipini oluşturur: adw, ayw, adr ayr (13).

C geni: Kor veya nükleokapsid genidir. Kor partikülü içinde toparlanan 'hepatitis B core antigen (HBcAg)' ini kodlar. HBcAg, sadece karaciğer hücresinde tespit edilebilir. Bu antijenin karboksi terminalinin bir bölümünden 'hepatitis B e antigen (HBeAg)'i kodlanarak ekstraselüler bölgeye salınır. Bu yapılarda ayrıca kısa bir prekor (pre C) başlangıç sekansı vardır. Hücrede prekor sekansında translasyon başladığında, HBeAg salınımı başlar ki, bu prekor sekansının sinyal sekansı gibi davrandığını gösterir. Ekstraselüler alanda HBeAg solubl formdadır. C kodonunda translasyon başladığında, tam uzunluğa sahip C polipeptidi sentezlenip hücre içindeki kor partiküllerinde toplanır. HBeAg, replikasyonun ve infeksiyözitenin göstergesidir. HBeAg negatif prekor mutantlarda bu antijen salınmamakta, fakat replikasyon devam etmektedir (13).

P geni: Pol (polimeraz) geni, viral genomun büyük bir kısmını kaplar; C geninin karboksil ucu ile, S geninin tamamıyla ve X geninin aminoterminali ile örtüşür. DNA bağımlı DNA polimeraz ve RNA bağımlı revers transkriptaz aktivitesindeki temel bir polipeptidi kodlar. DNA polimeraz pregenomik RNA ile birlikte kor partikülünde toplanır ve pregenomik RNA'nın genomik DNA'ya dönüşmesi başlar.

X geni: Viral replikasyon için önemli olan iki transkripsiyon aktivatörünü kodladığı düşünülen küçük bir gen dir (13).

HBV Genotipleri

HBV'nin sekiz genotipi (A-H) mevcuttur. Coğrafik olarak genotipik dağılım farklılık göstermektedir (13).

Genotip A: Kuzey Amerika, Afrika ve Kuzey Avrupa'da

Genotip B ve C: Asya ve Pasifikte

Genotip D: Akdeniz ülkeleri ve Hindistan yarımadasında

Genotip E: Sahra altı Afrika'da

Genotip F: Orta ve Güney Amerika'da yaygın görülmektedir.

Genotip G: Yoğunlaştığı bölgeler bilinmemekte, Kuzey Amerika ve Fransa'da tespit edildiği ve Tayvan'da HSK' lı hastalarda genotip C ile kombine olarak saptandığı bilinmektedir.

Genotip H: Yeni tanımlanmıştır. Dağılımı henüz anlaşılamamıştır.

Türkiye'de dominant olan genotip D' dir (13).

2.3. FİZYOPATOLOJİ

HBV, direkt sitopatik etkiye sahip değildir. Bunun yerine esas etkisinin, konak immün sisteminin akut karaciğer hasarı ve HBV'nin geç dönem sekelleri olan kronik HBV enfeksiyonu ve siroz gelişiminde olduğu düşünülmektedir. Devam eden HBV replikasyonu, primer olarak konak immünitesinin matürasyonu ile ilintilidir. Aktif karaciğer inflamasyonu, aslında konak immün sisteminin HBV'yi temizleme çabalarının bir sonucudur. İmmün hücreler, etkileri sonucu hepatosit hasarına yol açar (13).

HBV yaşam siklusu, dört evrede izlenmektedir. Viral replikasyonun gerçekleştiği 1.ve 2. evre "replikatif faz"; konak genomu içine viral genomun entegrasyonu ile karakterize 3. ve 4. evreler " integratif faz" olarak adlandırılmaktadır. Her bir evrenin süresi bireyin etnik kökenine, enfeksiyon alma yaşına, cinsiyetine, immün sistemin durumuna başka virüslerle (HDV, HIV) enfekte olup olmamasına, toksik yada alkolik maruziyete, mutant HBV varlığına ve diğer yardımcı faktörlere göre değişkenlik göstermektedir (13).

Evre 1

Konak, bu evrede HBV'nin replikasyonuna immüntolerandır ve replikasyon sürer; karaciğer inflamasyonu minimaldir ve siroza ilerleme nadirdir. Sağlıklı erişkinlerdeki bu inkübasyon evresi iki-dört hafta sürerken, çocuklarda, özellikle enfeksiyonu vertikal yolla almış yenidoğanlarda, bu immüntoleran durum onyıllarca sürebilmektedir. Bariz bir klinik belirti ve bulgu olmayan hastaların alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri de normaldir.

Evre 2

Viral replikasyonu kontrol etme (viral temizlenme) dönemidir (İmmünoaktif faz). İnkomplet immün yanıtın gelişmesiyle karakterizedir. Başta hepatit B kor antijeni (HBcAg) olmak üzere HBV proteinlerine karşı konak sitotoksik hücresel cevaplar vermeye başlar. Bu evrede inflamasyon hızlanır, hastalar siroz ve hepatoselüler kanser açısından yüksek risklidir.

Karaciğer hasarı alevlenmesine eşlik eden HBV DNA seviyelerinde azalma (ALT seviyelerinde 2-10 kat artışla) üç şekilde sonuçlanır: HBsAg ve HBeAg serokonversiyonu ile infeksiyonun tam rezolüsyonu, karaciğerde hasarsız veya az hasarla beraber HBsAg inaktif taşıyıcılığı ve sirküle olan HBeAg, devam eden karaciğer hasarıyla kronik aktif hepatit. Çoğu erişkinde temizlenmenin süresi üç-dört hafta kadardır. Bunun yanında inaktif taşıyıcılar 10 yıldan uzun bir süre bu halde kalabilir.

Evre 3

Bu evre konağın kuvvetli immün yanıtına cevaben viral replikasyonun belirgin düşüşüyle başlar. Serumda HBeAg kaybolur, anti-HBe serokonversiyonu gözlenir. HBV infeksiyonu artık sonlanmaktadır; HBV-DNA hızla düşer, bununla beraber duyarlı Real Time-PCR ile hala tespit edilebilir seviyelerde bulunabilir. İmmün yanıt azalmış, dolayısıyla karaciğer inflamasyonu azalmıştır; serum göstergesi ALT düzeyleri normale gelmiştir. Bu evrede sAg muhtemelen, hepatosit genomunda entegre olan S geni nedeniyle, bir süre daha pozitif bulunabilir.

Evre 4

HBsAg'e karşı anti-HBs'nin oluşmasıyla artık tam bir koruyucu konak cevabı gelişmiştir. Serumda duyarlı testlerde bile HBV-DNA saptanamaz; ancak halen hepatositlerde bulunabilir (13).

Hepatit B virüsünün seyrinde; perinatal ve erken çocuklukta edinilen infeksiyon genellikle asemptomatiktir. Sırasıyla % 90-30 oranlarında kronikleşme olur (14). HBV infeksiyonu erişkinlerde genellikle asemptomatiktir ve yaklaşık %5'inde kronik infeksiyonla sonuçlanır (15).

Kronik hepatit B hastaları, hastalığı genellikle asemptomatik geçirdikleri için akut infeksiyon dönemlerini hatırlamamaktadır. Bu vakalar sıklıkla surveyans amaçlı, tıbbi müdahaleler öncesi taramalar sırasında veya kan donörü olduklarında tesadüfen tespit edilip araştırılınca tanı almakta ve ilerleyen yıllarda siroz, karaciğer yetmezliği, hepatoselüler karsinomaya sahip hasta şeklinde tespit edilmektedir. Özellikle, hastalık istatistiklerinin sağlıklı tutulmadığı, asemptomatik akut infeksiyonlu vakaların kronikleşme açısından takip önerilerinin iyi uygulanmadığı ülkelerde, vakaların komplike hasta olarak tespiti sık karşılaşılan bir durumdur (13).

Kronik infeksiyon gelişmesinde ve vakalar arasında farklılıklar bulunmasında konağın immün sistemi ve konağa ait genetik faktörler arasında ilişki kurulmaktadır. Yine primer HBV infeksiyonunun, yüksek insidanda erken yaşta alınmış, yüksek infeksiyöz dozda virüs bulaşı ile başlamış ve anikterik seyretmesi, etnik köken ve diğer viral faktörlerin (HBV genotipi, konak immünesinden kaçan dirençli yada mutant virüs, prekor geninde mutasyon) rol aldığı düşünülmektedir (13). İmmün sistemde yer alan bir protein olan MBL'nin hastalıkların seyrinde etkili olabileceği tartışılmaktadır.

