

TAVUKLARDA HETEROPHİL GRANULOCYTLERİN İNCE YAPISI, HİSTOKİMYASAL VE FAGOSİTİK ÖZELLİKLERİ ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR*

Aytekin Özer**

Investigations on the ultrastructural, histochemical and phagocytic properties of avian heterophil granulocytes

Summary: *The purpose of this study was to investigate ultrastructure of heterophil granulocyte of chicken, their acid phosphatase activity and phagocytic characteristics.*

It was found that, the nuclei of heterophil granulocytes possessed more than one lobes and a heterochromatic structure. The cytoplasm of cells contains abundant membrane-bounded granules were seen in the form of either large and spindle or rod shape, or small and spherical form. Acid phosphatase activity was observed in some of the spindle- or rod shape granules. Phagocytic activity of cells were put forward as in vivo and in vitro.

Özet: *Bu çalışmada tavuklardaki heterofil (heterofil) granülositlerin elektron mikroskopik yapıları, sitoplazmik granüllerinde asit fosfataz enzimi aktivitesi ve fagositoz özellikleri incelendi.*

Heterofil granülositlerin birden fazla loplulu ve heterokromatik yapıda çekirdeklere sahip oldukları saptandı.

Hücrelerin bol miktarda sitoplazmik granüller içerdiği, birer membranla çevrili olan bu granüllerin iri, mekik ya da çubuk şekilli ve ufak, yuvarlak şekilli olmak üzere iki türde olduğu belirlendi. Sitoplazmik granüllerden mekik ya da çubuk biçimli olanların sadece bir kısmında asit fosfataz enzim aktivitesi saptandı.

Hücrelerin fagositik özellikleri, in vivo ve in vitro bakteri verilerek ortaya kondu.

* Doçentlik Tezinden Özetlenmiştir.

** Doç.Dr., A.Ü.Veteriner Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Birimi. Ankara-Turkey.

Giriş

Kan, birbirinden farklı üç tip hücre taşır. Bunlar: erythrocyteler (eritrositler), leucocyte'ler (lökositler) ve platelet'ler (thromboyte'ler) dir.

Klasik bilgilerimize göre, oksijenin akciğerden dokulara, karbondioksitin de dokulardan akciğere taşınması eritrositlerin, kan pıhtılaşması trombositlerin, vücudun humoral ve sellüler savunması ise lökositlerin görevleridir. Yine klasik bilgilerimize göre, sellüler savunmada görevli kan hücreleri arasında en büyük payı neutrophil (nötrofil) gränülositler ile monocyte (monosit)'ler alırlar. Bunlardan nötrofil gränülositler kanatlılarda, tavşan ve kobayda bulunmaz. Bu hayvanlarda heterophil (heterofil) gränülosit olarak adlandırılan ve değişik biçimde gränül içeren bir hücre türü, nötrofil gränülositlerin karşılığı sayılmaktadır (16,19,25,26).

Bu nedenle, tavukların perifer kanında görülen heterofil gränülositlerin morfolojik ve histokimyasal özelliklerini, ultrastruktur düzeyinde incelemenin ilginç olacağını düşündük. Ayrıca, in vivo ve in vitro olarak çeşitli bakteriler verilerek yaptığımız çalışmalarla da, bu hücrelerin fagositik yeteneklerine açıklık getirmeye çalıştık.

Materyal ve Metot

Çalışmamızda materyal olarak Konya Harası orijinli beyaz "Leghorn" ve Çifteler Harası orijinli beyaz "Babcock" tavuklar kullanıldı. Çalışma boyunca toplam 34 hayvandan kan örnekleri alındı. Kan hücrelerinin yapılarını elektron mikroskopik düzeyde inceleyebilmek amacıyla hayvanların kalbinden punksiyon yoluyla heparinize 6'şar ml kan alındı. Anderson (1)'un yöntemine göre 1000 devir/dakika santrifügasyonla elde edilen "buffy coat"-lökositleri ve trombositleri içeren tabaka, Karnovsky (18) yöntemine göre tesbit edildi. Dehidrasyon ve parlatmayı takiben Araldit M'de bloğa alındılar. Bu bloklardan elde edilen kesitlere Reynolds (24) yöntemine göre kontrast boyaması uygulandı.

