

Diabetes Mellitusta Nötrofil Fonksiyonları ve Enfeksiyon

ALİ BA YRAM *
Özden VURAL **
Ebubekir BAKAN ***

GİRİŞ

Diabetes meliitus (DM), infeksiyon etkenlerine karşı vücudun savunma mekanizmasını azaltan bir hastalık olarak bilinmekte ve diabetlilerin hemen hemen bütün infeksiyonlara yatkın olduklarına inanılmaktadır (1 - 6). Buna rağmen, deneysel çalışmalar ve araştırmalar sıklıkla çelişkili sonuçlar vermekte ve infeksiyonlara yatkınlığı izah edecek hümorale ya da selüler defekt her zaman gösterilememektedir (2, 4).

Nötrofiller bakteriye! infeksiyonlara karşı konağın ilk savunma hattını teşkil ederler ve bu hususta çok önemli rol oynarlar. Bunlar mikroorganizmanın giriş yerinde birikerek etkili fagositik aktivite gösterirler ve infeksiyonun ilerlemesini durdururlar. Yetersiz fagositoz ise, kontrol edilemeyen bakteriyel çoğalmaya ve şiddetli infeksiyona sebep olur (7 -10). Bu yüzden, nötrofil sayısında azalma veya nötrofil fonksiyon bozuklukları infeksiyona zemin hazırlarlar (11 -13).

Bu derlemede aşağıdaki konulara değinilecektir.

- Â) Diabetes Mellitusta nötrofil fonksiyonları,
- B) Hipergliseminin fagositoz üzerine etkisi,
- C) İnfeksiyonun nötrofil fonksiyonlarına etkisi,
- D) Nötrofil metabolizması ve fagositoz,
- E) Diabetes Mellitusta infeksiyon.

A) Diabetes Mellitusta Nötrofil Fonksiyonları :

DM'li hastaların nötrofilleri yetersiz kemotaktik aktivite göstermektedirler (7,11,12,14 -17). Bu defekt plazma insülini, glukoz, karbondioksit veya kan üre seviyeleri ile ilgili olmamakla birlikte yine de invitro insülin ilâvesiyle kemotaksis düzelmiştir (3, 7, 15, 17, 18). Ayrıca, Tip - 1 DM'li hastaların semmlan da kemotaktik faktörler yönünden yetersiz bulunmuştur (3, 7, 18, 19). Bu yetersizliğin izahı

henüz tam olarak yapılamamıştır. Bazı araştırmacılar, insülin kullanımına bağlı olarak anti-insülin antikorlarının meydana gelmesiyle antijen - antikor komplekslerinin oluştuğunu, bunun da kompleman sistemini aktive ederek kemotaktik aktivite için gerekli olan kompleman komponentlerinde azalmaya yol açtığını ileri sürmüşlerdir. Halbuki, insülin kullanımlarında da durum aynıdır (3,18).

DM'li hastalarda nötrofillerin cilt - pencere preparatlarına göçü de azalmıştır (15, 16). Nötrofil göçü, infeksiyona karşı vücudu korumakta erken ve çok önemli bir adımdır. Mikrosirkülasyondan inflamasyon bölgesine nötrofillerin zamanında ve yeteri kadar gidememeleri infeksiyon riskini önemli ölçüde artırır (16, 20). Bu defektin üremi veya asidoz'a ilgili olmadığı, nötrofillerdeki intrinsik anormalliklere bağlı olduğu belirtilmiştir (11).

Bybee ve Rogers (21) ketoasidozlu diabetlilerde yaptıkları çalışmada fagositik indeksi düşük bulmuşlardır. Cornelle (22) DM'li hastalardan izole ettiği nötrofillerle yaptığı çalışmada, bütün vakalarda fagositik indeksin azalmış olduğunu göstermiştir. Bagdade, Nielson ve Bulger (23), test mikroorganizması olarak pnömokokları kullandıktan çalışmalarında fagositozun yetersiz olduğunu göstermişlerdir. Drachman ve arkadaşları (1) DM'li farelerde, Tan ve arkadaşları (24) ise DM'li insanlarda yaptıkları incelemelerde nötrofil fagositozunda azalma tesbit etmişlerdir.

