

Bağıışıklık Sisteminin Bekçileri Makrofajların Gizemli Dünyası

Kübra BAŞOL BAKI^{1,2} , Mukaddes EŞREFOĞLU¹ 

¹ Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü Patoloji Laboratuvar Teknikleri Programı, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Mononükleer fagositik sistemin önemli elemanları olan makrofajlar vücudun savunma mekanizmalarının sürdürülmesi için önemlidirler. Güçlü fagositik aktiviteleri ve verimli antijen sunumlarıyla tanınan bu çok yönlü hücreler, etkilerini bağışıklığın ötesine taşıyarak doku gelişimi, onarımı ve homeostazisinde önemli roller oynarlar. Oldukça heterojen bir grup olan makrofajlar, farklı dokuların özel ihtiyaçlarına uyum sağlayarak çeşitli organlarda farklı isimler alırlar. İki ana fenotipe ayrılabilirler: klasik olarak aktive edilmiş (pro-inflamatuar) makrofajlar ve alternatif olarak aktive edilmiş (anti-inflamatuar) makrofajlar. Makrofaj polarizasyonunu kontrol ederek inflammatuar yanıtları düzenlemek makrofajlarla bağlantılı birçok hastalığın engellenmesinde ve tedavisinde etkili olabilir. Bu derlemede makrofajların kökenleri, mikroskopik ve fonksiyonel özellikleri, tipleri, işaretleme yöntemleri ve klinik önemleri ele alınmıştır.

Anahtar kelimeler: Fenotip, İnflamasyon, Makrofaj

ABSTRACT

Macrophages, key players of the mononuclear phagocytic system, are essential for maintaining the body's defense mechanisms. Renowned for their robust phagocytic activity and efficient antigen presentation, these versatile cells extend their influence beyond immunity, playing pivotal roles in tissue development, repair, and homeostasis. As a highly heterogeneous group, macrophages adapt to the specific needs of different tissues, earning distinct names across various organs. They can polarize into two major phenotypes: classically activated (pro-inflammatory) macrophages and alternatively activated (anti-inflammatory) macrophages. Regulating inflammatory responses by controlling macrophage polarization may be effective in preventing and treating many diseases associated with macrophages. In this review, the origins, microscopic and functional properties, types, labeling methods and clinical importance of macrophages are discussed.

Keywords: Phenotype, Inflammation, Macrophage

Cite this article as: Başol Baki K, Eşrefoğlu M. Bağıışıklık Sisteminin Bekçileri Makrofajların Gizemli Dünyası, Medical Research Reports 2025; 8(2):127-139

GİRİŞ

Makrofajlar, immün sistemin önemli hücreleridir. Günümüzde monosit kökenli makrofajların varlığı kabul edilmektedir. Bunun yanı sıra erişkin dokularda varlıklarını devam ettiren embriyonik progenitör hücreler olan, vitellüs kesesi duvarından ya da fetal dokulardan kaynaklanan hücreler de makrofajların önemli bir kaynağını oluşturmaktadır (1-3). Makrofajlar, klasik olarak aktive edilmiş (pro-inflamatuar) ve alternatif olarak aktive edilmiş (anti-inflamatuar) makrofajlar olmak üzere iki ana fenotipe ayrılabilirler. Pro-inflamatuar makrofajların yüksek fagositoz ve antijen sunma kapasitesi vardır. Ayrıca bu hücreler yüksek oranda pro-inflamatuar sitokin salgırlar. Anti-inflamatuar makrofajlar ise inflamasyonu azaltmayı ve doku iyileşmesini destekleyen çeşitli anti-inflamatuar sitokinler üretirler. Makrofajlarla ilişkili birçok hastalığın önlenmesinde ve tedavisinde makrofaj polarizasyonunu kontrol ederek inflamatuvar yanıtları düzenlemek etkili olabilir (4-6). Bu derlemede makrofajları çeşitli yönleriyle açıklamak amaçlanmıştır.

1. Makrofajların Keşfi

Yunanca 'büyük yiyiciler' anlamına gelen makrofajlar, ilk olarak 19. yüzyılda Ukraynalı Biyolog Elie Metchnikoff (1845-1916) tarafından mandalina ağacı dikenlerinin yerleştirildiği denizyıldızı larvalarında tanımlanmıştır (1, 7-9). Metchnikoff, bu hücreleri yabancı istilacılara karşı sürekli nöbette olan, konağın homeostazını ve

doku/organın yeniden şekillenmesini sağlayan vücudun homeostatik ajanları olarak değerlendirdi (7, 9). Bu öncü bilim insanı boyalı örneklerde mikroskopik incelemelerle tüberküloz granülomlarında çok nükleuslu makrofaj dev hücrelerini ve içlerinde mikobakteriyumları gözlemleyerek konakçı-konak ilişkilerine dikkat çekti (10). Onun fagositoz hakkındaki bu gözlemleri günümüzdeki hücresel bağışıklık anlayışımızın temelini oluşturdu. Dokulardaki histiyositler olan sabit makrofajların olağanüstü derecede verimli temizleme işlevleri, 20. yüzyılın ilk yarısında iyi bir şekilde anlaşılmıştı. 1960'lı yıllarda van Furth tüm dokulardaki makrofajların dolaşımdaki erişkin kan monositlerinden kaynaklandığını öne sürdü. Bu görüş doku makrofajlarının dolaşımdaki monositlerden bağımsız olduğuna dair kanıtlara rağmen son 40 yıldır hakim görüş olmuştur (11). Günümüzde birçok yerleşik doku makrofaj tipinin aslında embriyonik gelişim sırasında oluştuğu, kan monosit girdisinden bağımsız olarak yetişkinliğe kadar varlıklarını sürdürdüğü görüşü kabul edilmektedir (12-14). 1960'lardan sonraki on yıllar boyunca özellikle Zanvil Cohn ve arkadaşlarının öncülük ettiği fare hücre kültürü modellerinde makrofajların hücre biyolojisinin tanımlanmasında önemli ilerlemeler kaydedildi (15). Bu çalışmalar, Palade, Porter ve DeDuve'un ışık ve elektron mikroskobu alanındaki gelişmelerinden faydalandı, morfolojik analizleri biyokimyasal analizlerle ilişkilendirdi (16).