Histokimyasal çalışmalar için ayrılan hayvanların perifer kanından Anderson (1)'un yöntemine göre peletler elde edildi. Bu peletler Barka ve Anderson (6)'un sodium betaglycerophosphat ve Novikoff ve arkadaşlarının (22) cytidin-5-monophosphoric asit (CMP) inkübasyon medyumlarından geçirilerek, elektron mikroskopik bloklar hazırlandı.

Perifer kan hücrelerini pelet haline getirmeden doğrudan inkübasyon medyumlarından geçirebilmek için, Secman ve Palade (27) ile Tanyolaç ve Bölükbaşı (28) yöntemleri tarafımızdan modifiye edildi. Histokimyasal çalışmalar için ayrılan hayvanların bir kısmının Femur kemiklerinden alınan ilik parçaları Osculati (23)'nin yöntemine göre hazırlanarak soğutulmuş tesbit sıvısına kondular. 2 saat soğukta tesbit edilen parçalardan Cryostat yardımıyla 50 mikronluk kesitler alındı. Bu kesitler heterofil granüositlerdeki sitoplazmik granüllerde asit fosfataz enziminin demonstrasyonu için CMP inkübasyon medyumunda inkübe edildiler. Daha sonra aynı kesitler Ozmik asitle tesbit edilerek bloğa alındılar. Heterofil granüositlerde asit fosfataz enziminin demonstrasyonu için gerek perifer kandan, gerekse kemik iliğinden hazırlanan kesitler boyunmaksızın incelendi.

Perifer kandaki heterofil granüositlerin fagositik yeteneklerinin saptanabilmesi için ayrılan hayvanlardan in vivo ve in vitro fagositoz çalışmalarında yararlanıldı. 1 ml'sinde yaklaşık 80×10^6 staphylococcus aureus bulunan kültür kullanılarak in vitro fagositoz çalışmaları yapıldı. Bu amaçla Cohn ve Morse (9)'un peritoneal eksudattaki heterofil granüositlerle ve Ayoub ve White (4)'ün insan nötrofil granüositleriyle yaptıkları in vitro fagositoz çalışmalarında kullandıkları yöntemlerden yararlanıldı. Tavukların kalbinden punksiyon yoluyla alınan heparinize kanın dakikada 800 devirde santrifüje edilmesiyle eritrositler tüpün dip kısmına çöktürülerek lökositler izole edildi. Ayrı bir tüpe alınan lökositler 37°C 'de Hanks solüsyonu ile iki defa yıkandılar. Üçüncü kez Hanks ilave edilen tüpü hafifçe çalkalamak suretiyle solüsyon içinde lökositlerin homojen bir şekilde dağılmaları sağlandı. Yine 37°C 'de saklanan bir başka tüpte fagositik karışım hazırlandı. 37°C 'de bir rotatorda yavaş bir şekilde döndürülen bu karışımdan 30,60,90'ıncı dakikalarda alınan örnekler iki misli tesbit solüsyonu ile karıştırılarak 4°C 'de tesbit edildiler. Daha sonra bir süre fosfat tamponunda yıkanan hücreler % 2 Noble agarla karıştırılarak dondurulduktan ve % 1,3'lük Ozmik asitle ikinci kez tesbit edildikten sonra, Araldit M'de bloğa alındılar.

In vivo fagositoz çalışmalarında ise, 1 ml'sinde yaklaşık 10×10^9 bakteri bulunan Escherichia coli kültürü kullanıldı. Bu kültürden tavuklara kalp punksiyonuyla 0,5 ml verildi. 30 dakika, 60 dakika, 6 saat ve 24 sonra yine kalpten alınan heparinize kan örneklerinden lökositler tabakalandırılıp- "buffy coat", bu tabakadan elde edilen peletler bloğa alındılar.

