

Brusellozlu Hastalarda MannoZ-Bağlayan Lektin ve Plazma Çözünür Ürokinaz Reseptör Düzeyi Tanı ve Tedavi İzleminde Kullanılabilir mi?

Can Mannose-Binding Lectin and Plasma Level of Soluble Urokinase Receptor be Used in Diagnosis and Treatment Monitorization of Brucellosis Patients?

Hasan KARSEN¹, Salih CESUR², Leman KARAAĞAÇ³, İrfan BİNİCİ⁴, Yasemin FİDAN², Elmas ÖĞÜŞ², Ali Pekcan DEMİRÖZ²

¹ Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Şanlıurfa.

¹ Harran University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sanliurfa, Turkey.

² Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara.

² Ankara Educational and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic, Ankara, Turkey.

³ Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Şanlıurfa.

³ Sanliurfa Educational and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic, Sanliurfa, Turkey.

⁴ Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Van.

⁴ Van Educational and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic, Van, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 11.02.2012 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 13.04.2012

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the diagnostic value of serum mannose-binding lectin (MBL) and plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor (SuPAR) levels in monitoring the treatment in patients with brucellosis, by comparing their levels before and after treatment with the values obtained from healthy control group. Thirty brucellosis patients (mean age: 25.8 ± 12.2 years; 15 were male) and 28 healthy controls (mean age: 29.3 ± 12.3 years; 15 were male) were included in the study. Patients were diagnosed with brucellosis according to the characteristic clinical findings and by brucella standard tube agglutination test (SAT) titer ≥ 1/160 and/or blood culture positivity. Serum MBL (Antibodyshop, Denmark) and plasma SuPAR (Virogates, Denmark) levels were investigated with commercial ELISA kits. In our study, no statistical significance was observed between the pre-treatment (13.8 ± 13.4 ng/ml) and post-treatment (12.4 ± 13.1 ng/ml) MBL levels of the patient group and MBL levels of the control group (16.5 ± 14.8 ng/ml) (p> 0.05). Moreover, the mean SuPAR levels measured in pre-treatment and post-treatment plasma samples of the brucellosis patients was 5.1 ± 1.9 ng/ml and 2.9 ± 1.3 ng/ml, respectively, while the mean SuPAR level was 1.8 ± 0.5 ng/ml in the control group. The difference between mean SuPAR levels of patients in pre- and post-treatment samples was found statistically significant (p< 0.001). In addition SuPAR levels were significantly higher in patients before

İletişim (Correspondence): Yrd. Doç. Dr. Hasan Karsen, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 63300 Şanlıurfa, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 414 318 3000, **E-posta (E-mail):** hasankarsen@hotmail.com

and after treatment than the control group ($p > 0.001$). In conclusion, plasma SuPAR level would be a useful marker for the diagnosis and treatment follow up of the patients with brucellosis.

Key words: *Brucellosis; mannose-binding lectin; soluble urokinase receptor; marker.*

Sayın Editör,

Brucella türleri gibi hücre içi yerleşim gösteren patojenlere karşı korunmada, doğal bağışıklık mekanizmalarının yanı sıra hücresel immün yanıt elemanlarının da önemli rol oynadığı bilinmektedir¹. Kompleman sisteminde lektin yolunda yer alan mannoza-bağlayan lektin (MBL), enfeksiyonlara karşı birincil savunmada etkili olup, MBL eksikliğinin enfeksiyonlara yatkınlık oluşturduğu belirtilmektedir². Serum çözünür ürokinaz reseptörü (serum soluble urokinase receptor; SuPAR) ise, ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptörünün çözünür formu olup, başlıca nötrofil, aktive T lenfositler ve makrofajlardan salgınır. Plazma SuPAR düzeylerinin immün aktivasyonu gösterdiği ve çeşitli enfeksiyonların tanı ve tedavi takibinde kullanılabilen bir belirteç olduğu bildirilmiştir²⁻⁷. Bu çalışmada, brusellozlu hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum MBL ile plazma SuPAR düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılarak, brusellozun tanısında ve tedavi takibindeki rolü araştırılmıştır.

Çalışmaya, akut brusellozlu 30 hasta (yaş ortalaması: 25.8 ± 12.2 yıl; 15'i erkek) ile kontrol olarak 28 sağlıklı birey (yaş ortalaması: 29.3 ± 12.3 yıl; 15'i erkek) alınmıştır. Hastaların tanısı, son altı ay içinde başlayan brusellozla uyumlu klinik bulgular ve brucella standart tüp aglütinasyon testinde saptanan $\geq 1/160$ titre ve/veya kan kültürü pozitifliğiyle konulmuştur. Hasta ve kontrol grubunda serum MBL (Antibodyshop, Danimarka) ve plazma SuPAR (Virogates, Danimarka) düzeyleri üretici firmaların önerileri doğrultusunda ELISA yöntemiyle çalışılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde "bağımlı iki grup ortalaması için t-testi" ve "Student t-testi" kullanılmıştır.

