

Nötrofil Fagositozu

Ali BAYRAM*
Özden VURAL**
Ebubekir BAKAN***

Bir hücrenin diğer bir hücre veya partikülü sitoplazması içine almasına "fagositoz", bunu yapan hücreye de "fagosit" denir (14). Tek hücrelilerin, beslenmeleri için kullandıkları bu olay, çok hücreli canlıların da başlıca savunma mekanizmasıdır (2,5-7). Fagositoz, bakteriyel infeksiyonların erken devresinde bakterinin yayılımını sınırlamak ve infeksiyonun ilerlemesini durdurmak bakımından önemlidir.

Birçok hücreler fagositoz yapma özelliğine sahiptirler. Bazıları (dolaşan polimorf nüveli lökosit ve monositler gibi) hareketli olup, infeksiyon bölgesine göç etme kabiliyetindedirler; bir kısmı ise (dalak ve karaciğer sinüzoidlerinde ve lenf nodlarında bulunanlar gibi) hareketsiz olup, kan veya lenf dolaşımındaki mikroorganizmaları yakalamak için yerleştirilmişlerdir (8-11). Bir polimorf nüveli lökosit (PNL = Nötrofil) 5-25 bakteriyi fagosite edebilir. Bakterilerden daha büyük parçalanmış fagosite edemez (2,3). Makrofajlar ise 100 kadar bakteriyi fagosite edebildikleri gibi, eritrosit ve lökosit gibi hücreleri, protozoalan ve daha büyük çaptaki partikülleri de fagosite edebilirler (1,12-14).

FAGOSİTOZUN EVRELERİ

Fagositozun, birbirini takibeden şu dört kademe-
de meydana geldiği kabul edilmektedir (4,9,10,
15-17):

1. Kemotaksis,
2. Opsonizasyon,
3. Yutma,
4. Hücre içi öldürme.

Şekil-1'de şematik olarak gösterilen bu kademelerin birbirleriyle yakından ilişkili oldukları ve infeksiyon odağında aynı anda cereyan ettikleri bilinmektedir.

Fagositoz olayının daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacağından her bir basamak ayrı ayrı incelenecektir:

*Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı

**Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Öğretim Üyesi

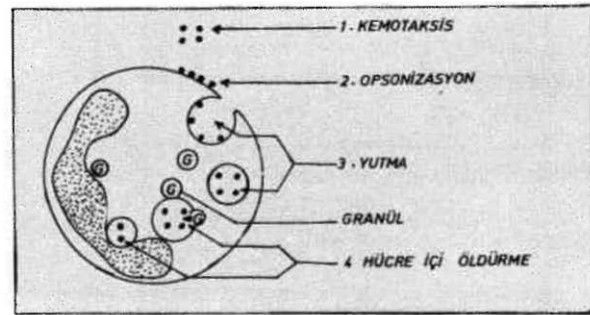
***Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanı

1. KEMOTAKSİS: Fagositoz olayının başlayabilmesi için PNL'lerin mikroorganizmalara yaklaşmaları gerekir. Fagositik hücrelerin, kemotaktik aktiviteye sahip olan maddelerin yüksek konsantrasyonda bulunduğu odağa doğru olan bu göçüne "kemotaksis" denir (9,16,18,19). Doku harabiyeti veya infeksiyonun olduğu bölgede nötrofillerin endotel duvarına yapışması ve bunu takiben doku içerisine göçü birkaç dakikada meydana gelir (13). Kemotaktik faktörlerin doğuşu bakteriler tarafından çeşitli mekanizmalarla başlatılabilir. Bu mekanizmalar Toblo-l'de gösterilmiştir.

Tablo - 1

Kemotaktik Faktörleri Meydana Getiren Mekanizmalar

1. Bakteriyel kemotaktik faktörler(Bakteriyel sitotoksiner)
2. Bakteri + Antikor + C 1, 4, 2
3. Bakteri + Properdin yolu
4. Bakteriyel Proteinazlar



Şekil-1. Nötrofil Fagositozun Şematik Olarak Görünümü (17)

Kemotaktik faktörlerin nötrofil yüzeyindeki reseptörlere bağlanmak suretiyle bir esteraz sistemini aktive ettiği ve bunun vasıtasıyla sitoskeletal sistemi harekete geçirdiği gösterilmiştir (13, 16, 19). Bu reseptörlerin insan nötrofillerinde 2×10^3 kadar olduğu tahmin edilmektedir (13).

