

DIYABETTE NÖTROFİL FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Doç. Dr. Oral Öncül

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi

Diabetes mellituslu hastalarda ciddi infeksiyonlara karşı bir duyarlılık artışı söz konusudur. Yapılan çeşitli çalışmalarda ciddi infeksiyonlara karşı duyarlılık artışından özellikle nötrofil fonksiyonlarının bozulması sorumlu tutulmaktadır. Nötrofil fonksiyonlarında görülen bozukluklar değişik mekanizmalarda gerçekleşir. Bunlar endotel tabakasına olan adezyon, inflamasyon alanına yönelik migrasyon kapasitesi, kemotaksis, bakterisidal aktivite, fagositoz ve reaktif oksijen metabolitlerinin üretiminden kaynaklanmaktadır. Bunun dışında nötrofillerin lizozomal enzim salımında da bir azalma meydana gelir.

Diğer bozukluklar arasında gelişen inflamasyonda histamin ve bradikinin gibi inflamatuvar mediyatörlerin mikrovasküler yanıtının azalması, ödem formasyonu ve mast hücre degranülasyonunun azalması, endotelyuma nötrofil adezyonu ve inflamasyon alanına migrasyon bozukluğu, nötrofiller tarafından sitokin ve prostaglandin üretiminde azalma, reaktif oksijen ürünlerinde artış, lökosit apoptozunda artış ve lenf nodu kapasitesinde azalmalar sayılabilir.

Nötrofil fonksiyonlarının yerine getirilmesi için enerji gereksinimine ihtiyaç duyulur. Bu enerji başlıca glukozun laktata dönüşümü esnasında ortaya çıkmaktadır (Beck, Borrgaard). Glukozun yalnızca %2-3'ü nötrofillerin Krebs siklusu içinde okside olmasıyla açığa çıkar. Bu hücreler ayrıca yüksek oranda glutamini glutamata, aspartata, laktata ve CO₂'e dönüştürecek şekilde kullanırlar. Yüksek düzeydeki glukoz ve keton yapıları polyol üretimlerini gerçekleştirmek suretiyle nötrofil fonksiyonlarını etkiler. Glikoliz ve glikojen sentezinin azalması diabetes mellitus hastalarına ait lökositlerde görülen bir bulgudur. Bu değişiklikler in vivo ortamda uygulanan insülin ile ortadan kaldırılmıştır. Walrand ve arkadaşları nötrofil fonksiyonlarını yalnızca ara dönemde gerçekleşen metabolizmayı yeniden düzenlemek suretiyle değil, aynı zamanda hücredeki hormonlar üzerine direkt etki oluşturarak düzenlenmesini sağlamışlardır. Nötrofil fonksiyonlarının gerçekleşmesi için gerekli olan enerjinin sağlandığı glikolitik ve glutamiolitik gibi metabolik yollarda meydana gelen değişiklikler diabetik olgulardaki nötrofil fonksiyonlarını direkt etkilemektedir. Hiperglisemi gibi metabolik değişiklik durumları artmış protein glikolizasyon reaksiyonu, polyol yolu, serbest oksijen formasyonu, nitrik oksit siklik guanozin -3'-5' monofosfat yolu ve glikolitik ve glutamiolitik yollarında artışa ya da bozukluğa neden olur. Diabetik hastalarda kan glukoz düzeyinin insülin verilerek düzeltilmesi gerek metabolik yolların istenilen şekilde çalışmasına, gerekse nötrofil fonksiyonlarının iyileşmesi ile son bulan oldukça yararlı sonuçlar doğurmaktadır. Bu nedenle sonuç olarak diabetik hastalarda görülen nötrofil fonksiyon bozukluklarının ana sebebi, insülin salımında ya da duyarlılığında azalma ve bunun sonucunda ortaya çıkan hiperglisemi tablosudur.

Nötrofillerin immun sistemdeki primer görevi bakteri ve fungal infeksiyonlara karşı ilk defans mekanizmasını gerçekleştirmektir. Fagositoz nötrofillerde nikotinamid adenine dinükleotid fosfataz (NADPH) aktivasyonu sonucu respiratuvar patlamayı gerçekleştirir. Süperoksit anyon (O₂⁻) NADPH oksidaz yoluyla moleküler oksijenin eksiltimesinden oluşan bir üründür. Süperoksit anyonu spontan olarak ya da Süperoksit dismutaz enzimi yoluyla H₂O₂'a ve bu da nötrofil granüllerinden myeloperoksidaz salınımı sonucu hipoklorik aside dönüşür. Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda diabetik hastalarda nötrofillerden H₂O₂ üretimiyle ilgili bazı görüş ayrılıkları bulunmaktadır. Diabetik hastaların uyarı gerçekleştirilmemiş olan nötrofillerinde H₂O₂ üretimiyle ilgili herhangi bir bulguya rastlanmamaktadır. Bununla birlikte Zozulinska ve arkadaşları da bunun tam tersini iddia etmektedir. Nötrofilleri PMA ile inkübe ettikten sonra diabetik hastaların nötrofillerinde sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında düşük düzeyde ya da değişmeyen oranda H₂O₂ üretimi olduğu gösterilmiştir. Nefropatili diabetik hastaların nötrofilleri, böbrek fonksiyonları bozulmamış olan diabetik hasta nötrofillerine oranla artmış H₂O₂ kapasitesine sahiptir.

