

Konağa Ait Genetik Faktörlerin Sıtma Bulaşı ve Klinik Seyri Üzerine Etkisi

Zeynep Ceren KARAHAN*, Nejat AKAR*

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Moleküler Patoloji ve Genetik Bilim Dalı, ANKARA

İnfeksiyonlar, doğal seleksiyonun en başta gelen belirleyicilerinden biridir. Bugüne kadar popülasyon genetiğini etkilediği kanıtlanan tek infeksiyon hastalığı sıtma olmuş, özellikle Afrika kıtasında belli gen değişimlerinin ortaya çıkmasını ve devamını sağladığı gösterilmiştir^[1]. Bugün tüm dünyada 200 milyon kişinin infekte olduğu ve her yıl 1 milyondan fazla kişinin sıtma ve sıtmaya bağlı komplikasyonlar nedeniyle öldüğü tahmin edilmektedir^[2].

İnfeksiyon esas olarak tropikal ve subtropikal bölgelerde, özellikle Asya, Afrika, Orta ve Güney Amerika'da yaygındır. Bu bölgelerden kuzeye ve güneye doğru gidildikçe azalır. Güneydoğu Asya, Güney Amerika ve Doğu Afrika'da bazı bölgeler, klorokine dirençli falciparum sıtmasının endemik olduğu bölgelerdir^[3].

Sıtma, etkeni olan plazmodyumların, anofel cinsi dişi sivrisineklerin ısırması, kan nakli ve plasenta damarlarının yırtılmasıyla transplasental olarak aneden bebeğe bulaştırılması sonucu ortaya çıkar. Klinik ve laboratuvar bulguları birbirinden farklı olan 4 tip plazmodyum, insanlarda sıtmaya neden olmaktadır: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malariae*, *Plasmodium ovale* ve *Plasmodium falciparum*. Bunlar arasında *P. vivax* ve *P. falciparum* ile oluşan

infeksiyonlar daha sıktır^[3]. Klinik tablo büyük ölçüde bulaşan plazmodyum türüne bağlıdır. Tedavi edilmediği takdirde *P. falciparum* malaryası, ileri derecede beyin ve böbrek hasarı sonucu ölüme neden olabilirken, diğerleri sıklıkla kendi kendini sınırlar^[3]. İnfeksiyon seyri üzerine, en az etkeni olan plazmodyum türü kadar etkili olan bir başka faktör, konağa ait genetik faktörlerdir. Bugün, sıtma bulaşı ve klinik seyri üzerine etkili olan pekçok genetik faktör tanımlanmıştır.

SITMA BULAŞI ve KLİNİK SEYRİ ÜZERİNE ETKİLİ OLAN GENETİK FAKTÖRLER

1. Eritrosit Antijenleri

a. Duffy antijeni (DARC): İyi tanımlanmış bir kan grubu sistemi olan Duffy sisteminin antijenleri (Fy^a ve Fy^b) kodominant alleller tarafından kontrol edilir. Zencilerin çoğunda, Fy (a-b-) fenotipini oluşturan 3. bir allel bulunur. Bu bireylerin eritrositlerinde Duffy antijenleri bulunmaz^[4]. Duffy antijen negatifliği, Afrikalı zencilerde %100 gibi yüksek bir oranda bulunurken, diğer toplumlarda nadirdir^[5].

Duffy antijen negatifliği, bugüne kadar *P. vivax* sıtmasına karşı %100 koruyucu olduğu gösterilmiş tek genotip olup, ilk kez 1976 yılında tanımlanmıştır^[6]. Duffy kan grubu sisteminin, *P. vivax*'ın eritrositlere girmek için kullandığı bir eritrosit kemokin reseptörü olduğu bugün bilinmektedir. Duffy negatif olan eritrositlere parazit tutunabilmekte, ancak eritrositleri invaze edememektedir^[1].

The Role of Host Genetic Factors in Malaria Transmission and Clinical Outcome

Key Words: Malaria, Transmission, Outcome, Genetics

Anahtar Kelimeler: Sıtma, Bulaş, Klinik seyir, Genetik

b. MNS sistemi: MNS kan grubu sistemi, eritrositlerin yüzeyinde bulunan glikoforin A ve glikoforin B adı verilen moleküller tarafından taşınır^[7]. Glikoforin A, *P. falciparum*'un eritrositlere girebilmek için kullandığı reseptörlerden biridir^[1]. "Dantu" eritrositleri, eritrosit membranında glikoforin A ve glikoforin B genleri arasında rekombinasyon sonucu oluşan hibrid bir glikoforin taşırlar^[7]. Mutant molekül, glikoforin A'nın ekstraselüler domeyni ile glikoforin B'nin transmembran ve sitoplazmik domeynlerini taşır. Bu molekül, parazitin bağlanmasında bir reseptör olarak görev yapamaz. Ancak *P. falciparum*, *P. vivax*'ın aksine, eritrositleri invaze etmede alternatif yollar geliştirdiğinden, tek bir reseptörde ortaya çıkan bu mutasyon, tam koruyuculuk sağlamaz^[1].

c. ABO sistemi: Eritrositlerin yüzeyinde yer alan karbonhidrat antijenleri olup, 0 grubu bireylerde A ve B antijenlerinin hiçbiri eritrositlerde ekspres olmazken, AB grubu bireylerde ikisi de bulunur^[8].

