

FAGOSİTİK HÜCRELER ve HASTALIKLARI

Yrd. Doç. Dr. İlyas Yolbaş
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

TANIM

- *Fagosit: Vücuda giren mikroorganizmaların ya da vücutta ölen hücrelerin, Fagositik Hücrelerce tanınıp, yutularak ortadan kaldırılması*

FAGOSİTOZ YAPAN HÜCRELER

- 1. Nötrofiller*
- 2. Monosit ve Makrofajlar*
- 3. Eosinofiller*
- 4. İmmatür Dendritik Hücreler*

FAGOSİTİK HÜCRELERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

A) KEMOTAKSİ:

Kan dolaşımından, çeşitli Kemoatraktan maddelerin (Lökotrien, aktive Fibrinoliz ürünleri, Kallikrein, C3a, C5a gibi Kompleman sistemi ürünleri) etkisi ile infeksiyon olan doku bölgelerine göç ederler,

B) ADEZYON ve ROLLING:

Önce, IL-1 ve TNF gibi sitokinlerin etkisi ile post kapiller venül endotel hücreleri yüzeyinde E-Selektin (CD62E) sergilenmeye başlar. Lökositler yüzeylerindeki karbonhidrat ligandlar ile endotel hücrelerine hafifçe tutunurlar. Ancak, kan akımı etkisi ile tekrar kopar ve endotel hücreleri üzerinde yuvarlanırlar. Bu işlem endotel hücreleri üzerinde VCAM-1 ve ICAM-1 gibi moleküllerin ortaya çıkmasını uyarır. Sonra, yüzeylerindeki VLA-4, LFA-1, Mac-1 İNTEGRİN gibi çeşitli Adezyon Molekülleri vasıtasıyla damar Endotelinde bulunan VCAM-1, ICAM-1 gibi ligandlarına sıkıca tutunurlar

C) AMÖBOİD HAREKETLER yaparak damar endotel hücreleri arasından infeksiyon bölgesine sızarlar. Bu sürece *Diapedez* adı verilir.

D) FAGOSİTOZ :

Fagositik hücreler önce, yabancı partikül ya da mikroorganizmaya çeşitli reseptörler aracılığıyla tutunurlar, Sonra membranları vasıtasıyla mikroorganizmayı çevreleyerek hücre içine alırlar.

E) RESPIRATORY BURST

(SOLUNUMSAL PATLAMA):

Hücre içerisine alınan Fagozom'a Lizozom granülleri açılır ve mikroorganizmalar çeşitli enzimler aracılığı ile Fagolizozom içerisinde öldürülür.

Bu süreçte, FAGOSİT OKSİDAZ sistemi ile Moleküler Oksijen, Reaktif Oksijen Ürünlerine (SüperOksit Radikalleri, NADPH, H₂O₂) indirgenir.

MPO, halid iyonlarını reaktif Hipohalöz aside çevirir.

O₂ -----Fagosit Oksidaz----→ Reaktif Oksijen Ürünleri

Halid İyonları -----MPO----→ Hipohalöz Asit

NÖTROFİLLER

- *Dolaşan lökositlerin sayı olarak en büyük bölümünü oluştururlar (%50-55)*
- *Erişkin bir insanda hergün 100 Milyar Nötrofil üretilir*
- *Dolaşımında yaklaşık 6 saat ömürleri vardır*
- *Mikroorganizmalarla ilk karşılaşan hücrelerdir.*
- *Yüzeyindeki çeşitli reseptörlerle mikroorganizmaya bağlanır ve fagosite ederler.*
- *Mikroorganizmalarla karşılaşmayan Nötrofiller programlanmış hücre ölümüne (Apoptoz) uğrayarak, KC ve dalaktaki doku makrofajları tarafından temizlenir.*

NÖTROFİLLER

- *12-15 mikron boyutlarında*
- *Nükleus 3-4 loba bölünmüş*
- *Hematoxilen Eosin boyası ile Bazik ve Asidik olarak zayıf boyandığı için Nötrofil adı verilmiş*

