

# Netosis: Nötrofilin Patojenle Savaşta Kullandığı Alternatif Savunma Yöntemi

Netosis: Alternative Defense Method Used by Neutrophils to Fight Pathogen

Kader Yıldız

Kırıkkale Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Parazitoloji Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

## ÖZ

Nötrofiller organizmada doğal bağışıklığın ilk savunma hattını oluştururlar. Patojenle mücadelede üç savunma yöntemi kullanırlar (fagositozis, degranulasyon ve netosis). Bu derlemede netosis hakkında bilgi verilmesi hedeflenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Nötrofil, netosis, hücre dışı tuzak, NETs

**Geliş Tarihi:** 08.06.2016

**Kabul Tarihi:** 28.08.2016

## ABSTRACT

Neutrophils form the first line of defense of the innate immune system in organisms. They use three fighting methods to combat pathogens: phagocytosis, degranulation, and netosis. In this review, we aim to provide information about netosis.

**Keywords:** Neutrophils, netosis, extracellular trap, NETs

**Received:** 08.06.2016

**Accepted:** 28.08.2016

## GİRİŞ

Çok hücreli organizma yaşayabilmek için vücuda giren patojenlere karşı mücadele etmek zorundadır. Bu amaçla doğal ve kazanılmış bağışıklık olarak adlandırılan farklı tipte yanıtlar şekillendirir. Kazanılmış bağışıklık için vücuda giren antijenlerin savunma hücreleri tarafından tanınması gerekirken doğal bağışıklık antijen tanınmasından bağımsız gelişmektedir. Aslında bu iki yanıt kesin çizgilerle birbirinden ayırmak pek de mümkün değildir. Doğal bağışıklık vücuda giren patojene karşı genel ve hızlı bir savunma sağlar (1). Öncelikli görevi patojenleri enfeksiyon alanında sınırlandırmak ve sistematik olarak yayılmasını engellemektir (1, 2). Çeşitli immun sistem hücreleri (nötrofil, monosit/makrofaj, mast, katil ve dendrik hücreler) ile çok sayıda çözünebilir mediatörden oluşan doğal bağışıklık kompleks bir yapı göstermektedir (3). Bu derlemede doğal bağışıklığın

ilk savunma hattını oluşturan nötrofillerin patojenle mücadele stratejilerinden biri olan netosis ve bu amaçla geliştirdiği hücre dışı tuzaklar (NETs) hakkında bilgi verilmesi hedeflenmiştir.

Nötrofil ya da nötrofil granulositler memelilerde perifer kanda en çok bulunan lökosit alt tipidir (1). 12-15 µm çapındaki nötrofiller, bazofil ve eozinofillerle birlikte polimorf nükleer lökositler (PMN) olarak adlandırılır, bununla birlikte PMN'in %70'ini nötrofiller oluşturmaktadır (4). Kemik iliğinden üretilen (dakikada yaklaşık 7 milyon) ve salınımı homeostatik denge tarafından kontrol edilen nötrofillerin dolaşımdaki yarı ömürleri ortalama 6,7 saattir, dokulara geçmiş ise bu süre 1-2 güne kadar çıkar (1). Sitokinler ve bakteriyel ürünler gibi uyarımlar nötrofillerin yaşam süresini uzatmaktadır. Yangı sürecine girmezse apoptosis yolu ile ortadan kaldırılan nötrofiller makrofajlarca fagositosisle edilir

**Bu derleme, 19. Ulusal Parazitoloji Kongresi'nde sunulmuştur, 5-9 Ekim 2015, Erzurum, Türkiye.**

**This review has been presented at the 19th National Parasitology Congress, 5-9 October 2015, Erzurum, Turkey.**

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:** Dr. Kader Yıldız E.posta: kaderyildiz@hotmail.com

DOI: 10.5152/tpd.2016.4936

©Telif hakkı 2016 Türkiye Parazitoloji Derneği - Makale metnine [www.tparazitolog.org](http://www.tparazitolog.org) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2016 Turkish Society for Parasitology - Available online at [www.tparazitolog.org](http://www.tparazitolog.org)

(efferositosis) (5). Nötrofillerin dolaşımdaki sayısı enfeksiyonun da dahil olduğu stres durumlarında artar (1).

