

Farklı yönleriyle NETosis

Different aspects of NETosis

Neslihan SÜRSAL¹, Kader YILDIZ²

ÖZET

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde otoimmün ve otoinflamatuar hastalıkların görülme sıklığında ciddi bir artış vardır. Bu hastalıkların etiolojisi karmaşık ve multifaktöriyel nedenlere bağlı gelişmektedir. Sistemik otoimmün hastalıkların temelinde otoantijenler olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar NETosisin bazı otoimmün ve otoinflamasyon hastalıkları tetikleyebileceği ortaya konulmuş ve bu savunma mekanizması büyük ilgi görmeye başlamıştır. Bu karmaşık mekanizmanın daha iyi anlaşılması otoimmün hastalıkların teşhisinde önemli araçların geliştirilmesi ile beraberinde bu hastalıklara yeni tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde oldukça umut verici ve kritik bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir. Bu derlemede organizmada bazı patolojilere karşı netosis hakkında bilgi verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: NETosis, otoimmün hastalıklar, otoinflamasyon hastalıklar

ABSTRACT

Autoimmune and autoinflammatory diseases have dramatically increased in both developed and developing countries. The etiology of these diseases is complex and developed due to multifactorial causes. It is thought that autoantigens are the basis of systemic autoimmune diseases in organism. Recent studies have revealed that NETosis can triggered some autoimmune and autoinflammatory diseases, so this defence mechanism has begun to attract great interest. A better understanding of this complex mechanism is believed to have a promising and critical prescription for the identification of new treatment modalities for these diseases with the development of important tools in the diagnosis of autoimmune diseases. In this review, information has been given on NETosis which is participate in some pathologies in the organism.

Key Words: NETosis, autoimmun diseases, autoinflammatory diseases

¹Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara
²Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi Parazitoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale



İletişim / Corresponding Author : Kader YILDIZ

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi 71450 Kırıkkale - Türkiye

Tel : +90 542 280 70 81 E-posta / E-mail : kaderyildiz@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 01.03.2017

Kabul Tarihi / Accepted : 17.08.2017

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2017.46514

Sürat N, Yıldız K. Farklı yönleriyle Netosis.
Türk Hij Den Biyol Derg, 2017; 74(4): 351-360

GİRİŞ

Nötrofil ya da nötrofil granulositler memelilerin kanında en çok bulunan lökosit alt tipidir (1). Doğal bağışıklıkta görev yapan nötrofiller organizmaya çeşitli yollarla giren patojenleri enfeksiyon alanında sınırlandırarak vücuda yayılmasını engellemektedir (2). Dolaşımdan ayrılarak enfeksiyon bölgesine gelen nötrofil, sahip olduğu fagositozis ve degranülasyon stratejileri ile patojenle mücadele etmeye çalışır (3). Bu yolların yanı sıra nötrofilin patojenle mücadelede “netosis” olarak adlandırılan farklı bir savunma stratejisi de kullandığı belirlenmiştir (4). Patojenle ya da bazı moleküllerle karşılaşan nötrofilde şekillenen bazı reaksiyonlar sonucunda hücre dışına granül ve çekirdek içeriği salınmaktadır (5). Netosis olarak adlandırılan bu mücadele esnasında “hücre dışı tuzak yapıları (NETs)” şekillenmektedir. Bu yapıların organizmadaki görevinin patojeni enfeksiyon bölgesinde fiziksel olarak çevrelemek ve yayılmasını engellemek, ayrıca yapısında bulunan histonlar, granuler enzimler (myeloperoksidaz ve elastaz) ve bazı sitoplazmik proteinler (laktoferrin ve katepsinler) ile patojen üzerine antibakteriyel etki ve virülensini azaltmak olduğu belirlenmiştir (6). Netosis organizmada yanlış zamanda ya da istenmeyen bir bölgede şekillendiğinde veya organizmada şekillenen hücre dışı tuzakların uzaklaştırılmasına ilişkin bir bozukluk geliştiğinde istenmeyen bazı durumlara yol açmaktadır (7, 8). Netosisin otoinflamasyonda ve bazı otoimmün hastalıkların etiyolojisinde rolü olduğu ortaya konulmuştur (9). Bu derlemede nötrofillerin patojenle mücadelede kullandığı yollardan birisi olan netosisin organizmada oluşturduğu patolojiler hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Otoinflamasyonda netosis

Otoinflamasyon ve otoimmün hastalıklar bağışıklık sisteminde sebebi tam olarak bilinmeyen bir değişiklikten dolayı ortaya çıkar (10).