2. Makrofajların Kökeni

Son 50 yıla kadar makrofajların damar duvarını aşarak dokulara geçen ve değişime uğrayan monositler olduğu, dolayısıyla tek kaynağın hemopoetik dokular olduğu kabul görmekteydi. Kemik iliği öncüllü monositler, homeostaz ve inflamasyon sırasında kan dolaşımından bağ dokularına göç ederler ve çeşitli etkenlere (pro-inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri vb.) maruz kalmaları sonucunda makrofaja olgunlaşırlar (17, 18). Günümüzde de monosit kökenli makrofajların varlığı kabul edilmektedir (3). Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar makrofajların birden fazla kökene sahip olabileceğini göstermektedir. Makrofajların önemli bir kaynağı da erişkin dokularda varlıklarını devam ettiren embriyonik progenitör hücrelerdir. Bu hücreler vitellüs kesesi duvarından veya fetal dokulardan kaynaklanan hücrelerdir. Aslında dokularda yer alan makrofajların küçük bir bölümü monosit kaynaklı iken, birçoğu embriyonik progenitörlerden kaynaklanmaktadır (1, 2). Çalışmalarda bazı farklı bölgelerde yerleşen makrofaj tiplerinin kökenlerinin farklı olabileceği gösterilmiştir. Mesela beyinde, akciğerde ve dalakta yerleşen makrofajların daha çok embriyonik progenitörlerden, bağırsakların ve derinin bağ dokularında yerleşenlerin ise ağırlıklı olarak monositlerden kaynaklandığını gösteren çalışmalar vardır (3). Böbrek ve akciğer gibi bazı dokularda makrofajların kimerik bir kökene sahip olduğu yani hem kemik iliğinden hem de vitellüs kesesinden türediği gösterilmiştir. Hatta

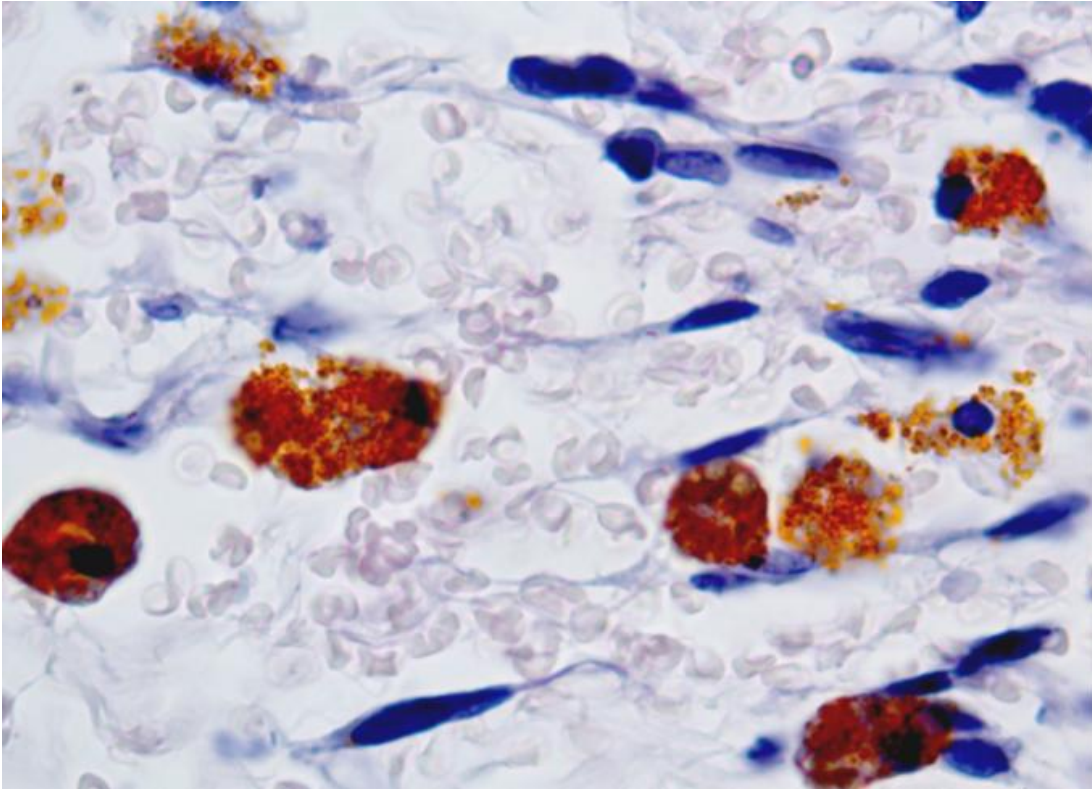
hematopoietik kök hücreler olmadan bile, vitellüs kesesi öncüllerinin deri, dalak, pankreas, karaciğer, beyin ve akciğer gibi dokularda yerleşik olan ana makrofaj popülasyonunu oluşturabildiği de saptanmıştır (19). Ayrıca makrofaj popülasyonunun stabil olmadığı, fizyolojik veya patolojik durumlarda değişebildiği saptanmıştır. Mesela kalpte yaşlanmaya bağlı olarak embriyonik progenitörlerden kaynaklanan makrofaj sayısının azaldığı, kemik iliği kökenli makrofaj sayısının arttığı gösterilmiştir (3). Embriyonik kökenli makrofajların öncelikle dokunun yeniden şekillenmesinde, yetişkin kaynaklı makrofajların ise öncelikle konak savunmasında etkili olduğu öne sürülmüştür (17, 19, 20). Farklı kaynaklardan gelen makrofajların bölünerek kendilerini yenileme güçlerinde de farklılıklar saptanmıştır. Embriyonik kök hücre kökenli makrofajların bölünebildikleri, monosit kaynaklı makrofajların ise bölünemedikleri öne sürülmüştür. Ancak kemiricilerde bu görüşle uyumsuz çalışma sonuçları vardır (3). Günümüzde erişkin organizmada yer alan makrofajların kökeni, alt tipleri, yüzey molekülleri, bölünme ve fagositoz güçleri hakkındaki çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir.