Nötrofiller, kompleman aktivasyonu sonrası şekillenen protein parçaları, fibrinolitik sistem ve kinin sisteminden elde edilen faktörler, lökosit ve trombosit ürünleri, bakteri ürünleri gibi kemotaktik ajanlar tarafından yangı bölgesine ya da enfeksiyon yerine çekilir (3). Vasküler permeabilite sonucunda damardan çıkan nötrofiller diapedezis ve kemotaksis ile yangı bölgesine gelen ilk hücreler olup vücuda giren yabancı tehdit hakkında doğal bağışıklıkta yer alan diğere hücrelere sinyal gönderir (1, 2). Bu özelliğı sebebiyle nötrofil vücuda giren patojenler için bağışıklık sisteminin seçkin unsuru olarak kabul edilir (3).

Enfeksiyon bölgesinde patojenlerle farklı stratejilerle savaşılabilecek silahlar taşıyan nötrofil doğal bağışıklıkta anahtar rolü oluşturur (2). Nötrofil, yalnızca patojenler için potansiyel etkili olması dışında konak için de oldukça toksik özellik gösteren, oldukça reaktif, fakat hedef spesifitesi zayıf efektör molekülleri barındırır. Bu moleküllerin çoğı "granül" olarak adlandırılan özel kompartmanlarında depolanır ve fagolizozom içinde patojene karşı etkili olur. Bazı granül içerikleri ise patojenle karşılaştıktan kısa bir süre sonra biçimde salınır (1, 2). Nötrofildeki granüller içeriklerine göre primer, sekonder ve tersiyer olarak sınıflandırılır. Primer granüller; myeloperoksidaz (MPO), cathepsin G, defensinler, elastase ve proteinaz 3 taşır. Sekonder granüller; kollogenaz, gelatinaz, lactoferrin ve sialidase, tersiyer granüller ise gelatinaz, B<sub>2</sub> mikroglobulin vd. içerir (6).

Yakın zamana kadar, organizmada bir patojenle karşılaşılan nötrofilin mücadelede iki ana strateji (fagositozis ve degranülasyon) kullandığı bilinmekteydi (2). Nötrofil yüzeyindeki çok sayıda reseptöre (toll-like reseptörler, antikoların Fc bölgeleri için reseptörler, C3b için reseptörler ve komplement sistemin obsonize eden molekül) bağlanan patojen fagozom şekillendirir ve böylelikle hücre içine alınır. Nötrofil neredeyse kendi büyüklüğünde partikülleri yutma yeteneğıne sahiptir. Fagositosisi takiben fagozom içindeki patojen non-oksidatif ve oksidatif öldürme mekanizması ile yok edilir. Non-oksidatif öldürme mekanizmasında farklı granül fraksiyonlarının membranları fagozomal membran ile birleşir ve granül içerikleri fagozoma dökülür. Oksidatif öldürme mekanizması (respiratorik yanma) ise reaktif oksijen ürünlerinin (ROS) üretimi yoluyla olmaktadır. Nötrofile ait diğere bir savunma strateji olan degranulasyonda ise enfeksiyon çevresine patojenlere etkili moleküller salınarak onunla mücadele yapılır. Bu moleküller seçici olmadığı için konak dokusu üzerinde de patojen etkiye sahiptir (6).

Bu mekanizmalar dışında ilk kez Brinkmann vd. (2004) tarafından nötrofillerin patojenle mücadelede farklı bir stratejiye de sahip olduğunu belirlenmiştir (7). IL-8, phorbol myristate acetate ya da lipopolisakkarit ile uyarılan nötrofillerin "hücre dışı tuzaklar" (NETs) olarak tanımlanan yapılar oluşturduğı görülmüştür (7). Netosis olarak adlandırılan bu savunma mekanizmasının keşfi ile organizma için nötrofilin önemi bir kat daha artmıştır. Bu stratejide patojenle ya da bazı moleküllerle karşılaşılarak aktive olmuş nötrofilde gerçekleşen bir dizi hücre içi reaksiyon sonucunda hücre dışına çekirdek içeriğı salınmaktadır (8). İlk olarak nötrofillerden tanımlanan hücre dışı tuzak oluşumunun diğere granulositik hücreler (eozinofil ve mast hücreleri, tavuk heterofilleri, makrofaj/monositler) tarafından da şekillendirildiğı anlaşılmıştır (4, 9). Ancak eozinofillerin oluşturduğı NETs

yapılarının mitokondriyal DNA'dan teşekkül ettiğı ve yapısında histonlar bulunmadığı için hücre ölümüne sebep olmadığı belirlenmiştir (10). Bazı araştırmacılar nötrofil dışındaki bazı hücrelerin de oluşturmasından dolayı bu olayı etosis olarak adlandırmaktadır (6). İnsan, fare, sığır, keçi, kedi, köpek, koyun, balık, tavuk ve karidesin netosis şekillendirdiğı tespit edilmiştir. Netosis hem in vitro hem de in vivo gelişmektedir (11-21).