Otoinflamasyonda; makrofajlar ve nötrofiller de dahil olmak üzere doğal bağışıklık sistemi hücreleri organizmada doku hasarıyla sonuçlanan bir yangı sürecinde rol alır. Otoimmün hastalıklarda, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklığın efektörleri, kendi antijenlerine karşı toleransın bozulması ve buna bağlı otoantikörlerin salınımı ile dokularda yangı ve hasarın çıkmasından sorumludur (11). Otoinflamasyon ve otoimmün hastalıklar önceleri geniş bir immünolojik ve klinik anormallikler serisine sahip tek bir hastalık grubu olarak da düşünülse de günümüzde ikiye ayrılmaktadır (12). Vücutta herhangi bir sebepten dolayı şekillenen NETs yapılarının makrofajlar tarafından uygun süre zarfında ortadan kaldırılamaması sonucunda otoinflamasyon hastalıklarında şekillenmesinde rol oynamaktadır (13).

Koagülasyon

Koagülasyon ya da diğer bir deyişle pıhtı oluşumu, vücutta şekillenen travmaya bağlı kan kaybı azaltmaya katkı sağlanmaktadır, aynı zamanda patojenin organizma içine yayılmasının sınırlandırılmasına katkıda bulunan bir süreçtir; (14). Koagülasyonda nötrofiller rol oynamakta ve şekillenen hücre dışı tuzak yapıları pıhtı oluşumu esnasında etki göstermektedir (6). Nötrofiller ve hücre dışı tuzak yapıları pıhtılaşma faktörleri ve damar endoteli ile etkileşime girmektedir. Hücre dışı tuzaklar sahip olduğu bakterisidal etki ile patojen üzerine olumsuz etkilidir (15). Bu süreç esnasında aktive olan kan pulcuklarının hücre dışı tuzak yapıları oluşumu yönünde nötrofilleri uyarmakta ve böylece venöz trombozlar şekillenmektedir (6).

Derin Ven Trombozu

Venöz kan akışında şekillenen bozukluk ve durgunluk nedeniyle vücutta derin ven trombozu

(DVT) gelişmektedir. Özellikle gebelik, obezite, travma ve bazı kanser tiplerinin DVT yönünde risk oluşturduğu bilinmektedir (5). Dolaşımdaki hücre dışı tuzakların iskele şekillendirdiği ve endotel, trombosit, pıhtılaşma faktörleri ve alyuvarlar ile etkileşime girerek damar içinde tromboz oluşumunu teşvik ettiği gösterilmiştir (16). Damar endotel hücrelerinden salınan IL-8 ve reaktif oksijen ürünleri, nötrofilleri hücre dışı tuzakların oluşumu yönünde tetikler, NETs yapısında yer alan histonların endotelial membranlara bağlanması sonucunda bu membranlarda hasar şekillenir (17). Üstelik histonlar kan plazmasındaki antikoagülanları inhibe ederek trombüs oluşumunu daha da arttırır (18). NETs yapısına deoksiribonükleaz (DNaz) ile müdahale edilmesi sonucunda şekillenen venöz trombozların önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. DVT'un etiolojisinde hücre dışı tuzakların varlığının tespit edilmesi ve ortadan kaldırılma mekanizması daha iyi anlaşılması çeşitli immun hastalıklarında yeni tedavi yöntemlerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (2).

Kistik Fibrozis

Kistik fibrozis, Avrupa menşeli yaygın görülen ağır kalıtsal bir hastalık olup hastaların akciğerlerinde *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* ve *Pseudomonas aeruginosa* kolonizasyonunu kolaylaştıran bol ve inatçı mukus birikimiyle karakterizedir (6). Kistik fibrozisten mustarip hastaların balgamında hücre dışı tuzak yapıları tespiti üzerine buna yönelik tedavi protokolü olan DNaz uygulanmıştır. Uygulanan DNaz hastaların balgamında sınılaşma şekillendirmiş ve böylelikle kolaylıkla atılabilmesini sağlamıştır. Bu tedavinin başarısı kistik fibrozisin etiolojisinde hücre dışı tuzakların rol oynadığını doğrulamıştır (19). Kistik fibrozisli hastaların balgamında nötrofilin antimikrobiyal özellikte granül içeriklerinden olan elastaz ve MPO'nun konsantrasyonunun yüksek olduğu belirlenmiş ve bu

enzimlerin akciğer epitelini üzerinde olumsuz etkisinin olduğu düşünülmüştür (20). Nötrofil orijinli elastazın akciğer epitel hücrelerine zarar vererek salgılanan mukusun niteliğini değiştirdiği, aynı zamanda pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu uyardığı belirlenmiştir (21). Bu nedenle netosis yoluyla hücre dışına nötrofil elastaz salınımının, kistik fibroziste akciğer dokusunda hasarın önemli bir nedeni olabileceği ve aynı zamanda hastalığın ilerlemesini kolaylaştırdığı düşünülmüştür (22).

