

DIABETES MELLİTUSTA NÖTROFİL FONKSİYONLARI VE ENFEKSİYON

Dr. Ali BAYRAM (x)
Dr. Ebubekir BAKAN (xx)
Dr. Mehmet Gündoğdu (x)
Arş. Gör. Nuri Bakan (xxx)

ÖZET :

Diabetes mellitus vücudun savunma mekanizmasını azaltmak suretiyle enfeksiyonlara yatkınlığı artıran bir hastalık olarak bilinmektedir. Bu nedenle, diabette nötrofil fonksiyonlarını, hipergliseminin fagositöz üzerine etkisini ve dibette enfeksiyon sorununu gözden geçirmenin yararlı olacağı kanısındayız.

GİRİŞ :

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

Nötrofiller bakteriyel enfeksiyonlara karşı konağın ilk savunma hattını teşkil ederler ve bu hususta çok önemli rol oynanlar. Bunlar mikroorganizmanın giriş yerinde birikerek etkili fagositik aktivite gösterirler ve enfeksiyonunun ilerlemesini durdururlar. Yetersiz fagositöz ise, kontrol edilemeyen bakteriyel çoğalmaya ve şiddetli enfeksiyona sebep olur (7-10). Bu yüzden, nötrofil sayısında azalma veya nötrofil fonksiyon bozuklukları enfeksiyona zemin hazırlar (11-13).

Bu derlemede aşağıda konulara değinilecektir:

- A. Diabetes Mellitusta nötrofil fonksiyonları,
- B. Hipergliseminin fagositöz üzerine etkisi,

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanı.

(xx) Atatürk Üniversitesi Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Uzmanı.

(xxx) " " " " " "

- C. İnfeksiyonun nötrofil fonksiyonlarına etkisi,
- D. Nötrofil metabolizması ve fagositoz,
- E. Diabetes Mellitusta infeksiyon.
- A. Diabetes mellitusta nötrofil fonksiyonları:

DM'luların nötrofilleri yetersiz kemotaktik aktivite göstermektedirler (7, 11,12,14-17). Bu defekt plazma insülini, glukoz, karbon dioksit veya kan üre seviyeleri ile ilgili olmamakla birlikte yine de invitro insülin ilâvesiyle kemotaksis düzelmiştir (3,7,15,17,18). Ayrıca, Tip-1 DM'lu hastaların serumları da kemotaktik faktörler yönünden yetersiz bulunmuştur (3,7,18,19). Bu yetersizliğin izahı henüz tam olarak yapılamamıştır. Bazı araştırmacılar, insülin kullanımına bağlı olarak antinsülin antikörlerinin meydana gelmesiyle antijen-antikör komplekslerinin oluştuğunu, bunun da kompleman sistemini aktive ederek kemotaktik aktivite için gerekli olan kompleman komponentlerinde azalmaya yol açtığını ileri sürmüşlerdir; halbuki, insülin kullanmayarlarda da durum aynıdır. (3,18).

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

Bybee ve Rogers (21) ketoasidozlu diabetlilerde yaptıkları çalışmada fagositik indeksi düşük bulmuşlardır. Cornelle (22) DM'lulardan izole ettiği nötrofillerle yaptığı çalışmada, bütün vakalarda fagositik indeksin azalmış olduğunu göstermiştir. Bagdade, Nielson ve Bulger (23), test mikroorganizması olarak pnömokokları kullandıkları çalışmalarımızda fagositozun yetersiz olduğunu göstermişlerdir. Drachman ve arkadaşları (1) DM'lu farelerde, Tan ve arkadaşları (24) ise DM'lu 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 yatkınlığının nötrofillerdeki primer defekte bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Tan, Andeson 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. Miller ve Baker (3) candida albicans kullanılarak yaptıkları çalışmalarında Tip-1 DM'lularda fagositik indeksi normal bulmuşlardır. Önceki bir çalışmamız da (28), Candida albicansı test mikroorganizması olarak kullanıldı. Ve hem Tip-1 hem de Tip-2 DM'lularda fagositik indeksi düşük bulundu.