Afrika'da yapılan çalışmalar, serebral sıtma ve ağır sıtma anemisi gibi ağır sıtma formlarının gelişiminin temelinde parazitle infekte olan eritrositlerin, infekte olmayan eritrositlere bağlanarak rozet oluşturmalarının da yattığını göstermiştir^[9]. Eritrositler, mikrobiyal tutunma süreçlerinde aktif rol alan çok sayıda yüzey molekülü taşır. *P. falciparum*, rozet oluşturmak için, infekte olmamış eritrositlerin üzerinde bulunan bu molekülleri kullanır. *P. falciparum* tarafından kodlanan *P. falciparum* eritrosit membran protein 1 (PfEMP1), rozet oluşumunda bir ligand görevi görür ve eritrositlerin yüzeyinde yer alan ABO kan grubu antijenlerini, CD36, CR-1 (CD35), heparan sülfat ve heparan sülfat benzeri molekülleri reseptör olarak kullanır. 0 grubu kanlarda rozet oluşumu gözlenmezken, A ve B grubu kanlarda (A'da daha fazla olmak üzere) rozet oluşumunun fazla olduğu gözlenmiş, A kan grubu taşıyan kişilerin, ağır malaraya açısından daha fazla risk altında olduğu, 0 kan grubu taşıyanların ise korunduğu bildirilmiştir^[10-12].

d. Kompleman reseptör-1 (CR-1): CR-1 (= CD35), insan eritrositleri, monositler, polimorfonükleer lökositler, B-hücreleri, T-hücre alt grubu, mast hücreleri ve glomerüler podositler üzerinde bulunan bir membran glikoproteinidir. Eritrositlerde CR-1, immünkomplekslerin C3b veya C4b komponentlerini bağlayarak, C3b/C4b içeren komplekslerin makrofaj ve nötrofillere tutunmasını ve fagositozunu artırır^[13]. CR-1, aynı zamanda, *P. falciparum*'un rozet oluşturmak için kullandığı eritrosit reseptörlerinden biridir^[9]. Bu nedenle daha az rozet oluşturan nötral eritrositler, sıtma mortalitesini azalt-

mak için seçilmiştir. Afrika'da %30 gibi oldukça yüksek sıklıkta görülen bir CR-1 gen değişimi olan SI (à), normal eritrositlere bağlanan PfEMP1 domeynine azalmış adezyon gösterir. Bu nedenle, beyaz ırkta oldukça nadir olan bu gen değişiminin, ağır sıtma-ya karşı koruyucu olduğu ileri sürülmektedir^[9].

2. Eritrosit Membran Defektleri

Eritrosit membranı, bugüne kadar üzerinde en çok çalışılmış biyolojik membrandır. Eritrositin total hacminin sadece %1'ini oluşturmakla beraber, eritrosit bütünlüğünün korunmasında anahtar rolü üstlenir. Hücreye elastikiyet ve dayanıklılık sağlar, ayrıca önemli metabolik ve fonksiyonel görevleri vardır^[8].

Eritrosit membranını oluşturan yapılarda (spektirin, ankyrin, band 3, protein 4.2 gibi proteinler ve membran lipidleri) ortaya çıkan defektler sonucunda eritrosit membranının elastikiyeti, dayanıklılığı, hatta fonksiyonu bozulur. Eritrositlerin şekli değişir (sferositoz, eliptositoz, ovalositoz, stomatositoz, kserositoz), direnç ve yaşam süreleri kısalmır. Defektif eritrositler dalak tarafından tutularak dolaşımdan uzaklaştırılır^[8].

Eritrosit band 3'te ortaya çıkan 27 baz çiftlik (9 aminoasit) bir delesyon, melanezya ovalositozu olarak adlandırılan bir eritrosit membran defektine neden olmaktadır. Bu mutasyon için homozigot olanlar daha fetal gelişim aşamasında kaybedilir. Ancak bu geni heterozigot olarak taşıyanların eritrositlerinin sıtma parazitlerince invazyona kısmen de olsa dirençli olduğu tespit edilmiştir^[1].

3. Hemoglobopatiler

Hemoglobin, 64.000 dalton molekül ağırlığında bir tetramer olup, 2 çift ayrı globin polipeptid zincirinden oluşmuştur. Gelişmekte olan insan eritroblastlarında 8 gen tarafından, α , β , γ , δ , ϵ ve ζ olarak belirtilen 6 farklı globin polipeptid zinciri kodlanır. İnsanlarda α geni çifttir ve 16. kromozomda yer alır. Diğer globin genleri 11. kromozom üzerinde yer almaktadır. Her hemoglobin molekülü 2 α globin zinciri ile 2 α dışı globin zincirinden oluşur.

Altı aylıktan büyük çocuklarla erişkinlerin hemoglobinlerinin > %90'ını HbA ($\alpha_2\beta_2$), %2.5'ini HbA2 ($\alpha_2\delta_2$) oluşturmaktadır. Fetal hemoglobin olan HbF ($\alpha_2\gamma_2$), %1'den az olmak kaydıyla erişkinlerde bulunabilir^[8].