Omurgası DNA ve histonlardan oluşan NETs elektron mikroskopik olarak 15-17 nanometre çapında linear elementler ve bunların üzerinde yerleşmiş 50 nm çaplı protein granülleri olarak izlenir (10). Granular ve sitoplazmik proteinler taşıyan dekonpanse kromatinden oluşan NETs sadece DNase ile yıkılmaktadır (2). Netosis esnasında nötrofilde hücre içinde birbirini takip eden pek çok nükleer ve sitoplazmik değişiklikler görülmektedir (6). Nötrofil patojenle karşılaştığında önce antimikrobiyal özellikte ve NETs oluşumu için esansiyel olan ROS üretir. Elastaz ve MPO'nun granüllerden nükleusa nakli şekillenir. Çekirdekte histon modifikasyonu olur. Daha sonra nötrofilin çekirdeğı eu- ve heterokromatin ayırımını kaybeder ve karakteristik lobular formu kaybolur, nükleer membran şişer ve bunu granül membranlarının parçalanması takip eder, böylece nükleer, sitoplazmik ve granular içerikler birbiri ile karışır. Plazma membranının geçirgenliğı artar ve kromatin serbest kalır. Sonuçta hücre dışına protein/histonca zengin ve başlangıçtaki hücre büyüklüğü ile kıyasla 10-15 kat büyük bir alanda yayılan bulut benzeri NETs çıkışı olur (2). NETs yapısında histonlar (H1, H2A, H2B, H3, H4), bakterisidal permeabilite arttıran protein (BPI) gibi pek çok granül proteini, NE ve MPO oldukça bol miktarda bulunmaktadır (4).

Nötrofillerin patojenlerle savaşta barındırdıkları patojene karşı etkili maddelerin tamamını degranulasyon yolu ile salmak yerine bunları NETs oluşumunu takiben hücre dışı alana bırakmasının patojenle mücadelede bazı avantajları vardır (8). Nötrofiller NETs yapıları ile enfeksiyon bölgesinde öncelikli olarak fiziksel olarak çevreleme ya da sınırlama yapmaktadır. Bu durum nötrofilden salınan granül içeriklerinin birbiri ile sinerji yaparak patojen üzerine etkinliklerinin artmasına imkan sağlar. Aynı zamanda konak için de olumsuz etkili olan bu içeriklerin konak dokuları üzerindeki hasarı da minimize edilir ve bölgedeki yangısal yanıt düzenlenir. Fiziksel çevreleme olayı nötrofilin kullandığı diğere bir strateji olan fagositozisin de bir niteliğı olsa da fagositosiste patojenin hücre içine alınabilmesi için oldukça fazla hücrenel enerjinin kullanılması gerekir. Bu durumun aksine nötrofil NETs ile patojenleri ilave enerji kullanılmadan yakalar. Ayrıca NETs ortamda daha uzun süre kalmaktadır (2).

Netosisi tetikleyen çok fazla uyarım bulunmaktadır (4). Patojenler ve onların ürünleri ile bazı biyokimyasal ajanlar (phorbol-12-myristate-13-acetate, lipopolisakkarit, IL-8, TNF- $\alpha$ , monosodyum urat kristalleri, nitrik oksid), otoantikolar ve immun komplekslerin NETs oluşumunu tetiklediğı bilinmektedir (10).

Netosis, nekrosis ve apoptosisten pek çok yönden farklı bir hücre ölüm sürecidir. Nekroziste hücreden ekstrasellüler alana DNA salınımı yoktur. Hücrede nükleer loplardan gözden kaybolması, eu ve heterokromatin arasındaki farklılığın kaybolması nekrosis ve netosiste birbirine benzer olsa da nekrosis esnasında nükleer ve granül membranlar bozulmadan kalmaktadır. NETs formu aktivasyondan sonraki 10 dakika içinde şekillendiğini göstermiştir, bu proses apoptozisten daha hızlıdır (22). Netosis esnasında

DNA parçalanması yoktur, caspazların olaya karışmadığı gözlenir, ölen hücrelerin morfolojik görünümü netosis apoptoziste birbirinden farklıdır (10).