NÖTROFİLLER

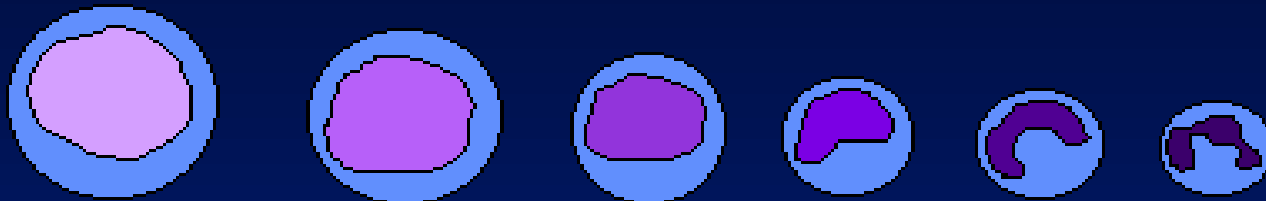
- *Sitoplazmada çeşitli granüller içerirler;*
 - Primer (Azurofilik) Granüller:* Sitoplazmadaki granüllerin %33'ünü oluştururlar. Wright boyası ile koyu mavi boyanırlar. Hidrolitik enzimler, Myeloperoksidaz, Lizozim ve Arjininden zengin katyonik proteinleri içerirler
 - Sekonder (Spesifik) Granüller:* Sitoplazmadaki granüllerin %67'sini oluştururlar. Alkalen Fosfataz, Laktoferrin, Kollajenaz, Elastaz ve Lizozim içerirler.