Globin sentezini kontrol eden DNA dizilerindeki mutasyonlar sonucunda ya yapısal olarak anormal hemoglobinler (orak hücre anemisi) ortaya çıkar ya da hemoglobin sentezi miktar olarak azalır (talasemiler)^[2].

a. Orak hücre anemisi: β -globin zincirinin 6. pozisyonunda glutamik asit yerine valin gelmesi ile karakterizedir. Alfa zinciri normaldir. Ortaya çıkan orak hücre hemoglobini (HbS), düşük oksijen gerilimi olan ortamlarda eriyebilirliğini kaybederek eritrosit içinde polimerize olur. Böylece hücre zarının yapısı bozulur, elastikiyetini kaybeder, dehidratasyon gelişir ve hücre şekli bozulur. Oraklaşan eritrositler mikrovasküler sistemde tıkanmalara yol açarak tutulan organa ait klinik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olurlar^[8].

Pekçok epidemiyolojik çalışma HbS'nin, Afrika'da falciparum sıtması insidansının yüksek olduğu yerlerde daha sık olduğunu ortaya koymuş, 1954 yılında Allison, HbSA heterozigot olanların, HbAA olanlara oranla, *P. falciparum*'un endemik olduğu bölgelerde sağkalmı açısından avantajlı olduğunu bildirmiştir^[1,14].

P. falciparum ile infekte eritrositler, parazitlerin hücre içi gelişimi esnasında hücre duvarlarında oluşturduğu tokmaklar aracılığıyla kan damarlarının duvarlarına tutunur. Periferik mikrosirkülasyonda ortaya çıkan bu tutunma, parazitlerle yüklü eritrositlerin, düşük oksijen gerilimi olan bu bölgelerde sekestre olmasına yol açar. Bu durum, oraklaşmayı hızlandırır, hücrede potasyum kaybı olur ve parazitler ölür^[14]. Plazmodyumlar, sadece insanlarda ve eritrosit K⁺ konsantrasyonu yüksek olan hayvanlarda infeksiyon yaparlar. Bu nedenle parazitin yaşamını sürdürememesi, oraklaşmanın mekanik etkisinden çok hücrenin potasyum içeriğinin azalmasına bağlanmaktadır^[1].

b. Talasemi: Globin zincirlerinden birinin üretiminin azalması veya hiç olmaması ile karakterizedir. Erişkin hemoglobini oluşturan α veya β -globin zincirlerinde mutasyon sonucu, mutasyonun olduğu globin zincirinin sentezinde azalma ile karakterize olan α veya β -talasemi ortaya çıkar. Diğer zincir sentezi normal olduğundan karşılık bulamayan globin zinciri hücre içinde birikir ve çöker. Hemoglobin miktarı azalır, ancak sentezlenen hemoglobin yapısal olarak normaldir^[15].

β -talasemi heterozigositesi ve α -talasemi genotiplerinin sıtmaya karşı koruyucu olduğuna dair veriler olmasına rağmen, bu korumanın mekanizması tam olarak açıklanamamıştır^[16]. İn vitro deneylerde, normal ve talasemik eritrositlerin merozoit invazyonuna duyarlılıkları arasında herhangi bir fark tespit edilmemiş, ancak takip eden gelişim aşamalarında talasemik eritrositlerde parazit gelişiminin yavaşladığı gösterilmiştir^[17]. Ayrıca, parazitlerin HbF'yi HbA

kadar iyi sindirememesi nedeniyle, HbF içeren eritrositlerde parazit gelişmesi yavaşlamaktadır. β -talasemik eritrositlerde HbF miktarının yüksek oluşu, bu kişilerin ağır *P. falciparum* sıtmasından korunmalarını sağlamaktadır^[18].

İlginç olarak bir çalışmada, α -talasemili çocuklarda *P. vivax* ve hafif *P. falciparum* sıtmalarının normal çocuklara oranla daha sık olduğu bulunmuştur. α -talasemili çocuklarda inefektif eritropoez ve eritrosit ömrünün kısalığı nedeniyle genç eritrosit popülasyonunun fazla olması ve *P. vivax*'ın retikülositleri, *P. falciparum*'un ise genç ve metabolik olarak aktif eritrositleri severek tutması, bu insidans artışını açıklamaktadır. Hayatlarının erken döneminde infekte olanlarda, anneye ait antikörlerin varlığı ve HbF konsantrasyonunun yüksek oluşu nedeniyle infeksiyon daha hafif seyreder. Ayrıca, α -talasemik eritrositlerde yüzey antijen ekspresyonunun normal eritrositlere oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu sayede, antijenler immün sisteme daha iyi sunulmakta ve daha kuvvetli bir bağışıklık bırakmaktadır. Hafif seyreden ve kuvvetli bağışık yanıt oluşturan *P. vivax* infeksiyonu, hayatın sonraki dönemlerinde geçirilen *P. falciparum* infeksiyonunda ciddi formların ortaya çıkmasını engelliyor olabilir. Bu nedenle α -talasemi, bir infeksiyon hastalığına yatkınlığı arttırdığı halde evrim tarafından korunmuş tek gen olabilir^[19].

4. Glikoz 6 Fosfat Dehidrogenaz (G6PD) Eksikliği

Özellikle Afrika kıtasında ve zencilerde sık olan G6PD eksikliği, bütün dünyada en sık görülen eritrosit enzim defektidir. X'e bağlı resesif geçiş gösterir.