Kemotaksis birçok farmakolojik ajan tarafından etkilenir. Bu ajanların başlıcaları ve etki mekanizmaları Tablo-2'de gösterilmiştir.

Mg⁺⁺ ve Ca⁺⁺ gibi iki değerli katyonlar, mikroorganizma ile nötrofil arasındaki adezyonu artırmak suretiyle kemotaksise olumlu yönde etki ederler (13).

2. OPSONİZASYON: Serum proteinlerinden bazılarının bakteriyi etkileyerek, onu, fagositoza daha yatkın hale getirmelerine "opsonizasyon", bu olaya katkısı olan maddelere de "opsonin" denir (1, 6, 9, 15, 16, 20). Fagosite edilecek partikülün hücre membranına adsorbe edilecek özellikte bir yüzeye sahip olması gerekir. Halbuki bakteri ve hücre membranı negatif yük taşırlar (8). Bu durum, hücre ile partikülün birbirini itmesine yol açar. Opsoninler bakteriyi sararak, antifagositik yüzey özelliklerini değiştirerek veya bakteri ile fagosit arasında köprü gibi görev yaparak etki ederler (6, 8, 10).

Fagosit ile fagosite edilecek partikül arasında sıkı bir yüzeyel temas olmazsa fagositoz başlayamaz (13). Fagosit ile mikroorganizmanın yapışması antikor ve kompleman aracılığıyla olur (15, 17). Bu yapışma olayında divalın bir elektrofilik köprüye ihtiyaç vardır. Bu divalın Ca⁺⁺ ve Mg⁺⁺ gibi iyonların sağladığı, etilendiamin tekraasetikası (EDTA)'in bu kademeyi inhibe ettiği gösterilmiştir (5, 21). Opsonizasyon mekanizmaları Tablo-3'de gösterilmiştir.

3. YUTMA: Yutma olayı, partikül veya mikroorganizmanın, fagositin yüzeyine yapışmasıyla başlar (10). Temas noktasında hücre zarı çukurlaşır, kenarda meydana gelen psödopotlarla materyal sarılır ve neticede, içinde materyalin bulunduğu vakuol teşekkül eder (3, 5, 9, 10, 16). Bu vakuole "fagositik vezikül" veya "fagozom" denir (5, 16). Fagozom periferde teşekkül eder ve mikrotübüller vasıtasıyla hücre merkezine doğru çekilir (16). Fagozom teşekkül ederken sitoplazmik granüller hızla fagozomun yakınına hareket ederler (5, 16, 19). Granüllerin fagozoma nasıl yaklaştıkları bilinmemektedir, ancak, mikrotübül sistemiyle kontraktıl proteinlerin (aktin ve miyozin) bu olayda rol oynadıkları sanılmaktadır (19).

Mikroorganizma veya partikülün yutulabilmesi için enerji gerekir. Bu enerji, artmış olarak cereyan

Tablo — 2

Kemotaksise Etki Eden Bazı Farmakolojik Ajanlar ve Etki Mekanizmaları (19)

Farmakolojik Ajan	Etkisi	Etki Mekanizması
Asetil salisilik asit	Olumsuz	Adezyonun inhibisyonu
Etanol	Olumsuz	Adezyonun inhibisyonu
Kortikosteroidler	Olumsuz	Adezyonun inhibisyonu
Halothane	Olumsuz	Membran yapısını bozarak
Klorpromazin	Olumsuz	Membran yapısını bozarak
Hidrokortizon	Olumsuz	Membran yapısını bozarak
Amphotericin	Olumsuz	Membran yapısını bozarak
Kolşisin	Olumsuz	Mikrotübül fonksiyonunu bozarak ve kemotaktik faktörlerin sahnimini inhibe ederek.
Vinblastin	Olumsuz	Mikrotübül fonksiyonunu bozarak
Sitokalsin-B	Olumsuz	Mikrotübül fonksiyonunu bozarak
Histamin	Olumsuz	Siklik nükleotid düzeyini değiştirerek
Kloramfenikol	Olumsuz	Bilinmiyor
Tetrasiklin	Olumsuz	Bilinmiyor
Beta aktif aminler	Olumsuz	Bilinmiyor
Glikoliz inhibitörleri	Olumsuz	Enerji üretimini azaltarak
Organik fosfor bileşikleri	Olumsuz	Bilinmiyor
Parasempatikomime tikler	Olumlu	Bilinmiyor