2.4. MANNOZ BAĞLAYAN LEKTİN

Karaciğerde sentezlenen 96 kDa'luk bir akut faz proteini olup, bir kollojenöz bölge ve bir lektin bölgesi taşıyan, proteinlerin kollektin ailesinin bir üyesidir. Bugün, doğal immün sistemin önemli bir elemanı olduğu kabul edilmektedir (16, 17). Doğal immünite infeksiyonla karşılaşmada; nötofil, makrofaj gibi fagositik hücreler ve opsonizasyon yoluyla erken ve nonspesifik koruma sağlar (18).

MBL'nin farklı fonksiyonları;

- Kompleman aktivasyonu
- Opsonofagositozu artırma
- İnflamasyonun düzenlenmesi
- Apoptozu artırma şeklinde sınıflandırılabilir (19).

MBL, pek çok şekere etkin bir şekilde bağlanabilen ve oldukça iyi korunmuş bir antikör olarak görev yapar. Bağlandığı şekerlerin çoğu memeli hücrelerinde yüksek yoğunlukta bulunmadığından kendi ile ilgili yapıları genellikle tanımaz, sıklıkla mikrobiyal hücrelerin yüzeyleri ile iyi uyum gösterir. Bu hücrelerle bağlanması; fagositlerin MBL ile kaplanan bakterilere tutunması, bakterinin hücre içine alınması ve öldürülmesi ile sonuçlanmaktadır. Bu nedenle MBL, direkt olarak bir opsonin olarak görev yapmaktadır (16).

MBL ile bağlanabildiği gösterilen bazı mikroorganizmalar aşağıda sıralanmıştır (20, 21).

Bakteriler

Actinomyces israelii , *Bifidobacterium bifidum* , *Burkholderia cepacia* , *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Escherichia coli* , *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella aerogenes*, *Leptotrichia buccalis*, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*,

Mycoplasma pneumoniae, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella montevideo*, *Propionibacterium acnes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus spp.*, *Helicobacter pylori*

Virüsler

Influenza A, *HIV*, *Herpes simpleks 2*, *SARS-CoV*, *Hepatit B virüsü*, *Hepatits C virüsü*

Funguslar

Aspergillus fumigatus, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Saccharomyces cerevisiae*

Protozoalar

Cryptosporidium parvum, *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania chagasi*

MBL, C1q'dan bağımsız olarak C1r2-C1s2 kompleksleri ile ilişkiye girerek klasik yoldan komplemanı aktive etmektedir. MBL, MBL ilişkili serin proteaz (MASP) ile birleşerek, "serum bakterisidal faktör" olarak adlandırılan bir kompleks oluşturmaktadır. MASP, fonksiyonel olarak aktive C1s'ye benzer ve hem C4 hem de C2'yi parçalayarak C3 konvertaz aktivitesi ile C4b2a komplekslerini oluşturabilir. Bu antikör ve C1q'dan bağımsız mekanizma, "kompleman aktivasyonunun lektin yolu" olarak isimlendirilmektedir. MASP, C3'ü direkt olarak parçalayabilecek bir yapıya sahip olduğundan, alternatif yoldan da komplemanı aktive edebileceği düşünülmektedir (16).

MBL bakteri ve mayaların karbohidrat zincirlerine bağlanarak opsonizasyonda görev alır (18). Summerfield ve arkadaşları, çocuklarda rekürren pyojenik infeksiyonlar ve erişkinlerde fatal bakteriyel infeksiyonlarla ilişkili bir dizi MBL mutasyonları tanımlamışlardır (22).

MBL çok sayıda gruba konu olmuş eski bir moleküldür. İnsanlığın gelişiminde son 50 000 yıldır pek çok değişiklikler olmuştur. Göçebe hayattan kalabalık yerleşik topluluklarda yaşama geçilmiştir. Bu değişiklikler infeksiyon hastalıklarının yaygınlığını da değiştirmiştir. Antibiyotiklerin bulunması, önemli yeni infeksiyonların çıkması ve artması immünsüpresif tedavilerin kullanımının artması konak immün sisteminin bazı değişikliklere uğramasını sağlamasına rağmen, MBL gen polimorfizmleri sürmüştür (20).

1987 yılında Munoz kronik HBV infeksiyonlu hastalarda; diğer kronik karaciğer hastalarına oranla opsonizasyon defekti olduğunu keşfetmiştir (23). HBV, envelop proteinin pre-S2 bölgesinde mannoz ile biten karbohidrat zinciri bulunur. Bu MBL için potansiyel bağlanma bölgesidir. Bu bağlar periferel kandan HBV klerensini artırmaya yardımcıdır (18).

MBL, MBL 2 geni tarafından kodlanır ve karaciğerden kana sekrete edilir (24). İnsanlarda, bu aileye üye olan proteinleri kodlayan genler, bir küme halinde, onuncu kromozomun uzun kolunda lokalize olmuştur ve dört ekzon içerir. Bu bölgede, sentromere yakın tek bir MBL geni ile akciğer sürfaktan proteinleri olan SPD, SP-A1 ve SP-A2'yi kodlayan genler bulunmaktadır (16, 17).

MBL serum düzeyi, yapısal gen mutasyonlarının varlığında anlamlı olarak azalmaktadır. Ayrıca promoter bölge genlerinin aktivitesi ile de değişmektedir. Bugün, MBL yetmezliği ile ilişkili üç yapısal mutasyon tespit edilmiştir. Bu mutasyonların üçü de genin birinci ekzonunun kısa bir segmentinde ortaya çıkar ve proteinin kollojenöz bölgesinde tek bir aminoasit değişikliğine yol açar. Bu 3 mutasyon; kodon 52 CGT→TGT, kodon 54 GGC→GAC ve kodon 57 GGA→GAA şeklindedir. Yapılan çalışmalar, MBL mutant alelleri için hem homozigot hem de heterozigot olanlarda infeksiyon riskinin arttığını göstermektedir (16, 17, 25).

Kodon 54 mutasyonunun sıklığı Avrasya popülasyonlarında % 11-16 arasındadır. Kodon 57 mutasyonu daha çok Sahra altı Afrika'da bulunmaktadır, sıklığı % 23-29 arasında değişmektedir. Kodon 52 mutasyonları her iki popülasyonda da çok daha nadirdir % 0-5 (16, 17). İngiltere'de MBL geninde tek mutant alel taşıyanlar toplumun % 22.5'ini oluştururken, iki mutant alel taşıyanların sıklığı % 4.6'dır. Gambiya'da bu sıklıklar sırasıyla % 31 ve 10 olarak bildirilmiştir (16, 26). Her ne kadar MBL'nin infeksiyon hastalıklarına yatkınlığı arttırdığı kabul edilmekteyse de böyle bir genin varlığını devam ettirebilmesi için belli koşullar altında koruyucu olması veya heterozigosite avantajı sağlaması gerektiği düşünülmektedir. Nitekim, Batı Afrika'da yapılan bir çalışmada MBL kodon 57 varyantı, tüberküloza karşı koruyucu bulunmuştur (27).

Akut, iyileşmiş ve kronik HBV infeksiyonu olan hastalarda MBL gen mutasyonu sıklığının karşılaştırıldığı bir çalışmada aleller arasında anlamlı fark gösterilmiştir. MBL kodon 52 'mutant' alel persistan HBV infeksiyonunda daha sık olarak saptanmıştır (28).

MBL'nin ayrıca akut faz proteini olarak görev yaptığı, inflamatuvar cevapta rol aldığı bilinmektedir (29). Yapılan bazı çalışmalarda cerrahi ve infeksiyonlarla ilgili olarak MBL düzeylerinde artış saptandığı bildirilmiştir (29).