Netosisin iki farklı şekilde oluştuğu ileri sürülmüştür. Patogenin direkt uyarımı sonrasında 2-3 saat içinde aktive olan nötrofillerde nükleer ve granüler membranlar gözden kaybolur, plazma membranının yırtılarak granüler proteinler içeren nükleer içerik hücre dışı alana yayılır (2). Bu olay "suicidal netosis" olarak adlandırılmaktadır (10). Diğer bir mekanizmada ise nötrofiller ortamda patojene ait lipopolisakarit ve kan pulcukları varlığında birkaç dakika içinde NETs geliştirmektedir (2). "Vital netosis" olarak adlandırılan bu sürecin organizmada sepsis esnasında görülen vasküler obstrüksiyon esnasında şekillendiği görülmüştür (10). Suisidal netosiste patojenin direkt uyarımı ile nötrofiller 2-4 saat içinde aktive olur, nükleer ve granüler membranları ortadan kaybolur, plazma membranı yırtılarak granül proteinleri içeren nükleer içerik hücre dışı alana yayılır. "Hücrel kamikaze" olarak adlandırılan suisidal netosis olayı yavaş bir proses olup nötrofilin ölmesi sonucunda hücre membranı yırtılarak hücre dışı alana NETs salınımı şekillenir. Bu sürece giren nötrofilin kemotaksis ve fagositoz gibi fonksiyonları olmaz. Vital netosis ise nötrofilin ölümüne sebep olmayan NETs salınımı prosesi olup suisidal netosise göre daha hızlı şekillenir (5-60 dakikada). Çekirdekdeki DNA nükleer membrandan sitoplazmaya doğru tomurcuklanır ve NETs nötrofil hücre zarı yırtılmadan dışarı çıkar. Vital netosis esnasında nötrofilde lizis görülmez ve çekirdeğini kaybeden nötrofil hala kemotaksis ve fagositozis benzeri fonksiyonel kapasiteye sahiptir (10).

Nötrofil patojenle karşılaştığında sahip olduğu savunma stratejilerinden (fagositosis, degranulasyon ve netosis) hangisini kullanacak sorusunun henüz net bir cevabı yoktur. Ancak NETs oluşumu sonucunda nötrofilin ölümü gerçekleştiği için bu savunma yolunun nötrofil için son olduğu düşünülmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar sonucunda nötrofillerin patojenle karşı karşıya geldiğinde sahip olduğu üç stratejiyi de sırayla kullandığı belirlenmiştir (4). Patojenle karşılaşılan nötrofil ilk birkaç dakika içinde fagositosis ile patojenleri yok etmeye çalışır. Takibindeki 10 dakika içinde nötrofilin sekretuar vezikülleri degranüle olur, bunu gelatinaz granüller, spesifik granüler ve azurofil granüller takip eder. Daha sonra suisidal netosis süreci başlar (4). Ancak bu süreç esnasında patojenin fagosite edilmesini takiben nötrofilin lize olması tutulan bakteriyi tekrar serbest bırakacağı için nötrofilin normal fonksiyonlarını takiben suisidal netosis prosesine girmesi muhtemel değildir. Bu sebeple nötrofillerin patojenle karşılaştığında üç savunma stratejisini sırayla kullandığı görüşü nispeten zayıflamıştır. Araştırmacılar muhtemelen nötrofilin alt grupları olduğunu düşünmektedir. Bir grup nötrofil fagositosis gibi canlı hücre fonksiyonları yaparken diğer bir grup ise suicidal netosis sürecine girmektedir. In vitro çalışmalarda PMN'in %20-25'inin NETs ürettiğinin gözlenmesi bu teoriyi destekler niteliktedir (10).

Vital netosis sürecine giren ve bunun sonucunda intakt çekirdeğini kaybeden nötrofil organizmada işlev yapmaya devam eder mi sorusu bilim adamlarının kafasını meşgul etmektedir. Bilindiği gibi tüm eukaryotik hücreler yaşamlarına çekirdeğe sahip olarak başlar. Ancak çekirdeği olmadan da yaşayabilir ve fonksiyonunu

yapabilir. Örneğin eritrositler kemik iliğinde oluştuğunda bir çekirdeğe sahiptir ancak kan dolaşımına girmeden önce bunu kaybeder. Bununla birlikte eritrositler metabolik olarak aktiftir ve dolaşımda 120 gün canlı kalır. Eritrositlerin yanı sıra çekirdeksiz olan kan pulcukları dolaşımda yedi gün yaşar ve hemostazis, immunité, yangı ve kemotaksiste multiple fonksiyona sahiptir. Bu çekirdeksiz hücreler messenger RNA taşımaktadır (5, 10).