Çalışmamız süresince morfolojik ve histokimyasal amaçlarla ve fagositoz denemeleri için hazırlanan 150 bloktan LKB Ultratome III ile alınan ince kesitler Carl Zeiss EM 9S-2 model elektron mikroskopuyla incelendiler.

Bulgular

A) İnce Yapı :

Elektron mikroskopta, heterofil granüositler (Resim 1) eozinofil ve bazofil granüositlerden çok farklı yapıda görüldü. Yaklaşık aynı büyüklükte ve psöyodopodlu olan bu hücrelerde diğer özellikler yönünden önemli farklılıklar gözlendi. İncelenen preparatların çoğunda heterofil granüositlerin çekirdekleri en az 3 lop'lu, seyrek olarak da 4 ve 5 lop'lu idi. Bunların çekirdeklerinde koyu görünüşlü kromatin kümelerine (heterokromatin) raslandı. Heterofil granüositlerde çekirdeğin loplanması, hücrenin olgunlaşmasıyla ilgili görüldü (Resim 2). Yaşlanmış hücrelerin psöyodopodlarını yitirdikleri, 4 veya 5 lop'lu çekirdeklerin sitoplazma ile birlikte olgun hücrelere kıyasla daha soluk bir renk aldıkları gözlendi (Resim 3). Olgun heterofil granüositlerde çekirdek lopları arasında çok ince, birer köprü saptandı (Resim 4).

Tavukların perifer kanındaki olgun heterofil granüositlerin granülleri, diğer granüositlerdekilerden farklı olarak iri, çubuk ya da mekik şekilli ve ufak yuvarlak şekilli olup tüm sitoplazmayı doldurmuştu. İri granülleri Reynolds (24) yöntemine göre boyanmış preparatlarda, koyu ve açık renkli granüller olarak belirledik (Resim 5). Küçük yuvarlak şekilli granüller ise, açık ve koyu renkli olarak belirlediğimiz granüllerin ön kademesi olarak sitoplazmada yaygın olarak bulunuyorlardı (Resim 5 a). Küçük yuvarlak granüllere, özellikle genç hücreler ile, daha fazla granül yapımına gereksinim duyan hücrelerde (fagositoz olaylarında olduğu gibi) sitoplazmanın her tarafında rasladık. Bu granüllerin, Golgi kompleksinden, önce veziküller halinde ayrılıp, sitoplazmaya dağıldıklarını ve daha sonra içlerinin açık renkli bir madde ile dolmaya başladığını saptadık (Resim 5). Bu küçük granüller daha sonra olgunlaşmakta, büyümekte ve heterofil granüositlere özgü granüllere dönüşmektedirler. Golgi kompleksi veziküllerinden oluşan bu küçük granüller ile değişik koyuluk ve şekildeki olgun granüllerin hepsi de etraflarından birer membranla sarılı idiler (Resim 6). Açık ya da koyu görünüşlü granüllerin hemen hepsinde yaygın biçimde dens noktacıklara rastladık (Resim 6).