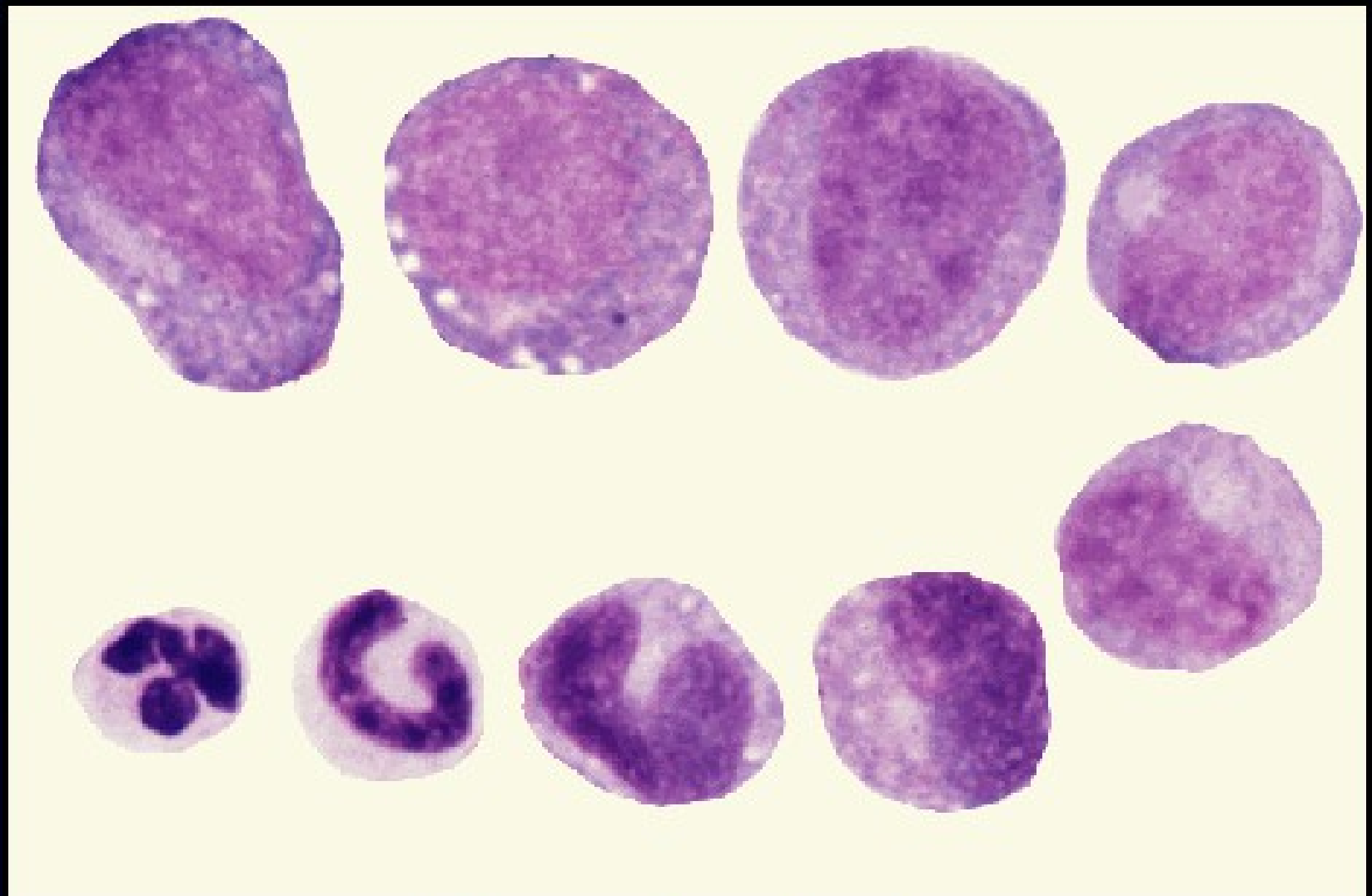
NÖTROFİLLER

- *Kemik iliğinde üretilirler.*
- *Myeloblast, Promiyelosit, Myelosit, Metamyelosit, Band Nötrofil ve Matür Nötrofil evrelerinden geçerek olgunlaşırlar.*
- *G-CSF, Nötrofil üretimini uyarır*

Granulopoiesis



Production time - 5-7 days



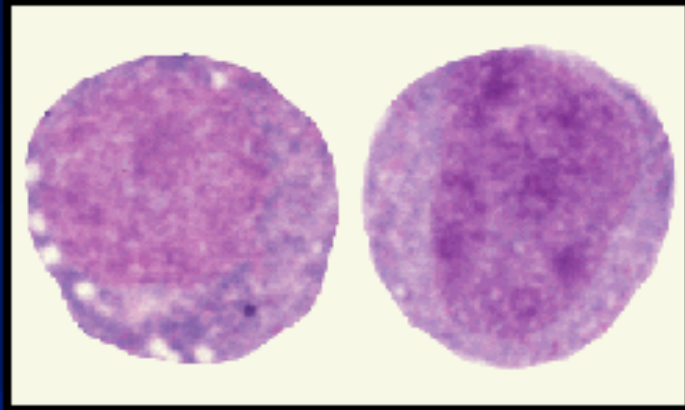
Granulopoiesis

Myeloblast



- Large cell
- Round to oval nucleus
- Loose chromatin pattern
- One or more nucleoli
- Moderately blue cytoplasm
- No granules

Promyelosit (Progranulocyte)



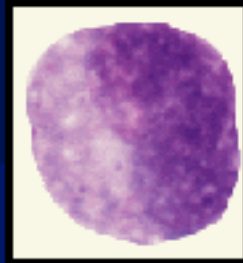
- Similar to myeloblast
- No discernable nucleolus
- Pink primary granules

Myelocyte



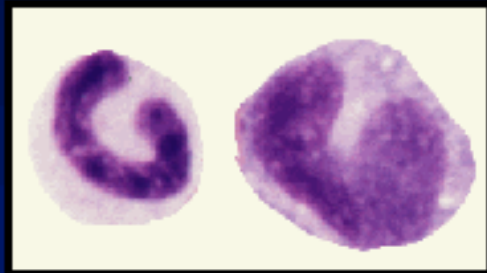
- Smaller than promyelocyte
- Round to oval nucleus
- Eccentric nucleus
- Specific granules (secondary granules)