3. Makrofajların Mikroskopik ve Fonksiyonel Özellikleri

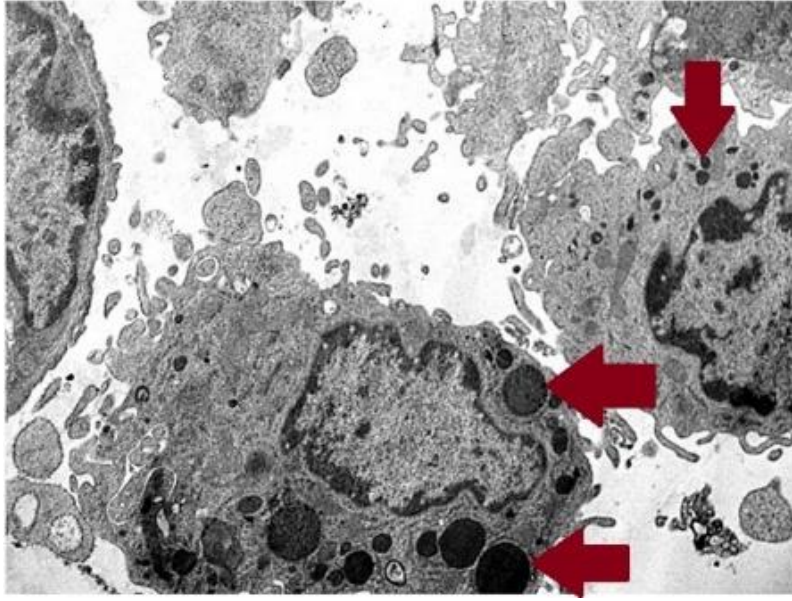
Makrofajlar, 10-30 µm çapında yuvarlak veya oval şekilli, genellikle kısa uzantılara sahip hücrelerdir. Düzensiz şekilli, girintili çıkıntılı bir nükleusa sahiptirler. Organelden zengin hücreler olup,

sitoplazmalarında bol mitokondiyon, lizozom, yaygın granüler ve agranüler endoplazmik retikulum ve geniş bir Golgi kompleksi içerirler (3, 21). Işık mikroskobu düzeyinde vital boyama yöntemleri kullanılarak spesifik olarak işaretlenebilirler. Ancak çoğunlukla özel boyama yöntemlerine gerek olmaksızın fagosite ettikleri materyalin renginden dolayı bulundukları alanlarda kendilerini hemen belli

ederler. Mesela sigara dumanından kaynaklanan kahverengi-siyah granüller alveoler makrofajların, ferritinden kaynaklanan kahverengi granüller kanama alanındaki makrofajların, kolay tanınmasını sağlar (Şekil 1). Elektron mikroskobu düzeyinde ise sitoplazmalarında yer alan çok sayıda lizozomlar ve yüzeylerindeki kısa uzantılar ile kolay tanınırlar (Şekil 2).



Şekil 1. Pinealektomi sonrası hasarlanmış meninks bölgesinde kahverengi granüller içeren çok sayıda makrofaj görülüyor. Kanama alanındaki eritrositleri fagosite edip ferritin içeren granüllerle dolmuşlardır. Hematoksilen-Eozin; X 100; (M. Eşrefoğlu'nun arşivinden alınmıştır.)