Tablo - 3

Bakteri Oponizasyonunun Mekanizmaları (23)

1. Bakteri + Antikor
2. Bakteri + Antikor + C 1,4,2
3. Bakteri + Properdin yolu

eden anaerobik glikolizden sağlanır. Böylece, dolaşımın yetersiz olduğu infekte veya ölü dokularda da bakterilerin kolayca yutulmaları sağlanmış olur (3,9).

Tetrasiklin, fenilbutazon, thioridazin, klorokin, kolşisin, sitokalsin-B, vinblastin ve kortikosterooidlerin yutma olayını inhibe ettikleri bildirilmiştir (19).

4. HÜCRE İÇİ ÖLDÜRME: Granüllerle fagozom temas ettiği temasa eden kısımlarda membranları erir ve kaynaşır. Meydana gelen oluşuma "fagolizozom" denir (2,9,13,16, 22). Daha sonra granüler muhteva fagolizozom içerisine hızla boşalır. Bu olaya "degranülasyon" denir (4, 9,15,16, 23, 24).

Birçok farmakolojik ajan nötrofillerden granüler enzim salıverilişini inhibe eder. Prostaglandin E₂, teofilin, dibütiril siklik adenozin monofosfat, 2-kloroadenozin, izoprotorenol ve adrenalın gibi bileşiklerin hücre içi adenozin-3'-5'-monofosfat seviyesini artırarak bu inhibisyonu yaptıkları ileri sürülmüştür (5, 25). Kortikosteroidler ve klorokin'in fagolizozom teşekkülüne engel olarak (19, 26), kolşisin ve vinblastin'in sitoskeletal yapıları bozarak (5,19) degranülasyonu inhibe ettikleri bildirilmiştir.

Nötrofillerin mikrobisidal mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Bu hücrelerde, şartlara ve fagosite edilen mikroorganizmaya göre etkinlik kazanan çeşitli antibakteriyel mekanizmalar vardır (13, 16, 27). Nötrofillerin antibakteriyel sistemleri Tablo-4'de gösterilmiştir.

Öldürme işinin başarılmadığı durumlarda yutulan mikroorganizmalar ya fagosit tarafından dışarı atılırlar ya da fagosit içinde çoğalırlar ve hücrenin ölümüyle serbest hale geçerler (22).

Nötrofillerin Antibakteriyel Sistemleri (13,16, 26)

- I. Oksijene Bağımlı Olanlar
 - A. Miyeloperoksidaz aracılığıyla
 - B. Miyeloperoksidazdan bağımsız olanlar
 1. H₂O₂
 2. Süperoksit anyonu
 3. Hidroksil radikali
 4. "Singlet" oksijen
- II. Oksijene Bağımlı Olmayanlar
 - A. Asidite
 - B. Lizozim
 - C. Laktoferrin
 - D. Katyonik proteinler