Bagdade, Nielson, Root ve Bulger (19), pnömokokları kullanarak yaptıkları çalışmada fagositik indeksi düşük bulmuşlar, normal serum ilâvesiyle fagositozun düzelmediğini, ancak insülin ilâvesiyle normal düzeylere çıktığını bildirmişlerdir. Dobozy ve Simon (25) da diabetlilerde fagositik indeksi düşük bulmuşlardır; bu araştırmacılar hasta nötrofillerini sağlamların serumlarında da deneyerek fagositik indeksin düzelmediğini gözlemişler ve diabetlilerde infeksiyona yatkınlığın nötrofillerdeki primer defekte bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

* Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı

** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

*** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanı

Tan Anderson ve Phair (26) diabetlilerin bazılarında fagositik indeksi düşük bulmuşlar ve bu düşüklüğün nötrofillerdeki enerji metabolizması bozukluğuna bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Crosby ve Allison (27), test mikroorganizması olarak pnömokokları kullandıkları çalışmalarında fagositik indeksi normal bulmuşlardır. Millet ve Baker (3) candida albicans kullanarak yaptıkları çalışmalarında Tip-1 DM'lularda fagositik indeksi normal bulmuşlardır. Bayram, Vural ve Bakan (28), Candida albicansı test mikroorganizması olarak kullandıkları çalışmalarında hem Tip-1 hem de Tip-2 DM'lularda fagositik indeksi düşük bulmuşlardır.

B) Hipergliseminin Fagositoz Üzerine Etkisi :

Hipergliseminin fagositozu inhibe ettiği çeşitli yayınlarda bildirilmiştir. Vinkelstein ve Drachman (7) hipergliseminin ketoasidozsuz diabetlilerde bile fagositik indeksi azalttığını tesbit etmişlerdir. Bagdade, Nielson ve Bulger (23) tam kan kullanarak yaptıkları çalışmalarında, ketoasidozu olmayan hiperglisemili vakalarda hem fagositik indeksi hem de hücre içi öldürmenin azalmış olduğunu ve bu azalmanın açlık kan şekeri (AKŞ) değerleri ile yakından ilişkili olduğunu tesbit etmişlerdir. Aynı vakalarda tedavi ile AKŞ değerleri normale indirildiğinde fagositozdaki anormallikler de kaybolmuştur. Bagdade, Root ve Bulger (4), hipergliseminin fagositik indeksi azalttığını, ortamın glukoz seviyesi yükseltildiğinde normalden elde edilen nötrofillerde de fagositik indeksi azaldığını tesbit etmişlerdir. Drachman ve arkadaşları (1) diabetik farelerde yaptıktan incelemelerde yüksek glukoz seviyelerinin fagositik indeksi azalttığını belirlemişlerdir. Bagdade, Nielson, Root ve Bulger (19) de, hipergliseminin fagositozu ters yönde etkilediğini bildirmişlerdir. Bayram, Vural ve Bakan (28) hem Tip-1 hem de Tip-2 DM'lularda yaptıkları çalışmada AKŞ ile fagositik indeks arasında çok önemli negatif korelasyon tesbit etmişlerdir: AKŞ değerleri yükseldikçe fagositik indeks azalmaktadır. Bu araştırmacılar normal serum ortamında yaptıkları denemelerde AKŞ ile fagositik indeks arasında önemli negatif korelasyon olmasını, insülin yetersizliği ile nötrofillerdeki primer defekt arasında paralellik olmasına bağlamışlardır. Nolan ve arkadaşları (10) hasta lökositlerini izole ederek normal serumda denemişler ve buna rağmen kan glukoz düzeyleri ile fagositik indeks arasında olumsuz korelasyon bulmuşlardır.

Crosby ve Allison (27), Tan, Anderson ve Phair (26) ve Miller ve Baker (3) ise AKŞ ile fagositik indeks arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir.