MBL 2 gen mutasyonuna bağlı MBL yetmezliği sıklığının genel popülasyonda % 5-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir (30). MBL yetmezliği olan bir çok insan sağlıklı olmakla birlikte bunların hastalıklarla ilişkili artmış bir duyarlılıkları mevcuttur (31). İmmün sistemde birçok aynı fonksiyona sahip yollar mevcuttur ve bir tanesi iyi çalışmıyorsa dahi immün sistem halen çalışabilir. Örneğin klasik yol, alternatif yol ve MBL lektin yolu hepsi C3 konvertaz yapmakta bu da patojenlerin opsonizasyon, inflamatuvar hücrelerin toplanması ve patojenin öldürülmesini sağlamaktadır. Eğer MBL yetersizliğine bağlı MBL lektin yolu iyi çalışmıyorsa, immün sistem diğer yollarının aktivasyonunu artırarak kompanzasyon sağlar. Bunlardan da en dikkate değer olanı klasik yolda kullanılan antikor konsantrasyonu artışıdır (31).

Dünyada yaygın immün yetmezlik olan MBL eksikliği, çocukluk döneminde tekrarlayan çocukluk çağı infeksiyonlarına neden olmaktadır (16, 32).

MBL serum düzeyi, yapısal gen kombinasyonları ve promoter polimorfizmleri sonucu genetik olarak farklılıklar taşır ve konsantrasyonları < 20 ng/ml ve 10.000 ng/ml arasında değişmektedir (20). Bir çalışmada akut faz esnasında MBL 1.5 ile 3 kat artış gösterdiği tespit edilmiştir. Ancak bu yanıtlar bireyler arasında farklılıklar göstermektedir (33).

Yine başka bir çalışmada MBL serum düzeyleri 0-10 673 ng/ml arasında geniş bir yelpazede saptanmış ve 500 ng/ml altı düşük MBL düzeyleri olarak ele alınmıştır (34).

MBL infeksiyöz ve infeksiyöz olmayan pek çok hastalıkta, immün sistem elemanı olması dolayısıyla etkinliği belirlenmeye çalışılan bir proteindir. Hastalıkların seyrinde; doğal immüitenin elemanı olması, mikrobiyal invazyondan korunmada; opsonizasyon ve nötrofil, makrofaj gibi fagositik hücreler yoluyla erken ve non-spesifik korunma sağlaması açısından yetmezliğinin infeksiyonlara yatkınlığı artırabileceği ve yine aynı zamanda akut faz proteini olması dolayısıyla infeksiyonların seyrinde artmış serum düzeylerinin görülebileceği şeklinde sonuçları olabileceği bilinmektedir (18, 29). Primer defansta MBL nin karmaşık olduğunun bilinmesine rağmen, farklı kronik hastalıklarda aktif proinflamatuvar rolü olduğuna dair kanıtlar vardır (34).

Bugünkü çalışmalarda yer alan açıklamalarda büyük ağırlık infeksiyon hastalıklarında MBL'nin rolünün akut faz proteini olduğu yönündedir (20, 29, 40, 56, 70, 71).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUPLARI

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve Gastroenteroloji Anabilim Dalına başvuran; kronik HBV enfeksiyonu tanısı alan 23 , inaktif HBsAg taşıyıcısı 54 olmak üzere, 77 hasta ve kontrol grubu olarak da 70 sağlıklı, toplam 147 kişi alındı.

Hasta grupları aşağıdaki gibi tanımlandı:

Grup-1: Kronik HBV enfeksiyonu; HBsAg (+) liği 6 aydan uzun süren, karaciğer fonksiyon testi yüksekliği ile seyreden, HBV DNA $\geq 10^4$ olan, karaciğer biyopsisinde histolojik aktivite indeksi ≥ 4 olan ve tedavi almamış hastalar

Grup-2: İnaktif HBsAg taşıyıcıları; HBsAg (+) liği 6 aydan uzun süredir mevcut olan, karaciğer fonksiyon testleri normal seyreden, HBV DNA (-) yada $< 10^4$ ün altında olan hastalar

Grup-3: Sağlıklı Kontrol; HBs Ag (-), karaciğer fonksiyon testleri normal, ek hastalığı olmayan sağlıklı bireyler.

Kronik HBV enfeksiyonu olan ve inaktif HBsAg taşıyıcısı olan hastalarda ilave olarak HBeg, Anti-HBe, AFP, CRP düzeyleri bakıldı ve karaciğer ultrasonografileri yaptırıldı. Anti-HAV, Anti-HCV ve Anti-Delta düzeyleri bakılarak koinfeksiyonlar dışlandı. Sağlıklı kontrollerde ise bağışıklık durumunu belirlemek üzere anti-HBs düzeylerine bakıldı.

Çalışmaya alınan hastaların ad, soyad, yaş, cinsiyet, hastalık/taşıyıcılık durumu gibi demografik verileri kaydedildi. Ne kadar süredir hasta/taşıyıcı olduğu, son 1 aydır infeksiyon hastalığı geçirip geçirmediği, herhangi bir ilaç kullanıp, kullanmadığı sorgulandı (Ek-1).

Çalışmaya; 16 yaş altı ve 60 yaş üstü hastalar, diabetes mellitus, Wilson hastalığı, hemakromatozis, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, nonalkolik steatohepatit, kronik etanol alımı ve altta yatan otoimmün hastalığı (Otoimmün hepatit, Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Behçet hastalığı, Sistemik lupus eritamatozus) bulunan, koinfeksiyonu olan, son 1 ayda infeksiyon hastalığı geçiren ve ilaç kullanan hastalar alınmadı.

3.2. SERUM MBL DÜZEYİ TESBİTİ

Serumlar -70 derecede saklandı, çalışmadan 1 saat önce oda ısısında çözüldü. Serum MBL düzeyi tayini MBL oligomer ELİSA (KIT 030, Antibodyshop, Grusbakken 8, DK-2820 Gentofte, Copenhagen, Denmark) ile yapıldı.

Kit içinde bulunanlar

1. 12 tane 8 adet kuyucuk içeren her biri mannanla kaplı stripler
2. Sample diluent
3. MBL kalibratörleri (0, 0.5, 1, 2, 5, 10, 20, 50 ng/mL)
4. Yıkama solusyonu
5. Biotinylated MBL Antikor
6. HRP-Streptavidin Konjugat
7. TMB Substrat
8. Stop solusyonu

Çalışma prosedürü

1. Serum örnekleri 1/ 100 oranında dilüe edildi.
2. Her bir kuyucuğa kalibratör, dilüe serum örnekleri ve kontrollerden 100 µl pipetlendi. Oda ısısında 200/dk hızda 60 dakika çalkalama kabında karıştırıldı.
3. İçerik aspire edildi ve 300 µl den az olmayacak şekilde dilüe edilmiş yıkama solüsyonu ile 3 defa yıkandı.
4. Her bir kuyucuğa 100 µl biotinylated MBL antibody kondu. Kapatılarak oda ısısında 200/dk hızda 60 dakika çalkalama kabında karıştırıldı.
5. İçerik aspire edildi ve 300 µl az olmayacak şekilde dilüe edilmiş yıkama solüsyonu ile 3 defa yıkandı.
6. Her bir kuyucuğa HRP-Streptavidin konjugattan 100 µl konuldu. Kapatılarak oda ısısında 200/dk hızda 60 dakika çalkalama kabında karıştırıldı.
7. İçerik aspire edildi ve 300 µl az olmayacak şekilde dilüe edilmiş yıkama solüsyonu ile 3 defa yıkandı.
8. Her bir kuyucuğa 100 µl TMB substrat kondu. Karanlıkta ve oda ısısında tam olarak 15 dk inkübe edildi.
9. Her kuyucuğa stop solüsyonu eklendi. Renk değişimi koyu mavi ve sarı arasında değişiklik gösterdi. 20 saniye yavaşça çalkalandı.
10. Elde edilen sonuçlar 30 dakika içinde 450 nm de okundu.