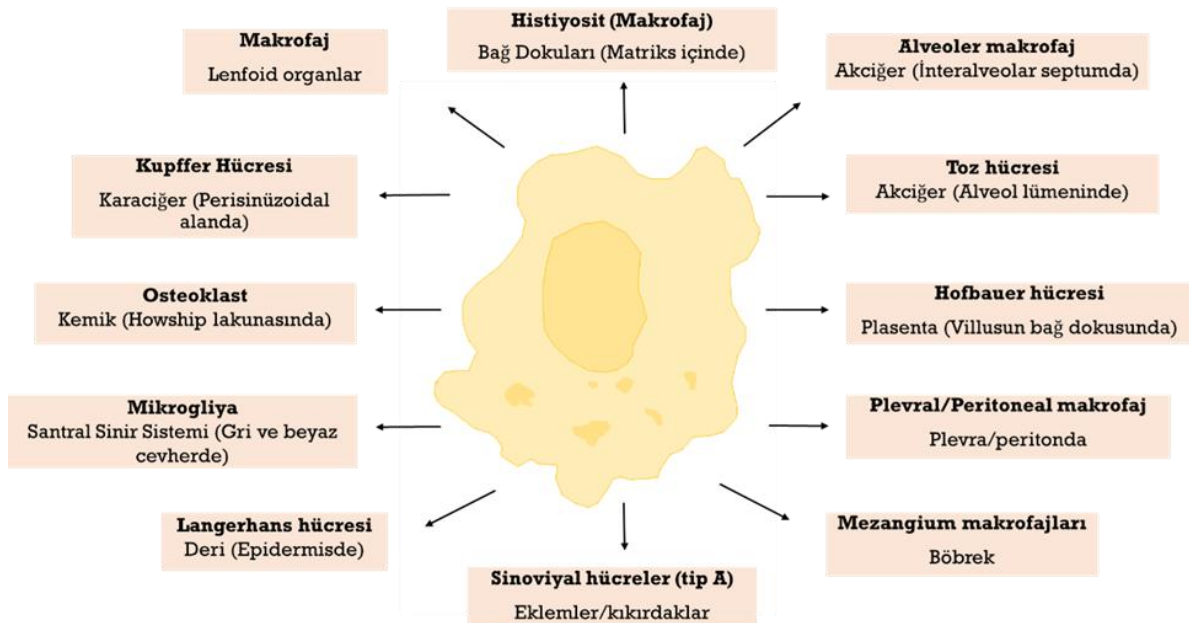


Şekil 2. Benzopren toksisitesinde sıçan akciğerinde alveoller içinde (toz hücreleri) sitoplazmalarında çok sayıda lizozom (birkacı işaretlenmiştir) bulunan, yüzeylerinde ince sitoplazmik uzantılara sahip makrofajlar görülüyor. X 6.300; (M. Eşrefoğlu'nun arşivinden alınmıştır).

Makrofajlar vücudun hemen hemen tüm dokularında bulunan doğuştan gelen immün yetenekli hücrelerdir. Bulundukları dokuya ve fonksiyonel özelliklerine bağlı

olarak farklı isimler alırlar. Makrofajların farklı dokulardaki dağılımları Şekil 3'te özetlenmiştir (3, 5, 18).

131



Şekil 3. Makrofajların farklı dokulardaki dağılımları özetlenmiştir. Bunların çoğunun özel isimlerle anıldığına dikkat ediniz.

Makrofajların ana görevi iç ve dış ortamdan gelen yabancı ve zararlı antijenleri fagosite ederek ortadan kaldırmaktır. Zararlı organizmaları, yaşlanmış veya ölmüş hücreleri fagositozla yok etmelerinin yanı sıra, düzenleyici ve onarıcı fonksiyonları sayesinde vücuttaki değişikliklere yanıt vererek doku homeostazisinin korunmasını da desteklerler (9, 22-24). Bu hücreler T lenfositlere antijen sunarak hücre aracılı immün cevaplara önemli katkılarda bulunurlar (25, 26). Aslında memelilerde dendritik hücrelerin daha çok doku immün reaksiyonlarının başlatılmasıyla, doku makrofajlarının ise daha çok hemostaz ve doku bütünlüğünün korunmasıyla ilgilendiği öne sürülmüştür (27). Mesela bakteriyel enfeksiyonlar sırasında makrofajlardan salınan tümör nekroz faktörü α (TNF- α), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-1 β (IL-1 β) gibi sitokinler periferik insülin rezistansını artırarak besin stoğunu azaltmaya çalışırlar. Bu metabolik adaptasyon bakteriyel ve viral ajanlara savaşta çok önemlidir, çünkü neredeyse tüm aktive olmuş immün hücreler konakçı savunmasındaki işlevleri için tercihen glikolizi kullanırlar (28). Makrofajların beyaz yağ hücrelerinde de insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunmakla birlikte, genişleyen beyaz yağ dokusunda fazla besin maddesinin depolanmasını kolaylaştırdığı da ileri sürülmüştür (29). Ayrıca obezite sırasında yağ dokusunda makrofaj oranının %10-15'ten %40-45'e çıktığı gösterilmiştir (30). Yine son yıllarda karaciğerin makrofajları olan Kupffer hücrelerinin artan kalori alımı sırasında hepatositlerin metabolik adaptasyonlarını kolaylaştırdığına dair kanıtlar ortaya çıkmıştır.

Obezite sırasında, yağ asitlerinin alımı, sentezi ve oksidasyonu arasındaki dengesizlik, hepatositlerde lipit depolanmasının artmasına neden olmaktadır. Bu durum hepatik insülin direncinin gelişiminde anahtar bir faktördür (31).

Gelişimsel çalışmalarda da makrofajların doku bütünlüğünü destekleyici rollerinin olduğuna dair sonuçlar alınmıştır. Mesela koloni stimüle edici faktör 1 (Csf1) null mutant farelerde pek çok makrofaj popülasyonu bulunmadığında osteopetroz gibi çeşitli gelişimsel anormalliklerin ortaya çıktığı görülmüştür (32). Benzer şekilde Csf1 null mutant farelerde mikrogliya popülasyonu bulunmadığında nöron gelişiminde aksamaya bağlı olarak beyin yapısında değişimler, olfaktör traktusta ve hipotalamusta üreme aksında gelişim hataları gözlenmiştir (32, 33). Gelişimsel çalışmalarda ayrıca makrofaj yokluğunda meme bezi, böbrek ve pankreas gelişiminin aksadığı, dokuların yapılanmasında ve yapısal elemanların dallanmasında makrofajlara gereksinim duyulduğu gösterilmiştir (32, 34). Anjiyogenezde de önemli rollerinin olduğu bilinen makrofajlar, arka beyinde yeni damarların oluşması için anjiyogenez sırasında damar tabanı ve ucunun anastomozlaşmasını uyarırlar (35). Makrofajlar erişkin organizmada da doku bütünlüğü için önemli hücrelerdir. Mesela eritropoez sırasında nükleuslarını kaybetmek üzere olan eritroblastların çevresinde yoğunlaşan makrofajlar, hücrelerden dışarı atılacak olan nükleusları fagosite ederek ortadan kaldıracaklardır. Bu fonksiyonlarının aksaması

eritropezi bozarak ölümcül sonuçlar doğurur (36).