Metamyelocyte



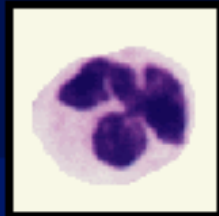
- Similar to myelocyte
- Slightly more indented nucleus
- Slightly less blue cytoplasm

Band Neutrophil

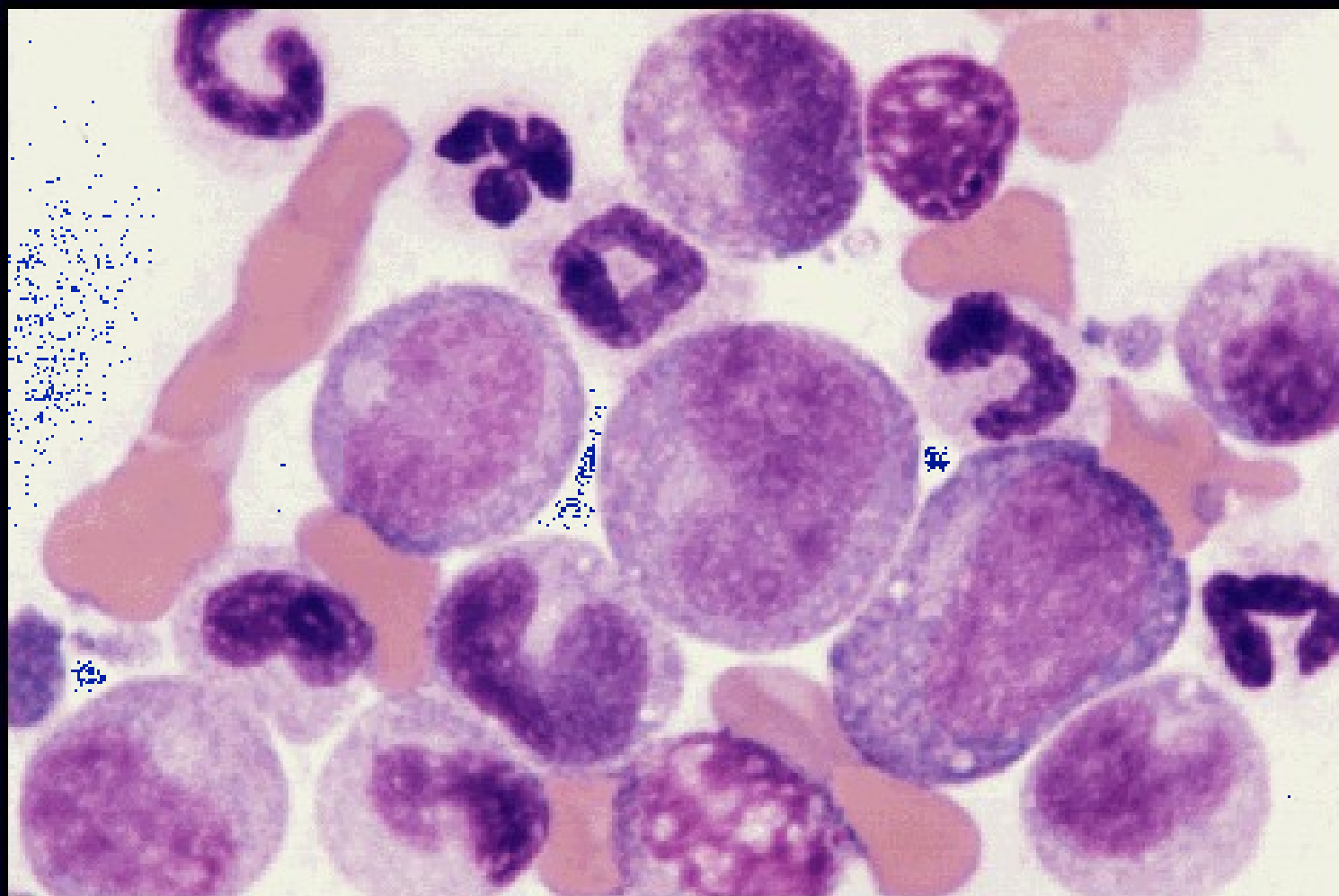


- Smaller than metamyelocyte
- Slightly more condensed nucleus
- Thicker nucleus than segmented neutrophil