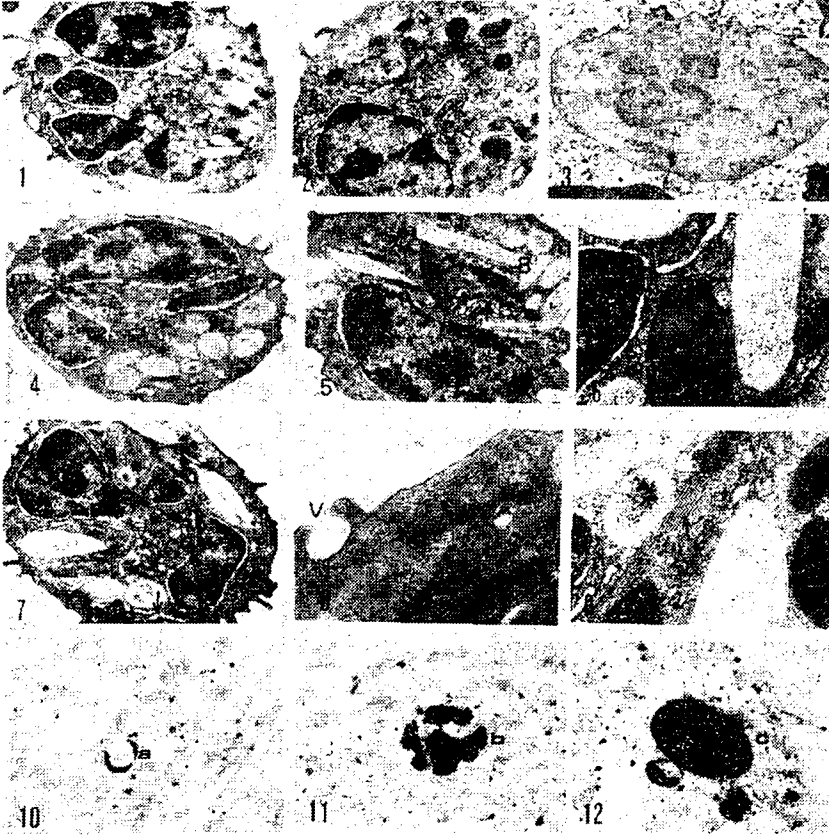
Heterofil granüositlerde çubuk ya da mekik şekilli granüllerden sonra dikkatimizi en çok çeken organel endoplazma retikülümü oldu (Resim 7 ok). Genç hücrelerde bu organelin granüllü olanı miktarca granülsüz olandan daha çok idi. Hücre olgunlaştıkça granülsüz endoplazma retikülümünün miktarında da bir artışla karşılaşıldı. Serbest ribozomlar da hücre içine dağılmış vaziyette ve bol miktarda idi. Her hücrede 4-5 adet oval şekilli mitokondriyona raslandı (Resim 4 M).

Hücresinin genellikle perifer kısımlarında mikrotubuluslar (Resim 8) ve mikroflamanlarla (Resim 9 ok) karşılaşıldı. İstirahat halindeki hücrelerde az sayıda, belirli bir nedenle aktifleşmiş hücrelerde ise daha çok sayıda ve irili ufaklı vakuollere raslandı (Resim 4,8). Daha çok herhangi bir maddenin fagositozu sırasında görülen bu vakuollerin oluşmasında (Resim 14), hücreye hareket yeteneği kazandıran psöyodopodlar rol oynamaktadır (Resim 14).

B) Histoşimi :

Morfolojik araştırmalarımız yanında tavukların hem kemikliğinde hem de perifer kanında heterofil granüositlerin sitoplazmik granüllerinden asit fosfataz enzimi araştırmaları da yapıldı. Kemikliğinden alınan CMP'de inkübe edilerek hazırlanan ince kesitlerde çok miktarda heterofil granüositlerle karşılaşıldı. Bu hücreler kemikliğinde yapılıp olgunlaşma periyodunu tamamlayıncaya kadar değişik evrelerde gözlemlendi. Bu hücrelerdeki granüllerin sadece bir bölümü asit fosfataz aktivitesi göstermekte idi (Resim 10). Kemikliğinde heterofil granüositlerdeki asit fosfataz reaksiyonu gösteren bu granüllerde aktivite, önce granülün perifer kısımlarında başlamakta (Resim 10 a)- a tipi olgunlaşmamış granül-, sonra granülün iç kısmında odaklar halinde karşımıza çıkmakta (Resim 11b)- b tipi olgunlaşmaya başlamış granül- ve sonunda reaksiyon granülün tamamında görülmektedir (Resim 12c)- c tipi olgun granül. Hücrelerin Golgi komplekslerinde bir aktivite belirtisine raslanmadı.