3.3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Veriler, SPSS 9.0 istatistik programı ile değerlendirildi. İstatistiksel analizlerde; ikili grupların karşılaştırılmasında student T, ikiden fazla sayıda grubun karşılaştırılmasında One-Way ANOVA, değişkenlerin birbirleriyle ilişkisini karşılaştırmada Pearson korelesyon analizi ve gruplu verilerin başka bir değişkenle karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık değeri $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan kronik HBV enfeksiyonu tanısı almış (Grup-1) 23 hastanın 17'si (% 73.9) erkek, 6'sı (% 26.1) kadın, inaktif HBsAg taşıyıcısı (Grup-2) 54 hastanın 28'si (% 51.9) erkek, 26'sı (% 48.1) kadın ve 70 sağlıklı kontrolün (Grup-3) 40'ı (%57.1) erkek, 30'u (% 42.9) kadın idi (Tablo-1).

Yaş ortalaması; grup-1'de $36.40 \pm 13,00$, grup-2'de $40,85 \pm 10,76$ ve grup-3'de $37,71 \pm 12,60$ olarak saptandı (Tablo-1).

Grup-1'de yer alan 5 hastanın HBeAg (+) liği mevcut olup, diğerlerinin HBeAg (-) di.

Tablo-1: Gruplara göre cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları

Gruplar	Erkek n (%)	Kadın n (%)	Yaş Ortalama/sd	Toplam
Grup-1	17 (%73,9)	6 (%26,1)	36 ± 13	23
Grup-2	28 (% 51,9)	26 (%48,1)	40 ± 10	54
Grup-3	40 (% 57,1)	30 (%42,9)	37 ± 12	70

Gruplar arasında yaş, cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,222$, $p=0,201$).

MBL düzeyleri; Grup 1, 2, 3'te sırasıyla; 4504 ± 3185 ng/mL, 3301 ± 2631 ng/mL ve 3329 ± 2484 ng/mL olarak saptandı. Kronik hepatit B infeksiyonlu hastalarda diğer iki gruba göre MBL düzeyleri daha yüksek olduğu görüldü. Ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,148$) (Tablo-2).

Tablo-2: Serum MBL düzeylerinin (ng/ml) gruplara göre dağılımı

Gruplar	Hasta Sayıları	Serum MBL Düzeyi (ng/ml)
Grup-1	23	4504 ± 3185
Grup-2	54	3301 ± 2631
Grup-3	70	3329 ± 2484
Toplam	147	3503 ± 2673

MBL serum düzeylerinin cinsiyete göre dağılımları ise; grup-1; erkeklerde 5044 ng/ml \pm 3322 , kadınlarda 2974 ± 2349 ng/ml, grup-2; erkeklerde 2737 ng/ml \pm 2494 , kadınlarda 3908 ± 2687 ng/ml, grup-3; erkeklerde 2912 ± 2341 , kadınlarda 3886 ± 2598 ng/ml idi.

Grupların toplam ortalaması: erkek 3281 ± 2727 ng/ml, kadınlarda 3807 ± 2588 olarak hesaplandı. Her iki cinsiyet arasında MBL düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0.105$) (Tablo-3).

Tablo-3: Gruplarda cinsiyet farklılıklarına göre serum MBL düzeyleri (ng/ml)

Gruplar	Cinsiyet	Serum MBL Düzeyi (ng/ml)
Grup-1	Erkek	5044 ± 3322
	Kadın	2974 ± 2349
Grup-2	Erkek	2737 ± 2494
	Kadın	3908 ± 2687
Grup-3	Erkek	2912 ± 2341
	Kadın	3886 ± 2598
Toplam	Erkek	3281 ± 2727
	Kadın	3807 ± 2588

Serum MBL düzeyleri 500 ng/ml nin altı ve üzeri değerler olarak sınıflandırıldığında, 122 hastanın MBL değeri >500 ng/ml, kalan 25 hastanın ise <500 ng/ml idi. 0-500 ng/ml düzeyine sahip hastaların da 5 tanesinin MBL değeri ≤100 ng/ml olarak tespit edildi. Gruplar arasındaki fark bu açıdan da değerlendirildiğinde de istatistikel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Tablo-4).

Tablo-4: Gruplarda serum MBL değerlerinin dağılımı

Gruplar	Serum MBL Düzeyi (ng/ml)		
	0-500	500-10000	Toplam
Grup-1	3	20	23
Grup-2	11	43	54
Grup-3	11	59	70
Toplam	25	122	147

MBL düzeylerinin yaş, hastalık süresi, AST, ALT, HBV DNA, CRP düzeyleri gibi farklı parametrelerle korelasyonu analiz edildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Kontrol grubunun anti-HBs değerlerine bakıldığında; 36 kişide Anti-HBs (+) liği, 34 kişide de Anti-HBs (-) liği saptandı.

Bağışık olan kontrol grubunun MBL değerleri 3863 ± 2515 ng/ml ve bağışık olmayan kontrol grubunun ise 2764 ± 2356 ng/ml idi. İki grup arasında yapılan karşılaştırmada MBL düzeylerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmedi ($p=0.064$).

Yine grup-1 ve grup-2 ile bağışıklık saptanan grup-3 kontroller karşılaştırıldığında MBL düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,197$).

5. TARTIŞMA

HBV infeksiyonu kişiler arasında oldukça farklı seyir göstermektedir. İyileşme, inaktif taşıyıcılık, kronik HBV infeksiyonu ve ayrıca siroz, hepatoselüler karsinom, fulminan karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonlarla seyredabilen geniş bir yelpaze içinde yer alır (35). İnfeksiyonun ciddi boyutları ve tüm aşı uygulamalarına rağmen halen toplum sağlığı açısından önemini koruması, araştırmalarda yeni gelişmelerin tartışılması ihtiyacını doğurmuştur (12).

Konak faktörleri pek çok hastalığın seyrinde olduğu gibi, HBV infeksiyonunun seyrinde de büyük önem taşımaktadır (13). MBL son yıllarda üzerinde çok araştırma yapılan, doğal immünitinin önemli bir elemanı olup, çeşitli infeksiyon hastalıklarına karşı yanıtta rol oynamaktadır. Mikrobiyal invazyonda erken ve non-spesifik korunma sağlaması açısından yetmezliğinin infeksiyonlara yatkınlığı artırabileceği ve yine aynı zamanda akut faz proteini olması dolayısıyla infeksiyonların seyrinde artmış düzeylerinin görülebileceği şeklinde iki ayrı sonucu olabileceği bilinmektedir (18, 29). Bizde çalışmamızda MBL'nin HBV infeksiyonunda rolünü belirlemeye çalıştık.

MBL gen lokusunda ortaya çıkabilecek mutasyonlar düşük serum MBL düzeylerine neden olmaktadır (36). Bu bireylerde infeksiyonlara karşı bir yatkınlık gelişebildiği görülebilmektedir (27). Ancak infeksiyonlarda MBL'nin rolünü araştıran çalışmalar oldukça kısıtlıdır ve sonuçlar net yargıya varılabilecek tek bir yönde değildir. Yetmezliğin özellikle infantlarda tekrarlayan solunum yolu infeksiyonları, otitis media ve diyarelerle ilişkisi olduğu bildirilmiştir (37). Erken çocuklukta tekrarlayan infeksiyonlarla birlikte MBL düzeylerinin düşük olması pasif edinilmiş maternal antikorların ve kazanılmış olgun immünolojik birikimin kaybı sırasında lektin yolunun önemli olduğunu düşündürmektedir (37).

Önceki çalışmalarda ve daha sıklıkla, MBL'nin bakteriyel infeksiyonlarla ilişkisi araştırılmıştır. MBL'nin bakteriyel infeksiyonlarla ilişkisini gösteren çalışmalara bakıldığında, meningokokal hastalık ile MBL varyant aleller arasında klinik ilişki tanımlanmıştır (38). Shie ve arkadaşlarının çalışmasında, MBL' den eksikliği ve fazlalığı olan fareler karşılaştırıldığında, *S. aureus* kaynaklı kan akımı infeksiyonlarına bağlı hayatta kalma oranının azaldığının gözlenmiş ve MBL'nin ciddi infeksiyonlara karşı korumadaki rolü vurgulanmıştır (39). *P. aeruginosa* ciddi akciğer hastalığı olan ve varyant alel taşıyanlarda yaşam süresinin kısaldığı gösterilmiştir. MBL, *P. aeruginosa*'ya in vitro zayıf bağlanmasına rağmen, bakterinin klirens ve nötralizasyonunda konak için koruyucu role sahiptir. Alternatif olarak *P. aeruginosa* kolonizasyonu ve ekzaserbasyonundan önce oluşan viral infeksiyonlara karşı koruyucu role sahip olabilir (40). Bunun yanında kistik fibrozisli, MBL yetersizliği olan hastalarda, yeterli olduğu bireylere göre; akciğerde artmış mikroorganizma kolonizasyonuna bağlı olarak beklenen yaşam süresinin 8 yıl daha kısa olduğu saptanmıştır (41).