Eritrositlere alınan glikozun %10'luk kısmı, hekzoz monofosfat yolu (HMY) ile metabolize edilerek NADPH üretilir. NADPH, glutatyonun indirgenmesinde kullanılır. İndirgenmiş glutatyon, hemoglobinin bozulmasını önler, hücre zarı sülfidril gruplarının bütünlüğünü sağlar, hidrojen peroksit ve oksijen radikallerinin temizlenmesinde görev alır. G6PD, HMY'de görev alan ilk enzimdir. Bu enzimin eksikliğinde veya fonksiyonel bozukluklarında eritrositler, özellikle oksidatif streslere maruz kaldıklarında yeterli NADPH üretemez ve parçalanırlar. Ağır infeksiyonlar, üremi, bakla yenmesi, primakin gibi antimalaryan ilaçların kullanılması oksidatif strese yol açarak ağır hemolize neden olur^[15].

Afrika ve Güneydoğu Asya'da yapılan olgu-kontrol çalışmalarında, G6PD eksikliğinin *P. falciparum* sıtmasına karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Normal ve G6PD eksikliği olan eritrositlerde parazit tutunması ve gelişiminde herhangi bir fark bulunma-

makla beraber, ring evresi parazitlerle yüklü G6PD eksikliği olan eritrositlerin yüzeylerinde otolog immünglobulin-G (IgG) ve kompleman3 (C3) fragmanları gibi fagositik temizleme belirteçlerinin, ring evresi parazitlerle yüklü normal eritrositlere göre daha yüksek yoğunlukta bulunduğu gösterilmiştir. Bu durum, ring evresi parazitlerle yüklü G6PD eksikliği olan eritrositlerin, normal eritrositlere kıyasla daha efektif olarak fagosite edildiğini göstermektedir^[20].

5. Endotel Adezyon Molekülleri

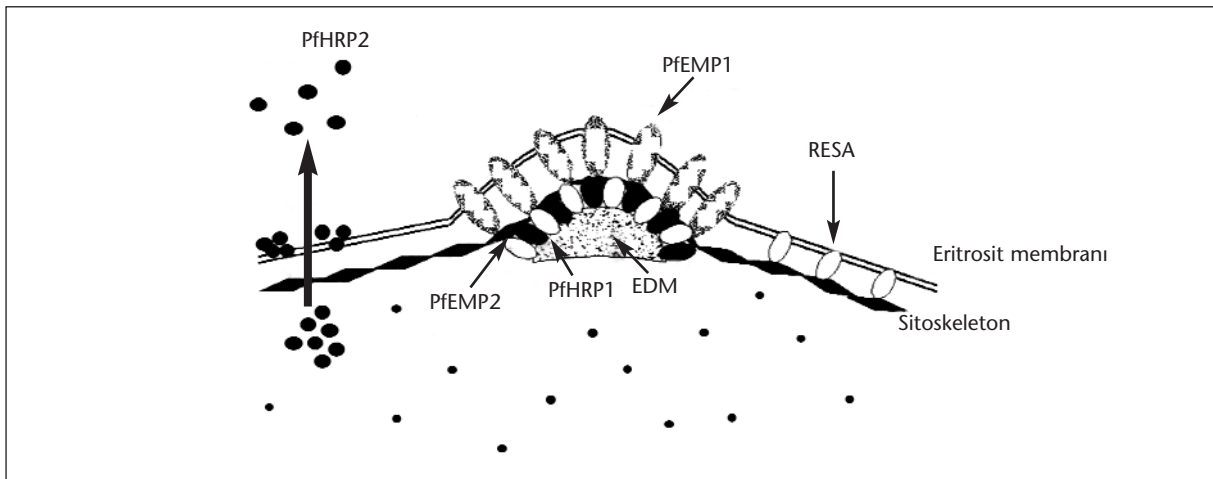
P. falciparum'un patojenitesinde, hızla çoğalarak ağır bir parazit yükü oluşturmasının yanısıra, kapiller ve postkapiller venüler endotele tutunarak (sitoaderens) sekestre olması da rol oynamaktadır. Sitoaderens sonucunda kan akımı ve metabolik fonksiyonlar bozulur ve ağır falciparum sıtmasının klinik tablosu ortaya çıkar. Sitoaderens, parazite en azından 2 avantaj sağlar: Mikroaerofilik venöz çevre, parazitin gelişimi için uygun bir ortam yaratır, ayrıca dalak tarafından tanınarak temizlenme riskinden korunmuş olur. Parazit, endotel hücrelerine tutunabilmek için infekte ettiği eritrosit içerisinde, o eritrositin yüzeyinde tokmakların (knob) oluşumunu sağlayacak proteinleri [(Knob Associated Histidine-Rich Protein KAHRP= PfHRP1, PfEMP1 ve PfEMP2)] kodlar (Şekil 1). Bu tokmakları oluşturan eritrositler, başlıca PfEMP1 aracılığıyla, damar endotelindeki belli adezyon moleküllerine tutunurlar: Bunlar trombospondin (TSP), interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), CD36 (= platelet glycoprotein IV), vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1), E-selektin ve kondroitin-4-sülfat (CSA)'dır. ICAM-1, özellikle serebral sirkülasyonda parazitin bulunduğu primer moleküldür. Periferdeki infekte eritrositlerin sadece