C) İnfeksiyonun Kontrolü Fonksiyonlarına Etkisi :

İnfeksiyon fagositoz bozukluklarının sonucunda

oluşabildiği gibi, infeksiyonun bizzat kendisi de fagositozu bozabilir. Mowat ve Baum (29) ve McCall ve arkadaşları (30) akut infeksiyonların seyrinde nötrofil fonksiyon bozukluklarının görülebileceğini bildirmişlerdir. Solberg ve Hellum (31), infeksiyonlu 100 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada vakaların 1/3'ünde fagositik indeksi düşük bulduklarını, tedaviden sonra ise fagositik indeksin normale döndüğünü tesbit etmişlerdir. Bu araştırmacılar toksik granülasyon ve sitoplazmik vakuolizasyon gösteren genç nötrofillerin fagositoz kabiliyetinin düşük olduğunu göstermişlerdir.

Dobozzy ve Simon (25) infeksiyonlu DM'lularda fagositik indeksi infeksiyonsuzlara oranla daha düşük bulmuşlardır. Bayram, Vural ve Bakan (28) 13 ü infeksiyonlu olmak üzere toplam 24 DM'lu vaka üzerinde yaptıkları çalışmada infeksiyonlu ve infeksiyonsuz vakalar arasında fagositik indeks yönünden önemli farklılık tesbit edememişlerdir. Bayram, Vural ve Bakan bu durumu, infeksiyonlu vakaların nötrofillerinde sola kayma, toksik granülasyon ve sitoplazmik vakuolizasyon gibi belirtilerin olmaması ve vmm'^deki nötrofil sayısının, iki vaka dışında, normal olmasıyla izah etmişlerdir.

D) Nötrofillerde Metabolizma ve Fagositoz:

Fagositoz enerji gerektiren bir olay olup, bu, özellikle "yutma" safhası için büyük önem arzeder (8, 32, 33). Nötrofillerde fagositoz sırasında glikojenin enerji kaynağı olarak kullanıldığı ve ilk 30 dakikada glikojen depolarının yavaş indigi bildirilmiştir (34). Fagositoz sırasında ayrıca, ekstrasellüler ortamdaki glukoz da enerji sağlamak için kullanılır (34 - 38).

Iyer ve arkadaşları (33) fagositozun "yutma" safhasında nötrofil metabolizmasında artış olduğunu, glikojen yıkımının ve laktat üretiminin hızlandığını, ekstrasellüler ortamda yeterli glukoz bulunmadığında ise metabolizma hızlanmasının olmadığını göstermişlerdir. Fussanger (39) de, insülinin, glukozun hücre içine girişini hızlandırmadığını, ancak, insülinin varlığında glikojen metabolizmasının hızlandığını belirtmiştir. Esmann (40) ise DM'lu vakalarda nötrofillerdeki glikojen miktarının azaldığını ve insülin tedavisiyle bu durumun normale döndüğünü bildirmiştir.

Martin ve arkadaşları (41) DM'lularda nötrofillerin glukoz kullanımının kontrollere oranla önemli ölçüde düşük olduğunu, insülin ilavesiyle glukoz kullanımının ileri derecede arttığını ve normaldeki değere yaklaştığını tesbit etmişlerdir. Munroe ve Shipp (42), insülin tedavisi gören DM'lularda glukoz kullanımının normalerinkine eşit olduğunu, tedavi edilmemiş vakalarda ise düşük olduğunu bildirmişlerdir.

Bagdade, Nielson ve Bulger (23) insulinin, granülosit membranlarının glukoz geçişini etkilemediğini, fakat glikolitik yolun bazı enzimlerinin (glukokinaz, fosfofrüktokinaz, pirüvatkinaz vb.) fonksiyonlarını kolaylaştırarak etki ettiğini bildirmişlerdir. Bayram, Vural ve Bakan (28) hem Tip-1 hem de Tip-2 DM'larda nötrofillerin glukoz kullanımını düşük bulmuşlar ve bu vakalarda düşük fagositik indeksin enerji metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olabileceğini belirtmişlerdir.