Kafkas ırkında yapılan bir çalışmada homozigot MBL exon 1 kodon varyantı invaziv pnömokokal hastalık için risk faktörü olarak bildirilmiştir (42).

Dean ve arkadaşlarının çalışmasında, MBL eksikliğinin sistemik inflamatuvar cevap sendromunda predispozisyon oluşturduğu gösterilmiş olup bunu destekler tarzda bir diğer çalışmada yüksek MBL düzeylerinin büyük ihtimalle sitokin cevabı etkisiyle inflâmasyonu daha iyi modüle ettiği, MBL eksikliğinin görülmesinin sepsis ve sistemik inflamatuvar cevap sendromu için risk oluşturabileceği belirtilmiştir (20, 29).

Myeloablatif kemik iliği transplantasyonu sonrası, ciddi bakteriyel infeksiyonlarla MBL eksikliğinin ilişkisi gösterilmiştir. Çalışmalarda donör karaciğerinde MBL varyant alellerin varlığı ve alıcıda olmamasının, transplantasyondan sonra klinik infeksiyon insidansı ile güçlü bir ilişkisi olduğu

gösterilmiştir. Bu da karaciğer tarafından serum MBL düzeyinin güçlü bir genetik kontrol altında olduğunu doğrulamaktadır. Burada MBL'nin transplantasyon sonrasında enfeksiyona eğilimli olan hasta grubunu tanımlama için klinik anlamlı bir değeri olabileceği ancak MBL genotipine dayalı donör seçiminin uygun olmayacağı belirtilmiştir. MBL varyant karaciğer alan hastaların daha önce faz 1-2-3 klinik çalışmalarındaki gibi, MBL replasman tedavisinden yarar görebileceği öngörülmüştür (20, 43).

Bu bilgilerin aksine, Russel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yoğun bakımda düşük MBL haplotipine sahip hasta grubunda pozitif bakteriyel kültür prevalansının anlamlı artmış olduğu ancak sepsis veya septik şok gelişimde anlamlı artış gözlenmediği belirtilmiştir (44). Yapılan diğer bir çalışmada da, MBL 2 varyant alele sahip MBL eksikliği olan hastalarda sepsis başlangıcında, MBL'nin normal düzey ve fonksiyonlarında artış gözlenmediği belirtilmiştir (45).

Yine farklı bir görüş olarak MBL düşüklüğünün intrasellüler mikroorganizmaların 'uptake' ini sağladığı ve düşük MBL düzeylerinin koruyucu olabileceğini öne sürülmüştür (40). Rozalska ve arkadaşlarının öne sürdüğü yüksek MBL düzeylerinin tüberküloz patogenezi ile ilgili ve mikobakteriyel enfeksiyonlar için relatif dezavantaj olabileceği görüşü de bunu destekler niteliktedir (46). Bu da MBL aracılı kompleman aktivasyonunun agresif immün cevabın yoğun doku hasarını desteklemesine aracılık edebilmesi ile açıklanabilir (40).

MBL'nin viral hastalıklarla ilişkisine bakıldığında, inhibitör özelliğinin komplemandan bağımsız olduğu, MBL' in etkisinin direkt viral nötralizasyon ile etkili olabileceği ve indirekt opsonizasyon, kompleman aktivasyonu ile viral yayılımı inhibe edebileceği öne sürülmektedir (40). Sıklıkla pediatrik virüsler olan Respiratuar Sinsiyal Virüs ve Epstein-Barr Virus ile MBL'nin ilişkisi olduğu belirtilmiştir (40, 47, 48, 49). Yine İnfluenza A virüsünü güçlü opsonize ve nötralize ettiği gösterilmiştir (50). Bazı çalışmalarda, MBL gen polimorfizmi ve buna bağlı olarak serum düzeyleri ile HBV enfeksiyonu arasında da ilişki olabileceği ileri sürülmüştür (28, 40, 51, 52).

1987 yılında Munoz'un kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda; diğerk kronik karaciğerk hastalarına oranla opsonizasyon defekti olduğunu keşfetmesi, HBV üzerinde MBL için potansiyel bağlanma noktasının varlığının gösterilmesi ve bu bağlanmanın periferel kandan HBV klerensini artırmaya yardımcı olabileceği görüştünden yola çıkılarak MBL' nin HBV enfeksiyonundaki rolünü belirlemeyi amaçlayan çeşitli çalışmalar yapılmıştır (18, 23). MBL'nin etkili olabileceğini gösteren çalışmalar olmakla beraber, herhangi bir ilişki belirlemeyen çalışmalar da mevcuttur. Biz de kendi çalışma grubumuzda serum MBL düzeylerini tespit ederek HBV enfeksiyonunun seyrinde rolünü belirlemeye çalıştık.

MBL'nin doğal immünitenin bir elemanı olması nedeniyle HBV'nin persistansını belirleyen önemli bir faktör olabileceği düşünölmüştür (23, 28). Thio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yüksek MBL düzeyleri ile HBV enfeksiyonunun iyileşmesi, buna paralel olarak da düşük MBL düzeyleri viral persistans ile ilişkili bulunmuştur (53).

Thomas ve arkadaşları yaptıkları çalışma sonucunda eışkinlerde MBL kodon 52 mutasyonuna bağlı MBL yetmezliği ile kalıcı HBV enfeksiyonu arasında ilişki olduğunu öne sürmüşler ancak sonraki bir çalışmalarında kodon 52 ve 54 mutasyonlarının kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda, kontrol ve akut enfeksiyonlu hastalardan farklı bulunmadığını ve bu sonucun önceki çalışmayı doğrulamadığını belirtmişlerdir (28, 54).

Bizim çalışmamızda serum MBL düzeyleri kronik HBV enfeksiyonu mevcut hasta grubu (Grup-1), inaktif HBsAg taşıyıcı grup (Grup-2) ve sağlıklı kontrol grup (Grup-3) arasında karşılaştırıldı. Grup1'de serum MBL düzeylerinin, diğerk iki gruba göre daha yüksek olduğu göröldü ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Çalışmamıza benzer şekilde Sumiya ve arkadaşları HBsAg (+) ve anti-HBc (+) liği olan HBsAg (-) hastalarda yaptıkları çalışmada MBL genotipleri açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığını ve anti-HBc (+) liği ile arasında ilişki saptanmadığını belirtmişlerdir (27).

Hakozaki ve arkadaşları HBV infeksiyonuna bağlı 43 fulminan hepatik yetmezlikli hasta ve 260 HBsAg negatif sağlıklı kontrol grubunda serum MBL düzeyi ve MBL gen mutasyonu çalışmışlardır. Sonuçta sadece kodon 54 mutasyonu ve sıklığı hayatını kaybedenlerde daha yüksek saptanmış. Serum MBL düzeyleri ise hayatta kalan hastalarda, yaşamını kaybedenlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yüksek serum MBL düzeylerinin, HBV infeksiyonuna bağlı fulminan hepatik yetmezlikli hastaların sağkalımıyla korelasyon gösterdiği ve serum MBL düzeylerinin HBV nin sebep olduğu fulminan hepatik yetmezlik gelişen hastaların sağkalımını öngörmeye yararlı olabileceği ve kodon 54 mutasyonunun muhtemelen MBL yapımını baskıladığı için kronik HBV infeksiyonunun progresyonu ile ilgili olabileceği belirtilmiştir.

Yine daha önce akut viral hepatitlerde yaptıkları çalışmada, MBL konsantrasyonlarının yüksek bulunduğu belirtilmiş olup, yüksek MBL'nin viral proliferasyonu inhibe etme ve hepatositin iyileşmesine yardımcı olabileceği görüşü öne sürülmüştür (55).