B. Hipergliseminin Fagositoz Üzerine Etkisi:

Hipergliseminin fagositozu inhibe ettiği çeşitli yayınlarda bildirilmiştir. Winkelstein 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 yükselttiğinde normallelden elde edilen nötrofillerde de fagositik indeksin azaldığını tesbit etmişlerdir. Drachman ve arkadaşları (1) diabetik farelerde yaptıkları 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 denemişlerve buna rağmen kan glukoz düzeyleri ile fagositik indeks arasında olumsuz korelasyon bulmuşlardır.

Crosby ve Allison (27), Tan, Andekson ve Phir (26) ve Miller ve Baker (3) ise AKŞ ile fagositik inders arasında ilişki olmadığını bildirmişlerdir.

C. İnfeksiyonun Nötrofil Fonksiyonlarına Etkisi:

İnfeksiyon fagositoz bozukluklarının sonucunda oluşabildiği gibi, infeksiyonun bizzat kendisi de fagositozu bozabilir. Nowat 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.

Dobozy 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 vakualizasyon gibi belirtilerin olmaması ve mm^3 'deki nötrofil sayısının, iki vaka dışında, normal olmasıyla izah etmişlerdir.

D. Nötrfillerde Metabolizma ve Fagositoz:

Fagositoz enerji gerektiren bir olay olup, bu, özellikle "yutma" safhası için büyük önem arzeder (8,32,33). Nötrfillerde fagositoz sırasında glikojenin enerji kaynağı olarak kullanıldığı ve ilk 30 dakikada glikojen depolarının yarıya indiği bildirilmiştir (34), Fagositoz sırasında ayrıca, ekstrasüüller 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, ekstrasüüller ortamda yeterli glukoz bulunmadığını da 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 nötrfillerdeki glikojen miktarının azaldığını ve insülin tedavisiyle bu durumun normale döndüğünü bildirmiştir.

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

Bagdade, Nielson ve Bulger (23) insülinin, granülosit membranlarından 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'lularda nötrfillerin glukoz kullanımını düşük bulmuşlar ve bu vakalardaki düşük fagositik indeksin enerji metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olabileceğini belirtmişlerdir.

E. Diabetes Mellitusta Enfeksiyon:

Diabette deri (fronkülöz, antraks, piyodermi vb.) idrar yolları (sistit, pyelonefrit v.) ve solunum sistemi infeksiyonlarına sıklıkla rastlanır (2,43-45). Ayrıca bu vakalarda mantar infeksiyonları da yüksek orandadır (46,47). Kandida vulvitişi,

ağır glukozürüli 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 seyreder (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 antiinsüliner hormonların etkisi ile endojen glukoz yapımının artması yanında, insülin reseptörlerindeki azalmanın da sebep olduğu ileri sürülmektedir (5,43). Ayrıca, infeksiyon sırasında insülinin enzimatik yolla fazla miktarda yıkılması da söz konusudur.

Diabetlilerde ölümlerin % 6 kadarından infeksiyonlar sorumludur (44).

SUMMARY

NEUTROPHIL FUNCTIONS AND INFECTIONS IN DIABETES MELLITUS

Since it is well known that the diabetes mellitus is a disease reducing the physiologic defence mechanisms of body and leading to susceptible state to infections, it will be of value to review the neutrophil functions, the effects of hyperglycemia on phagocytosis, and the infections in diabetes.

