

## NÖTROFİL FAGOSİTOZU

Dr. Ali BAYRAM (x)

Dr. Özden VURAL (xx)

Uz. Ebubekir BAKAN (xxx)

### ÖZET

*Nötrofil fagositozu infeksiyon etkenlerine karşı vücudun en önemli savunma mekanizmalarından biridir. Fagositoz, birbirini takibeden dört kademedeyme meydana gelir: Kemotaksis, opsonizasyon, yutma, hücre içi öldürme. Bu yazımızda, fagositoz hakkında bilgi vermeyi amaçladık.*

### GİRİŞ

Bir hücrenin diğer bir hücre veya partikülü sitoplazması içine almasına "fagositoz", bunu yapan hücreye de "fagosit" denir (1-4). Tek hücrelilerin, beslenmesinmeleri için kullandıkları bu olay, çok hücreli canlılarda 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. Fakat bakterilerden daha büyük parçaları ise fagosite edemez (2,3). Makrofajlar ise 100 kadar bakteriyi fagosite edebildikleri gibi, eritrosit ve lökosit gibi hücreleri, protozoaları ve daha büyük çaptaki partikülleri de fagosite edebilirler (1,12-14).

---

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana bilim Dalı Uzmanı

(xx) Aynı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi, Prof. Dr.

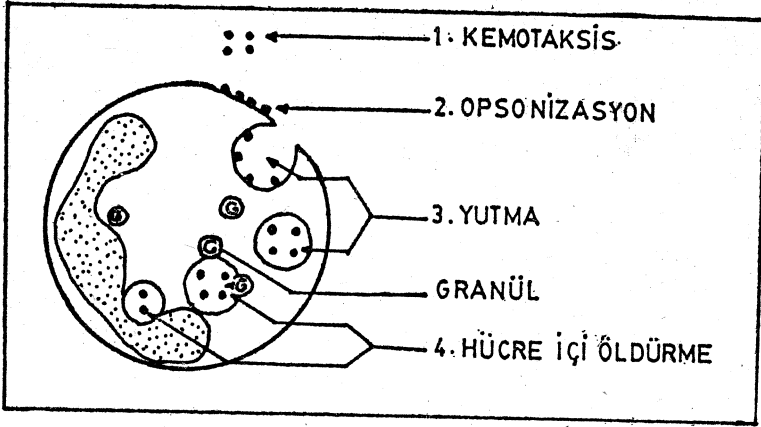
(xxx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanı

## FAGOSİTOZUN EVRELERİ

Fagositozun, birbirini takibeden şu dört kademede 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.



Şekil-1: Nötrofil Fagositozunun Şematik Olarak Görünümü (17)

Fagositoz olayının daha iyi anlaşılmasına yardımcı olacağından herbir basamak ayrı ayrı incelenecektir:

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

Tablo- 1: Kemotaktik Faktörleri Meydana Getiren Mekanizmalar (9)

- |   |                     |
|---|---------------------|
| 1. Bakteriyel kemotaktik faktörler (Bakteriyel sitotaksinler) |                     |
| 2. Bakteri + Antikor + C 1,4,2                                | → C 3a, C 5a, C 567 |
| 3. Bakteri + Properdin yolu                                   |                     |
| 4. Bakteriyel Proteinazlar                                    |                     |

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  $2 \times 10^3$  kadar olduğu tahmin edilmektedir (13).

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

Tablo- 2: Kemotaksise Etki Eden Bazı Farmakolojik Ajanlar ve Etki Mekanizmaları (19)

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

Mg <sup>++</sup> ve Ca <sup>++</sup> gibi iki değerli kanyonlar, 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 "opsoniazasyon", bu olaya katkısı olan maddelere de "opsonin" denir (1,6,9,15,6,20). Fagosite edilecek partikülün hücre membranınca adsorbe edilecek özelliklikte 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 divalanan bir elektrofilik köprüye ihtiyaç vardır. Bu divalanan,  $Ca^{++}$  ve  $Mg^{++}$  gibi iyonların sağladığı, etilendiamintetraasetikasit (EDTA)'in bu kademeyi inhibe ettiği gösterilmiştir (65,121). Opsonizasyon mekanizmaları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo-3: Bakteri Opsonizasyonunun Mekanizmaları (33).

|                                |      |
|--------------------------------|------|
| 1. Bakteri + Antikor           |      |
| 2. Bakteri + Antikor + C 1,4,2 | }    |
| 3. Bakteri + Properdin yolu    |      |
|                                | C 3b |

3. YUTMA: Yutma olayı, partikül veya mikroorganizmanın, fagositin yüzeyine yapışmasıyla başlar (10). Temas noktasında hücre zarı çukurlaşır, kenarda meydana gelen psödopodlarla materyal sarılır ve neticede, içinde materyalin bulunduğu vakuol teşekkül eder (3,5,9,10,16). Bu vakuole "fagositik vezikül" veya "fagozom" denir (5,16). Bu 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 kontraktil proteinlerin (aktin ve miyozin) bu olayda rol oynadıkları sanılmaktadır (19).