%10'luk kısmı bu moleküle tutunur. CD36, periferel dolaşımdaki infekte eritrositlerin %90 oranında tutundukları primer moleküldür. CSA, özellikle insan plasentasında sinsityotrofoblastlar üzerinde ekspres olur ve insan plasentasına parazitin tutunmasından esas sorumlu olan moleküldür^[21].

a. ICAM-1: ICAM-1, 90 kDa molekül ağırlığında bir hücre membran glikoproteini olup, dendritik hücreler ve endotel hücreleri başta olmak üzere pek çok hücre tipinde bulunmaktadır. Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1 [Lymphocyte Function Associated Antigen-1 (LFA-1)]'in ligantıdır. Sitotoksik T-lenfositleri üzerinde bulunan LFA-1, hedef hücrelerin üzerinde bulunan ICAM-1 ile ilişkiye girer. IFN- γ , tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve IL-1, ICAM-1 ekspresyonunu artırır^[13].

ICAM-1'in N-terminal immünglobulin benzeri domeyninde 179. pozisyonda A \rightarrow T değişimi sonucunda kodlama sekansında 29. pozisyonda lizin \rightarrow metionin değişikliğine neden olan bir nokta mutasyon tespit edilmiştir. Kenya'da yapılan bir olgu-kontrol çalışmasında, ICAM-1^{Kilifi} olarak isimlendirilen bu varyantın serebral malarya olgularında, kontrol olgularına kıyasla daha sık olduğu ortaya konmuştur^[22].

b. CD36: CD36, yaklaşık 25 yıl önce trombositlerde tanımlanmış bir integral membran glikoproteinidir. Bugün, CD36'nın TSP-1'in reseptörü olduğu ortaya konmuş ve pek çok biyolojik olayda görev alan bir multiligand çöpçü reseptör olduğu belirlenmiştir. CD36'nın ligandları arasında TSP-1 dışında, uzun zincirli yağ asitleri, modifiye LDL, retinol foto-reseptör dış segmentleri, *P. falciparum* ile yüklü



Şekil 1. *Plasmodium falciparum* ile infekte eritrosit membranında tokmak oluşumu. PfHRP: *P. falciparum* "histidine-rich" protein, PfEMP: *P. falciparum* eritrosit membran protein, RESA: "Ring"le infekte eritrosit yüzey antijeni, EDM: Elektron-yoğun materyal.

eritrositler, orak eritrositler, anyonik fosfolipidler, apoptotik hücreler, tip I ve IV kollajenler bulunmaktadır^[23].

Periferde, *P. falciparum* ile infekte eritrositlerin CD36'ya tutunması, infekte eritrositlerin periferel dolaşımında sekestrasyonuna ve parazite karşı bağışık yanıtın inhibisyonuna neden olur. Özellikle, Afrika popülasyonlarında CD36 mutasyonları siktir. Bu mutasyonlar, karboksi terminal transmembran domeyni taşımayan kısa proteinlerin oluşumuna yol açar. Gambia ve Kenya popülasyonlarında bu mutasyonların sıklığı ağır sıtmalı olgularda kontrollerden daha yüksek bulunmuştur. Bu mutasyonu taşıyanlarda, muhtemelen beyin dışı organlarda parazit sekestrasyonunun azalması nedeniyle serebral sıtma gibi ağır formlara daha sık rastlanmaktadır^[24].

CD36, monositlerde de eksprese olmaktadır. İnfecte eritrositlerin monositlerdeki reseptöre tutunması, monositte respiratuar patlamaya neden olur ve ortaya çıkan oksidatif metabolitlerle parazit öldürülür^[21]. CD36 mutasyonu olan hastalarda makrofajlarda CD36 ekspresyonunun olmaması nedeniyle parazitin temizlenmesinin bozulması sonucunda, klinik daha ağır seyretmektedir^[23].

6. İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentaz (iNOS)

L-argininin terminal guanidino nitrojen atomunun katalitik oksidasyonundan sorumlu olan 3 farklı izoenzimden 1'i olan iNOS, bu reaksiyon sonucunda sitrülün ve kısa ömürlü serbest nitrik oksit (NO) radikalinin oluşumuna neden olur. iNOS'un enzimatik etkisi sonucunda monosit/makrofajlardan üretilen NO, konak savunma reaksiyonları esnasında sitotoksiteyi yönlendirmektedir.

İlk kez 1989'da NO'nun şistosomidal aktivitesinin olduğunun gösterilmesinden sonra, pekçok mikrobiyal hastalıktaki rolü araştırılmaya başlanmıştır. Devamlı NO üretiminin, plazmodyumların ölümüne neden olarak konağı koruduğu ileri sürülmekle beraber, sıtma seyri üzerine iNOS polimorfizmlerinin etkisine dair araştırmalar birbirleri ile çelişkili sonuçlar ortaya koymuştur^[25].

7. Haptoglobin Fenotipleri

Karaciğer, adipoz doku ve akciğerlerde sentezlenen bir akut faz proteini olan haptoglobinin en önemli görevi, serbest hemoglobini bağlayarak demir kaybı ve böbrek hasarını önlemektir^[26,27]. Aynı zamanda bir antioksidandır, antibakteriyel aktivitesi vardır ve akut faz cevabının pekçok basamağını kontrol eder^[26]. İmmün sistemin reseptör-ligand ak-

tivasyonu için doğal bir antagonist olarak davranır ve konağın infeksiyon ve inflamasyona yanıtını belirler. İnflamatuvar, infeksiyöz olaylar ve malignitelere haptoglobinin serum konsantrasyonları artarken, hemolitik bozukluklarda azalmaktadır^[27].