İnfertilite: Sperm Motilitesi

Birçok memeli türünün üreme döngüsünde polimorf nükleer lökositler (PMN) görev alır (23, 24). Üreme döngüsü esnasında meydana gelen hormonal değişiklikler dolaşımdaki PMN'lerin fizyolojisini değiştirir. Özellikle dişilerde progesteronun pik yaptığı luteal fazda dolaşımdaki PMN'lerin sayısında belirgin bir artış olur (25). Çiftleşme sırasında milyarlarca spermatozoon dişi üreme kanalına bırakılır ve bu esnada penis veya vajinadan kaynaklanan mikroorganizmalar da ejakülasyon ile birlikte vajinaya veya doğrudan uterusu taşınır (26). Döllenmeyi takiben zigotun uterusu sağlıklı biçimde tutunabilmesi ve gelişebilmesi için bu potansiyel patojenlerin ortadan kaldırılması gerekir. Nötrofillerin döllenme esnasında görevli olduğu, çiftleşme ya da suni tohumlamayı takiben dişi üreme kanalına geldiği ve ölü ya da hasarlı spermatozoonun uzaklaştırılmasında önemli rol oynadığını gösterilmiştir (23). Nötrofilin spermatozoon üzerine etkisini belirleyen faktörlerden en önemlisinin seminal plazma olduğu anlaşılmıştır (26). Seminal plazmanın nötrofil üzerine etkisini belirlemek için sığır ve atta bazı çalışmalar yapılmış (23, 26), sığira ait seminal plazmanın PMN tarafından spermatozoonların tutulmasını kolaylaştırdığı (26), ancak atlarda böyle bir durumun şekillenmediği gözlenmiştir (23). İki hayvan türünde izlenen bu farklılığın en önemli sebebinin spermanın fizyolojik

olarak üreme sisteminde bırakıldığı yer olabileceği düşünülmüştür. Sığırdan sperma dışının vaginasına, attan ise doğrudan uterus içine bırakılmaktadır. Sığıra ait spermatozoonlar dölemek amacıyla ineğin ovumuna ulaşabilmek için serviksten uterusu doğru geçmek zorundadır, bu süreçte spermatozoon seminal sıvıyı geride bırakır (26).

İnfertilite: Spontan fetal kayıplar

Üreme sisteminde karşılaşılan olumsuzluklardan birisi tekrarlayan fetal kayıptır. Bu kayıp sıklıkla antifosfolipid antikolarının (aPL) varlığı ile ilişkilendirilmektedir. Şekillenen hücre dışı tuzak yapılarının gebe dişilerde fetal kayıplara neden olabileceğine dair doğrudan bir kanıt olmamasına rağmen, PMN'nin aktivasyonunun bu gibi olaylarda önemli bir rol oynayabileceğine dair bazı kanıtlar bulunmaktadır (23).

Preeklampsia

Anne ve fetusun hayatını tehdit eden nöbetlerin eşlik ettiği preeklampsia, gebeliğin yaklaşık 20. haftasında görülür; proteinüri, ödem ve kan basıncının aşırı yükselmesi ile karakterizedir (23). Günümüzde, preeklampsia görülen anne adayları için uygulanan yol bebeğin erken doğumudur (27). Preeklampsia, maternal kan dolaşımında bol plasental mikro debris ile ilişkilidir (5). İlginç bir şekilde, mikro-artıkların nötrofilleri aktive ettiği ve hücre dışı tuzak yapıları geliştirme yönünde uyarılmasını teşvik ettiği gösterilmiştir (28-30). Tuzak yapılarındaki bu artış preeklampsia esnasında artan hücre dışı DNA düzeylerini de açıklayabilir. Bu DNA seviyeleri hastalık şiddeti ile paraleldir. Buna bağlı olarak hücre dışı tuzak yapılarının preeklampsianın etiolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (30).

Fötusta hipoksi-reperfüzyon hasarı ile karakterize olan preeklampsia esnasında anneyle

fetus arasındaki dolaşımı sağlayan damarlardaki hücre dışı tuzaklar fetusun oksijen alışverişini olumsuz yönde etkilemektedir (31). Aynı zamanda vücutta trombozu teşvik ettiği anlaşılan hücre dışı tuzakların şekillendirdiği epitel ve endotel hasarı sonucunda durumu daha da kötüleştirilebileceği ifade edilmektedir (23). Preeklampitik plasentada aşırı fibrin birikimi ve dolaşım bozukluğuna bağlı olarak enfarktüsün sık görülmesi muhtemelen yukarıda ifade edilen olasılığı güçlendirmektedir. Plasental mikro-debislerin intervillus alanında çok sayıda hücre dışı tuzak yapıları salınmasını tetikleyebileceği düşünülmüştür (5).