Tavukların perifer kanından yapılan preparatlarda, kemikliğinde olduğu gibi, asit fosfataz aktivitesine her hücrede ancak birkaç granülde raslandı (Resim 13). Pozitif reaksiyon gösteren granüllerde kurşun presipitatları bir ya da birkaç küme halinde gözlemlendi. Bu hücrelerin Golgi komplekslerinde de herhangi bir enzim aktivitesi görülmedi (Resim 13 ok), buna karşılık çekirdekte küçük noktalar halinde ve oldukça homojen şekilde bir enzim reaksiyonu gözlemlendi (Resim 13). Kemikliğinde de aynı durumla karşılaşıldı.



Resim 1: Heterofil granülosit-heterophil granulocyt.

Resim 2: Genç heterofil granülosit-early heterophil granulocyt.

Resim 3: Yaşlı heterofil granülosit-late heterophil granulocyt.

Resim 4: Çekirdek lopları arasında köprü (ok), mitokondrionlar (M)-Nucleolar bridge (arrow) and mitochondria (M).

Resim 5: Heterofil granülositte granül tipleri: koyu mekik gra. (A), açık mekik gra. (B), küçük yuvarlak gra. (a)-granules types: dark spindle shape gra. (A), light spindle shape gra. (B), small, round shape gra. (a).

Resim 6: Etrafı membranla çevrili ve küçük noktacıklı granüller- membrane-bounded granules have denser particles.

Resim 7: Heterofil granülositte granülsüz endoplazma retikülümü (ok)-Agranular endoplasmic reticulum in the heterophil granulocyt.

Resim 8: Heterofil granülositte mikrotubuluslar ve vakuol oluşması-microtubulus and phagocytic vacuol in the heterophil.

Resim 9: Heterofil granülositte mikroflamanlar-microfilaments in the heterophil granulocyt.

Resim 10: Kemikliğinde heterofil granülositte asit fosfataz dem., a tipi granül (a)-acid phosphatase dem. in the bone marrow, a type granule (a).

Resim 11: b tipi granül (b)- b type granule (b).

Resim 12: c tipi granül (c)- c type granule. (c).

C) Fagositozis :

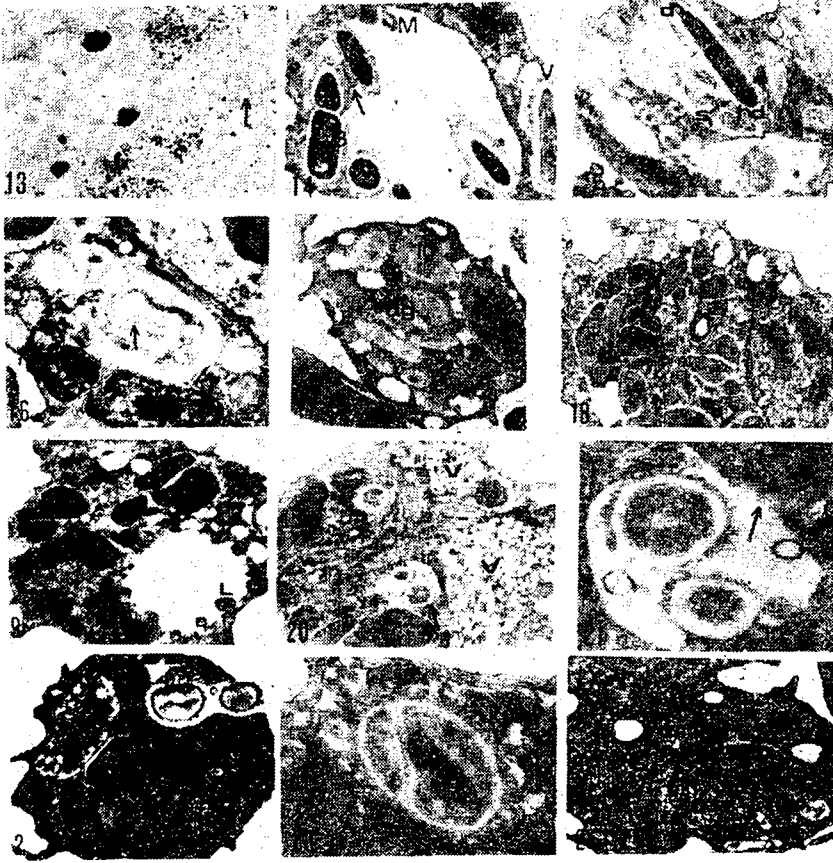
Perifer kanda bulunan heterofil granüositlerin, karşılaştıkları yabancı cisimlerin etrafında psöydopodları ile bir çember oluşturduğu ve bu işlem tamamlanınca yabancı cisimin bulunduğu kısmın, bir vakuol halinde sitoplazmaya dahil olduğu gözlemlendi (Resim 14). Daha sonra, hücrenin derin kısımlarına geç eden bu vakuollerde fagositoz işleminin başladığı görüldü. Bu şekilde rasladığımız fagositoz yanında, heterofil granüositlerin perifer kendaki fagositoz özellikleri, değişik ortamlarda deneysel olarak da incelendi şöyle ki:

a) İn vivo fagositoz:

Bu amaçla doğrudan doğruya kalbine *E. coli* kültüründen 0,5'er ml verilen tavukların, 30 dakikalık inkübasyondan sonra alınan kan örnekleri incelendiğinde: ince yapı bölümünde değinilen fagositik vakuollerin çok daha genişlemiş ve hücre hacminin $3/4$ 'ünü kaplamış oldukları gözlemlendi (Resim 14). Vakuollerin içinde bol miktarda fagosite edilmiş bakteri bulunduğunu (Resim 14B), bu bakterilerin etrafını koyu noktacıklı lizozomal içeriğin kalın bir tabaka halinde sarmış olduğunu (Resim 14 oklar) ve bazı vakullerde de myelin figürlerinin şekillendiğini (Resim 14 M) saptadık. Heterofil granüositlerin bazılarında, büyük fagositik vakuoller sitoplazmik septumlarla kısımlara bölünmüş durumda idi (Resim 15 s).

Fagositoz yoluyla hücreye bakteri alındığında, sitoplazmik granüllerin membranları derhal vakuollerin membranları ile birleşmekte (Resim 21), membranların karşılıklı erimesi ile lizozomal içerik vakuole boşalmaktadır. Psöydopodlar yardımıyla bakterinin hücreye alınmasından sonra, bakterinin etrafını granüle ait lizozomal içerik kuşatmakta, önce bakteriyi dış etkilere karşı koruyan hücre duvarı erimektedir (Resim 15). Daha sonra erime sırası bakteriyeye ait hücre zarına gelmekte ve bunu dens materyalin erimesi izlemektedir (Resim 15 d).

Kalbine doğrudan bakteri kültürü verilen aynı tavuktan 1 saatlik inkübasyondan sonra alınan kan örnekleri incelendiğinde: hücredeki fagositoz vakuolleri içerisinde eritilmiş vaziyette membransel bakteri artıklarına (Resim 16 oklar), fagositoz vakuollerine içeriklerini boşaltmaya hazır çok sayıda lizozomal granüle (Resim 17 oklar), hücre içinde granül yapımının hızlandığını gösteren küçük, yuvarlak, etrafları bir membranla çevrili, içinde orta yoğunlukta bir madde bulunan ön kademe granüllerine raslandı (Resim 17 dg).



Resim 13: Perifer kanda heterofil granulositte asit fosfataz dem. Golgi komp. (ok)- acid phosphatase dem. in the heterophil granulocyt of peripheral blood, Golgi comp. (arrow).

Resim 14: İn vivo fagositozda 30.dakikada fagositoz, bakteri (B), lizozomal içerik (ok), miyelin figürü (M), vakuol (V)- İn vivo phagocytosis at 30 minute, bacteri (B), lysosomal contents (arrow), vacuol (V), myelin body (M).

Resim 15: İn vivo fagositozda 30.dakikada fagositoz, bakteri duvarı eritilmesi (hd), dens materyalde erime (d), vakuolar septumlar (S)-In vivo phagocytosis at 30 minute, phagocytosis of bacterial wall (hd), and dence material (d), septums of the phagocytic vacuol (S).