YAYNAKLAR

1. Drachman, R.H., Root, R. K., Wood, W. B.: Studies on the effect of experimental nonketotic diabetes mellitus on antibacterial defense: Demonstration of 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. D., 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., at all: *Endocrinology*, 3 th Ed., Harper and Row Publishers, New-York, p. 772-778, 1967.
6. Bostanci, N.: Şeker hastalığı, 2. baskı, Bozak matbaası, İstanbul, s. 38, 1977.
7. Wintkelstein, J. A., Drachman, R. H.: Phagocytosis: The normal process and its clinically significant abnormalities, *Ped. Cl. 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. P.: 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. D.: 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 Üniv. Tıp Fak. Yay., s. 325-363, 1981.
12. David, C. D.: Abnormalities of Leukocytes: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 9 th Ed., McGraw-Hill Book Co., p. 284-288, 1950.
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 of Polymorphonuclear Leukocyte From Patients with Diabetes 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, H. R.: Impaired Leukocytic 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., Noot, 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, R. E.: The phagocytic Activity of PMN Obtained From Patients With Diabetes Mellitus, *J. Lab. Clin. Med.*, 64: 1-13, 1964.
22. Cornell, R. F.: RES Hyperphagocytosis by Rats With Streptozotocin-induced diabetes mellitus, *Am. J. Physiol.*, 240: 225-231, 1981.
23. Bagdade, J. D., 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. Res.*, 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 Nötrfil Fagositozu ve Fagositoz Sırasında Nötrifillerin Glukoz Kullanımı, (Yayınlanmamış Bulgu), 1984.
29. Miwat, A. G., Baum, J.: PMN chemotaxis in patients with bacterial infections, *Br. Med. J.* 3: 517-619, 1971.
30. McCall, C. E., Caves, J., Cooper, R., et al.: Functional characteristics 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, T. D.: 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, J. H.: 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: Sodemean's Pa)hologic Physiology; Mechanisms of Disease, 6 th Ed., W. B. Saunders Co., Philadelphia, p. 685-702, 1979.
36. Bainton, D. F.: Sequential Degranulation of The Two Types of Polymorphonuclear Leukocytes Granules During Phagocytosis of Microorganisms, J. Cell. Biol. 58: 249-264, 1973.
37. Lahrch, M., Tarallo, P., Hoipert, Y., Siest, G.: Influence of Glucose and Inhibitors of Glycolysis on Release of Total Poroteins and Enzymes from Human Leukocytes, Cli. Chim. Acta (9 (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. Clin. Lab. Invest. 35 (5): 447-454, 1975.
39. Fussanger, R. D.: Binding and Degradation of Insulin by Human Peripheral Granulocytes, J. Bio. Chem. 251: 2671-2769, 1976.
43. Esmann, V.: The Glucogen cortent of leukocytes from diabetic and nondiabetic patients, Scand. J. Clir. Lab. Invest. 13: 134, 1961.
41. Martin, S. P., Mc Kınney, G. A., Green, R., Becker, C.: The influecne of glucose, fructose, and insulin on the metabolism of leukocytes of healthy and diabetic subjects, J. Clin. Invest., 32: 1171-1174, 1953.
42. Muncre, J. F., Shipp, J. C.: Glucose metabolism in leucocytes from patients with Dia.etes, Mellitus, with and without hyperpnolesterolemia, Diabetes 14 (9): 584-590, 1965.
43. Kolođlu, S.: Temel Tedavi, 1. baskı, Semih Matb. Ankara, s: 1-31, 1983.
44. Howad, S. T.: Management of Juvenile Diabetes Mellitus, 2 nd Ed., C. V. Mosby Co., Saint Louis, p. 1-4 1971.
45. Titiz, İ., Oktay, S., Akta, H.: İç Hastalıkları; Semptomatoloji ve Tedavi ,2. cilt, 3. Baskı, Bilgi Basımevi, Ankara, s. 2250, 1974.
46. Mark, A. S.: Diabetes Mellitus, Ped. Clin. North Am. 26: 149-169, 1979.
47. Crowels, H. C.: Diabetes Mellitus in Childhood and Adolescence, Med. Clin. N. Am. 44 (5): 985, 1971.
48. Berken, A., Sherman, A.: Reticuloendotelial System Phagocytosis in Diabetes Mellitus, Diabetes 23 (3): 218-220, 1974.