Segmented Neutrophil



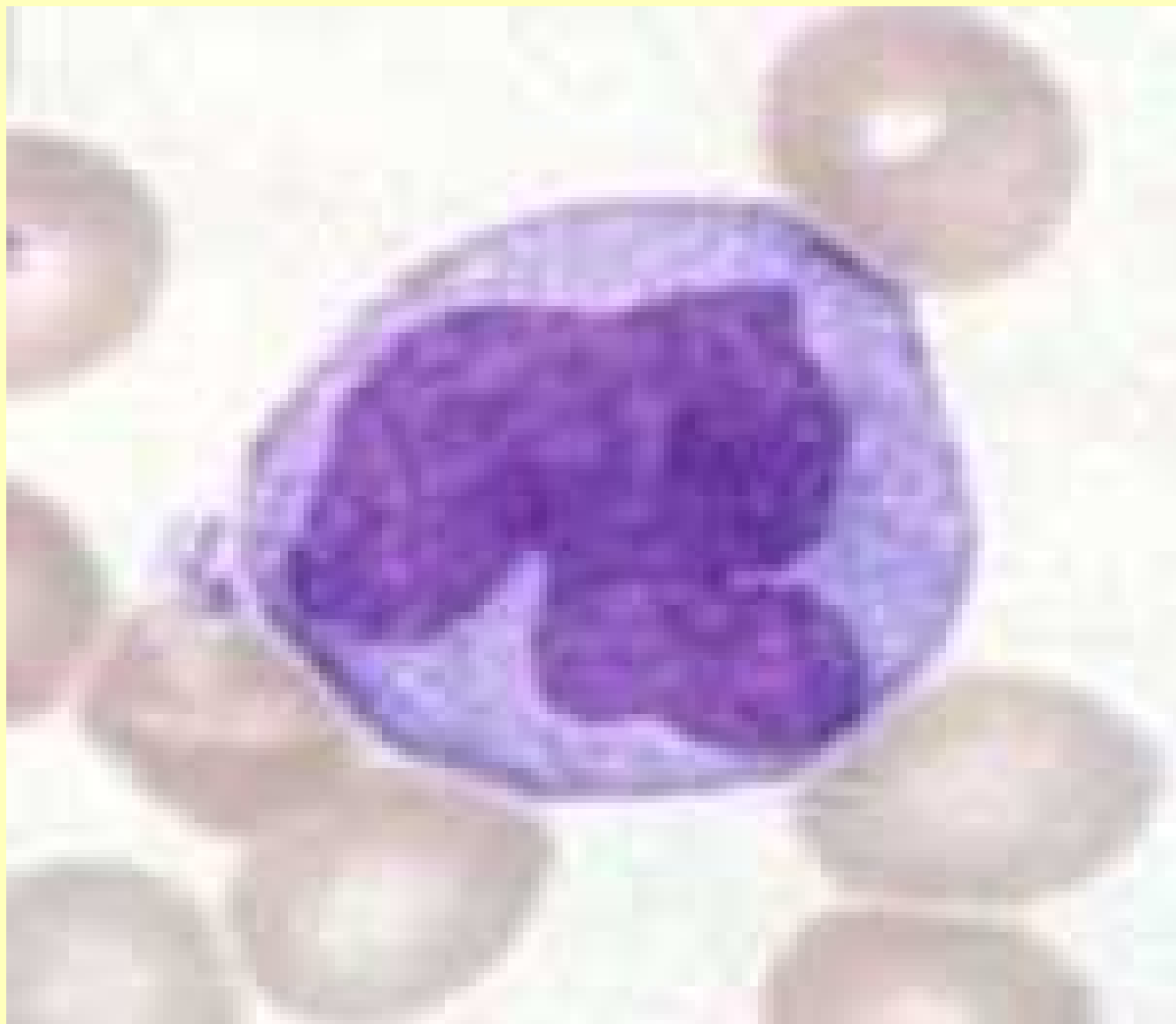
- Smallest cell in myeloid series
- Generally “clear” pink to slightly blue cytoplasm
- Multiple segmentation of nucleus
- Moderately condensed chromatin pattern