Mastitis

Mastitis, tipik olarak bakteriyel enfeksiyona bağlı meme bezinde şekillenen yangı durumudur. Süt hayvanlarında mastitis esnasında genellikle süt miktarında ve kalitesinde azalma ile sütte hücre sayısının artması eşlik eder (32). *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* gibi Gram-pozitif bakteriler ile *Enterobacteriaceae* gibi Gram-negatif bakteriler mastitisine sebep olan patojenler arasındadır (33). Meme dokusuna ulaşan bu patojen mikroorganizmalar burada ile nötrofiller ile karşılaşır ve şekillenen hücre dışı tuzaklar aracılığıyla patojenler etkisiz hale getirilmeye çalışılır. Bu tuzakların varlığı hem meme dokusunda hem de sütte tespit edilmiştir (30). Özellikle sığır yetiştiriciliğinde ekonomik önemi olan mastitis vakalarının tanısında netosisin iyi bir biomarker olabileceği anlaşılmış, mastitise yönelik yeni tanı ve teşhis metotları geliştirilmeye çalışılmaktadır (33).

Periodontitis

Periodontiumun gingival kaviteye kolonize olan bakterilerin neden olduğu kronik yangıya periodontitis adı verilmektedir (34). Sıklıkla *Porphyromonas gingivalis* adlı bakteri bu hastalıktan sorumludur (35). Gingival kaviteden içeri giren

bakterilerle karşılaşan nötrofiller oluşturdukları hücre dışı tuzak ile bakterinin yayılmasını önler (15). Gingival pocket yüzeyinde ve purulent crevicular eksudatta NETs ve fagositik nötrofiller bulunmuştur. Üstelik nötrofil ağız boşluğunda patojenle savaşmanın yanı sıra periodental dokunun yıkılmasından da sorumlu olduğu belirlenmiştir (34).

Kronik granümatöz hastalık

Kronik granümatöz hastalık, genetik olarak NADPH oksidaz geninin doğuştan eksik olmasına bağlı şekillenen hayat boyu tedavi gerektiren multiple bir enfeksiyondur (36). Kronik granümatöz hastalığı olanlarda antibiyotik ve antifungal profilaksiye rağmen pürülan bakteriyel pnömoni, sinüzitis, karaciğer apsesi ya da derin doku, kemik gibi dokularda nekrotizan fungal enfeksiyon gibi ciddi hastalık tablosu sıklıkla görülmektedir (37). *Aspergillus fumigatus* bu hastalarda inatçı ve invaziv pulmoner enfeksiyona neden olur (38). Kronik granümatöz hastalığı olanlarda NADPH oksidaz geninin genetik eksikliğine bağlı olarak vücutta nötrofil kaynaklı hücre dışı tuzaklar nispeten daha az şekillenmektedir. NADPH oksidaz fonksiyonu düzeltilen hastalarda hücre dışı tuzak oluşumu düzenlendiğinden *A. fumigatus*'un hızlı bir şekilde ortadan kalktığı gözlemlenmiştir (5).

Diyabet ve diyabetik bireylerde yara iyileşmesi

Gelişmiş ülkelerde diyabetli hastaların hastaneye en çok yatış yapmasını gerektiren, yüksek morbidite gösteren, neden olduğu ağrı ve acı ile hastanın yaşam kalitesinin azaltan bir durum olan ayak ülserleri ilerleyen dönemlerde bacak amputasyonu ile sonuçlanır (39). Diyabet hastalarında hiperglisemi sonucunda nötrofillerin daha fazla süperoksit ve sitokin ürettiği ve buna bağlı olarak daha fazla hücre dışı tuzak yapılarının şekillendiği ortaya konulmuştur (40). Diyabetik hastaların yaralarında

şekillenen hücre dışı tuzak yapılarının yara iyileşmesini engellediği ortaya konulmuştur (41). Protein arginin deaminaz 4 (PAD4), NETs yapısında bulunan DNA kromatinlerinin dekondeksasyonu ile ortaya çıkan histonların sitrullinasyonunu katalize eden bir enzimdir. Netosis esnasında açığa çıkan PAD4'ün, yara iyileşmesi üzerinde olumsuz etkisi olduğu anlaşılmıştır ve bunun bulunması diyabet hastalarının müsdarip olduğu iyileşmeyen yaraları için yeni tedavi stratejileri geliştirilmesi adına umut verici bir gelişme olarak kabul edilmiştir (42).