Çalışmamızda, brusellozlu hasta grubunun tedavi öncesi (13.8 ± 13.4 ng/ml) ve sonrası (12.4 ± 13.1 ng/ml) MBL düzeyleri ile kontrol grubunun MBL düzeyleri (16.5 ± 14.8 ng/ml) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p > 0.05$). Buna karşın, hasta grubunda tedavi öncesi (5.1 ± 1.9 ng/ml) ve sonrası (2.9 ± 1.3 ng/ml) saptanan ortalama SuPAR düzeyleri arasındaki fark anlamlı bulunmuş ($p < 0.001$); ayrıca hastalarda hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası tespit edilen SuPAR düzeylerinin, kontrol grubuna (1.8 ± 0.5 ng/ml) göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu izlenmiştir ($p < 0.001$).

Karaciğerin sentez ettiği bir serum lektini olan MBL, doğal bağışıklığın patern tanıyan proteinlerinden-⁸. *Brucella* spp. gibi hücre içi bir patojen olan *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonunda yüksek MBL düzeylerinin koruyucu olabileceği bildirildiği gibi, bunun aksine MBL düzeylerinin konak duyarlılığını artırabileceği de ifade edilmektedir^{6,9}. Eisen ve arkadaşları¹⁰ ise, düşük serum MBL düzeylerinin pnömokokal enfeksiyonlara bağlı ölüm riskini artırdığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda, hastaların tedavi öncesi ve sonrası serum MBL düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamış; bu durum serum MBL düzeyinin tanı ve takipte anlamlı bir belirteç olmadığını düşündürmüştür.

Koagülasyon kaskadında plazminojen aktivasyonunda rol alan ürokinaz reseptörünün çözünür formu olan SuPAR, enflamatuvar olaylarda rol oynayan önemli biyolojik bir göstergedir. Plazma SuPAR düzeyleri çeşitli enfeksiyonlarda ve enfeksiyon dışı hastalıklarda araştırılmış ve tüberküloz, sepsis ve HIV enfeksiyonunun tanı ve tedavi takibinde kullanılabileceği belirtilmiştir²⁻⁷. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, Kırım-Kongo kanamalı ateşi olan hastalarda plazma SuPAR düzeylerinin tanıda ve mortalite tahmininde değerli bir gösterge olduğu ifade edilmiştir⁷. Çalışmamızda da, bruselloz hastalarının tedavi öncesi ve sonrası plazma SuPAR düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yine tedavi öncesi ve sonrası plazma SuPAR düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir.

Literatürde, SuPAR ve MBL düzeyinin birlikte araştırıldığı sadece tek bir çalışmaya ulaşılabilmektedir. Svendsen ve arkadaşlarının¹¹ yaptığı bu çalışmada, kolon kanseri olan hastalarda preoperatif plazma SuPAR ve serum MBL düzeylerinin, postoperatif pnömoni gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda ise bruselloz hastalarında serum MBL düzeyi ile plazma SuPAR düzeyi arasında paralel bir ilişki tespit edilmemiştir. Sonuç olarak, plazma SuPAR düzeyinin brusellozlu hastaların tanı ve tedavi takibinde kullanılabilecek bir gösterge olabileceği kanısına varılmış; çalışmamız bu konuda yapılmış ilk araştırma olduğundan, konunun açıklığa kavuşması için daha geniş serili kontrollü çalışmalara gerek olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Akbulut H, Celik I, Akbulut A. Cytokine levels in patients with brucellosis and their relations with the treatment. *Indian J Med Microbiol* 2007; 25(4): 387-90.
2. Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG. Mannose-binding lectin biology and clinical implications. *Intern Med J* 2005; 35(9): 548-55.
3. Wittenhagen P, Kronborg G, Weis N, et al. The plasma level of soluble urokinase receptor is elevated in patients with *Streptococcus pneumoniae* bacteraemia and predicts mortality. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(5): 409-15.
4. Kofoed K, Eugen-Olsen J, Petersen J, Larsen K, Andersen O. Predicting mortality in patients with systemic inflammatory response syndrome: an evaluation of two prognostic models, two soluble receptors, and a macrophage migration inhibitory factor. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27(5): 375-83.
5. Andersen O, Eugen-Olsen J, Kofoed K, Iversen J, Haugaard SB. Soluble urokinase plasminogen activator receptor is a marker of dysmetabolism in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *J Med Virol* 2008; 80(2): 209-16.
6. Rabna P, Andersen A, Wejse C, et al. Urine suPAR levels compared with plasma suPAR levels as predictors of post-consultation mortality risk among individuals assumed to be TB-negative: a prospective cohort study. *Inflammation* 2010; 33(6): 374-80.
7. Yilmaz G, Mentese A, Kaya S, Uzun A, Karahan SC, Koksall I. The diagnostic and prognostic significance of soluble urokinase plasminogen activator reseptor in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Virol* 2011; 50(3): 209-11.
8. Takahashi K, Ip WE, Michelow IC, Ezekowitz RA. The mannose-binding lectin: a prototypic pattern recognition molecule. *Curr Opin Immunol* 2006; 18(1): 16-23.
9. Denholm JT, McBryde ES, Eisen DP. Mannose-binding lectin and susceptibilities to tuberculosis: a meta-analysis. *Clin Exp Immunol* 2010; 162(1): 84-90.
10. Eisen DP, Dean MM, Boermeester MA, et al. Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection. *Clin Infect Dis* 2008; 47(4): 510-6.
11. Svendsen MN, Ytting H, Brünner N, Nielsen HJ, Christensen IJ. Preoperative concentrations of suPAR and MBL proteins are associated with the developments of pneumoniae after elective surgery for colorectal cancer. *Surg Infect (Larchmt)* 2006; 7(5): 463-71.