Nötrofillerin ana görevi organizmaya giren patojenleri uzaklaştırmaktır (10). Muhtemelen NETs, patojenlerin organizmaya yayılmasını engelleyerek, virulens faktörlerini inaktive ederek ve öldürerek enfeksiyonları yönetir (6, 23). Nötrofiller hem in vivo ve hem de in vitro koşullarda NETs yapıları şekillendirilmekte, patojenlerle mücadelede ROS ile non-oksidatif faktörleri de kullanmaktadır (4). Patojenin hücre duvarını ya da membranını parçalayan veya büyümesini engelleyen bu faktörler defensinler, katalisidinerler, MPO gibi proteinler ve peptidler, histonlar, bakteriyel permeabilite arttırıcı protein (BPI) ve katyonik serin proteazlar, cathepsin G, proteinaz 3 ve azurocidin'dir (24). Üstelik yüksek konsantrasyonda bu proteinler proteaz aktivitelerinden bağımsız olarak patojen üzerine etkilidir (2). NETs içeriğindeki histonların bazı bakterilere karşı bakterisidal aktivitesi kanıtlanmıştır (10). Potansiyel antibiyotikler olarak kabul edilen histonlar nanomolar konsantrasyonda parazitleri ve bakterileri öldürür. Histon toksisitesinin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte katyonik özellik göstermelerinden dolayı patojen membrana bağlanarak onları yıkımlar ya da geçirgen hale getirir (25). Histonlar tüm memeli hücrelerini öldürür ve sepsis patogenezindeki toksisiteye karşı (24). Nötrofillerde en çok bulunan proteinlerden birisi olan MPO, uyarımı takiben nötrofillerden salınır ve NETs'in şekillenmesi için gereklidir (26).

Patojenle karşılaşılan nötrofil patojenlere zarar veren ve NETs'in şekillenmesi için esansiyel olan ROS üretir. Netosis oluşturan uyarımın çoğu multienzim kompleksi NADPH oksidaz tarafından üretilen ROS'a bağlıdır. NADP enzimlerini inhibe eden ilaçlar NETs salınımını da engeller. Kronik granümatöz enfeksiyona sahip hastalarda nötrofillerin NETs oluşturma kapasitesi yoktur (2). ROS'a bağlı olmayan NETs salınımı *L.donovani*'de gözlenmektedir. Netosis esnasındaki en önemli olay olan kromotin dekondeksasyonu nötrofillerdeki primer granüllerden nükleusa elastazın gelmesi sonucunda görülür ve enzim nükleusta bulunan histonları degrade eder. Takibinde MPO nükleusa gelir ve henüz bilinmeyen bir mekanizma ile kromotin dekondeksasyonu için elastaz ile birlikte çalışır (6).

NETs'in fonksiyonunun öncelikli olarak patojenin fiziksel olarak çevrelenmesi ve antibakteriyel etki olduğu belirlenmiştir. Enfeksiyon bölgesinde NETs tarafından oluşturulan fiziksel çevreleme/sınırlama ile nötrofilin granül içeriklerinin etkinlikleri arttırılır (sinerji imkanı), aynı zamanda granüllerin konak dokuları üzerindeki olumsuz hasarı da minimize edilir. NET'in antibakteriyel etkisi yapısında bulunan DNA, granüler içerik, histonlar ve bazı sitoplazmik proteinler (lactoferrin and cathepsins), enzimler (MPO ve elastaz) ile ilgilidir (1-3).

NETs pek çok bakteriyi ve *Candida albicans*'ı etkisiz hale getirmektedir, ayrıca HIV virusuna karşı da savunmaya katılır. Bakteri eliminasyon mekanizması tam olarak anlaşılammış olmakla beraber muhtemelen aynı yollar kullanılarak gerçekleşir

(5). Antimikrobiyal heterodimer olan calprotectin NETs'in majör antifungal komponentidir. Netosisin mantar enfeksiyonu esnasında fagositozdan ve degranulasyondan daha faydalı olmasının muhtemel sebebi mantar hifalarının fagositozisle alınmayacak kadar büyük olması olabilir (10).

Parazitlerin NETs oluşumunu tetiklediğine dair ilk kayıt 2008 yılına aittir (20). Zorunlu hücre içi yaşayan protozoonlardan biri olan *Plasmodium falciparum*'un NETs şekillendirdiği klinik çalışma ile belirlenmiştir (20). Bu parazit ile enfekte 6 yaş altı çocuklardan alınan kan örneklerinde NETs yapılarının varlığı görülmüş ve bu yapıların parazitli eritrosit ve trofozoitleri içerdiği tespit edilmiş, NETs oluşumunun aynı zamanda sıtma patogeneğinde de rolü olduğu ileri sürülmüştür (20).