E) Diabetes Mellitus'ta İnfeksiyon :

Diabette deri (fronkülöz, antraks, piyodermi vb.), idrar yolları (sistit, pyelonefrit vb.) ve solunum sistemi infeksiyonlarına sıklıkla rastlanır (2, 43 - 45). Ayrıca bu vakalarda mantar infeksiyonları da yüksek orandadır (46, 47). Kandida vulvitişi, ağır glukozüriye genç kızlarda sıklıkla görülür ve glukozürinin azalmasına ve mikostatin tedavisine iyi cevap verir. Genç kızlarda ve yaşlı kadın diabetlilerde sistit genellikle sık görülür ve pyelonefrite yol açar (44, 47). Glukozürinin bulunması bakteriler için kültür ortamı teşkil ederek ve mesane fonksiyon bozuklukları staza yol açarak infeksiyon riskini artırmaktadır (2, 6). Otopsi incelemelerinde, DM'lularda akut pyelonefrit % 6,8; diabetli olmayanlarda ise % 1,6 olarak bulunmuştur (6). Obstrüktif üropatili DM'lularda papiller nekroz sıklıkla görülmektedir (2).

Uyluk ve kollardaki cilt altı apseleri vakaların % 5'inde bulunur ve özellikle alt ekstremitelerdeki

infeksiyonlar büyük ölçüde, periferik damar yetersizliğine bağlıdır (2, 47). Cilt lezyonuna sebep olan pyojenik bakterilerin en önemlileri stafilokok ve beta hemolitik streptokoklardır (2, 5).

Aktif akciğer tüberkülozu da diabetlilerde sık görülür ve ağır seyrederek (2,5).

Diabetlilerde infeksiyonlar atipik bir başlangıç ve gidiş gösterirler. Ağrı, ateş ve lökositoz gibi reaksiyonlar çoğu kez hafiftir ve bazan hiç bulunmayabilir. Küçük görülen ve önem verilmeyen hafif infeksiyonlar kısa zamanda ilerleyerek sepsise yol açabilir (45, 48).

İnfeksiyon sırasında diabetlilerin insülin ihtiyacı artar ve insüline dirençlilik meydana gelir. İnfeksiyon genellikle, kontrol altına alınmış vakalarda, glukozüriye ve hatta bazan asetonüriye sebep olur (44, 45). Bu yüzden, insülin kullananlarda dozu artırmak veya o zamana kadar kan şekeri insüliniz olarak ayarlanmış hastalarda insülin kullanmak gerekebilir. İnfeksiyon sırasında insülin ihtiyacındaki artışın % 20-40 kadar olduğu bildirilmiştir (43). Bu artışa infeksiyon sırasında glukokortikoid, glukagon ve katekolamin gibi antiinsülinler norm onları etkisi ile endojen glukoz yapımının artması yanında, insülin reseptörlerindeki azalmanın da sebep olduğu ileri sürülmektedir (5, 43). Ayrıca, infeksiyon sırasında insulinin enzimatik yolla fazla miktarda yıkılması da söz konusudur.

Diabetlilerde ölümlerin % 6 kadarından infeksiyonlar sorumludur (44).