MBL serum düzeyi yapısal gen kombinasyonları ve promoter polimorfizmleri sonucu genetik olarak farklılıklar taşır ve <20 ng/ml ile 10.000 ng/ml arasında değişmektedir. Fakat akut faz esnasında MBL düzeylerinin 1,5 ile 3 kat artış gösterdiği tespit edilmiştir. Ancak bu yanıtlar bireyler arasında farklılıklar göstermektedir (20, 33, 56). Yapılan çalışmalarda 500 ng/ml altı değerler düşük, 100 ng/ml değerlerin altı ise çok düşük MBL düzeyleri olarak ele alınarak değerlendirilmiştir (34, 57).

Çalışmamızda da benzer şekilde serum MBL düzeyleri 26 ng/ml ile 9643 ng/ml aralıklarında bulundu. Yirmi beş hastanın MBL değerleri ≤ 500 ng/ml olarak, 5 hastada da ≤ 100 ng/ml olarak saptandı. Grup 1, 2, 3 arasında MBL düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu.

Mutasyonların MBL düzeyleriyle ilişkisi olduğundan, bilinen en sık gen mutasyonları ile HBV enfeksiyonunun ilişkisi çeşitli çalışmalarla araştırılmıştır.

Yuen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada inaktif hepatit B ve asemptomatik hepatit C enfeksiyonunda kodon 52, 54, 57 mutasyonlarında artış saptanmamış fakat MBL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı daha düşük bulunmuş. Kodon 54 mutasyonu oranının semptomatik HBV ve buna bağlı gelişen siroz ve spontan bakteriyel peritonitli hastalarda artmış olduğu, HBV' e bağlı hepatoselüler karsinomlu hastalarda ise değişmediği saptanmış ve MBL düzeylerinin düşüklüğü ve kodon 54 mutasyonu kronik HBV progresyonu ile ilişkilendirilmiştir. Düşük MBL düzeylerine sahip semptomatik siroz ve spontan bakteriyel peritonitli hastalarda profilaktik antibiyotik kullanımı tartışılmıştır (52).

İnaktif HBsAg taşıyıcıları (Grup-1), HBV enfeksiyonuna bağlı siroz ve hepatoselüler karsinom gelişen hastalar (Grup-2), HBsAg negatif (Anti-HBs ve Anti-HBc IgG pozitif) kişiler (Grup-3) ve sağlıklı kontroller (Grup-4) olmak üzere 4 grupta MBL düzeyleri ve gen polimorfizminin bakıldığı bir çalışmada; 1, 3 ve 4. gruplar arasında farklılık saptanmamış, 2. grupta ise MBL düzeyleri non-progresif taşıyıcı gruba göre anlamlı derecede düşük bulunmuş ve progresyonla ilişkilendirilmiştir (58).

Bunun tersi olarak Cheong ve arkadaşları HBV klirensi olan, inaktif HBsAg taşıyıcısı, kronik HBV ve karaciğer sirozu olan 4 grupta kodon 54 mutasyonu çalışmışlar ve iyileşenler ile kronik enfeksiyonlu grup ve inaktif taşıyıcılar ile progresif grup (kronik HBV, siroz) arasında anlamlı fark saptanmadığını bildirmişlerdir (59).

Çalışmamızda HBV enfeksiyonuna bağlı siroz, hepatoselüler karsinom, hepatik yetmezliği içeren komplikasyonlu hasta grubu mevcut olmadığından bu gruplarda MBL'nin rolü tartışılamamıştır.

Hepatit B'nin tersine MBL ile hepatit C'nin ilişkisi daha az olarak saptanmış tır (40). Lau düşük MBL düzeylerinin HCV enfeksiyonuna duyarlılığı artırmadığını ve hastalığın seyrinde ve antiviral tedaviye cevapta major bir etkisi saptanmadığını belirtmiştir (52). Yine Japon hastalarda yapılan bir çalışmada da düşük MBL üreten genotiplerin kronik hepatitli hastalarda interferon tedavisine yanıtla arasında zayıf ilişki bulunmuştur (40). Ancak Avrupa'dan yapılan yayınlarda bu sonuçlar doğrulanmamıştır (40, 60).

Avrupa çalışmalarını destekler şekilde Matsushita ve arkadaşları, MBL yetersizliğinin HCV enfeksiyonunda virüs eliminasyonuna katkıda bulunduğunu ve düşük MBL düzeyine sahip HCV enfeksiyonlu hastalarda MBL replasman tedavisinin yararlı olabileceği belirtmişlerdir (61).

Sasaki ve arkadaşları ise MBL polimorfizmi ve HCV RNA düzeyleri arasında anlamlı ilişki olmamasına rağmen, kronik aktif hastalığı ve karaciğer karsinomu olan bütün hastalarda heterozigot ve homozigot kodon 54 mutasyonu gözlemlendiğini vurgulamışlardır (62).

Görüldüğü üzere MBL'nin her iki hepatit virüsü ile ilişkisi halen tartışılır düzeydedir. MBL'nin düşük düzeylerinin hastalıklara yatkınlığı artırabilmesi yada akut faz cevabında rol alarak hastalık seyrinde yüksek düzeylerinin saptanabilmesi değişik sonuçlara neden olabilmektedir.

Benzer şekilde MBL'nin HIV enfeksiyonunda da rolü karmaşıktır. Yapılan bazı çalışmalarda serum düzeylerinin HIV enfeksiyonu esnasında arttığı gözlenirken (40, 63, 64) başka çalışmalarda yüksek viral yüke sahip HIV enfeksiyonlu hastalarda aksi yönde sonuçlar bulunmuştur (40, 65, 66, 67, 68). Klinik olarak AIDS'e progresyonda ilişki bulunmamasına rağmen, çeşitli MBL 2 alellerini taşıyan ve düşük MBL düzeyi olan erkeklerde AIDS tanısından sonra anlamlı olarak daha uzun sağkalım süresi saptanmış ve bu artmış riskin koinfeksiyonlara olan duyarlılıkla ilgili olabileceği belirtilmiştir (69).

Bugün çalışmalarındaki açıklamalarda büyük ağırlık infeksiyon hastalıklarında MBL'nin rolünün akut faz proteini olduğu yönündedir (20, 29, 40, 56, 70, 71). MBL düzeylerinin infeksiyon ve cerrahinin neden olduğu akut faz cevabının artmasını etkileyeceği belirtilmiştir (70).

Çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemekle birlikte, kronik HBV infeksiyonu olan grupta MBL düzeylerinin inaktif HBsAg taşıyıcıları ve kontrol grubuna göre yüksek bulunması MBL'nin hastalığın aktivasyonu ile birlikte inflamatuvar cevapta rolü olabileceğini ve desteklemek üzere yeni çalışmalar planlanabileceği fikrini doğurmuştur.

MBL'nin akut faz cevabındaki rolünü destekler şekilde *C. albicans*'a bağlı vulvovajinal kandidiaziste servikovajinal lavaj materyalinde MBL düzeylerine bakılmış. Ortalama MBL konsantrasyonları kontrol grubuna göre yüksek, rekürren vulvovajinal kandidiaziste ise çok düşük bulunmuştur. MBL' in ilk atak esnasında artmasına rağmen sonraki atakta azalması immün sistemin fungusu karşı duyarlılık kazanmasıyla ilişkilendirilmiş ve çalışmada bu yükseklik MBL'nin akut faz reaktanı olması ile açıklanmıştır (71).

MBL konsantrasyonları ile farklı parametrelerin çalışıldığı çeşitli çalışmalarda ALT, HCV RNA, protrombin zamanı, total bilirubin ve ürik asit düzeyleri ile arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır (34, 55, 62). Serum MBL düzeylerinin inflamatuvar göstergeler (CRP, Eritrosit Sedimentasyon Hızı) ile arasında anlamlı korelasyon gösterilememiştir. Buna rağmen MBL' nin inflamasyona bağımsız olarak katkısı olduğu belirtilmiştir (34, 57).

Yine diğer bir çalışmada MBL regülasyonunun diğer akut faz reaktanlarından, CRP ve serum amiloid proteinden bağımsız olduğu ancak kısmen IL-6 ve IL-1 ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (29).