Haptoglobinin üç majör fenotipi vardır: Hp1-1, Hp2-1 ve Hp2-2. Sıtma geçirenlerde ve ciddi komplikasyon gelişenlerde Hp1-1, kontrollerden daha sık dışı vurulmaktadır. Bu nedenle Hp1-1 fenotipinin, plazmodyum infeksiyonlarına duyarlılığı arttırdığı ve bu hastalarda ağır seyre neden olduğu ileri sürülmektedir^[28].

8. HLA Sistemi

Altıncı kromozomun kısa kolunda yerleşmiş bir lokus olan majör histokompatibilite kompleksi (MHC) genleri, immün sistem hücreleri arasındaki ilişkide önemli rol oynayan ve hücre yüzeyi glikoproteinleri olan doku uygunluk antijenlerini (HLA) kodlar. İnsanlarda HLA sistemi, MHC Class I (A, B, C lokusları) ve Class II (DP, DQ, DR lokusları) moleküllerinden oluşan bir komplekstir. Class I molekülleri vücutta tüm çekirdekli hücrelerde bulunurken, Class II molekülleri B-lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere sadece birkaç tip hücrede bulunur. Class I moleküller, hücre içine alınan endojen antijenleri CD8+ T-lenfositlere sunarken, Class II moleküller ekzojen antijenleri, interlökin-1 (IL-1) varlığında CD4+ T-lenfositlere sunarlar^[13].

Büyük olgu-kontrol çalışmaları, Afrika'da sıtma duyarlılığı ve hastalık ciddiyeti üzerine hem HLA Class I hem de HLA Class II allellerinin etkili olduğunu ortaya koymuştur. Gambia'da yapılan en geniş çalışmada, HLA Class I alleli olan HLA-Bw53, hem serebral sıtma hem de ağır sıtma anemisine karşı koruyucu bulunurken; Class II haplotipi olan HLA-DRB1*1302-DQB1*0501'in ağır sıtma anemisine karşı direnç sağladığı tespit edilmiştir^[2]. Kenya'da yapılan bir başka çalışmada, HLA-DRB1*0101 sıtma riskini azaltıcı bulunurken, HLA-DRB1*1302 ve HLA-B*5301 ilişkili bulunmamıştır^[5].

HLA Class I moleküllerinin T-hücrelere antijen sunumu, sporozoid infeksiyonu ile indüklenir. Eritrositlerde HLA Class I molekülleri bulunmaz. Bu moleküller muhtemelen plazmodyumların karaciğer evresine karşı etkin bağışıklık sağlar^[2]. Yapılan moleküler analizler, HLA-B53 taşıyan sitotoksik T-lenfositlerin, karaciğer evresine spesifik antijen-1 (LSA-1) adı verilen bir plazmodyum proteinini tanıdığını ortaya koymuştur. HLA-B53 antijeni, sporozoidle infekte hepatositlerin sitotoksik T-hücre aracılı öldürülmesini hızlandırmaktadır^[29]. HLA Class II haplotipine sahip olan bireylerin, kan evresindeki parazit an-

tijenlerinin belli bir epitopunu T-helper hücrelere sunma yeteneğine sahip oldukları ve bu nedenle paraziti daha hızlı temizledikleri düşünülmektedir^[2].

9. Tümör Nekroz Faktörü- α (TNF- α)

TNF- α , birçok inflamatuvar ve immün sistem aracılı cevapta önemli rol oynayan bir sitokindir. Esas olarak, monosit, makrofaj, T ve B-lenfositler, doğal öldürücü hücreler ve endotoksin veya mikrobiyal ürünlerle uyarılan diğer hücrelerden salınır. Bağışık cevabı oluşturacak sitokin kaskadının indüksiyonu için gereklidir^[5]. Ancak, yüksek TNF- α konsantrasyonları birçok hastalığın patofizyolojisinden sorumlu tutulmaktadır^[30].

TNF- α geni, 3.6 kBp uzunluğunda olup, insanda 6. kromozomda, MHC lokusunda yerleşmiştir^[31]. TNF- α geninde tanımlanan çok sayıdaki gen değişiminden biri olan 308 G→A değişimi, bazal ve uyarılmış olarak artmış TNF- α konsantrasyonlarına neden olmaktadır^[32].

Sıtma hastalarında TNF- α serum konsantrasyonlarının yükseldiği 1986 yılında bildirilmiş, serebral sıtma tanısı almış 65 Malawialı çocukta yapılan bir çalışmada, bu çocukların serum ve beyin omurilik sıvısı (BOS) TNF- α düzeyleri, hafif olgulara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu verilere dayanarak yüksek TNF- α düzeylerinin, özellikle serebral komplikasyonların gelişimi açısından risk oluşturduğu ileri sürülmüştür^[33].