Diyabet ve diyabete bağlı vaskülopatik bozukluklar

Diyabete bağlı gelişen vaskülopati; hiperglisemi, lipotoksisite, vasküler fonksiyonun nöro-humoral mekanizmasındaki aksaklık, uzun süre oksidatif strese maruz kalma, nitrik oksit üretimi ve salınımının azalması, düşük seviyede mikrovasküler yangı, pro-trombotik durum, endotelial hasarın tamir edilememesi ve asemptomatik ateroskleroz gelişimine dayandırılabilir (43). İnsülin direnci ve hipergliseminin kardiyovasküler hastalık riskleri üzerine etkisinin olduğu ortaya konulmuştur (44). Diyabetle ilgili vaskülopati esnasında netosisi aktive eden metabolik sinyaller tetiklenmektedir, bu tetikleyicilere bağlı ortaya çıkan hücresel yanıtlar ve oksidatif stres yangıya katılarak diyabette erken kardiyovasküler komplikasyonlara aracılık ettiği düşünülmektedir (43).

Obezite ve insülin direnci

Obezite ve buna bağlı ortaya çıkan insülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabetin ana nedenlerindedir. Obezite esnasında yağ dokusunda şekillenen yangının insülin direncine katkıda bulunduğu uzun zamandır bilinmektedir (44). Yağ dokusunda yangı şekillenmesine önceleri makrofajların neden olduğu düşünülmüş olsa da yangı esnasında ortama gelen nötrofillerin salgıladıkları

elastaz ile insülin sinyal yolunu değiştirdiği ve böylelikle hepatositlerde insülin direncine neden olduğu daha sonra anlaşılmıştır (2). Nötrofillerin farelerde deneysel oluşturulan obezitenin seyri sırasında adipoz dokulara geldiği gözlenmiş (14), aynı zamanda obez insanların karaciğerlerinde de artan sayıda tespit edilmiştir (45).

Otoimmün hastalıklarında netosis

Romatoid artrit

Romatoid artrit, özellikle sinoviyal eklemlerde kronik yangı ile seyreden sistemik otoimmün bir hastalıktır (5). Bu hastaların; sinoviyal sıvılarında, romatoid nodüllerinde, deride, yoğun biçimde hücre dışı tuzakların şekillendiği tespit edilmiştir (46). Nötrofiller romatoid artritinin patogeneğinde önemli olup hastaların dolaşımında ve sinoviyal sıvısındaki nötrofiller, sağlıklı bireylere ve diğer tip osteoartritlerden mustarip hastalara göre NETs oluşturmaya daha yatkındır (47).

Gut Artritis

Gut artritis esnasında eklem içinde monosodyum ürat kristallerinin birikmesinden dolayı yangı meydana gelir (5). Akut gut hastalarından alınan serum ve eklem sıvılarında monosodyum ürat kristalleri tespit edilmiştir (48). Bu kristallerin nötrofilleri hücre dışı tuzak oluşturma yönünde tetiklediği yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Aynı zamanda şekillenen bu NETs yapılarının organizmada ortadan kaldırılmasında şekillenen olumsuzluk sebebiyle eklemlerde birikmekte ve bu yapılarla ilgili olarak yangı gelişmektedir (5). Bu mekanizmaların daha detaylı anlaşılması gut için daha etkili tedavi protokollerinin geliştirebileceği yönünde ışık tutmaktadır (48).

Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik lupus eritematozus (SLE), deri ve

iç organ bulguları (en çok patoloji böbrekte) ile seyreden kompleks otoimmün bir bozukluktur (5). Geçmiş yıllarda SLE adaptif bağışıklığın düzensizliğini ile ilişkilendirilmiş (49), genetiksel, hormonal ve çevresel faktörlerle olan etkileşimleri SLE'nin etiyolojisinde çok önemli olduğu ifade edilmiştir (50). Bağışıklık sistemi SLE esnasında otoimmün yanıt oluşturmada aktif rol oynamakta ve bu durum sonucunda doku hasarı şekillenmektedir (6).

Psoriasis

Psoriasis, IL-17'nin önemli rol oynadığı, deride ve diğer organlarda sık rastlanan yangısal bir hastalıktır (51). Psoriasis esnasında deride nötrofil ve mast hücreleri tarafından IL-17 salınımı uyarılmaktadır, bu sitokin özellikle netosis sırasında salındığı bildirilmiştir (11). Bu nedenle, nötrofiller tarafından şekillenen hücre dışı tuzaklarla birlikte IL-17'nin salınımı psoriasis patogeneğinde rol almaktadır (51). Yapılan çalışmalarda psoriasisli hastaların periferik kanlarında, sağlıklı ve egzamalı hastalara kıyasla daha fazla NETs oluşmaktadır. NETs miktarının psoriasis şiddeti ile paralel seyrettiği ortaya konulmuştur. Hücre dışı tuzak şekillendiren nötrofiller sıklıkla epidermisteki psoriatik plaklarda görülmektedir (52).