4. Makrofaj Tipleri

Organizmada farklı dokularda yerleşen ve farklı isimler alan makrofaj tiplerinin bulunduğundan yukarıda bahsedilmiştir. Bu hücreler içinde bulundukları mikroçevrenin şartlarına uyum gösterirler, yerleştikleri organın ihtiyaçlarına göre davranırlar. Makrofajlar ayrıca hücre yüzeyi belirteçlerine, ürettikleri spesifik faktörlere ve biyolojik aktivitelerine dayalı olarak, uyarılmamış makrofajlar (M0), klasik olarak aktive edilmiş veya pro-inflamatuar makrofajlar (M1) ve alternatif olarak aktive edilmiş veya anti-inflamatuar makrofajlar (M2) olmak üzere üç gruba ayrılırlar. M2 makrofajlar da kendi içinde alt gruplara ayrılırlar (Şekil 4) (4, 17, 18, 37, 38).

M0 Makrofajlar: Henüz uyarılmamış makrofaj grubudur. Çeşitli organ ve dokularda bulunan, farklı isimlerle anılan bu makrofaj grubunun (deride langerhans hücresi, merkezi sinir sisteminde mikrogliya, akciğerde toz hücresi gibi) fagositoz, yara iyileşmesi ve doku onarımı gibi işlevleri vardır. M0 makrofajlar lokal mikroçevreden kaynaklanan sitokinlerin etkisiyle M1 ya da M2 makrofaj fenotiplerine farklılaşabilirler (6, 18).

M1 Makrofajlar: Klasik olarak aktifleştirilmiş makrofaj grubudur. Pro-inflamatuar makrofajlar olarak da bilinen bu hücrelerin yüksek fagositoz ve antijen sunma kapasitesi vardır. Yüksek oranda pro-inflamatuar sitokin sentezleyip salgırlar

(18,22). M1 makrofajlar tarafından üretilen pro-inflamatuar sitokinlerin bazıları interlökin-1 α (IL-1 α), IL-1 β , IL-6, interlökin-12 (IL-12), interlökin-23 (IL-23), TNF- α ve siklooksijenaz-2 (COX-2)'dir (6, 39, 40). Makrofajları M1 fenotipine dönüştüren yani polarize eden faktörlerden bazıları granülosit-makrofaj koloni stimüle eden faktör, TNF- α ve interferon- γ sitokinler veya lipopolisakkaritlerdir. M1 makrofajlar enfekte olmuş hücrelere karşı güçlü sitotoksik aktiviteye sahiptirler. Bu güçlerinin yüksek olması yüksek oranda pro-inflamatuar sitokin, kemokinlerin ve COX-2 üretmeleriyle bağlantılıdır. Ayrıca nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidaz sisteminin aktivasyonu ve ardından reaktif oksijen türlerinin üretilmesi yoluyla gerçekleşir. Güçlü anti-mikrobiyal ve anti-tümöral aktiviteye sahip olan bu makrofaj grubu inflamasyona ve doku hasarına neden olabilir, doku rejenerasyonunu ve yara iyileşmesini bozabilir (17, 18).

M2 Makrofajlar: Alternatif olarak aktifleştirilmiş makrofaj grubudur. Anti-inflamatuar makrofajlar olarak da bilinen M2 makrofajlar, interlökin-4 (IL-4) ve interlökin-13 (IL-13) gibi sitokinlerin etkisiyle polarize olurlar, yani bu fenotipik karakteri kazanırlar. Bu grup makrofajlar inflamasyonu azaltmaya ve doku iyileşmesini desteklemeye yardımcı olan interlökin-10 (IL-10) ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β) gibi anti-inflamatuar sitokinler üretir. M2 makrofajlar, spesifik fonksiyonlarına ve yüzey belirteçlerinin ifadelerine göre M2a, M2b, M2c

ve M2d olmak üzere kendi içinde 4 alt gruba ayrılırlar (Şekil 4) (4-6, 39-42).

5. Makrofajların İşaretleme Yöntemleri

Daha önce belirtildiği gibi makrofajlar ışık mikroskobu düzeyinde vital boyama yöntemleri (çini mürekkebi, metilen mavisi vb.) kullanılarak spesifik olarak işaretlenebilirler. Ayrıca çok miktarda lizozom içeriklerinden dolayı asit fosfataz immün işaretleme yöntemleri de kullanılabilir (3). Bu hücrelerin tiplendirilmesi için immunohistokimyasal yöntemlerden yararlanmak gerekir. Metabolik hastalıklarda makrofajların tanınması için de hücre yüzeyi belirteçlerinin ekspresyonundaki değişimi saptamak önem taşır (40, 43).

Makrofajları işaretlemek en yaygın olarak kullanılan belirteçlerden biri CD68'dir

(43, 44). Bu glikoprotein aynı zamanda diğer mononükleer fagositer seri hücrelerde de ifade edilir, ayrıca mezenkimal kök hücreler, fibroblastlar, endotelial hücreler ve tümör hücrelerinde de zayıf bir ekspresyonu görülebilmektedir. Diğer bir makrofaj işaretçisi integrin reseptör ailesinin α alt birimlerine ait olan CD11b proteinidir. Bu protein makrofajlar, granülositler ve doğal öldürücü hücreler için bir belirteç olup hücre adezyonu, göçü ve fagositozu ile ilişkilidir (44-46). M1 ve M2 makrofaj tiplerini belirleyebilmek için spesifik belirteçler bulunmaktadır. M1 makrofaj belirteçlerinin bazıları CD80, CD86, CD64, CD16 ve CD32, M2 makrofaj belirteçlerinin bazıları ise CD163 ve CD206'dır (5, 18, 39, 40).