Nötrofillerde görülen bir başka sorun da fagositik aktivitedeki bozukluktur. Bu çoğunlukla diabetik nötrofillerde görülen lizozomal enzim salınımındaki bozulma ile birlikte dir. Diabetik ratlar ve farelerde yapılan çeşitli çalışmalarda ayrıca nötrofillerin fagositik kapasitelerinde bir azalma olduğu gösterilmiştir. Diabetik karaciğer abselerinde nötrofil fagositik kapasitelerinin azalmış olması, etken olan Klebsiella pneumoniae K1 ve K2 suşlarının diabetik olmayanlara göre daha az fagositoza uğradıklarını göstermiştir. İnsülin tedavisi ile kan glukoz düzeyinin düşürülmesi sonucu nötrofillerin fagositik kapasitelerinde bir düzelme saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada yüksek kan glukoz düzeyine sahip olan diabetik ratlarda bozulan

kapasitesinin ve fagositik zimozan partikül fonksiyonlarının uygulanan insulin tedavisi ile düzeldiği gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda da nötrofillerde görülen glukoz metabolizmasında farklı sonuçlar ortaya çıktığı saptanmıştır (Esmann). Munroe ve arkadaşları da sağlıklı ve diabetik hastaların nötrofillerinde glukoz kullanımı ile ilgili herhangi bir fark bulunmadığından söz etmektedir. Bununla birlikte diabetik hastaların nötrofillerinde glukoz kullanım kapasitesinin azaldığı yönünde daha güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Ayrıca bu araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda nötrofillerin laktat üretiminin diabetik hastalarda azaldığı gösterilmiştir. Günümüze kadar yapılmış olan çalışmalarda diabetik nötrofillerde glukoz oksidasyonu, NAD ve NADP ile ilişkili izositrat dehidrogenaz aktivitesinde değişiklikleri yeterince gösterebilen kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılmış olan kısıtlı çalışmalarda ise diabetik ratların nötrofillerinde glukoz oksidasyonu, sitrat sentezi ve NAD ile NADP ilişkili izositrat dehidrogenaz aktivitesinde herhangi bir değişiklik olmadığı, bu durumun da Krebs siklusunun substrat akımında herhangi bir değişime yol açmayacağı bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada laktat düzeyinde ve aktivitesinde diabetik ratlarda azalma olduğu Otton ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Buna karşın Costa-Rosa ve arkadaşları da makrofajlarda herhangi bir değişikliğin bulunmadığını bildirmiştir. Sonuç itibariyle yapılmış olan çalışmalarda elde edilen bulgular birbirine karşıt görüşler oluşturacak niteliktedir.

Diabetik ratların nötrofillerinde azalmış laktat üretimi gözlenmesine karşın, maksimal aktivitesinde artış olduğu bildirilmiştir. Benzer sonuçlar diabetik ratların mezenterik lenf nodları ve timus lenfositlerinde de gözlenmiştir. PFK aktivitesi fruktoz 2, 6-bifosfat tarafından da stimule edilmekte ve düşük fruktoz 6-fosfat ile inhibe edilmektedir. Bununla birlikte yüksek düzey fruktoz 6-fosfat düzeyi bu inhibisyona neden olmaktadır. Glutamin oksidasyonu ve glutaminaz aktivitesi diabetik ratların nötrofillerinde belirgin düzeyde azalmıştır. Glutamin aminoasit kaynağı olarak proteinin, pürin ve pirimidin üretimi için nükleotid sentezi ve NADPH oksidaz aktivitesinde önemli rol oynar. Glutamin in vitro bakteri öldürme aktivitesini ve nötrofillerde reaktif oksijen ürünlerin sentezini artırır. Pithon glutaminin nötrofillerdeki apoptoz aktivitesi üzerinde koruyucu etki oluşturduğunu göstermiştir. Bu yüzden azalmış glutamine kullanımı diabetik ratlarda nötrofil apoptoz artışından kaynaklanan bir bozukluğa neden olur. Diabetes mellitus, serbest yağ asitleri ve triaçilgliresollerin plazma düzeylerinde bir artışa neden olmaktadır. Bir başka çalışmada da palmitik asit dekarboksilasyonunun ayrıca diabetik ratların nötrofillerinde artış olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak diabetik ratlarda nötrofillerin glukoz ve glutamin metabolizmalarında bozukluk ortaya çıkar. Diğer taraftan palmitik asit oksidasyonu artış gösterir ve bu glukoz düzeyinde azalma ve ATP üretimi için glutamin kullanımında kompanzasyon gelişimine neden olur. Bu metabolik değişiklikler nötrofil fonksiyonlarında fagositoz ve hidrojen peroksidaz üretimi gibi bozukluklarla ilişkili olabilir. Diabetik ratların nötrofillerindeki metabolizma bozukluğu ve fonksiyonlarındaki değişiklikler insulin tedavisi ile tamamen kaldırılabilir ve glisemi düzeylerindeki hafif değişimlerinde bile kompanzasyon gelişebilir. Bu bulgular, diabetik hastalarda nötrofil fonksiyonlarının hiperglisemi tablosu ile yakından ilişkili olduğunu, nötrofillerdeki fonksiyonel bozulmanın birçok mekanizmada gerçekleştiğini, insülinin nötrofil fonksiyonları ve metabolizmasının düzenlenmesi üzerinde önemli etkileri olduğunu ortaya koymaktadır.