KAYNAKLAR

1. Drachman, R.H., Root, R.J., Wood, W.B. : Studies on the effect of experimental nonketotic diabetes mellitus on antibacterial defense: Demonstration of a defect in phagocytosis, J. Exp. Med. 124: 227 - 240, 1966.
2. Thornton, G.F. : Infections and diabetes, Med. Clin. North Am., 55(4) : 931 -938, 1971.
3. Miller, M.E., Baker, L. : Leukocyte functions in juvenile diabetes mellitus, J. Pediatr, 81: 979 - 982, 1972.
4. Bagdade, J.E., Root, R.K., Bulger, R.J. : Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes mellitus, Diabetes, 23:9 - 15, 1974.
5. Paschkis, K.E., Rakoff, A.E., Cantarow, A., et al. : Endocrinology, 3 th Ed., Harper and Row Publishers, New - York, p. 772 - 778, 1967.
6. Bostancı N. : Şeker hastalığı, 2. Baskı, Bozak matbaası, İst., s. 38, 1977.
7. Winkelstein, J.A., Drachman, R.H. : Phagocytosis: The normal process and its clinically significant abnormalities, Fed. CI. N. Am, 21:551, 1974.
8. Stites, T.P. : Neutrophil function: Basic and clinical immunology, Lange Med. Pub., Los Altos, California, p. 58 - 70, 1976.
9. Stossel, T.J. : Evaluation of opsonic and leukocyte function with a spectrophotometric test in patient with infection and with phagocytic disorders, Blood, 42 (1) : 121 - 130, 1973.
10. Nolan, C.M., Beaty, H.M., Bagdade, J.E. : Further characterization of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes, Diabetes, 27 (9): 889 - 894, 1978.
11. Torunoğlu, M. : Dolaşım, Solunum ve Kan Hastalıkları Fizyopatolojisi, 1. Baskı, Cilt 1, Ankara Univ. Tıp Fak. Yay., s. 325 - 363, 1981.
12. David, C.D. : Abnormalities of Leukocytes : Harrison's Principles of Internal Medicine, 6 th Ed., McGraw-Hill Book co., p. 284 - 288, 1980.
13. Quie, P.G. : Pathology of Bactericidal Power of Neutrophils, Sem.Hem., 12: 143, 1975.
14. Disorder of Neutrophil Functions, Lancet, 7855 : 438 - 440, 1974.
15. Mowat, A.G., Baum, J. : Chemotaxis Mellitus, N. Eng. J. Med., 284:621 - 626, 1971.
16. Senn, H.J., Jungi, W.F. : Neutrophil Migration in Health and Disease, Sem.Hematol., 12:27 -45, 1975.
17. Him, U.R. : Impaired Leukotactic Responsiveness in Patients with Juvenile Diabetes Mellitus, Clin. Immunol. Immunopathol, 2: 395 - 403, 1974.