TNF- α -308A ve TNF- α -376A gen değişimlerinin homozigositesi, hem Gambia hem de Kenya popülasyonlarında serebral sıtma duyarlılığında artış ile ilişkili bulunmuştur. TNF- α genotipik varyantlarının, sıtma ciddiyeti ve mortalitesini etkileme mekanizması tam olarak açıklanamamakla beraber, TNF- α 'nın damar duvarı endotel hücrelerinde *P. falciparum*'un adezyon molekülü olan ICAM-1'in upregülasyonuna neden olarak beynin mikrovasküler endotelial hücrelerinde parazit akümülesyonunu arttırdığı ileri sürülmektedir^[5].

10. Mannoze Bağlayan Lektin (MBL)

MBL, karaciğerde sentezlenen 96 kDa'lık bir akut faz proteindir. Geni, 10. kromozomun uzun kolunda lokalize olmuştur ve 4 ekzon içerir^[17]. MBL, pekçok şekere etkin bir şekilde bağlanabilen ve oldukça iyi korunmuş bir antikor olarak görev yapan bir opsonin olmasının yanı sıra, C1q'dan bağımsız olarak klasik yoldan kompleman aktivasyonunu sağlamaktadır^[34].

Doğuştan immün sistemin önemli bir elemanı olan MBL'nin etkin fonksiyon görebilmesi için do-

ğumdan hemen sonra fizyolojik düzeylerde dolaşım da bulunması gerekir^[34]. Dünyadaki en yaygın immünyetmezlik olan MBL eksikliği, çocukluk döneminde tekrarlayan çocukluk çağı infeksiyonlarına neden olmaktadır^[5]. MBL eksikliğine neden olan 3 yapısal mutasyon tespit edilmiştir: Kodon 52, 54 ve 57'deki mutasyonlar için hem homozigot hem de heterozigot olanlarda infeksiyonlara yatkınlığın arttığı gösterilmiştir^[34].

Luty ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, MBL geni kodon 54 ve 57 mutasyonlarının, ağır sıtmalı olgularda hafif olgulara kıyasla daha sık olduğu, bu nedenle düşük MBL düzeyleri gibi immünyanıtta defektlerin ağır sıtma formlarının gelişimi açısından bir risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür^[35]. Ancak, Afrika'lılarda yapılan başka çalışmalarda böyle bir ilişki tespit edilememiştir^[36,37].

SONUÇ

Özellikle son 10 yıl içerisinde, konağa ait genetik faktörlerin, bazı infeksiyon hastalıklarının bulaşı ve seyri üzerine etkisini araştıran çalışmalar hızlanmıştır. Bunlar arasında, en sık görülen paraziter infeksiyon olan sıtma, endemik olduğu bölgelerde, özellikle kadın ve çocuklar açısından önemli bir sağlık problemidir. Konağın genetik faktörlerinin hastalık bulaşı ve seyri üzerine etkisinin belirlenmesi, hastalığın patofizyolojisini aydınlatmış, özellikle koruyucu aşılardan yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesini sağlayarak, bu önemli problemin çözümüne büyük katkı sağlamıştır.

Hala etkili bir koruyucu aşı olmayan sıtmanın ağır formlarına karşı özellikle, HLA-B53 allelinin koruyuculuğunun ve bu koruyuculuğun mekanizmasının ortaya konması bu antijene karşı spesifik CD8+ T-hücre yanıtını uyarıcı aşılardan geliştirilmesini sağlamıştır^[16]. Bu aşılardan çoğu erken klinik deneme evresine ulaşmıştır^[5].

Sıtma aynı zamanda, antimikrobiyal ilaç seçiminde konağın gen değişimlerinin önemli olduğu nadir hastalıklardan biridir. G6PD eksikliği olanlarda klorokin veya primakin gibi bazı antimalaryal ilaçlara maruziyet sonrasında ağır hemolitik anemi gelişmektedir. Bu nedenle özellikle, erkek hastalara antimalaryal tedavi başlamadan önce G6PD eksikliği açısından araştırılmaları önerilmektedir. Yine, kullanılan ajanlara karşı giderek artan direnç problemi nedeniyle, konağın immünyanıtını arttırmayı hedef alan yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde, farmakogenetik yaklaşımlar etkili olacaktır^[5].