Fenotipler	M2a	M2b	M2c	M2d
Stimülasyon	IL-4, IL-13	TLR ligandları, IL-1 β , immün kompleksler	TGF- β , IL-10, glukokortikoidler	TLR ligandları, IL-6, adenozin reseptör ligandları
Sitokinler / Kemokinler	Fibronectin, Arginaz-1, IL-10, TGF- β , CCL17, CCL18, CCL22, CCL24	IL-6, IL-10, IL-1 β , TNF- α , CCL1	IL-10, TGF- β , CCL16, CCL18, CXCL13	IL-10, VEGF, TGF- β
Fonksiyonlar	Antiinflamatuvar, yara iyileşmesi	Th2 aktivasyonu, immünoregülasyon	İmmünoregülasyon, doku onarımı	Anjiyogenez, tümör progresyonu

Şekil 4. M2 makrofajlarının alt tiplerinin özellikleri özetlenmiştir.

6. Makrofajların Klinik Önemi

Dokular hasar gördüğünde, monositler dokulara göç edip makrofajlara farklılaşarak pro-inflamatuar veya anti-inflamatuar fenotip kazanırlar. İstilacı organizmaların öldürülmesine katkıda bulunan oksidatif süreçler de dahil olmak üzere anti-mikrobiyal savunma mekanizmalarını aktive eden TNF- α , interlökin-1 (IL-1) ve nitrik oksit dahil olmak üzere çeşitli inflammatuar araçlar salgırlar (38). Ayrıca anti-mikrobiyal Tip 1 ve Tip 17 T yardımcı hücrelerinin farklılaşmasını ve yayılmasını yönlendirerek inflammatuar yanıtları genişleten IL-12 ve IL-23'ü de üretirler (47). İnflamatuar makrofaj yanıtı hızlı bir şekilde kontrol edilmezse patojenik hale gelebilir ve birçok kronik inflammatuar ve otoimmün hastalıkta görüldüğü gibi hastalığın ilerlemesine katkıda bulunabilir. Makrofajlar; kanser, romatoid artrit, sistemik skleroz, ateroskleroz, diyabet ve akciğer hastalıkları gibi çeşitli hastalıkların patogeneğinde rol oynarlar (19, 43).

Kanserler: Tümörlerde bol miktarda makrofajlar bulunur (47). Başlangıçta anti-tümör tepkisinin bir parçası olduğu düşünülen makrofajların vakaların büyük çoğunluğunda tümörün başlatılmasını, ilerlemesini ve metastazı desteklediği gösterilmiştir (48). Kanser ile inflamasyon arasındaki bağlantıda önemli bir rol oynayan bu makrofajların pek çoğu M2 makrofaj olarak işlev görür (5, 17, 19). Aslında makrofajlar kanserde iki ucu keskin bir kılıç gibi davranırlar. Kanser erken aşamalarında M1 makrofajları tümör baskılayıcı bir rol oynarken, ilerleyen

aşamalarda mikro çevre, makrofaj polarizasyonunu indükleyen sinyal molekülleri ve anti-inflamatuar araçlar (IL-4, IL-10 ve TGF- β gibi) gibi çeşitli faktörler bakımından zenginleştikçe kademeli olarak M2 tip makrofajlara dönüşürler (5,49). M2 makrofajlar ayrıca vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve fibroblast büyüme faktörü salgılayarak da tümör anjiyogeneğinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynar (5, 19).

Romatoid artrit: Romatoid artrit, sinovyal eklemleri etkileyerek eklem disfonksiyonuna yol açan kronik inflammatuar otoimmün bir hastalıktır (50, 51). M1 fenotipli makrofajlar bu hastalığın ilerlemesinde etkilidir. Romatoid artrit hastalığından muzdarip olan kişilerde M1 makrofajlarla bağlantılı TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12 ve IL-23 gibi çeşitli pro-inflamatuar sitokinlerin seviyesi yüksektir. Bunun aksine IL-10 ve TGF- β gibi sitokinler salgılayan M2 fenotipli makrofajlar inflamasyonun gerilemesinde etkili oyuncular (5,40). Makrofaj polarizasyonunda hipoksi indüklenebilir faktör-1 α (HIF-1 α) ve reaktif oksijen türleri önemli faktörler olup, makrofajların M1 fenotipine dönmesinde reaktif oksijen türleri, M2 fenotipine dönmesine HIF-1 α etkili bulunmuştur (40, 51).

Ateroskleroz: Öncelikle büyük ve orta çaptaki arterlerde aterosklerotik plakların oluşumu ile karakterize olan ateroskleroz, makrofajların polarizasyonu ile yakından ilişkili bir inflammatuar hastalıktır (17, 40). Bu hastalıkta monositler, oksitlenmiş düşük dansiteli lipoproteinlerin lokal birikimine cevap olarak intima tabakasına girerek

makrofaja farklılaşırlar. Makrofajlar bir dizi süpürücü reseptör aracılığıyla, oksitlenmiş düşük dansiteli lipoproteinleri tespit edip fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşürler (52-55). Aterosklerozun başrol oyuncularını oldukları kabul edilen köpük hücreleri plaklardaki immün sistem hücrelerinin çoğunluğunu oluştururlar. Aterosklerotik plakta lezyonun erken evrelerinde M2 makrofajlar ağırlıklı olarak bulunurken; lezyonlar ilerledikçe M1 makrofajlar baskın hale gelir. Bu yüzden makrofajlar ve onların polarizasyon durumları bu hastalığın tedavisinde önemli terapötik hedefler olarak kabul edilirler (17, 52).

Sistemik skleroz: Sistemik skleroz, ekstrasellüler matriksin aşırı birikimi sonrasında doku ve organların fibrozisi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır (50, 56). Makrofajlar sistemik skleroz patogeneziindeki immün düzensizliğin ana kaynağı olarak rol oynar. Bu hastalıktaki fibrozisin oluşumunda ve ilerlemesinde etkili hücrelerdir. Fibroze neden olan sitokinlerin ana kaynağı M2 fenotipindeki makrofajlardır (5, 57).