Anca Vaskülitis İlişkili Tromboz

Anti-nötrofil sitoplazma antikorlar (ANCA), küçük damar vaskülitisinden müzdarip bireylerde hastalık ile ilişkilendirilen karakteristik antikorlardır (40). ANCA, proteinaz-3 (PR3) ve Miyeloperoksidaz (MPO) gibi nötrofillerin granül proteinlerine karşı şekillenir ve nötrofillerden salınan enzimler ve reaktif oksijen ürünleri endotel hücrelerinde yangıya yol açar (3). Son zamanlarda, ANCA'nın NET oluşumunu teşvik ettiği bildirilmiştir (15). NET oluşumu, hastalık seyri ve nötrofil sayısı ile pozitif yönde görülmektedir. ANCA tarafından uyarılan nötrofillerin NET's şekillendirdiği ve bazı otoantijenlerin salınımına neden olduğu bilinmektedir (40).

Kanser

Kanser gelişiminde nötrofiller rol oynamaktadır (53). Birçok fare-kanser modelinde ve ayrıca insan tümörlerinde yangısal hücre infiltrasyonunun önemli bir bölümünü nötrofiller oluşturur (54). Bununla birlikte tümörün ilerlemesindeki rolü halen tartışılmaktadır (53, 54). Yapılan hayvan deneylerinde nötrofillerin insülinoma da karaciğer metastazına, meme kanserinde ise akciğer metastazına neden olduğu görülmüştür (55). Ewing sarkomalı (kemik ve yumuşak doku tümörü) bireylerde şekillenen NETs oluşumuna bağlı organizma içinde metastaz şekillenmiştir (56). Akciğer kanserlerinde şekillenen hücre dışı tuzakların metastatik hücreleri tuttuğu ve dolaşım ile karaciğerde metastazlara neden olduğu ortaya konulmuştur. Meme kanserinden mustarip hastalarda, hücre dışı tuzaklara ilişkin bilgiden

önce, şekillenen pıhtıların kemoterapide kullanılan ilaçlara bağlı olduğu düşünülmekteydi (57). Ancak nötrofiller tarafından NETs oluşumunun keşfi ile birlikte yangısal hastalıklar, kanser ve trombozda nötrofillerin hiç beklenmedik işlevlerini ortaya çıkarmıştır. Kanserde NETs tromboz oluşumunu tetikler ve daha az oranda da neoplazilerin ortaya çıkmasına neden olur. NETs oluşumuna bağlı nötrofillerin etkisi yapılan çalışmalarda doğrulandıkça, kanser mekanizmalarının daha çok anlaşılacağı düşünülmektedir (58).

SONUÇ

Sonuç olarak bugün henüz hakkında çok şey bilinmeyen netosis ile ilgili olarak yeni bilgiler edinildikçe hastalıkların teşhis ve tedavisine yönelik yeni protokollerin geliştirileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abi Abdallah DS, Denkers EY. Neutrophils cast extracellular traps in response to protozoan parasites. *Front Immunol*, 2012; 3: 382.
2. Mocsai A. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. *J Exp Med*. 2013; 210(7): 1283-99.
3. Papayannopoulos V, Zychlinsky A. NETs: a new strategy for using old weapons. *Trends in Immunol*, 2009; 30(11): 513-21.
4. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science*, 2004; 303(5663): 1532-5.
5. Branzk N, Papayannopoulos V. Molecular mechanisms regulating NETosis in infection and disease. *Semin Immunopathol*, 2013; 35(4): 513-306.
6. Brinkmann V, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? *J Cell Biol*, 2012; 198(5): 773-83.
7. TPruchniak MP, Kotula I, Manda-Handzlik A. Neutrophil extracellular traps (Nets) impact upon autoimmune disorders. *Cent Eur J Immunol*, 2015; 40(2): 217-24.
8. Yıldız K. Netosis: Alternative defense method used by neutrophils to fight pathogen. *Acta Parasitologica Turcica*, 2016; 40(3): 158-62.
9. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol*, 2006; 6(3): 173-82.
10. Amagai M, Matsushima K. Overview on autoimmunity and autoinflammation. *Inflamm Regen*, 2011; 31(1): 50-1.
11. McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases. *PLoS Med*, 2006; 3(8): e297.
12. Doria A, Zen M, Bettio S, Gatto M, Bassi N, Nalotto L, et al. Autoinflammation and autoimmunity: bridging the divide. *Autoimmun Rev*, 2012; 12(1): 22-30.

13. Kaufmann SH. Immunology's foundation: the 100-year anniversary of the Nobel Prize to Paul Ehrlich and Elie Metchnikoff. *Nat Immunol*, 2008; 9(7): 705-12.
14. Beiter T, Fragasso A, Hartl D, Niess AM. Neutrophil extracellular traps: a walk on the wild side of exercise immunology. *Sports Med*, 2015; 45(5): 625-40.
15. Vorobjeva NV, Pinegin BV. Neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and role in health and disease. *Biochemistry (Mosc)*, 2014; 79(12): 1286-96.
16. von Brühl M-L, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *The J Exp Med*, 2012; 209(4): 819-35.
17. Gupta AK, Joshi MB, Philippova M, Erne P, Hasler P, Hahn S, et al. Activated endothelial cells induce neutrophil extracellular traps and are susceptible to NETosis-mediated cell death. *Febs Letters*, 2010; 584(14): 3193-7.
18. Ammollo CT, Semeraro F, Xu J, Esmo NL, Esmo CT. Extracellular histones increase plasma thrombin generation by impairing thrombomodulin-dependent protein C activation. *J Thromb Haemost* 2011;9(9):1795-803.
19. Vogelmeier C, Döring G. Neutrophil proteinases and rhDNase therapy in cystic fibrosis. *Eur Respi J*, 1996; 9(11): 2193-95.
20. Ratjen F. Recent advances in cystic fibrosis. *Paediatr Respi Rev*, 2008; 9(2): 144-8.
21. Roghanian A, Sallenave J-M. Neutrophil elastase (NE) and NE inhibitors: canonical and noncanonical functions in lung chronic inflammatory diseases (cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease). *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2008; 21(1): 125-44.
22. Papayannopoulos V, Staab D, Zychlinsky A. Neutrophil elastase enhances sputum solubilization in cystic fibrosis patients receiving DNase therapy. *PLoS one*, 2011; 6(12): e28526.
23. Hahn S, Giaglis S, Hoesli I, Hasler P. Neutrophil NETs in reproduction: from infertility to preeclampsia and the possibility of fetal loss. *Front Immunol*, 2012; 3: 362.
24. Salamonsen LA, Lathbury LJ. Endometrial leukocytes and menstruation. *Hum Reprod Update*, 2000; 6(1): 16-27.
25. Smith JM, Shen Z, Wira CR, Fanger MW, Shen L. Effects of menstrual cycle status and gender on human neutrophil phenotype. *Am J Reprod Immunol*, 2007; 58(2): 111-19.
26. Alghamdi AS, Lovaas BJ, Bird SL, Lamb GC, Rendahl AK, Taube PC, et al. Species-specific interaction of seminal plasma on sperm-neutrophil binding. *Anim Reprod Sci*, 2009; 114(4): 331-44.
27. Roberts JM, Redman C. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *The Lancet*, 1993; 341(8858): 1447-51.
28. Gupta AK, Hasler P, Holzgreve W, Gebhardt S, Hahn S. Induction of neutrophil extracellular DNA lattices by placental microparticles and IL-8 and their presence in preeclampsia. *Hum Immunol*, 2005; 66(11): 1146-54.
29. Gupta A, Hasler P, Gebhardt S, Holzgreve W, Hahn S. Occurrence of Neutrophil Extracellular DNA Traps (NETs) in Pre-Eclampsia. *Ann N Y Acad of Sci*, 2006; 1075(1): 118-22.
30. Gupta AK, Hasler P, Holzgreve W, Hahn S. Neutrophil NETs: a novel contributor to preeclampsia-associated placental hypoxia? In: *Seminars in immunopathology*; 2007: Springer, 2007: 29(2); 163-7.
31. Burton GJ, Jauniaux E. Placental oxidative stress: from miscarriage to preeclampsia. *J Soc Gynecol Investig*, 2004; 11(6): 342-52.
32. Bergonier D, de Cremoux R, Rupp R, Lagriffoul G, Berthelot X. Mastitis of dairy small ruminants. *Vet Res*, 2003; 34(5): 689-716.
33. Pisanu S, Cubeddu T, Pagnozzi D, Rocca S, Cacciotto C, Alberti A, et al. Neutrophil extracellular traps in sheep mastitis. *Vet Res*, 2015; 46(1): 1.
34. Vitkov L, Klappacher M, Hannig M, Krautgartner W. Extracellular neutrophil traps in periodontitis. *J Periodontal Res*, 2009; 44(5): 664-72.