*Plasmodium falciparum* dışında *Leishmania amazonensis*, *Leishmania major*, *Leishmania braziliensis*, *Leishmania chagasi*, *Leishmania donovani*, *Eimeria bovis*, *Besnoitia besnoiti*, *Eimeria arloingi*, *Cryptosporidium parvum* ve *Toxoplasma gondii*'nin NETs yapıları oluşturduğu belirlenmiştir (11-13, 27-29). Bu protozoonların yanı sıra *Schistosoma japonicum* (30), *Strongyloides stercoralis* (31), *Haemonchus contortus* (32)'un da NETs oluşumunu tetiklediği bildirilmiştir.

Nötrofil farklı parazit safhaları (takizoit, sporozoit, promastigot vd.) ile karşılaştığında aktive olur (33). NETs'in sporozoitler üzerine letal etki göstermediği (28) buna karşılık takizoitler üzerine farklı düzeylerde letal etkili olduğu belirlenmiştir (11-13). Bu sebeple NETs'in parazit üzerine letal etkisinin parazitin safhasına bağlı olduğu ileri sürülmüştür (33). Nispeten daha büyük yapı ve kalın peliküle sahip olan sporozoit safhası NETs içeriğindeki antibakteriyel nitelikteki kimyasalların etkisini sınırlandırdığı ifade edilmiştir (33).

Netosis ekstrasellüler alanda gerçekleşmektedir (2, 24). NETs oluşumunu tetiklediği bilinen protozoonlar zorunlu hücre içi yaşayan parazitlerdir (11-13, 28, 29). Hücre içi protozoonlar konağa girdiklerinde yerleşebilecekleri uygun hücre arama safhası ya da konak hücresinde çoğalmayı takiben yeni konak hücrelerine ulaşabilmek için bulunduğu hücreyi patlattığı dönem hariç tüm yaşam çemberini konak hücresi içinde geçirmektedir (34). Konak hücresi içinde bulunmadığı zamanlar parazit nötrofillerin müdahalesine açıktır. Bu durum nötrofillere parazitin eliminasyonu ya da yeni konak hücrelerinin istilasının engellenmesi için bir şans vermekte, böylelikle organizmada parazitin sayısı azaltılmaya çalışılmaktadır (33).

Doğal bağışıklığın önemli bir unsuru olan netosis yanlış zamanda ya da düşük yoğunlukta ve istenmeyen bir yerde şekillenmişse organizmada olumsuz durumlara sebep olmaktadır (10). Sepsis esnasında PMN-platelet etkileşimi NETs salınmasını tetikler. Dolaşımdaki NETs damar endoteline hasar verebilir. Aynı zamanda bu kromatin iplikçikleri dolaşımda iskeleler oluşturarak trombus şekillenmesini sağlar ve böylelikle kan akışında bozukluk oluşur. Bu durum netosisin vende tromboz riskini arttırdığını gösterir (10). Preeklampsia ve NETs oluşumu arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (10). Kanser hastalarında enfeksiyon-NETs-metastaz ile arasında bağlantı belirlenmiştir. Ciddi postoperatif enfeksiyonlardan müzdarip olan kanser hastalarında metastazdan ölüm oranının, enfekte olmayana göre daha yüksek olduğu

belirlenmiştir. NETs'in ana komponentlerinden birisi olan elastaz tümör hücre proliferasyonunu artırma yeteneğine sahiptir ve NETs dolaşımdaki tümör hücrelerinin metastazı teşvik eder (5).

NETs aynı zamanda bazı otoimmün hastalıkların patolojisine de katılmakta, otoimmün yanıtı arttırmaktadır (35). Organizmada sürekli NETs varlığı DNA, RNA ve spesifik proteinlere karşı otoantikorların fazla üretimine sebep olmaktadır. ANCA vaskülitisi, sistemik lupus erythematosus ve romatoid artritiste NETs patogenezi araştırılmıştır (35). Obesite ile ilgili insülin direncinin etiyolojisinde adipöz dokuda şekillenen yangıya katılan nötrofiller salgıladıkları elastaz ile insülin sinyal yolunu değiştirerek hepatositlerde insülin direnci şekillendirmektedir (36).

Sonuç olarak organizmada şekillenen doğal bağışıklığın önemli unsurlarından biri olan nötrofil patojenlerle mücadelede hücre dışı tuzaklar oluşturmaktadır. Organizmada doğal bağışıklığın önemli bir unsuru olan netosis immunitenin iki kenarı keskin kılıcı olarak kabul edilmektedir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Bu derleme TÜBİTAK (TOVAG 214O288) tarafından desteklenmiştir.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the author.

**Financial Disclosure:** This study was financially supported by TÜBİTAK (TOVAG 214O288).

## KAYNAKLAR

1. Mesa MA, Vasquez G. NETosis. *Autoimmun Dis* 2013; 1: 1-7. [CrossRef]
2. Papayannopoulos V, Zychlinsky A. NETs: a new strategy for using old weapons. *Trends Immunol* 2009; 30: 513-21. [CrossRef]
3. Kumar V, Sharma A. Neutrophils: cindirella of innate immune system. *Int Immunopharmacol* 2010; 10: 1325-34. [CrossRef]
4. Kaplan MJ, Radic M. Neutrophil extracellular traps: double-edged swords of innate immunity. *J Immunol* 2012; 189: 2689-95. [CrossRef]
5. Timar CI, Lörincz AM, Ligeti E. Changing world of neutrophils. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 2013; 465:1521-33. [CrossRef]
6. Guimaraes-Costa AB, Nascimento MT, Wardini AB, Pinto-da-Silva LH, Saraiva EM. ETosis: A microbicidal mechanism beyond cell death. *J Parasitol Res* 2012; 929743. [CrossRef]
7. Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303: 1532-5. [CrossRef]
8. Branzk N, Papayannopoulos V. Molecular mechanisms regulating NETosis in infection and disease. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 513-30. [CrossRef]
9. Yousefi S, Simon D, Simon HU. Eosinophil extracellular DNA traps: molecular mechanisms and potential roles in disease. *Curr Opin Immunol* 2012; 24: 736-739. [CrossRef]
10. Manda A, Pruchniak MP, Arazna M, Demkow UA. Neutrophil extracellular traps in physiology and pathology. *Cent E J Immunol* 2014; 39: 116-21. [CrossRef]
11. Abi Abdallah DS, Lin C, Ball CJ, King MR, Duhamel GE, Denkers EY. *Toxoplasma gondii* triggers release of human and mouse neutrophil extracellular traps. *Infect Immun* 2011; 80: 768-77. [CrossRef]