KAYNAKLAR

1. Guyton, A.C.: "Kan Hücreleri, Bağışıklık ve Kan Pıhtılaşması" (Çeviren: Bilge, M.) Fizyoloji (Textbook of Medical Physiology 8 th Ed.) 1. Baskı, Ankara, Güven Kitabevi, Cilt 1, s. 32, 33, 107-110, 1977.
2. Bakan, E.: Erzurum ve çevresindeki sağlam şahıslarda nötrofil alkalin fosfat enzim seviyelerinin tesbiti, serum alkalin fosfatıyla ilgisinin araştırılması ve lökositlerin glukoz tüketiminin tayin edilmesi, Uzmanlık Tezi, Erzurum, 1982.
3. Ünal, M.: İnsan nötrofil granülositlerinden solubl NADH Oksidaz enziminin izolasyonu ve bazı özelliklerinin araştırılması, Doçentlik tezi, Erzurum, 1982.
4. Canda, M.Ş., Canda, T.: Temel Patoloji, 9 Eylül Üniversitesi Yayınları Ege Üniversitesi Basımevi, Bornova, s. 4047, 1982.
5. Karan, A.: İnsan pömorf nüveli lökositlerinden fagositoz esnasında ortalama lizozomal enzim salıverilişinin kinetiği ve Oksalaminin etkisi, Doçentlik Tezi, Hacettepe Univ., Ecz. Fak., Ankara, 1976.
6. Stossel, T.P.: Evaluation of Opsonic and Leukocyte Function With a Spectrophotometric Test in Patients With Infection and With Phagocytic Disorders, Blood, 42 (1): 121-130, 1973.
7. Babior, G.L.: Arrangement of The Respiratory Burst Oxidase in the Plasma Membrane of Neutrophil, J. Clin. Invest, 67: 1724, 1981.
8. Çetin, E.T.: Genel ve Pratik Mikrobiyoloji, 3. Baskı, Sermet Matbaası, İstanbul, s. 183-190, 1973.
9. Winkelstein, J.A., Drachman, R.H.: Phagocytosis: The Normal Process and Its Clinically Significant Abnormalities, Ped. Clin. North Am. 21:551-565, 1974.
10. Stossel, T.P.: How Do Phagocytes Eat?, Ann. Int. Med. 89: 398-402, 1978.
11. Quie, P.G.: Pathology of Bactericidal Power of Neutrophils, Sem. Hem. 12: 143, 1975.
12. Gündüz, M.: Fizyopatoloji, Cilt 1, Ege Üniv. Tıp Fak. Yay., Ege Üniv. Mat. İzmir, s. 165-188, 1977.
13. Wintrobe, M.M.: Clinical Haematology, 8 th Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, p. 199-202, 215-225, 1981.
14. Miller, M., Oski, F.A., Harris, B.J.VI.: Lazy-Leukocyte Syndrome, Lancet, 3: 665, 1971.

15. Torunoğlu, M.: Dolaşım, Solunum ve Kan Hastalıkları Fizyopatolojisi, 1. Baskı, Ankara Univ. Tıp Fak. Cilt 1, s. 325-363, 1981.
16. Drutz, D.J.: "Polymorphonuclear Neutrophil Leukocyte Function", Basic and Clinical Immunology, Lange Med. Pub., Los Altos California, p. 58-70, 1976.
17. Stites, D.P.: "Neutrophil Function", Basic and Clinical Immunology, Lange Med. Pub, Los Altos, California, p. 50, 1976.
18. Yenson, M.: "Organizmanın Dış Etkenlere Karşı Moleküler Düzeydeki Biyokimyasal Korunma-Savunma Sistemleri ve Fonksiyonları", İnsan Biyokimyası, 4. Baskı, İst. Univ. Tıp Fak., İst., s. 766, 1981.
19. Tauber, A.I.: Current Views of Neutrophil Dysfunction, Am. J. Med. 70: 1237-1243, 1981.
20. Stossel, T.P.: Phagocytosis: Recognition and Ingestion, Sem. Haem., 12:83, 1975.
21. Winkelstein, J.A.: Opsonins, J. Pediatr, 82: 747, 1973.
22. Unat, E.K.: Genel Tıp Mikrobiyolojisi ve Enfeksiyon Hastalıkları Bilimi, 2. Baskı, İst., s. 203-269, 1980.
23. Terzioğlu, M.: Fizyoloji Ders Kitabı, 1. Baskı, İst. Univ. Cerrahpaşa Tıp Fak., Cilt 2, s. 60-68, 1978.
24. Voetman, A.S.: Phagocytosing Human Neutrophils Inactivate Their Own Granule Enzymes, J. Clin. Invest., 67: 1544-1549, 1981.
25. Özand, P., Lâleli, Y., Karan, A.: Lökosit Fagositozunun Biyokimyası Üzerinde Tartışma, Çocuk Sağlığı ve Hastalıklardan Dergisi, Cilt 17, Sayı 2, 1974.
26. Smolen, J.E.: "The Granulocyte: Metabolic Properties and Mechanisms of Lysosomal Enzyme Release," Neutral Proteases of Human Polymorphonuclear Leukocytes, Urban and Schwarzenberg, Baltimore, p. 56-76, 1978.
27. Klebanoff, S.J.: Antimicrobial Mechanisms in Neutrophilic Polymorphonuclear Leukocytes, Sem. Hematol., 12: 117-142, 1975.