Resim 16: İn vivo fagositozda 60. dakikada fagositoz vakuolünde membransel bakteri artıkları (ok)- membranous residues of bacteria at 60. minute of in vivo phagocytosis (arrow).

Resim 17: Vakuoller (ok), çok sayıda lizozomal granüller (lg), küçük yuvarlak granüller (dg)- vacuols (arrow), abundant lysosomal granules (lg) and small round granules (dg).

Resim 18: İn vitro fagositozun 30.dakikasında vakuoller- vacuols at 30. minute of in vitro phagocytosis.

Resim 19: İn vitro fagositozun 60. dakikasında vakuolde lizozomal içerik (L)- lysosomal contents (L) in the phagocytic vacuol at 60. minute of in vitro phagocytosis.

Resim 20: Bakterilerin fagositozu (ok) ve vakuoller (V)- phagocytosis of bacteria (arrow) and phagocytic vacuols.

Resim 21: Sitoplazmik granül membranlarının eriyerek granül içeriğinin fagositoz vakuolüne boşalması (ok)- releasing of the granule contents to the phagocytic vacuol (arrow).

Resim 22: İn vitro fagositozda bakterilerin hücre içine alınması, vakuollerde bakteri kalıntıları (yıldız)- Entire of the bacteria to the phagocytic vacuol, bacterial residues in the phagocytic vacuol (asterisk).

Resim 23: Fagosit edilen bakteri ve aynı vakuolde membransel bakteri artıkları (K)- phagocytosed bacteri and membranous bacterial residues (K) in same phagocytic vacuol.

Resim 24: İn vitro fagositozun 90. dakikasında yeni granüller (Gg) ve vakuoller- early granules (Gg) and vacuols at 90. minute of in vitro phagocytosis.

b) *In vitro* fagositoz:

Bir tüp içinde biraraya getirilen saf stafilokok kültürü ile tavuk perifer kan lökositlerinden oluşan karışım, 37°C'lik etüvde yavaş dönen rotator yardımıyla devamlı karıştırılırken, bu karışımdan 30 uncu, 60 ıncı ve 90 ıncı dakikalardan alınan örnekler incelendiğinde, *in vivo* fagositoz çalışmalarında olduğu gibi, bakterilerin fagosite edilmeleri ayrıntılarıyla gözlemlendi.

İnkübasyonun 30 uncu dakikasında alınan örneklerde heterofil granülositler, çok sayıdaki lizozomal granülleri ve perifer kısımlarında dağınık haldeki irili ufaklı vakuelleri ile, adeta fagositoza hazır durumda saptandı (Resim 18).

İnkübasyonun 60 ıncı dakikasında alınan örneklerde ise, hücrelerde ufak vakuollerin yanında çok büyük vakuollerin de olduğu, ufak vakuollerin büyük vakuollerle birleşme halinde oldukları, büyük vakuelleri çevreleyen membranların iç yüzünde lizozomal içeriğin kümeler halinde toplanmaya başladığını (Resim 19 L) gördük. İnkübasyonun 60 ıncı dakikasında bu tip hücrelerin yanında, fagositozu tamamlamış vakuoller ile (Resim 20 V), bakterileri henüz içine almış vakuollere sahip hücrelere de raslandı (Resim 20 oklar). *In vivo* fagositozda olduğu gibi, fagositoz vakuelleriyle bitişik halde bulunan granüllerin, bitişme yerlerindeki membranların erimesiyle içeriklerini vakuole akıtma durumunda oldukları görüldü (Resim 21). Bazı hücrelerde, hücrenin bir tarafından içi lizozomal içerik ve fagosite edilen bakterilerin kalıntılarıyla dolu vakuollerin (Resim 22) yanında, fagositozun devam etmekte olduğunu gösteren yeni vakuol şekillenmelerine de raslandı (Resim 22).

Bazı hücrelerde de daha önce fagosite edilmiş bakterilere ait kalıntılarla (Resim 23), fagosite edilmek üzere olan bakterileri birlikte içeren vakuollerle de karşılaşıldı.

İnkübasyonun 90 ıncı dakikasından itibaren alınan örneklerde, hücrelerde kendini yenileme, yeniden granül yapma, içleri lizozomal kitlikle dolu büyük vakuollerde bir küçülme dikkati çekiciydi (Resim 24).

Tartışma ve Sonuç

Literatürde kanatlı heterofil granülositlerinin yapısal özellikleri üzerinde yeterli bilgi bulunmadığından, bu hücreler zaman zaman karşılıkları olarak kabul edilen memeli nötrofil granülositleriyle tartışılacaktır.

Bloom ve Fawcett (7) ile Ham (14) nötrofil granüositlerde hücrenin yaşı ile doğru orantılı olarak sayıları artan çekirdek loplarının çok ince köprülerle birbirine bağlandıklarını, çekirdekçiğe raslanmadığını, Costantinides (11) ve Dhingra ve arkadaşları (12) ise, bu köprülerin elektron mikroskobunda görülmediğini bildirmişlerdir.

İncelediğimiz preparatlarda soluk sitoplazmalı, yaşlanmış hücrelerde, çekirdeği daima çok loplu olarak gözledik. Ayrıca elektron mikroskobunda görülmediği belirtilen çekirdek lop'larını birbirine bağlayan köprülere de birkaç preparatta rasladık.

Bloom ve Fawcett (7) ile Hodges (16)'in de belirttikleri gibi hiçbir preparatta çekirdekçiğe raslayamadık.

Bloom ve Fawcett (7), Costantinides (11), Ham (14) ve Schalm ve arkadaşları (26) nötrofil granülleri etrafları membranla çevrili, çok küçük, boyalara karşı afinitesi az olan bol miktarda "spesifik" granüller ve daha koyu boyanan, daha büyükçe, az miktardaki "azurofil" granüller olarak tanımlamışlardır. Lucas ve Jamroz (19) ile Natt ve Herrick (20) heterofillerin granüllerini çubuk şekilli granüller olarak belirtmişlerdir. Buna karşılık, Bradley (8), Hodges (16) ve Nirmalan (21) bu granülleri mekik biçimli ve yuvarlak granüller olarak ikiye ayırmışlardır. Osculati (23), iri, mekik biçimli ve çubuk şekilli granüllerden söz etmiştir. Dhingra ve arkadaşları (12) ise etrafları membranla çevrili, homojen görünüşlü ve mekik biçimli büyük granüller ile, iç kısımlarında koyu noktacıklara sahip ozmiofilik granüller ve küçük granüller olmak üzere 3 tip granül tanımlamışlardır.

İncelediğimiz preparatlarda heterofillerin granülleri mekik, çubuk ve yuvarlak biçimli olmak üzere 3 grup oluşturmaktadır. Bunlardan mekik ve çubuk şekilli olanlar iri, yuvarlaklar ise ufak çaplıdır. Yuvarlak granüller dışındaki diğer granüllerin içlerinde küçük, koyu renkli noktacıklar bulunmaktadır. Yuvarlak granüllerin, mekik ya da oval şekilli granüllerin enine geçen kesitleri olmadığı, bu granüllerin sözü edilen koyu noktacıkları içermemesinden anlaşılmaktadır. Bu küçük granüllere Bainton ve Farquhar (5) ile Wetzel ve arkadaşları (29) tavşanlarda kemikliği üzerinde yaptıkları çalışmalarda heterofil granüositlerin gelişimleri sırasında raslamışlardır. İri granüllerin içinde bulunan koyu noktacıkların ne oldukları ve ne gibi fonksiyona sahip buldukları konusunda literatürde bir bilgiye raslayamadık.

Memelilerin perifer kanındaki nötrofil granüositleri inceleyen bütün araştırmacılar (6,7,11,13,14,26), küçük, yuvarlak ve içleri az