KAYNAKLAR

1. Miller LH. Impact of malaria on genetic polymorphism and genetic diseases in Africans and African Americans. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:2415-9.
2. Hill AVS, Allsopp EMC, Kwiatkowski D, et al. Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. Nature 1991;352:595-600.
3. Brooks GF, Butel JS, Ornston LN. Jawetz, Melnick & Adelberg's Medical Microbiology. 20th ed. Stamford: Appleton and Lange, 1995.
4. Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Medical Immunology. 9th ed. Stamford: Appleton and Lange, 1997.
5. Mc Nicholl JM, Downer MV, Udhayakumar V, Alper CA, Swerdlow DL. Host-pathogen interactions in emerging and re-emerging infectious diseases: A genomic perspective of tuberculosis, malaria, human immunodeficiency virus infection, hepatitis B and cholera. Annu Rev Public Health 2000;21:15-46.
6. Miller LH, Mason SJ, Clyde DF, Mc Ginniss MH. The resistance factor to *Plasmodium vivax* in Blacks. The Duffy-Blood-group genotype, FyFy. N Engl J Med 1976; 295:302-4.
7. Unger P, Procter JL, Moulds JJ, et al. The dantu erythrocyte phenotype of the NE variety II. Serology, immunohistochemistry, genetics and frequency. Blut 1987;55:33-43.
8. Nathan DG, Orkin SH. Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. 5th ed. Pennsylvania: WB Saunders Company, 1998.
9. Rowe JA, Moulds JM, Newbold CI, Miller LH. *Plasmodium falciparum* rosetting mediated by a parasite-variant erythrocyte membrane protein and complement-receptor 1. Nature 1997;388:292-5.
10. Barragan A, Kreamsner PG, Wahigren M, Carlson J. Blood group A antigen is a coreceptor in *Plasmodium falciparum* rosetting. Infect Immun 2000;68:2971-5.
11. Fisher PR, Boone P. Short report: Severe malaria is associated with blood group. Am J Trop Med Hyg 1998; 58:122-3.
12. Lell B, Jörgen M, Ruprecht J, et al. The role of red blood cell polymorphisms in resistance and susceptibility to malaria. Clin Infect Dis 1999;28:794-9.
13. Cruse JM, Lewis RE. Atlas of Immunology. CRC Press LLC and Springer Company, 1999.
14. Schaechter M, Medoff G, Einstein BL. Mechanisms of Microbial Disease. 2nd ed. Maryland: Williams and Wilkins, 1993.
15. Andreoli, Carpenter, Plum, Smithq. Cecil Essentials of Medicine. 2nd ed. Türkçesi. WB Saunders Company/Yüce Yayınları AŞ, 1990.
16. Hill AVS. Genetics and genomics of infectious disease susceptibility. Brit Med Bull 1999;55:401-13.
17. Pattanpanyasat K, Yongvanitchit K, Tongtawe P, et al. Impairment of *Plasmodium falciparum* growth in thalassaemic red blood cells: Further evidence by using biotin labeling and flow cytometry. Blood 1999;93:3116-9.
18. Shear HL, Grinberg L, Gilman J, et al. Transgenic mice expressing human fetal globin are protected from malaria by a novel mechanism. Blood 1998;92:2520-6.
19. Williams TN, Maitland K, Bennett S, et al. High incidence of malaria in α -thalassaemic children. Nature 1996; 383:522-5.
20. Cappadaro M, Giribaldi G, O'Brien E. Early phagocytosis of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD)-deficient erythrocytes parasitized by *Plasmodium falciparum* may explain malaria protection in G6PD deficiency. Blood 1998;92:2527-8.
21. Ho M, White NJ. Molecular mechanisms of cytoadherence in malaria. Am J Physiol 1999;276:1231-42.
22. Fernandez-Reyes D, Craig AG, Kyes SA, et al. A high frequency African coding polymorphism in the N-terminal domain of ICAM-1 predisposing to cerebral malaria in Kenya. Human Molecular Genetics 1997;6:1357-60.
23. Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: A class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation and lipid metabolism. J Clin Invest 2001;108:785-91.
24. Aitman TJ, Cooper LD, Norsworthy PJ, et al. Malaria susceptibility and CD36 mutation. Nature 2000;405: 1015-6.
25. Chiwakata CB, Hemmer CJ, Dietrich M. High levels of inducible nitric oxide synthase mRNA are associated with increased monocyte counts in blood and have a beneficial role in *Plasmodium falciparum* malaria. Infect Immun 2000;68:394-9.
26. Wassell J. Haptoglobin function and polymorphism. Clin Lab 2000;46:547-52.
27. Babrzych W. Biological functions of haptoglobin new pieces to an old puzzle. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1997;35:647-54.
28. Quayne IK, Ekuban FA, Goka BQ, et al. Haptoglobin 1-1 is associated with susceptibility to severe falciparum malaria. Trans R Soc Trop Med Hyg 2000;94:216-9.
29. Burt RA. Genetics of host response to malaria. Int J Parasitol 1999;29:973-9.
30. Streiter RM, Kunkel SL, Bone RC. Role of tumor necrosis factor- α in disease states and inflammation. Critical Care Medicine 1993;21:447-63.
31. Rink L, Kirchner H. Recent progress in the tumor necrosis factor- α field. Int Arch Allergy Immunol 1996;111: 199-209.
32. Quasney MW, Bronstein DE, Cantor RM, et al. Increased frequency of alleles associated with elevated tumor necrosis factor- α levels in children with Kawasaki disease. Pediatric Research 2001;49:686-90.
33. Gran GE, Taylor TE, Molyneux ME. Tumor necrosis factor and disease severity in children with falciparum malaria. N Engl J Med 1989;15:1586-91.
34. Turner MW. Mannose-binding lectin: The pluripotent molecule of the innate immune system. Immunol Today 1996;17:532-40.
35. Luty AJ, Kun JF, Kreamsner PG. Mannose-binding lectin plasma levels and gene polymorphisms in *Plasmodium falciparum* malaria. J Infect Dis 1998;178:1221-4.
36. Bellamy R, Hill AVS. Genetic susceptibility to *Mycobacteria* and other infectious pathogens in humans. Curr Opin Immunol 1998;10:483-7.
37. Mazier D, Ntcheu J, Idnssa-Boubou M. Cerebral malaria and immunogenetics. Parasite Immunol 2000;22:613-23.

Yazışma Adresi:

Dr. Zeynep Ceren KARAHAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Moleküler Patoloji ve Genetik Bilim Dalı

06100, Cebeci-ANKARA

Makalenin Geliş Tarihi: 31.01.2002

Kabul Tarihi: 18.02.2002