Granulopoiesis

MONOSİTLER

- *10-20 mikron boyutunda, daha büyük hücreler*
- *Böbrek şeklinde büyük nükleusları ve Peroksidaz ve Hidrolaz içeren granülleri var.*
- *GM-CSF, IL-4 ve TNF- α hücre farklılaşmasında rol oynar*
- *Uzun ömürlü hücreler. Dokuya göç ettikten sonra yıllarca canlı kalabilir.*
- *Monositler dokuda Makrofaja dönüşür ve büyüklükleri 50 mikrona ulaşabilir*



Monosit, Makrofaj Dokusal Dağılımı

- *Akciğerde Alveoler Makrofaj,*
- *Karaciğerde Kupffer Hücreleri,*
- *Deride Histiosit, Langerhans Hücreleri,*
- *Böbrekte Mezengial Hücreler,*
- *Beyinde Mikroglia,*
- *Plevral ve Peritoneal Makrofaj,*
- *Kemik İliği, Dalak ve Lenf Düğümlerinde Monosit*

Makrofajlarda Serbest Radikaller

Makrofajlar;

- Reaktif Oksijen Aracıları yanında,*
- iNOS (indüklenebilen Nitrik Oksit Sentaz) enzimi ile Reaktif Nitrojen Aracıları (NO) da üretir. iNOS, Arjininin Sitrülline dönüşümünü katalize ederek Yaygın NO gaz üretimine sebep olur.*
- NO, Fagosit Oksidaz enzimi eşliğinde H₂O₂ ve SüperOksit ile etkileşerek PeroksiNitrit Radikalleri oluşturur.*

***FAGOSİTOZ SİSTEMİ
İLE İLGİLİ
HASTALIKLAR***

LÖKOSİT ADEZYON BOZUKLUGU (LÖKOSİT ADEZYON DEFECTİ) (LAD TipI)

- İntegrin β zinciri (CD18) yokluğunda, infeksiyonlara yüksek derecede eğilim meydana gelir.
- Lökositler var fakat infeksiyon bölgesine ulaşamıyor.

LÖKOSİT ADEZYON BOZUKLUGU

- *22. Kromozomun uzun kolunda kodlanıyor.*
- *Gen defektinin ciddiyetine bağlı olarak enfeksiyonların şiddeti de değişmektedir.*

LÖKOSİT ADEZYON BOZUKLUGU

KLİNİK BELİRTİLER

- *Yara iyileşmesinde bozulma,*
- *Periodontal hastalıklar,*
- *Tekrarlayan enfeksiyonlar*
 - *Otitis media,*
 - *Pnömoni,*
 - *Peritonit ve*
 - *Selülit*
 - *Barsak enfeksiyonları*
 - *Perirektal bölge enfeksiyonları siktir.*
 - *Yeni doğanlarda göbeğin düşmesi 30 günü geçmekte, omfalit sıklıkla görülmektedir.*
- *Lezyon bölgesine nötrofiller ulaşamadığından inflamasyon azdır.*

LÖKOSİT ADEZYON BOZUKLUGU

Genellikle

- *Staphylococcus aureus* ve
- *Gram (-) mikroorganizmalar*

LÖKOSİT ADEZYON BOZUKLUGU TANI

- Lökositoz,*
- Nötrofili,*
- Nötrofil kemotaksisinde azalma,*
- Flow sitometri ile CD18 ve CD11a, CD11b, CD11c de azalma görülür.*

LÖKOSİT ADEZYON BOZUKLUGU TEDAVİ

- Yoğun antibiyotik tedavisi ve*
- Kemik İliği nakli önerilmektedir*

KRONİK GRANÜLAMATÖZ HASTALIK

Fagosit Oksidaz enzimi eksikliğinde / bozukluğunda ortaya çıkar ve Nötrofillerin, Bakterileri ve Mantarları öldürme yeteneğini ortadan kaldırır.