IL-6 yapımının artmasının fibrogenik bir sitokin olması dolayısıyla stellat hücreleri aktive edebileceği ve bunun da fibrojenesis ve persistan HBV enfeksiyonu gelişimi, siroz ve hepatoselüler karsinoma dönüşüm için öncü olan hepatosit proliferasyonu artışına neden olabileceği görüşü öne sürülmüştür (72, 73).

Çalışmamızda serum MBL düzeylerinin; yaş, hastalık süreleri, AST, ALT, HBV DNA, CRP düzeyleri ile korelasyonu değerlendirildi ancak herhangi bir ilişki saptanmadı.

Anlaşılabileceği üzere MBL'nin immün sistemde rolü olmakla beraber ilişkili olabileceği düşünülen pek çok parametre ile ilişkisi saptanmamıştır. Bağımsız parametre olduğu düşünülmüştür.

MBL'nin enfeksiyon hastalıklarında rolü halen tartışmalıdır. Bizim çalışmamızda ele aldığımız HBV enfeksiyonu ile MBL ilişkisi, halen çok fazla çalışma olmamakla birlikte mevcut olanlara bakıldığında çok net değildir. Her ne kadar kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda diğer gruplarımıza oranla yüksek MBL düzeylerinin bulunması, proteinin akut faz cevabı yönünü düşündürmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı değerde olmaması net bir yargıya varmamıza engel olmuştur. Bu sonuçlarla serum MBL düzeylerinin HBV enfeksiyonu seyrinde önemli bir belirleyici rolü olduğu söylenemez. Ancak gruplarımız arasında yer almayan siroz, hepatoselüler karsinom, karaciğer yetmezliği gibi ciddi karaciğer hastalığı gelişen diğer bir grubun ilave edilmesi belki sonuçların daha farklı olmasına yol açabilecektir. Bu nedenle konunun genişletilmiş gruplarda, daha fazla sayıda hastayla çalışılması ve MBL serum konsantrasyonlarının yanısıra yapısal gen mutasyonları ile ilişkisinin araştırıldığı yeni çalışmaların yapılması ihtiyacı doğmuştur.

KAYNAKLAR

1. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:507-539.
2. Curry MP, Chopra S. Acute viral hepatitis. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone 2005:426-1441.
3. Karaca Ç, Ökten A, Danalıoğlu A ve Ark. HBeAg (+) Kronik asemptomatik hepatit B virüs taşıyıcılarında doğal seyir. *Viral Hepatit Derg* 2002;8:505-508.
4. Taşyaran M. HBV infeksiyonu epidemiyolojisi, HBV infeksiyonu. *Viral hepatit 2003*. Tekeli E, Balık İ (eds). Oben matbaası, İstanbul, 2003;121-128.
5. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis B in Europe and worldwide. *J Hepatol* 2003;39:64-69.
6. Kaygusuz S, Kılıç D, Ayaşlıoğlu E, Özlük Ö, Cerit L, Yıldırım A. Kırıkkale'de yaşı ve cinsiyete göre HAV, HBV ve HCV seropozitiflik sonuçları. *Viral Hepatit Dergisi* 2003;8:160-165.
7. Özdemir D, Balık İ. Ülkemizde hepatit B virusu (HBV) genotip dağılımı. *Viral Hepatit Dergisi* 2002;1:451-454.
8. Campos RH, Mbayed VA, Pineiro YLFG. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Latin America. *J Clin Virol* 2005;34:8-13.
9. Yuen MF, Sablon E, Tanaka Y, et al. Epidemiological study of hepatitis B virus genotypes, cor promoter and precor mutations of chronic hepatitis B infection in Hong Kong *J Hepatol* 2004;41:119-125

10. Ergül A.A: B hepatiti etiolojisinde konağa ait genetik faktörler. Yüksek lisans tezi. Temel hepatoloji anabilim dalı. A Ü. Sağlık Bilimleri Enst. Ankara. 2004;21-26.
11. HBsAg'nin dünyadaki dağılımı haritası. WHO / CDS / CSR / LYO / 2002.2: Hepatitis B
12. Özdemir D, Kurt H. Hepatit B Virusu Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi, HBV İnfeksiyonu. Viral Hepatit 2007. Tekeli E, Balık İ, Tabak F (eds). Oben Matbaası, İstanbul, 2007;108-117.
13. Birengel S, Tekeli E. Kronik hepatit B'de epidemiyolojik, virolojik, fizyopatolojik ve klinik özellikler, tanımlamalar. Kronik hepatitlerin tedavisinde güncel yaklaşımlar. Köksal İ, Leblebicioğlu H (eds). Bilimsel Tıp, Ankara, 2007;11-21.
14. EASL Jury. EASL international consensus conference on hepatitis B. 13-14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). J Hepatol 2003; 38:533-540.
15. Rosenberg W. Mechanisms of immune escape in viral hepatitis. Gut 1999;44: 759-764.
16. Karahan ZC, Akar N. Tüberküloza genetik yatkınlık. AÜTF Mecmuası 2002;55:151-162.
17. Turner MW. Mannose-Binding Lectin: The pluripotent molecule of the innate immune system. Immunol Today 1996;17:532-540.
18. Thursz MR, Thomas HC. Host factors in chronic viral hepatitis. Semin Liver Dis 1997;17:345-350.
19. Turner W. The role of mannose-binding lectin in health and disease. Mol Immunol 2003;40:423-429.

20. Dommett RM, Klein N, Turner MW. Mannose-binding lectin in innate immunity: past, present and future. *Tissue Antigens* 2006;68:193-209.
21. Worthley DL, Bardy PG, Gordon DL, Mullighan CG. Mannose-binding lectin and maladies of the bowel and liver *World J Gastroenterol* 2006;12:6420-6428.
22. Summerfield JA, Ryder S, Sumiya M, et al. Mannose binding protein gene mutations associated with unusual and severe infections in adults. *Lancet* 1995; 345: 886-889.
23. Munoz LA. Serum opsonic activity and polymorphonuclear cell function in patients with chronic liver disease. PhD thesis, University of London, 1987.
24. Ohlenschlaeger T, Garred P, Madsen HO, Jacobsen S. Mannose-binding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus. *New Eng J Med.* 2004;351:260-267.
25. Libscombe RJ, Sumiya M, Hill AV, et al. High frequencies in African and non-African populations of independent mutations in the mannose binding protein gene. *Hum Mol Genet* 1992;1:709-715.
26. Bellamy R, Hill AVS. Genetic susceptibility to mycobacteria and other infectious pathogens in humans. *Curr Opin Immunol* 1998;10:483-487.
27. Bellamy R, Ruwende C, McAdam K, et al. Mannose binding protein deficiency is not associated with increased susceptibility to malaria, hepatitis B nor tuberculosis in Africans. *QJM* 1998;91:113-118.
28. Thomas HC, Foster GR, Sumiya M, et al. Mutation of gene of mannose-binding protein associated with chronic hepatitis B viral infection. *Lancet* 1996;348:1417-1419.
29. Dean MM, Minchinton RM, Heatley S, Eisen DP. Mannose binding lectin acute phase activity in patients with severe infection. *J Clin Immunol* 2005;25:346-352.

30. Turner, M. W. Deficiency of mannan binding protein a new complement deficiency syndrome. *Clin Exp Immunology* 1991;86:53-56.
31. <http://www.bio.davidson.edu/courses/immunology/Students/spring2006/Mohr/MBL.html>
32. McNicholl JM, Downer MV, Lidhayakumar V, et al. Host pathogen interactions in emerging and reemerging infectious diseases: A genomic perspective of tuberculosis, malaria, human immunodeficiency virus infection, hepatitis B and cholera. *Annu Rev Public Health* 2000;21:15-46.
33. Thiel S, Holmskov U, Hviid L, Laursen SB, Jensenius JC. The concentration of the C-type lectin, mannan-binding protein, in human plasma increases during an acute phase response. *Clin Exp Immunol* 1992;90:31-35.
34. Nalbant S, İlhan A, Solmazgöl E, Özyurt M, Şahan B, Kaplan, M, Dinçer U. Serum mannose-binding lectin (MBL) levels are decreased in gout patients. *APLAR J Rheumatol* 2007;10:49-53.
35. Akhan S. Kronik Hepatit B de Tanı. Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Köksal İ, Leblebicioğlu H (eds). *Bilimsel Tıp*, Ankara, 2007; 23-33.
36. Zhang H, Zhou G, Zhi L, et al. Association between mannose-binding lectin gene polymorphisms and susceptibility to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *J Infect Dis* 2005;192:1355-1361.
37. Summerfield JA, Sumiya M, Levin M, Turner MW. Association of mutations in mannose binding protein gene with childhood infection in consecutive hospital series. *BMJ* 1997;314:1229-1231.
38. 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. *Lancet* 1999;353:1049-1053.