Akciğer hastalıkları: Makrofajlar; astım, akut akciğer hasarı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kistik fibroz ve idiyopatik pulmoner fibrozis gibi solunum patolojilerinde akut veya kronik inflammatuar yanıtların gelişiminde ve ilerlemesinde rol oynar. Sigara içmek alveolar makrofajlarda fonksiyon bozukluğuna neden olarak hastalıkların ilerme riskini artırır. M1 fenotipli alveolar makrofajlar

pro-inflammatuar sitokinlerin salınmasıyla şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) viral enfeksiyonunun yayılmasında etkili olurken, M2 fenotipli alveolar makrofajlar ise tam tersine bu yayılmanın sınırlandırılmasında rol oynarlar (58-60).

SONUÇ

Sonuç olarak kemik iliği, embriyonik vitellüs kesesi veya hepatik kökenli hücreler olan makrofajlar vücuttaki hemen hemen her organın gelişimi ve işlevi için hayati öneme sahiptir. Bu hücreler doku mikro çevresine bağlı olarak farklı sinyal yollarının aktivasyonuna yol açan çeşitli uyarılara yanıt vererek farklı fenotiplere polarize olabilirler. M1 fenotipli makrofajlar pro-inflammatuar, M2 fenotipli makrofajlar ise anti-inflammatuar özelliktedir. Makrofaj polarizasyonu çeşitli hastalıkların oluşumunda ve gelişiminde önemlidir. Makrofaj polarizasyonunun kontrol edilmesi hastalıkların tedavisinde etkili olabilir.

Finansal Destek: Yazarlar, bu makalenin araştırılması ve/veya yazarlığı için herhangi bir finansal destek almamıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını bildirmektedir.

Etik Kurul Onayı: Bir derleme çalışması olduğundan etik kurul onayı gerekmemiştir.

Kaynaklar

1. Kloc M, Kubiak JZ. The role of monocytes and macrophages in homeostasis and disease and novel avenues for putative treatments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(9):4927.
2. Mass E, Lachmann N. From macrophage biology to macrophage-based cellular immunotherapies. *Gene Therapy*. 2021;28(9):473-476.
3. Eşrefoğlu M. Genel Histoloji. Geliştirilmiş 3. baskı. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2021. 350 p.
4. Parasar P, Guru N, Nayak N. Contribution of macrophages to fetomaternal immunological tolerance. *Human Immunology*. 2021;82(5):325-331.
5. Strizova Z, Benesova I, Bartolini R, Novysedlak R, Cecrdlova E, Foley LK, et al. M1/M2 macrophages and their overlaps—myth or reality? *Clinical Science (London, England : 1979)*. 2023;137(15):1067-1093.
6. Wang Y, Smith W, Hao D, He B, Kong L. M1 and M2 macrophage polarization and potentially therapeutic naturally occurring compounds. *International Immunopharmacology*. 2019;70:459-466.
7. Kumar V. Introductory chapter: Macrophages—More than sentinel innate immune cells. In: Kumar V, editors. *Macrophages-celebrating 140 years of discovery*. London: IntechOpen; 2022. p. 1-14.
8. Gordon S. Elie Metchnikoff, the man and the myth. *Journal of Innate Immunity*. 2016;8(3):223-227.
9. Mosser DM, Hamidzadeh K, Goncalves R. Macrophages and the maintenance of homeostasis. *Cellular & Molecular Immunology*. 2021;18(3):579-587.
10. Rasmussen N. Rene Dubos, the autochthonous flora, and the discovery of the microbiome. *Journal of the History of Biology*. 2022;55(3):537-558.
11. Furth VR, Cohn ZA. The origin and kinetics of mononuclear phagocytes. *The Journal of Experimental Medicine*. 1968;128(3):415-435.
12. Ginhoux F, Greter M, Leboeuf M, Nandi S, See P, Gokhan S, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science (New York, N.Y.)*. 2010;330(6005):841-845.
13. Schulz C, Perdiguero EG, Chorro L, Szabo-Rogers H, Cagnard N, Kierdorf K, et al. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells. *Science (New York, N.Y.)*. 2012;336(6077):86-90.
14. Yona S, Kim KW, Wolf Y, Mildner A, Varol D, Breker M, et al. Fate mapping reveals origins and dynamics of monocytes and tissue macrophages under homeostasis. *Immunity*. 2013;38(1):79-91.
15. Steinman RM, Moberg CL. Zanvil Alexander Cohn 1926-1993. *The Journal of Experimental Medicine*. 1994;179(1):1-30.
16. Gordon S. The macrophage: past, present and future. *European Journal of Immunology*. 2007;37(S1):S9-S17.
17. Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, Taghadosi M, Esmaceli SA, Mardani F, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(9):6425-6440.
18. Lendeckel U, Venz S, Wolke C. Macrophages: Shapes and functions. *ChemTexts*. 2022;8(2):12.
19. Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*. 2013;496(7446):445-455.
20. Maheshwari A. Innate immune memory in macrophages. *Newborn (Clarksville, Md)*. 2023;2(1):60-79.
21. Sorenson RL, Brelje TC. *Atlas of human histology: A guide to microscopic structure of cells, tissues and organs*. 3th ed. Minnesota: University of Minnesota Bookstore; 2014. 367 p.
22. Yan J, Horng T. Lipid metabolism in regulation of macrophage functions. *Trends in Cell Biology*. 2020;30(12):979-989.
23. Duong L, Radley H, Lee B, Dye D, Pixley F, Grounds M, et al. Macrophage function in the elderly and impact on injury repair and cancer. *Immunity & Ageing*. 2021;18(1):4.
24. Gordon S, Plüddemann A. Tissue macrophages: heterogeneity and functions. *BMC Biology*. 2017;15(1):53.
25. Locati M, Curtale G, Mantovani A. Diversity, mechanisms, and significance of macrophage plasticity. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2020;15:123-147.
26. Hirayama D, Iida T, Nakase H. The phagocytic function of macrophage-enforcing innate immunity and tissue homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;19(1):92.