Mikroorganizma ve partikülün yutulabilmesi için enerji gerekir. Bu enerji, artmış olarak cereyan 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 kortikosteroidlerin yutma olayını inhibe ettikleri bildirilmiştir (19).

4. HÜCRE İÇİ ÖLDÜRME: Granüllerle fagozom temas ettiğinde, temas 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  $E_1$ , teofilin, dibütiril siklik adenzin monofosfat, 2-kloroadenzin, izoprotorenol ve adrenalın gibi bileşiklerin hücre içi adenzin -3'-5'-monofosfat seviyesini artırarak bu inhibisyonu yaptıkları ileri sürülmüştür (5,

25). Kortikosteroidler ve klorokin'in fagolizozom teşekkülüne engel olarak (19, 26) ve kolşisin ve vinblastin'in sitoskeletal yapıları bozarak (5,19). degranülasyonu inhibe ettikleri bildirilmiştir.

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

Tablo-4: Nötrofillerin Antibakteriyel Sistemleri (13,16,26)

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

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

## SUMMARY

### NEUTROPHILIC PHAGOCYTOSIS

Neutrophilic phagocytosis is an important physiologic defense mechanism for infectious microorganisms. It is actually a sequential processes following each other: Chemotaxis, opsonization, ingestion and intracellular killing.

We wanted to give an outline about that subject in present paper.

## 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 fosfataz enzim seviyelerinin tesbiti, serum alkalin fosfatazıyla ilgisinin araştırılması ve lökositlerin glukoz tüketiminin tayin edilmesi, Uzmanlık Tezi, Erzurum, 1982.
3. Ünaldı, 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. 40-47, 1982
5. Karan, A.: İnsan polimorf nüveli lökositlerinden fagositoz esnasında ortama lizozomal enzim salıverilişinin kinetiği ve Oksalaminin etkisi, Doçentlik Tezi, Hacettepe Üniv., 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. 1823-190, 1973.
9. Winkelstein, J.A., Drachman, R.H.: Phagocytosis: The Normal Process and Its Clinically Significant Abnormalities, Ped. Cl. 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. : Fiziopatoloji, Cilt 1, Üniv. Tıp Fak. Yay. , Ege Üniv. Mat. İzmir, s. 165-188, 1977
13. Wintrobe, M.M.: Olinical Haematology, 8 th Ed., Lea and Febiger, Philadelphia, p. 199-202, 215-225, 1981
14. Miller, M., Oski, F.A. , Harris, B.M.: Lazy-Leucocyte Syndrome, Lancet, 3: 665, 1971.
15. Torunoğlu, M.: Dolaşım, Solunum ve Kan Hastalıkları Fiziopatolojisi, 1. Baskı, Ankara Üniv. Tıp Fak. Cilt 1, s. 325-363, 1981
16. Drutz, D.J.: "Polymorphonuclear Neutrophil Leukocyte Function", Basic and Clinical Immunology, Lange Med. Ptb., Los Altos Claflifornia, p. 58-70, 1976.

17. Stites, D.P.: "Neutrophil Function", Basic and Clinical Immunology, Lange Med. Pub, Los Altos, Clalifornia, p. 50, 1976..
18. Yenson, M.: "Organizmanın Dış Etkenlere Karşı Moleküler Düzeydeki Biyokimyasal Korunma-Savunma Sistemleri ve Fonksiyonları", İnsan Biyokimyası, 4. Baskı, İst. Üniv. Tıp Fak. , İst., s. 766, 19.1
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, 1975.
22. Unat, E.K.: Genel Tıp Mikrobiyolojisi Enfeksiyon Hastalıkları Bilimi, 2. Baskı, İst. , s. 203-269, 1980.
23. Terzioğlu, M.: Fizyoloji Ders Kitabı , 1. Baskı, İst. Üniv. Cerrahpaşa Tıp Fak Cilt., 2, s, 60-68, 1978
24. Voetman, A.A.: Phagocytosing Human Neutrophils Inactivate Their Own Granuler Enzymes, J. Clin. Incest., 67: 1544-1549, 1981
25. Özand, P., Lâleli, Y., Karan, A.: Lökosit Fagositozunun Biyokimyası Üzerinde Tartışma, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 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. : A Antimicrobial Mechanism in Neutrophilic Polymorphonuclear Leukocytes, Sem, Hematol., 12:117-142, 1975.