39. Shi, L, Takahashi K, Dundee J, et al. Mannose-binding lectin-deficient mice are susceptible to infection with *Staphylococcus aureus*. *J Exp Med* 2004;1379-1390
40. Lee H, Bouwman, Bart O, Roep and Anja Roos. Mannose-binding lectin: clinical implications for infection, transplantation, and autoimmunity. *Human Immunology* 2006;67:247-256.
41. Trevisiol C. MBL2 polymorphisms screening in a regional Italian CF Center. *J. Cystic Fibrosis* 2005;4:189-91.
42. Kronborg G, Garred P. Mannose-binding lectin genotype as a risk factor for invasive pneumococcal infection. *Lancet* 2002;176.
43. Bouwman LH, Roos A, Terpstra OT, et al. Mannose binding lectin gene polymorphisms confer a major risk for severe infections after liver transplantation. *Gastroenterology* 2005; 129: 408-414.
44. Sutherland AM, Walley KR, Russell JA. Polymorphisms in CD14, mannose-binding lectin, and Toll-like receptor-2 are associated with increased prevalence of infection in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005;33:638-644.
45. Eisen DP, Dean MM, Thomas P, et al. Low mannose-binding lectin function is associated with sepsis in adult patients. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2006;48:274-82.
46. Bonar A, Chmiela M, Rozalska B. Level of mannose-binding lectin (MBL) in patients with tuberculosis. *Pneumonol Alergol Pol* 2004;72:201-205.
47. Homoe P, Madsen HO, Sandvej K, Koch A, Garred P: Lack of association between mannose-binding lectin, acute otitis media and early Epstein-Barr virus infection among children in Greenland. *Scand J Infect Dis* 1999;31:363-366.

48. Nielsen HE, Siersma V, Andersen S, et al. Respiratory syncytial virus infection-risk factors for hospital admission: a case-control study. *Acta Paediatr* 2003;92:1314-1321.
49. Kristensen IA, Thiel S, Steffensen R, Madhi S, Sorour G, Olsen J. Mannan-binding lectin and RSV lower respiratory tract infection leading to hospitalization in children: a case-control study from Soweto, South Africa. *Scand J Immunol* 2004;60:184-188.
50. Kase T, Suzuki Y, Kawai T, et al. Human mannan-binding lectin inhibits the infection of influenza A virus without complement. *Immunology* 1999;97:385.
51. Thielens NM, Tacnet-Delorme P, Arlaud GJ. Interaction of C1q and mannan-binding lectin with viruses. *Immunobiology* 2002;205:563-574.
52. 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.
53. Thio CL, Mosbruger T, Astemborski J, Greer S, Kirk GD, O'Brien SJ and Thomas DL. Mannose binding lectin genotypes influence recovery from hepatitis B virus infection. *J Virol* 2005;79:9192-9196.
54. Höhler T, Wünschel M, Gerken G, et al. No association between mannose-binding lectin alleles and susceptibility to chronic hepatitis B virus infection in German patients. *Exp Clin Immunogenet* 1998;15:130-133.
55. Hakoziaki Y, Yoshida M, Sekiyama K, et al. Mannose-binding lectin and the prognosis of fulminant hepatic failure caused by HBV infection. *Liver* 2002;22:29-34.

56. Thiel S, Holmskov U, Hviid L, Laursen SB, Jensenius JC. The concentration of the C-type lectin, mannan-binding protein, in human plasma increases during an acute phase response. *Clin Exp Immunol* 1992;90:31-35.
57. Inanc N, Mumcu G, Birtas E, et al. Serum mannose-binding lectin levels are decreased in behcet's disease and associated with disease severity. *Rheumatol* 2005;32:287-291.
58. Chong WP, To YF, Ip WK, et al. Mannose binding lectin in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2005; 42:1037-1046.
59. Cheong JY, Cho SW, Lim SK, et al. Lack of association between hepatitis B virus infection and polymorphism of mannose-binding lectin gene in Korean population. *J Korean Med Sci* 2005;20:65-69.
60. Kilpatrick DC, Delahooke TE, Koch C, Turner ML, Hayes PC. Mannan-binding lectin and hepatitis C infection. *Clin Exp Immunol* 2003;132:92-95.
61. Matsushita M, Hijikata M, Ohta Y, Mishiro S. Association of mannose-binding lectin gene haplotype LXPA and LYPB with interferon-resistant hepatitis C virus infection in Japanese patients. *J Hepatol* 1998;29:695-700.
62. Sasaki K, Tsutsumi A, Wakamiya N, et al. Mannose-binding lectin polymorphisms in patients with hepatitis C virus infection. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:960-965.
63. Maas J, Roda Husman AM, Brouwer M, et al. Presence of the variant mannose-binding lectin alleles associated with slower progression to AIDS. Amsterdam Cohort Study *AIDS* 1998;12:2275-2280.
64. Heggelund L, Mollnes TE, Ueland T, Christophersen B, Aukrust P, Froland SS. Mannose-binding lectin in HIV infection: relation to disease progression and highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;32:354-361.

65. Ezekowitz RA, Kuhlman M, Groopman JE, Bym RA: A human serum mannose-binding protein inhibits in vitro infection by the human immunodeficiency virus. *J Exp Med* 1989;169:1733-1745.
66. Salfuddin M, Hart ML, Gewurz H, Zhang Y, Spear GT. Interaction of mannose-binding lectin with primary isolates of human immunodeficiency virus type 1. *J Gen Virol* 2000;81:949-955.
67. Hart ML, Saifuddin M, Uemura K, et al. High mannose glycans and sialic acid on gp120 regulate binding of mannose-binding lectin (MBL) to HIV type 1. *AIDS Res Hum Retro viruses* 2002;18:1311-1317.
68. Ying H, Ji X, Hart ML, Gupta K, Interaction of mannose-binding lectin with HIV type 1 is sufficient for virus opsonization but not neutralization. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20:327-335.
69. Garred P, Madsen HO, Balslev U, et al. Susceptibility to HIV infection and progression of AIDS in relation to variant alleles of mannose-binding lectin. *Lancet*. 1997;349:236-240.
70. Uguz A, Berber Z, Coskun M, Halide Akbas S, Yegin O. Mannose-binding lectin levels in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:231-235.
71. Liu F, Liao Q, Liu Z. Mannose-binding lectin and vulvovaginal candidiasis. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;92:43-47.
72. Block TM, Mehta AS, Fimmel CJ, Jordan R. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2003;22:5093-5107.
73. Kershenovich Stalnikowitz D, Weissbrod AB. Liver fibrosis and inflammation. A review. *Ann Hepatol* 2003;2:159-163.

EK-1:

K.Ü.T.F. İNFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ A. D.
OLGU TAKİP FORMU

Mannoz Bağlayan Lektin Düzeylerinin Hepatit B Virüs İnfeksiyonundaki Rolü

Adı: Soyadı: Tarih: Tel:
Yaşı: Cinsiyeti: Dosya No: Meslek:

TANI: a. Kronik Hepatit B İnfeksiyonu
b. İnaktif HBsAg Taşıyıcı
c. Sağlıklı Birey

Son 3 aydır kullanmakta olduğu ilaçlar:

Son 3 aydır geçirdiği infeksiyonlar:

Alışkanlıklar (alkol vs.):

Kronik hastalıklar:

TETKİKLER:

HBsAg:	HBeAg:	Anti-HBe:	Anti-HBc IgG:	Anti-HBs:
Anti-HCV :	Anti-Delta:	HBVDNA:	HCVRNA:	AFP:
ALT:	AST:	T. Bilirubin:	D.Bilirubin:	Alb:
Tri:	Kol:	Sedim:	CRP:	BK:

Trombosit:

Karaciğer USG:

BİYOPSİ: Evre/Grade: