

Tam Plazmada Artan Fibrinojen Konsantrasyonlarının Farklı Mikroorganizmaların Fagositozu Üzerine Etkisi

Dr. Hüseyin DİNÇ, Dr. Davut ALBAYRAK, Dr. Nuran GÜRSES,
Dr. Şükrü KÜÇÜKÖDÜK, Dr. İsmail İŞLEK, Dr. Murat AYDIN
Dr. Feyzullah ÇETİNKAYA,

O.M.Ü. Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

✓ Fibrinojenin süspansiyon fagositozunu etkilemediği, süspansiyon opsonofagositozunu ise CR3 reseptörü için yarışarak azalttığı bildirilmektedir. Tam plazmada fibrinojen artışının opsonofagositoza etkisi, yapılan bir çalışmada etken olarak staphylococcus aureus kullanılarak incelenmiş ve doza bağlı bir artış bulunmuştur. Diğer bakterilerin tam plazmadaki opsonofagositozuna fibrinojen artışının etkisini araştırmak üzere yapılan çalışmamızda, mikroorganizma olarak pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, staphylococcus aureus ATCC 25923, streptococcus pneumonia CCMPn 14 12/56, Grup A β hemolitik streptococcus CNC TC 7/57, streptococcus agalactica (grup B streptokok) 57-3-114 CNC TC, enterobacter aerogenes 11D-37, escherichia coli ATCC 25922, candida albicans 628 IP kullanıldı. Deney tam plazmaya sırasıyla 0, 2, 8 mg/ml fibrinojen eklenen tüplerde 4×10^6 nötrofil/cm³ ve 8×10^8 mikroorganizma eklendikten sonra yarım saat fagositoz için inkübe edilerek yapıldı. Sitospin prepatlarında 100'er nötrofilin fagosite ettiği mikroorganizma sayıldı. Donör ve mikroorganizma cinsi gözönüne alınmadan değerlendirildiğinde en yüksek artış 2 mg/ml fibrinojen artışında görüldü ve hiç ilave edilmeyen tam plazmadakine göre fagositoz %36.50'luk artışla 24.24±28.26'dan 33.09±37.05'e yükseldi. Ortama 8 mg/ml fibrinojen eklendiğinde ise hiç ilave edilmeyen tam plazmadakine göre fagositoz %20.09'luk artışla fagosite edilen mikroorganizma sayısı 29.11±33.41'e çıktı. Ortama 2 mg/ml fibrinojen ilavesinde en yüksek artış %38.92 ile enterobacter aerogenes de tespit edilirken bunu %37.56 ile streptococcus pneumonia, %37.44 ile grup A β hem streptokoklar, %36.39 ile pseudomonas aeruginosa, %35.65 ile staphylococcus aureus, %34.82 ile candida albicans, %31.98 ile grup B streptococcus ve %22.89 ile escherichia coli takip etti. Donör değişimi gözönüne alındığında her bir donör kendi içinde fibrinojenle aynı ilişkiyi gösterdi. Çalışmamızın sonuçları, fibrinojenin tam plazmada fagositozu artırıcı etkisinin incelenen bütün mikroorganizmalar için geçerli olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Opsonofagositoz, fibrinojen.

The Effects of Increasing Fibrinogen Concentration On The Phagocytosis of Different Microorganisms In Whole Plasma

✓ It has been reported that fibrinogen does not affect suspension phagocytosis but decreases suspension opsonophagocytosis by competing for CR3 receptor. The effect increased fibrinogen in whole plasma on opsonophagocytosis has been studied using S.aureus and a dose dependent increase has been reported. In this study, we searched for the effects of increased fibrinogen on opsonophagocytosis of some microorganism (pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, staphylococcus aureus ATCC 25923, streptococcus pneumonia CCMPn 14 12/56, Grup A β hemolytic streptococcus CNC TC 7/57, streptococcus agalactica (grup B streptococcus) 57-3-114 CNC TC, enterobacter aerogenes 11D-37, escherichia coli ATCC 25922, candida albicans 628 IP) in the following way: No fibrinogen, 2 mg/ml fibrinogen and 8 mg/ml fibrinogen were added to the tubes containing 4×10^6 neutrophil/cm³ and 8×10^8 microorganisms and incubated for 30 minutes and the number of microorganisms in every 100 neutrophils was counted in cytospin slides. The phagocytosis ratios for all microorganisms were recorded as follows: In tubes without fibrinogen 24.26±28.26%, in 2 mg/ml fibrinogen tube 33.09±37.05 to and in 8 mg/ml fibrinogen tube 29.11±33.41 to. The increase ratios of phagocytosis in 2 mg/ml and 8 mg/ml tubes according to control tube were 36.50% to and 20.09% to respectively. According to the types of microorganisms in 2 mg/ml fibrinogen group, phagocytosis increased 38.92% to in enterobacter aerogenes group, 37.56% in S. pneumonia group, A β hemolytic streptococcus group, 36.39% in P. aeruginosa group, 31.98% in group B streptococcus group, and 22.89% in E.coli group. Similar relations were observed when the donors were taken into account by themselves. In conclusion fibrinogen has been shown to increase phagocytosis for all of the microorganisms studied in whole plasma.

Key words: Opsonophagocytosis, fibrinogen.

Fibrinojen özellikle enfeksiyonlar başta olmak üzere çeşitli enflamatuvar durumlarda karaciğerden salgılanan bir akut faz proteindir^(1,5). Kandaki fibrinojen artışının koagülasyonundaki görevi yanında sedimentasyon hızını artırıcı rolünün de olduğu bilinmektedir^(6,8). Bu fonksiyonları dışında fibrinojenin fagositoz gibi immünojenik fonksiyonlara etki edebileceği düşünülmüş ve incelenmiştir⁽⁹⁾. Yapılan çalışmalarda fibrinojenin yüzey fagositozunu artırdığı, buna karşılık süspansiyon fagositozunu etkilenmediği görülmüştür^(10,12). Son on yılda yapılan çalışmalarda ise, fibrinojenin, izotonik tuzlu su ortamında yapılan süspansiyon opsonofagositozunu azalttığı ve bu etkiyi fibrinojenin RGD aminoasit dizisi vasıtasıyla CR3 (kompleman reseptör 3) reseptörü için C3bi (inaktif kompleman 3b) ile yarışarak yaptığı bildirilmiştir^(13,14).

Fibrinojenin opsonofagositoz üzerine etkisini araştıran çalışmalar son derece kısıtlı olup, bu konuda 1991 yılında yapılan bir çalışmada tam plazma ortamında fibrinojenin opsonofagositozu etkisi araştırılmış ve tam plazmaya eklenen fibrinojenin opsonofagositozu artırdığı gösterilmiştir⁽⁹⁾. Vücut ortamına maksimum yakınlıkta (37°C ve tam plazmada) yapılan bu çalışma, enfeksiyon hastalıklarındaki fibrinojen artışının vücut için faydalı olabileceğini gösterdi.

Bu çalışmalarda genellikle kullanılan mikroorganizma tek olup, sonuçların sadece bu mikroorganizmalarla sınırlı olup olmadığı konusu açıklığa kavuşmamıştır. Bu konuya açıklık getirmek amacıyla planladığımız çalışmamızda, fibrinojen artışının sekiz ayrı mikroorganizmanın tam plazma ortamındaki opsonofagositozuna etkileri araştırılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Kullanılan fagositoz yöntemi modifiye Qui metodudur^(9,15). Fagositozun üç değişkeninden biri olan fagositoz ortamı havuzlanmış tam plazmadır ve sabittir. Ortama eklenen fibrinojen, nötrofil donörü ve bakterisi her deneyde değişkendir. Dört lökosit

donörü ve sekiz mikroorganizma ile toplam 96 (4x8x3) deney yapıldı.

Deneyde kullanılan plazma havuzu yaşları 20 ile 30 arasında değişen 0 Rh (+) kan grubuna sahip, enfeksiyonu olmayan sağlıklı 10 erkek donörden alınan heparinli kanların havuzlaştırılmasıyla hazırlandı. Küçük hacimlere bölünerek -20°C derin dondurucuda kullanılıncaya kadar saklandı.

Aynı zamanda plazma havuzu içinde verici olan dört kişi lökosit donörü olarak seçildi. Bu şahıslardan alınan kan 1-1.5 saat bekletilerek yerçekimi sedimentasyonu ile eritrositler ayrıldıktan sonra lökositler santrifüjle çöktürüldü. Plazma havuzu ile 4×10^6 PMNL/cm³ olacak şekilde tam plazmada lökosit süspansiyonu hazırlandı.

Çalışmalarda kullanılan mikroorganizmalardan pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, staphylococcus aureus ATCC 25923, streptococcus pneumonia CCMPn 14 12/56, Grup A β hemolitik streptococcus CNC TC 7/57, streptococcus agalactica (grup B streptokok) 57-3-114 CNC TC, enterobacter aerogenes 11D-37, escherichia coli ATCC 25922 İstanbul Tıp Fakültesi KÜKENS'ten, candida albicans 628 IP Ankara Hıfzısıhha Enstitüsü'nden temin edildi. Bu standart suşlar bir gece önce Brain Heart Infusion Broth'a ekildikten sonra PBS'de 500 nm dalga boyunda absorbanları tespit edildi. Uygun dilüsyonlarla 8×10^9 mikroorganizma/cm³ içeren süspansiyon hazırlandı (16). İnsan fibrinojeni (SİGMA-ST. LOUIS USA) serum fizyolojikte 100 mg/ml konsantrasyonunda hazırlanarak kullanıldı.

Deneyin Yapılışı:

Üç plastik tüpe 4×10^6 PMNL/cm³ içeren tam plazmada lökosit süspansiyonundan birer ml kondu. Katılan fibrinojen miktarının göstermek üzere tüpler 0, 2 ve 8 olarak işaretlendi. İkinci tüpe 2 mg/ml, üçüncü tüpe 8 mg/ml fibrinojen kondu. Birinci tüpe fibrinojen konmadı ve deneyin kontrolünü oluşturdu. Hacimler PBS'le eşitlenerek her tüpe 8×10^9 mikroorganizma içeren süspansiyondan 100 μ l eklendi. Otuz dakika 37°C'de inkübasyonu takiben PBS

ile yıkandı. Sitosantrifüj preparatları hazırlanarak Giemsa ile boyanıp 100 PMNL'deki mikroorganizma sayısı sayıldı. Çalışma sekiz mikroorganizmanın herbiri için dört ayrı donör lökosit ile ve üç farklı fibrinojen konsantrasyonunda (0, 2 ve 8 mg/ml) yapıldı.

Fibrinojen preparatında nonspesifik fagositik stimulanların olmadığı gösterilmesi amacıyla yapılan ek çalışmada, fibrinojensiz ve 2 mg/ml fibrinojenli PBS ortamında, staphylococcus aureus ve 6 donör lökosit kullanılarak 6x2 deney yapıldı. Sitosantrifüj preparatları hazırlandı. Deneyin diğer ayrıntıları ana çalışmadaki gibi yapıldı.

İstatistiksel analiz eşlerarası fark kontrolü testi (paired t testi) ile SPSS for Windows paket programı kullanılarak üç kademede yapıldı. Birinci kademede mikroorganizma cinsi ve donör gözönüne alınmadan, ikinci kademede donör gözönüne alınmayıp sadece mikroorganizma cinsi

gözönüne alınarak, üçüncü kademede de donör ve mikroorganizma cinsi gözönüne alınarak değerlendirildi.

BULGULAR

Fagositoz deneyinde kullanılmak üzere oluşturulan plazma havuzunda çalışılan total protein, albümin, fibrinojen, fibronektin, C3, C4, Ig'ler, haptoglobin, ASO, CRP, α 1 antitripsin, α 1 asitgliko protein, protein elektroforezi değerleri ile Westergren sedimentasyon hızı değerleri normal sınırlar içindeydi.

Çalışmalarda kullanılan fibrinojen preparatındaki Ig, haptoglobin, fibronektin, fibrinojen, C3, C4 ve CRP değerleri Tablo I'de verildi.

Mikroorganizma cinsi ve donör gözönüne alınmadan yapılan değerlendirmede PMN başına fagosite edilen ortalama mikroorganizma sayısının 0, 2 ve 8 mg/ml fibrinojen katılan tüplerdeki değerleri Tablo II'de gösterildi.

Tablo-I : Deneyde Kullanılan Fibrinojen Preparatında Çalışılan Parametreler (100 mg/ml için)

| Çalışılan Parametreler | Bulunan Değerler |
|------------------------|------------------|
| Ig G | 5 g/l |
| Ig A | 0.28 g/l |
| Ig M | 0.12 g/l |
| Haptoglobin | 0.9 g/l |
| Fibronektin | 26 mg/dl |
| Fibrinojen | 7650 mg/dl |
| C3 | 0 |
| C4 | 0 |
| CRP | 0 |

Tablo-II : Donör ve Mikroorganizma Cinsi Gözönüne Alınmadığı Zaman Fibrinojen Katılmayan, 2 ve 8 mg/ml Katılan Tüplerde Elde Edilen Mikroorganizma/PMN Oranlarının Ortalamaları

| İlave fibrinogen (mg/ml) | Vaka Sayısı \pm SD | Ortalama Mikroorganizma/PMN | Artış % | t | P |
|--------------------------|----------------------|-------------------------------|---------|-------|--------|
| 0 | 32 | 24.24 \pm 28.26 (0-153) | - | - | |
| 2 | 32 | 33.09 \pm 37.05 (0-2113) | 36.50 | 22.19 | <0.001 |
| 8 | 32 | 29.11 \pm 33.41 (0-162) | 20.09 | 13.47 | <0.001 |

Ortama 2 mg/ml fibrinojen eklendiğinde hiç ilave edilmeyen tam plazmadakine göre fagositozun %36.50'lük artışla 24.2 ± 28.2 'dan 33.1 ± 37.0 'e yükseldiği görüldü.

Ortama 8 mg/ml fibrinojen eklendiğinde hiç ilave edilmeyen tam plazmadakine göre fagositoz %20.09'lük artışla fagosite edilen mikroorganizma sayısı 29.1 ± 33.4 'e yükseldi. Buna göre en yüksek fagositoz oranı 2 mg/ml fibrinojen ilavesinde elde edildi.

Donör dikkate alınmayıp sadece mikroorganizma cinsi gözönüne alındığında fibrinojen katılmayan tüplerdeki PMNL başına fagosite edilen ortalama mikroorganizma sayısı ile 2 mg/ml ve 8 mg/ml fibrinojen katılan tüplerdeki PMNL başına fagosite edilen ortalama mikroorganizma sayısı değerleri Tablo III'de, artış yüzdeleri, t ve P değerleri ise Tablo IV'de görülmektedir.

Ortama 2 mg/ml fibrinojen ilavesinde en yüksek artış %38.92 ile enterobacter aerogenes de tespit edilirken bunu %37.56 ile

streptococcus pneumonia, %37.44 ile grup A β hem streptokoklar, %36.99 ile pseudomonas aeruginosa, %35.64 ile staphylococcus aureus, %34.82 ile candida albicans, %31.98 ile grup B streptokoklar ve %22.89 ile escherichia coli takip etti.

Donör değişimi gözönüne alındığında herbir donör kendi içinde fibrinojenle aynı ilişkiyi gösterdi. Ayrıca donörler arasında artış oranı açısından önemli bir fark gözükmedi. Her donör ve mikroorganizma için 2 mg/ml fibrinojen ilavesinde en yüksek fagositoz oranları elde edilmiş olup, 8 mg/ml fibrinojen ilavesindeki artış daha az olmuştur.

Kullanılan fibrinojenin opsonik veya fagosit uyarıcı özelliğinin olup olmadığını göstermek için yapılan çalışmada fibrinojen katılmayan PBS ortamında fagosite edilen bakteri/PMNL oranı ortalaması 27.28 ± 3.26 idi. Ortama 2 mg/ml fibrinojen katılan tüplerde fagosite edilen bakteri/PMNL oranı ortalaması 27.68 ± 2.83 idi. Eşler arasındaki farkın önemlilik testi ile fibrinojen ilave edilmeyen tüpe göre fagosite edilen bakteri miktarındaki artış anlamsız bulundu ($p > 0.05$).

Tablo-III : Donör Gözönüne Alınmadığı Zaman Fibrinojen Katılmayan 2 mg/ml ve 8 mg/ml Fibrinojen İlavesi ile Elde Edilen Ortalama Mikroorganizma/PMNL Oranları

| Vaka No | Mikroorganizma İlave Edilmeden SD | Ortama Fibrinojen İlavesi SD | 2 mg/ml Fibrinojen İlavesi | 8 mg/ml Fibrinojen SD |
|---------|-----------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 1 | Staphylococcus aureus | 70.65 ± 26.74 (4-153) | 95.95 ± 34.02 (18-211) | 84.79 ± 30.78 (10-139) |
| 2 | Grup A-b hem streptococcus | 57.66 ± 26.70 (6-139) | 29.25 ± 27.46 (16-172) | 72.06 ± 26.12 (10-139) |
| 3 | Grup B streptococcus | 26.54 ± 13.27 (2-96) | 35.03 ± 15.84 (4-100) | 30.24 ± 26.12 (6-88) |
| 4 | Streptococcus pneumonia | 10.12 ± 06.37 (0-58) | 16.21 ± 08.32 (0-60) | 12.16 ± 05.84 (0-36) |
| 5 | Pseudomonas aeruginosa | 07.38 ± 06.06 (0-58) | 10.11 ± 07.43 (0-60) | 08.95 ± 06.12 (0-40) |
| 6 | Escherichia coli | 10.31 ± 05.12 (0-26) | 12.67 ± 05.64 (0-28) | 11.65 ± 05.83 (0-36) |
| 7 | Enterobakter aerogenes | 07.27 ± 05.36 (0-42) | 10.10 ± 07.15 (0-55) | 08.41 ± 06.36 (0-36) |
| 8 | Candida albicans | 04.02 ± 02.20 (0-12) | 05.42 ± 02.82 (0-14) | 04.58 ± 02.27 (0-15) |

Tablo-IV: Donör Gözönüne Alınmadığı Zaman Fibrinojen Katılmayan Plazmadaki Ortalama Mikroorganizma/PMNL Oranları ile 2 mg/ml ve 8 mg/ml Fibrinojen Katılan Plazmadaki Oranların % Artış, t ve P Değerleri

| Vaka No | Mikroorganizma Cinsi | 0-2 Artış % | 0-2 | | 0-8 Artış % | 0-8 | |
|---------|----------------------------|-------------|--------|--------|-------------|-------|--------|
| | | | t | P | | t | P |
| 1 | Staphylococcus aureus | 35.65 | -13.88 | <0.001 | 20.1 | -7.98 | <0.001 |
| 2 | Grup A-b hem streptococcus | 37.44 | -11.24 | <0.001 | 25.02 | -7.87 | <0.001 |
| 3 | Grup B streptococcus | 31.98 | -8.87 | <0.001 | 13.94 | -4.62 | <0.001 |
| 4 | Streptococcus pneumonia | 37.56 | -12.15 | <0.001 | 20.15 | -5.04 | <0.001 |
| 5 | Pseudomonas auruginosa | 36.9 | -6.82 | <0.001 | 21.27 | -4.58 | <0.001 |
| 6 | Eschericia coli | 22.89 | -6.71 | <0.001 | 12.99 | -3.64 | <0.001 |
| 7 | Enterobakter aerogenes | 38.92 | -6.51 | <0.001 | 15.68 | -2.7 | <0.001 |
| 8 | Candida albicans | 34.82 | -10.36 | <0.001 | 13.93 | -4.85 | <0.001 |

TARTIŞMA

Fibrinojenin enfeksiyon hastalıklarında arttığı uzun yıllardan beri bilinmekte ve bir akut faz reaktanı olarak kullanılmaktadır^(1,5). Enfeksiyon halindeki artışın bugün için bilinen etkileri sedimentasyon hızının ve kan viskozitesinin artışıdır^(6,8). Bu güne kadar enfeksiyon hastalıklarında fibrinojenin artışının vücut için faydalı olan bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir.

Fibrinojen ile fagositozun ilişkisini inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir^(10,12). Bu çalışmalarda fibrinojenin yüzey fagositozunu artırdığı, süspanسیون fagositozunu etkilemediği, süspanسیون opsonofagositozunu azalttığı vurgulanmıştır^(10,14). Literatürde tam plazmadaki fagositoza etkisi ile ilgili sadece bir çalışma mevcut olup, bu çalışmada plazmada artan fibrinojen konsantrasyonlarının staphylococcus aureusun fagositozunu doza bağımlı olarak artırdığı gösterilmiştir⁽⁹⁾. Bu konu-

da diğer mikroorganizmalarla yapılmış çalışmalar mevcut değildir.

Çalışmamızın birinci kademe değerlendirilmesinde sekiz mikroorganizmanın tam plazmadaki fagositozları doza bağımlı olarak artış göstermektedir. Bu artış mikroorganizma cinsine bağımlı olmayıp, fibrinojen miktarıyla ilişkilidir. Tam plazma ortamına 2 mg/ml fibrinojen ilavesinde artış oranının zirve yaptığı (%36.5) ve farkın oldukça anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$). Ortama 8 mg/ml fibrinojen ilavesinde artış oranı kısmen düşmekle birlikte tam plazmaya göre %20.09'luk artışla yine anlamlı bulundu ($p<0.001$).

İkinci kademe değerlendirmede mikroorganizma cinsi gözönüne alındığında, mikroorganizma sayısı açısından önemli farkların olduğunu gördük. Bu farklılığa rağmen fibrinojen bütün bakterilerin nötrofiller tarafından fagositozunu artırmakta ve bu artış 2 mg/ml'de zirve yapmaktadır ($p<0.001$). Tam plazmaya göre 2 mg/ml fib-

rinojen ilavesinde en yüksek fagositoz artışı %38.92 ile enterobacter aerogenes de, en düşük artış %22.89 ile escherichia coli de tespit edildi. Ortalama 8 mg/ml fibrinojen ilavesinde en yüksek fagositoz %25 ile grup A β hem. streptokokta, en düşük fagositoz %12.99 ile escherichia coli de tespit edildi.

Deneyde kullanılan fibrinojenin içinde nonspesifik fagositik stimulanların olmadığı ve fagositozdaki artışın preparatın opsonik özelliklerine (Ig G) ve fibrinojenin staphylococcusları agrege edebilen etkisine bağlı olmadığı bir ön çalışma ile gösterilmiştir. Ön çalışmada tam plazma yerine PBS ortamında fibrinojen katılmayan ve 2 mg/ml fibrinojen katılan tüpler arasında fagosite edilen bakteri miktarları açısından fark bulunmaması kullanılan fibrinojen preparatında bulunabilecek safsızlıkların fagositoz artışına sebep olabilmeleri ihtimalini hariçte bırakmaktadır. PBS'li ortamda süspansiyon fagositozunu fibrinojenin etkilememesi, daha önceki çalışmalarla da uyumludur. PBS ortamına eklene fibrinojenin fagositozu arttırmadığı halde plazmaya eklendiğinde artırması eritrosit ve bakteri agregasyonu ile ilgili çalışmalarda gösterilen kritik potansiyel kavramı ile açıklanabilir^(17,18). Ortama fibrinojen veya asimetrik makromolekül katılması durumunda eritrositlerin aglütine olabilmesi için miktarın kritik bir seviyenin üzerine çıkması ve eritrositlerin negatif yükünün kritik yükün altına inmesi gerekmektedir^(8,17,19). Böylece bir eşik değer özelliği göstermektedir.

Albayrak ve ark.⁽⁹⁾, çalışmasında fibrinojenin artan konsantrasyonları ile fagosite edilen bakteri sayısındaki artışın lineer değilde eğrisel ilişki göstermesi fibrinojenin fagositozu artıran ve azaltan iki özelliğinin olması ile açıklanmıştır. Fibrinojenin fagositozu artıran özelliği onun bir asimetrik molekül olması sebebiyle eritrositlerin, lökositlerin ve bakterilerin birbirine temas edebilmesini engelleyen negatif yüklerini azaltarak nötrofillerin ve bakterilerin birbirine daha kolay temas edebilmeleri ve yapışabilmeleri ile açıklanmıştır^(17,18). Fagositozu azaltan özelliği ise

komplemanla opsonize olmuş bakterilerin yapışacağı CR3 reseptörünü fibrinojenin RGD dizisinin işgal etmesine bağlanmıştır^(13,14). Bizim çalışmamız da fibrinojenin 2 mg/ml artışında, fibrinojenin fagositozu artırıcı özelliğinin etkili olduğunu, daha yüksek konsantrasyonlarda ise fagosit reseptörü blokajının ön plana çıkarak artışı gerilettiği görüşünü desteklemektedir. Etkili olan mekanizma ne olursa olsun, sonuç olarak birçok klinik enfeksiyon hastalıklarında fibrinojenin artan konsantrasyonlarında fagositoz artmaktadır.

Sonuç olarak tam plazmadaki fibrinojen artışı doza bağımlı olarak mikroorganizmaların fagositozunu arttırmaktadır. Bu etki staphylococcus aureus'la sınırlı olmayıp çalışılan bütün mikroorganizmalar için geçerlidir. Kullandığımız yöntemin in vivo şartlara çok yakın olması biyolojik olarak ta geçerliliğini kuvvetlendirmektedir. Fibrinojenin fagositoz üzerindeki bu artırıcı etkisinin öldürme fonksiyonlarına yansıtıp yansımadığının ortaya konması için yeni çalışmalara ihtiyaç göstermektedir.

Geliş Tarihi: 20.07.1993

Yayına Kabul Tarihi: 30.07.1993

KAYNAKLAR

1. Kushner I. The acute phase response: An overview. In Sabato G, Everse J (eds). Methods in Enzymology. Vol. 163. Phagocytosis and cell-mediated cytotoxicity. New York, Academic Press, 1988; 303-307.
2. Dinarello CA. Interleukin-1 and pathogenesis of the acute phase response. New Eng J Med 1984; 311: 1413-1418.
3. Kaj A. The role of interleukin-6 as hepatocyte stimulating factor in the network of inflammatory cytokines. Ann N Y Acad Sci 1989; 577: 1-8.
4. Helfgott DC, Clarck RH, My LT, Sehgal PB. Interferon-B2/interleukin-6 in plasma and body fluids during acute bacterial infection. Ann N Y Acad Sci 1989; 577: 562-563.
5. Clarck SC. Interleukin-6. Multiple activities in regulation of the hemato-

- poetic and immune systems. *Ann N Y Acad Sci* 1989; 577: 438-443.
6. Redel SE, Bush BT. Erythrocyte sedimentation rate from folklore to facts. *Am J Med* 1985; 78: 1001-1009.
 7. Bull BS, Brailsford JD. The zeta sedimentation ratio. *Blood* 1972; 40: 550-559.
 8. Fabry TL. Mechanism of erythrocyte aggregation and sedimentation. *Blood* 1987; 70: 1572-1576.
 9. Albayrak D. Fibrinojen ile Fagositozun ilişkisi: Sedimentasyon fagositozu artırmak için mi artmaktadır? Hematoloji Uzmanlık Tezi. Ankara, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi 1991.
 10. Huizinga TWJ, Ross D. Neutrophil Fc-G receptors: A two way bridge in the immune system. *Blood* 1990; 75: 1211-1214.
 11. Falcieri E, Vaundaux P, Huggler E, Lew D, Waldvogel F. Role of the bacterial exopolymers and host factors on adherence and phagocytosis of staphylococcus aureus in foreign body infection. *J Infect Dis* 1987; 155: 524-531.
 12. Polin RA. Role of Fibronectin in diseases of newborn infants and children. *Rev Inf Dis* 1990; 12: 428-438.
 13. Poirier TS, Kehoe MA, Whitnack E, Dockter EME, Beachey ETH. Fibrinogen binding and resistance to phagocytosis of *Streptococcus sanguis* expressing cloned M protein of *Streptococcus pyogenes*. *Infect Immun* 1989; 57: 29-35.
 14. Chatwal GS, Dutra IS, Blobel H. Fibrinogen Binding inhibits the fixation of the third component of human complement on surface of groups A, B, C and G streptococci. *Mikrobiol Immunol* 1985; 29: 973-80.
 15. Qui PG, White JG, Holmes B, Good RA. In vitro bactericidal capacity of human polymorphonuclear leucocytes: Diminished activity in chronic granulomatous disease of childhood. *J Clin Invest* 1967; 46: 668-672.
 16. Redd H, Christensen RD, Fischer GW. Circulating and storage neutrophils in septic neonatal rats treated with immunoglobulin. *J Infect Dis* 1988; 157: 705-712.
 17. Pollack W, Hager HW, Reckel R, Toren DA, Singher HD. A study of the forces involved in second stage of hemagglutination. *Transfusion* 1965; 5: 158-183.
 18. Uneri S. Asıltılar Kimyası (colloid chemistry). Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, 1982; 98-124.
 19. Van Oss CJ. Phagocytosis: An overview. In Sabato G, Everse J (eds). *Methods in Enzymology*. Vol. 132. Phagocytosis and cell-mediated cytotoxicity. New York, Academic Press, 1986; 6: 485-497.