27. Gordon S, Taylor PR. Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nature Reviews Immunology*. 2005;5(12):953-964.
28. Odegaard JI, Chawla A. Pleiotropic actions of insulin resistance and inflammation in metabolic homeostasis. *Science (New York, N.Y.)*. 2013;339(6116):172-177.
29. Sun K, Kusminski CM, Scherer PE. Adipose tissue remodeling and obesity. *The Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(6):2094-2101.
30. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*. 2003;112(12):1796-1808.
31. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell*. 2012;148(5):852-871.
32. Pollard JW. Trophic macrophages in development and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2009;9(4):259-270.
33. Erblich B, Zhu L, Etgen AM, Dobrenis K, Pollard JW. Absence of colony stimulation factor-1 receptor results in loss of microglia, disrupted brain development and olfactory deficits. *Plos One*. 2011;6(10):e26317.
34. Stefater JA, Ren S, Lang RA, Duffield JS. Metchnikoff's policemen: macrophages in development, homeostasis and regeneration. *Trends in Molecular Medicine*. 2011;17(12):743-752.
35. Fantin A, Vieira JM, Gestri G, Denti L, Schwarz Q, Prykhodzhiy S, et al. Tissue macrophages act as cellular chaperones for vascular anastomosis downstream of VEGF-mediated endothelial tip cell induction. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;116(5):829-840.
36. Kawane K, Fukuyama H, Kondoh G, Takeda J, Ohsawa Y, Uchiyama Y, et al. Requirement of DNase II for definitive erythropoiesis in the mouse fetal liver. *Science (New York, N.Y.)*. 2001;292(5521):1546-1549.
37. Kloc M, Ghobrial RM, Wosik J, Lewicka A, Lewicki S, Kubiak JZ. Macrophage functions in wound healing. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2019;13(1):99-109.
38. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nature Reviews Immunology*. 2011;11(11):723-37.
39. Zhang C, Yang M, Ericsson A. Function of macrophages in disease: current understanding on molecular mechanisms. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:620510.
40. Yunna C, Mengru H, Lei W, Weidong C. Macrophage M1/M2 polarization. *European Journal of Pharmacology*. 2020;877:173090.
41. Li P, Ma C, Li J, You S, Dang L, Wu J, et al. Proteomic characterization of four subtypes of M2 macrophages derived from human THP-1 cells. *Journal of Zhejiang University-Science B*. 2022;23(5):407-422.
42. Gharavi AT, Hanjani NA, Movahed E, Doroudian M. The role of macrophage subtypes and exosomes in immunomodulation. *Cellular & Molecular Biology Letters*. 2022;27(1):83.
43. Wei Q, Deng Y, Yang Q, Zhan A, Wang L. The markers to delineate different phenotypes of macrophages related to metabolic disorders. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1084636.
44. Nikovics K, Favier AL. Macrophage Identification In Situ. *Biomedicines*. 2021;9(10):1393.
45. Kosmac K, Peck BD, Walton RG, Mula J, Kern PA, Bamman MM, et al. Immunohistochemical identification of human skeletal muscle macrophages. *Bio-protocol*. 2018;8(12):e2883.
46. Rhein P, Mitlohner R, Basso G, Gaipa G, Dworzak MN, Kirschner-Schwabe R, et al. CD11b is a therapy resistance- and minimal residual disease-specific marker in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2010;115(18):3763-3771.
47. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *The Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(3):787-795.
48. Qian B-Z, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell*. 2010;141(1):39-51.
49. Xu Y, Wang X, Liu L, Wang J, Wu J, Sun C. Role of macrophages in tumor progression and therapy. *International Journal of Oncology*. 2022;60(5):57.
50. Yang S, Zhao M, Jia S. Macrophage: key player in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1080310.
51. Ardura JA, Rackov G, Izquierdo E, Alonso V, Gortazar AR, Escribese MM. Targeting macrophages: friends or foes in disease? *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:1255.
52. Wu J, He S, Song Z, Chen S, Lin X, Sun H, et al. Macrophage polarization states in atherosclerosis. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1185587.

53. Eshghjoo S, Kim DM, Jayaraman A, Sun Y, Alaniz RC. Macrophage polarization in atherosclerosis. *Genes*. 2022;13(5):756.
54. Bowdish DM, Gordon S. Macrophage function disorders. *Encyclopedia of Life Sciences* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 2009:1-12.
55. Hou P, Fang J, Liu Z, Shi Y, Agostini M, Bernassola F, et al. Macrophage polarization and metabolism in atherosclerosis. *Cell Death & Disease*. 2023;14(10):691.
56. Hu M, Yao Z, Xu L, Peng M, Deng G, Liu L, et al. M2 macrophage polarization in systemic sclerosis fibrosis: pathogenic mechanisms and therapeutic effects. *Heliyon*. 2023;9(5):e16206.
57. Al-Adwi Y, Westra J, Van Goor H, Burgess JK, Denton CP, Mulder DJ. Macrophages as determinants and regulators of fibrosis in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2023;62(2):535-545.
58. Lv J, Wang Z, Qu Y, Zhu H, Zhu Q, Tong W, et al. Distinct uptake, amplification, and release of SARS-CoV-2 by M1 and M2 alveolar macrophages. *Cell Discovery*. 2021;7(1):24.
59. Knoll R, Schultze JL, Schulte-Schrepping J. Monocytes and Macrophages in COVID-19. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:720109.
60. Lee J-W, Chun W, Lee HJ, Min J-H, Kim S-M, Seo J-Y, et al. The role of macrophages in the development of acute and chronic inflammatory lung diseases. *Cells*. 2021;10(4):897.