KRONİK GRANÜLAMATÖZ HASTALIK

Hücre içerisine alınan Fagozom'a Lizozom granülleri açılır ve mikroorganizmalar çeşitli enzimler aracılığı ile Fagolizozom içerisinde öldürülür.

Bu süreçte,

FAGOSİT OKSİDAZ (PHOX) ENZİM sistemi ile

Moleküler Oksijen, Reaktif Oksijen Ürünlerine (SüperOksit Radikalleri, NADPH, H₂O₂) indirgenir.

02 -----Fagosit Oksidaz----→ Reaktif Oksijen Ürünleri

KRONİK GRANÜLAMATÖZ HASTALIK GENETİK

- *Çogu vakada X kromozomunda bir mutasyon vardır. (X-bağlı kalıtım)*

- *Otozomal resesif olarak da kalıtım gösterebilir.*

FAGOSİT OKSİDAZ (PHOX) ENZİM sistemi

- *Fagosit Oksidaz Enzim sistemi 4 alt ünitelerden oluşur ve 410 dan fazla olası bozukluk gösterebilir.*
- *Her bir bozukluk, klinik olarak farklı derecelerde Kronik Granülamatöz Hastalık tablosuna yol açabilir.*
- *SüperOksit oluşumunda gerekli yardımcı bir faktör de NADPH'dir. Düşük miktarda NADPH oluşumu da Kronik Granülamatöz Hastalık tablosuna yol açar.*
- *Glukoz-6-Fosfat Dehidrojenaz Eksikliğinde (G6PD), NADPH eksikliğinden dolayı Kronik Granülamatöz Hastalık görülebilir.*

KRONİK GRANÜLAMATÖZ HASTALIK

KLİNİK BELİRTİLER

- *Tekrarlayan*

- *YÜZEYEL CİLT İNFEKSİYONLARI*
(SELLÜLİT ve İMPETİGO)
- *ABSELER (DERİ, DOKU ve ORGANLARDA)*
- *PNÖMONİ,*
- *İLTİHAPLI ARTRİT,*
- *OSTEOMYELİT,*
- *BAKTERİYEMİ / FUNGEMİ*

KRONİK GRANÜLAMATÖZ HASTALIK MİKROBİYOLOJİK ETKENLER

- *Aspergillus fumigatus,*
- *Staphylococcus aureus,*
- *Escheria coli,*
- *Klebsiella,*
- *Candida*

KRONİK GRANÜLAMATÖZ HASTALIK KLİNİK BELİRTİLER

- *Çoğunlukla, 5 yaşından önce, çocukluk çağında tanı konulur.*

KRONİK GRANÜLAMATÖZ HASTALIK LABORATUVAR

- *NBT (Nitro Blue Tetrazolium) Testi :*
 - *Sağlıklı bireylerde; Fagosit Oksidaz enzimi etkisiyle oluşan, Süperoksit radikali, NBT'yi Formazan'a indirger ve Kahverengi bir renk oluşur.*
 - *Kronik Granülamatöz Hastalıklı bireylerde ise, _____ NBT, Formazana indirgenemez.*
 - *Mikroskop altında bakıldığında, hücre içerisinde, Kahverengi renkli vakuoller görülemez.*
 - *NBT testi Fagosit Oksidaz enziminde bir problem olduğunu gösteren hızlı bir testtir. Ancak, bu test ile ne derecede Süperoksit radikali üretildiği gösterilemez.*

KRONİK GRANÜLAMATÖZ HASTALIK LABORATUVAR

- *Sitokrom C İndirgenme Deneyi:*
 - *Bu deneyde, hastanın nötrofillerinin ne miktarda Süperoksit anyonu ürettiği gösterilebilir.*
- *Flow Sitometri ile Dihidro Rodamin123 Testi:*
 - *Hastanın kanı önce DHR123 ile boyanır. Sonra PMA ile uyarılır. Süperoksit radikali üretilir ise DHR→ Rodamine dönüşür. Rodamin Floresan bir boyadır ve Flow Sitometri ile ölçülebilir.*