35. Farquharson D, Butcher J, Culshaw S. Periodontitis, Porphyromonas, and the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Mucosal Immunol*, 2012; 5(2): 112-20.
36. Almyroudis NG, Grimm MJ, Davidson BA, Rohm M, Urban CF, Segal BH. NETosis and NADPH oxidase: at the intersection of host defense, inflammation, and injury. *Front Immunol*, 2013; 4: 45.
37. Stasia MJ, Li XJ. Genetics and immunopathology of chronic granulomatous disease. In: *Seminars in immunopathology*; 2008: Springer, 2008; 30(3): 209-35.
38. Bianchi M, Hakkim A, Brinkmann V, Siler U, Seger RA, Zychlinsky A, et al. Restoration of NET formation by gene therapy in CGD controls aspergillosis. *Blood*, 2009; 114(13): 2619-22.
39. Fadini GP, Menegazzo L, Rigato M, Scattolini V, Poncina N, Bruttocao A, et al. NETosis Delays Diabetic Wound Healing in Mice and Humans. *Diabetes*, 2016; 65(4): 1061.
40. Yang H, Biermann MH, Brauner JM, Liu Y, Zhao Y, Herrmann M. New insights into neutrophil extracellular traps: mechanisms of formation and role in inflammation. *Front Immunol*, 2016; 7: 302.
41. Fadini GP, Menegazzo L, Scattolini V, Gintoli M, Albiero M, Avogaro A. A perspective on NETosis in diabetes and cardiometabolic disorders. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2016; 26(1): 1-8.
42. Wong SL, Demers M, Martinod K, Gallant M, Wang YM, Goldfine AB, et al. Diabetes primes neutrophils to undergo NETosis, which impairs wound healing. *Nat Med*, 2015; 21(7): 815.
43. Berezin A. Is the neutrophil extracellular trap-driven microvascular inflammation essential for diabetes vasculopathy? *Biomed Res Ther*, 2016; 3(5): 1-7.
44. Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nat Rev Endocrinol*, 2014; 10(5): 293-302.
45. Rensen SS, Slaats Y, Nijhuis J, Jans A, Bieghs V, Driessen A, et al. Increased hepatic myeloperoxidase activity in obese subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Pathol*, 2009; 175(4): 1473-82.
46. Yipp BG, Kubes P. NETosis: how vital is it? *Blood*, 2013; 122(16): 2784-94.
47. Dwivedi N, Radic M. Citrullination of autoantigens implicates NETosis in the induction of autoimmunity. *Ann Rheum Dis*, 2014; 73(3): 483-91.
48. Hasler P, Giaglis S, Hahn S. Neutrophil extracellular traps in health and disease. *Swiss Med Wkly*, 2016; 146: w14352.
49. Yu Y, Su K. Neutrophil extracellular traps and systemic lupus erythematosus. *J Clin Cell Immunol*, 2013; 4.
50. Crispin JC, Liossis SN, Kis-Toth K, Lieberman LA, Kytтарыs VC, Juang YT, et al. Pathogenesis of human systemic lupus erythematosus: recent advances. *Trends Mol Med*, 2010; 16(2): 47-57.
51. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol*, 2011; 187(1): 490-500.
52. Hu SC, Yu HS, Yen FL, Lin CL, Chen GS, Lan CC. Neutrophil extracellular trap formation is increased in psoriasis and induces human beta-defensin-2 production in epidermal keratinocytes. *Sci Rep*, 2016; 6: 31119.
53. Brandau S, Dumitru CA, Lang S. Protumor and antitumor functions of neutrophil granulocytes. In: *Seminars in immunopathology*; 2013: Springer, 2013; 35(2): 163-76.
54. Gregory AD, Houghton AM. Tumor-associated neutrophils: new targets for cancer therapy. *Cancer Res*, 2011; 71(7): 2411-16.

55. Cedervall J, Zhang Y, Huang H, Zhang L, Femel J, Dimberg A, et al. Neutrophil Extracellular Traps Accumulate in Peripheral Blood Vessels and Compromise Organ Function in Tumor-Bearing Animals. *Cancer Res* 2015; 75(13): 2653-62.

56. Berger-Achituv S, Brinkmann V, Abed UA, Kuhn LI, Ben-Ezra J, Elhasid R, et al. A proposed role for neutrophil extracellular traps in cancer immunoediting. *Front Immunol*, 2013; 4: 48.

57. Swystun LL, Mukherjee S, Liaw PC. Breast cancer chemotherapy induces the release of cell-free DNA, a novel procoagulant stimulus. *J Thrombo Haemost*, 2011; 9(11): 2313-21.

58. Demers M, Wagner DD. NETosis: a new factor in tumor progression and cancer-associated thrombosis. *Semin Thromb Hemost*, 2014; 40(3): 277-83