18. Miller, M.E. : Pathology of Chemotaxis and Random Mobility, Sem. Hem., 12(1): 59, 1975.
19. Bagdade, J.D., Nielson, K., Root, R., Bulger, R.: Host Defense in Diabetes Mellitus, Diabetes 19: 364, 1970.
20. Keller, H.U., Hess, M.W., Cottier, H.: Physiology of Chemotaxis and Random Mobility, Sem. Hem. 12: 47 -57, 1975.
21. Baybee, J.D., Rogers, D.E. : The phagocytic Activity of PMN Obtained From Patients With Diabetes Mellitus, J. Lab. Cbn. Med., 64:1 - 13, 1964.
22. Cornelle, R.P. : RES Hyperphagocytosis by Rats With Streptozotocin - induced diabetes mellitus, Am. J. Physiol., 240: 225 - 231, 1981.
23. Bagdade, J.J., Nielson, K L , Bulger, R.J. : Reversible abnormalities in Phagocytic function in Poorly Controlled Diabetes Mellitus, Am J. Med. Sci. 263 (6): 451 - 456, 1972.
24. Tan, J.S., Watanakunakorn, C, Phair, J.P. : Host resistance in diabetes mellitus : Neutrophil Dysfunction. J. Clin. Invest. 51 :960, 1972.
25. Dobozy, C.A.; Simon, N.: Study of phagocytic function with a quantitative nitrobluetetrazolium (NBT) reduction test in diabetes mellitus. Arch. Dermatol. Re, 268 :283 -288. 1980.
26. Tan, J.S., Anderson, J.I., Phair, J.P. : Neutrophil dysfunction in diabetes mellitus, J. Lab. Clin. Med. 85(1): 28 - 35, 1975.
27. Crosby, B., Allison, F.: Phagocytic and bactericidal capacity of PMN recovered from venous blood of human beings, Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 123: 660 - 664, 1966.
28. Bayram, A., Vural, Ö., Bakan, E.: Diabetes Mellituslu Hastalarda Nötrofil Fagositozu ve Fagositoz Sırasında Nötrofillerin Glukoz Kullanımı, (Yayınlanmamış Bulgu), 1984.
29. Mowat, A.G., Baum, J. : PMN chemotaxis in patients with bacterial infections, Br. Med. J. 3: 617 - 619, 1971.
30. McColl, C.E., Caves, J., Cooper, R., et all. : Functional characteristic of human toxic neutrophils, J. Inf. Dis. 124: 68 - 75, 1971.
31. Solberg, C.O. : Neutrophil granulocyte function in bacterial infections, Lancet, 7 Oct. : 727, 1972.
32. Walters, M i., Lessler, M A., Stevenson, TX>.: Oxidative metabolism of leukocytes from nondiabetic and diabetic patients, J. Lab. Clin. Med. 28(1): 158 - 166, 1971.
33. Iyer, Y.N., Islam, M.F., Quastel, JM. : Biochemical aspects of phagocytosis, Nature, 192: 535 -541, 1961.
34. özand, P., Lâleli, Y., Karan, A.: Lökosit fagositozunun biyokimyası üzerinde tartışma, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, Cilt 17, Sayı 2, 1974.
35. Allan, J.E., Thomas, G.G. : Phagocytes : Sodeman's Pathologic Physiology; Mechanism of Disease, 6 th Ed., W.F. Saunders Co., Philadelphia, p. 685 - 702, 1979.
36. Sainton, D.F. : Sequential Degranulation of The Two Types of Polymorphonuclear Leukocyte Granules During Phagocytosis of Microorganisms, J. Cell. Biol. 58:249 - 264, 1973.
37. Lahrich, M., Tarallo, P., Hoipert, Y., Siest, G. : Influence of Glucose and Inhibitions of Glycolysis on Release of Total Proteins and Enzymes from Human Leukocytes, CK.Chim. Acta 79(2): 479 - 487, 1977.
38. Ksojen, B., Bassoe, H.H., Myking, O.: The Glucose Oxidation in Leukocytes from Female Patients Suffering from Owerweight or Anorexia Nervosa Scand. J. CSn. Lab. Invest. 35(5): 447 - 454, 1975.
39. Fussanger, R.D.: Binding and Degradation of Insulin by Human Periphera Granulocytes, J. Bio. Chem. 251: 2761 - 2769, 1976.
40. Esmann, V. : The Glucogen content of leukocytes from diabetic and nondiabetic pariente, Scand. J. Clin. Lai). Invest. 13: 134, 1961.
41. Martin, S.P., McKinney, G.R., Green, R., Becker, G.: The influence of glucose, fructose, and insulin on the metabolism of leukocytes of healthy and diabetic subjects, J. Clin. Invest., 32: 1171 - 1174, 1953.
42. Munroe, J.F., Shipp, J.C: Glucose metabolism in leucocytes from patients with Diabetes Mellitus, with and without hypercholesterolemia, Diabetes 14(9): 584 -590, 1965.
43. Koloğlu, S. : Temel Tedavi, 1. Baskı, Semih Matb. Ankara, s. 1 - 31, 1983.
44. Howard, ST. -.Management of Juvenile Diabetes Mellitus, 2 nd Ed., C.V. Mosby Co., Saint Louis, p. 1 - 4, 1971.
- Titiz, I., Oktay, S., /ktan, H. : İç Hastalıkları; Semptomatoloji ve Tedavi, 2. Cilt, 3. Baskı, Bilgi Basımevi, Ankara, s. 1250, 1974.
46. Mark, A.S. : Diabetes Mellitus, Fed. Clin. North Am. 26: 149 - 169, 1979.
47. Crowds, H.C. : Diabetes Mellitus in Childhood and Adolescence, Med. Clin. N. Am. 55(4): 985, 1971.
48. Berken, A., Shermen, A. : Reticuloendotelial System Phagocytosis in Diabetes Mellitus, Diabetes 23(3): 218 -220, 1974.