KRONİK GRANÜLAMATÖZ HASTALIK TEDAVİ

- *ANTİBİYOTİKLER*

- *Anti-bakteriyel*

- *Anti-fungal*

- *İnterferon gamma-1b*

- *%70 oranında KGH'da infeksiyonları önüyor ve infeksiyonların ağırlığını azaltıyor.*

- *Birkaç yıldır standart tedavi tablosuna alınmış.*

- *"A controlled trial of interferon gamma to prevent infection in chronic granulomatous disease. The International Chronic Granulomatous Disease Cooperative Study Group" (1991). N Engl J Med 324 (8): 509–16.*

KRONİK GRANÜLAMATÖZ HASTALIK TEDAVİ

• GEN TEDAVİSİ :

- 2001 yılında , X'e bağlı Kronik Granülomatoz Hastalığı olan bir bireyde Kök Hücre Transplantasyonu uygulandı. (Dinauer M, Gifford M, Pech N, Li L, Emswiller P (2001). "Variable correction of host defense following gene transfer and bone marrow transplantation in murine X-linked chronic granulomatous disease". *Blood* 97 (12): 3738–45.)
- 2006 yılında , X'e bağlı Kronik Granülomatoz Hastalığı olan bir bireyde Gen Tedavisi uygulandı. (Ott M, Schmidt M, Schwarzwaelder K, et al. (2006). "Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVII, PRDM16 or SETBP1". *Nat Med* 12 (4): 401–9.)
- Her iki hasta da KGH tablosundan kurtuldu.
- Nötrofillerde artmış fagosit oksidaz aktivitesi gösterildi.
- Ancak, gen tedavisinin uzun süreli komplikasyonları henüz bilinmiyor.

Chédiak–Higashi Sendromu

- Nadir Otozomal Resesif hastalık*
- Fagositozda azalma.*
- Tekrarlayan piyojenik infeksiyonlar,*
- Kısmi albinizm, gümüş rengine çalan saçlar,*
- Periferik nöropati*
- Anemi*
- Hepatomegali*

Chédiak–Higashi Sendromu

- *Güneşe karşı hassasiyet*
- *Fotofobi*
- *İnfeksiyonlar (mukoz membranları, deri ve solunum sisteminde)*
- *Çocuklar, gram-positif ve gram-negatif bakteri ve mantarlara hassastır.*
- *Sıklıkla S. aureus infeksiyonları görülür.*

Chédiak–Higashi Sendromu

- *Lizozom transportunda rol alan düzenleyici bir proteini kodlayan LYST geninde mutasyon oluşması sonucu,*
- *Mikrotübül polimerizasyon defekti ortaya çıkıyor. Fagozom ile lizozomun kaynaşmasında bozukluk var. Fagolizozom oluşamıyor.*
- *Sonuçta, fagosite edilen bakteriler lizozomal enzimlerle etkileşemiyor ve bakteri öldürülemiyor.*

Chédiak–Higashi Sendromu

- *Sitotoksik T lenfositlerindeki perforin-granzim granüllerinde de bozukluk bulunuyor.*
- *Nötrofillerin çekirdek yapısında anormallikler ve sitoplazmasında büyük lisozomlar görülüyor.*

Chédiak–Higashi Sendrom Tanı

- *Kemik iliği yaymalarında lökosit öncü hücrelerinde “dev inklüzyon cisimleri” bulunuyor.*
- *Ailede CHS bulunması durumunda, doğacak çocuklarda, Prenatal olarak fetal kan örneğinde lökositler incelenerek tanı konuyor.*

KAYNAKLAR

- *Dr. Mehmet ARASLI*
- *Cellular and Molecular Immunology. Abbas AK, Lichtman AH. 6th ed. 2007. Philadelphia: Saunders.*
- *Immunobiology the immune system in health and disease. Janeway CA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. 6th ed. 2005. New York, Garland Science Publishing,*