12. Munoz Caro T, Hermosilla C, Silva LMR, Cortes H, Taubert A. Neutrophil extracellular traps as innate immune reaction against the emerging apicomplexan parasite *Besnoitia besnoiti*. *Plos one* 2014; 9: e91415. [\[CrossRef\]](#)
13. Silva LMR, Munoz Caro T, Gerstberger R, Vila-Viçosa MJM, Cortes HCE, Hermosilla C et al. The apicomplexan parasite *Eimeria arloingi* induces caprine neutrophil extracellular traps. *Parasitol Res* 2014; 113: 2797-807. [\[CrossRef\]](#)
14. Wardini AB, Guimaraes-Costa AB, Nascimento MT, Nadaes NR, Danelli MG, Mazur C, et al. Characterization of neutrophil extracellular traps in cats naturally infected with feline leukemia virus. *J Gen Virol* 2010; 91: 259-64. [\[CrossRef\]](#)
15. Jeffery U, Kimura K, Gray R, Lueth P, Bellaire B, LeVine D. Dogs cast NETs too: Canine neutrophil extracellular traps in health and immune-mediated hemolytic anemia. *Vet Immun Immunopathol* 2015; 168: 262-8. [\[CrossRef\]](#)
16. Pisanu S, Cubeddu T, Pagnozzi D, Rocca S, Cacciotto C, Alberti, A et al. Neutrophil extracellular traps in sheep mastitis *Vet Res* 2015; 46: 59. [\[CrossRef\]](#)
17. Palic D, Ostojic J, Andreassen CB, Roth JA. Fish cast NETs: Neutrophil extracellular traps are released from fish neutrophils. *Dev Comp Immun* 2007; 31: 805-16. [\[CrossRef\]](#)
18. Chuammitri P, Ostojic J, Andreassen CB, Redmond SB, Lamont SJ, Palic D. Chicken heterophil extracellular traps (HETs): novel defense mechanism of chicken heterophils. *Vet Immunol Immunopathol* 2009; 129: 126-31. [\[CrossRef\]](#)
19. Koiwai K, Alenton RR, Kondo H, Hirono I. Extracellular trap formation in kuruma shrimp (*Marsupenaeus japonicus*) hemocytes is coupled with c-type lysozyme. *Fish Shellfish Immunol* 2016; 52: 206-9. [\[CrossRef\]](#)
20. Baker VS, Imade GE, Molta NB, Tawde P, Pam SD, Obadofin MO, et al. Cytokine-associated neutrophil extracellular traps and antinuclear antibodies in *Plasmodium falciparum* infected children under six years of age. *Malar J* 2008; 7: 41-64. [\[CrossRef\]](#)
21. Munoz-Caro T, Silva LMR, Rentería-Solis Z, Taubert A, Hermosilla C. Neutrophil extracellular traps in the intestinal mucosa of *Eimeria*-infected animals. *Asian Pac J Trop Biomed* 2016; 6: 301-7. [\[CrossRef\]](#)
22. Fuchs TA, Abed U, Goosmann C, Hurwitz R, Schulze I, Wahn V et al. Novel cell death program leads to neutrophil extracellular traps. *J Cell Biol* 2007; 176: 231-41. [\[CrossRef\]](#)
23. Simon D, Simon HU, Yousefi S. Extracellular DNA traps in allergic, infectious, and autoimmune diseases. *Allergy* 2013; 68: 409-16. [\[CrossRef\]](#)
24. Hahn S, Giaglis S, Chowdury CS, Hösl I, Hasler P. Modulation of neutrophil NETosis: interplay between infectious agents and underlying host physiology. *Semin Immunopathol* 2013; 35: 439-53. [\[CrossRef\]](#)
25. Brinkmann V, Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps: is immunity the second function of chromatin? *J Cell Biol* 2012; 198: 773-83. [\[CrossRef\]](#)
26. Metzler KD, Fuchs TA, Nauseef WM, Reumaux D, Roesler J, Schulze I, et al. Myeloperoxidase is required for neutrophil extracellular trap formation: implications for innate immunity. *Blood* 2011; 117: 953-9. [\[CrossRef\]](#)
27. Guimaraes-Costa AB, Nascimento MT, Froment GS, Soares RP, Morgado FN, Conceicao-Silva F, et al. *Leishmania amazonensis* promastigotes induce and are killed by neutrophil extracellular traps. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 6748-53. [\[CrossRef\]](#)
28. Behrendt JH, Ruiz A, Zahner H, Taubert A, Hermosilla C. Neutrophil extracellular trap formation as innate immune reactions against the apicomplexan parasite *Eimeria bovis*. *Vet Immunol Immunopathol* 2010; 133: 1-8. [\[CrossRef\]](#)
29. Gabriel C, McMaster WR, Girard D, Descoteaux A. *Leishmania donovani* promastigotes evade the antimicrobial activity of neutrophil extracellular traps. *J Immunol* 2010; 185: 4319-27. [\[CrossRef\]](#)
30. Chuah C, Jones MK, Burke ML, McManus DP, Owen HC, Gobert GN. Defining a pro-inflammatory neutrophil phenotype in response to *Schistosoma* eggs. *Cell Microbiol* 2014; 16: 1666-77. [\[CrossRef\]](#)
31. Bonne-Annee S, Kerepesi LA, Hess JA, Wesolowski J, Paumet F, Lok JB, et al. Extracellular traps are associated with human and mouse neutrophil and macrophage mediated killing of larval *Strongyloides stercoralis*. *Microbes Infect* 2014; 16: 502-11. [\[CrossRef\]](#)
32. Munoz-Caro T, Rubio RMC, Silva LM, Magdowski G, Gartner U, McNeilly TN, et al. Leucocyte-derived extracellular trap formation significantly contributes to *Haemonchus contortus* larval entrapment. *Parasit Vectors* 2015; 8: 607. [\[CrossRef\]](#)
33. Hermosilla C, Munoz Caro T, Silva LMR, Ruiz A, Taubert A. The intriguing host innate immune response: novel anti-parasitic defence by neutrophil extracellular traps. *Parasitology* 2014; 141: 1489-98. [\[CrossRef\]](#)
34. Kreier JP. Editör. *Parasitic Protozoa*. Second Edition. London: Academic Press Inc.; 1993.
35. Darrah E, Andrade F. NETs: the missing link between cell death and systemic autoimmune diseases? *Front Immunol* 2013; 3: 428. [\[CrossRef\]](#)
36. Talukdar S, Oh da Y, Bandyopadhyay G, Li D, Xu J, McNelis J, et al. Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nat Med* 2012; 18: 1407-12. [\[CrossRef\]](#)