

HELICOBACTER PYLORI ENFEKSİYONU VE FAGOSİTOZ**HELICOBACTER PYLORI INFECTION AND PHAGOCYTOSIS****Ebru DEMİRAY¹, Neslihan BEKMEN¹**

ÖZET: *Helicobacter pylori* gastrit, gastrik ve duodenal ülserler, gastrik karsinoma ve mukoza ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomasında temel patojen olarak tanımlanmış kronik enfeksiyon etkeni olan bir bakteridir. *H.pylori* midede kolonize olabilen tek mikroorganizmadır ve gastrik mukus salgılayan hücrelerde yerleşme özelliğine sahiptir. Bunun için hem doğal hem de kazanılmış bağışık yanıt mekanizmalarından kaçması gerekmektedir. Konağın bağışık yanıtı, enfeksiyonu yok edememekte ve ilginç olarak da patogenezele ilişkilendirilmektedir. Enfeksiyon varlığında oluşan yanıtın enfeksiyonu yok etmede etkili olmadığı düşünülmektedir. Bu derleme yazıda, *H.pylori* enfeksiyonu ve doğal bağışık yanıt arasındaki ilişki ile bakterinin fagositozdan kaçış mekanizmaları tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: *Helicobacter pylori*, makrofaj, nötrofil, fagositoz.

ABSTRACT: *Helicobacter pylori* is a chronic infectious agent defined as the major pathogen causing gastritis, gastric and duodenal ulcer, gastric carcinoma and mucosa associated lenfoid tissue (MALT) lymphoma. *H.pylori* is the only microorganism known to get colonized in human stomach and inhabit in gastric mucosal cells. To achieve this, *H.pylori* must escape from both innate and adaptive immune responses. The host immune response is unable to eliminate the infection and this is generally associated with pathogenesis. The persistence of the induced *H.pylori* infection suggests that the response is not effective to eliminate the infection. In this review article, the correlation between *H.pylori* infection and innate immune response with emphasis on the avoidance of killing by phagocytosis, have been discussed.

Key words: *Helicobacter pylori*, macrophage, neutrophil, phagocytosis.

GİRİŞ

Helicobacter pylori, gastrik mukozada kolonize olan Gram negatif spiral bir bakteridir. Genellikle çocukluk çağında kazanılır ve tedavi edilmezse ömür boyu midede kolonize olmaya devam eder. Dünya nüfusunun yarısından fazlası *H.pylori* ile enfektir¹⁻³. *H.pylori* gastrit, peptik ülser, mukoza altı lenfoid doku (MALT) lenfoması ve gastrik kanser gibi hastalıklarla ilişkilidir⁴. *H.pylori* enfeksiyonu, konakta doğal ve kazanılmış bağışık yanıt mekanizmalarını indüklemektedir. Özgül antikor oluşumu, gastrik mukozaya nötrofil, makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu ve epitel hücrelerinden sitokin salınımı gözlenir^{4,5}. Enfekte bireylerde oluşan özgül bağışık yanıt ve kronik inflamatuvar yanıtla rağmen, enfeksiyonun ortadan kaldırılması her zaman mümkün olmamaktadır. *H.pylori*

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir. (ozlem.yilmaz@deu.edu.tr)

gastrik mukozanın asidik ortamında yaşayabilme ve aynı zamanda konağın bağışık yanıtından kaçabilme özelliğine sahiptir². Gastrik epitel hücreler, *H.pylori* ve konak etkileşimi arasındaki ilk bağlantıdır ve bakteriye karşı doğal bağışık yanıtta önemli rol oynarlar⁶. Gastrik epitel hücrelerinin yüzeyinde bulunan Toll benzeri reseptörler, patojenle ilişkili moleküler yapıları tanıyabilir³.

H.pylori'nin virülans faktörleri arasında yer alan vakuol oluşturan sitotoksin A (VacA), mukus tabakasında salgılanır, düşük pH'da aktive olur ve gastrik epitel hücrelerine bağlanır. Bu hücrelere diğer virülans faktörü olan sitotoksin ile ilişkili gen A (CagA)'yı içeren *H.pylori*'nin bağlanması ile konak hücre sitozolü içerisine efektör protein CagA'yı gönderen tip 4 salgılama sistemi aktive olur. Sinyal yolağı interlökin 8 (IL-8) salgılanmasını aktive eder ve IL-8, HP-NAP (*H.pylori* nötrofil aktive edici protein) ve üreaz enzimi ile birlikte midedeki fagosit ve mast hücrelerinin lamina propria tabakasına göçünde rol oynar^{1,7}. *H.pylori* enfeksiyonu, IL-6, IL-8, granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktörü (GM-CSF) ve tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α)'yı uyarak nötrofil, mononükleer fagosit ve lenfositlerin gastrik mukozada toplanmasına ve IgG ile salgısal IgA üretimine neden olur^{8,9}. Bol miktarda nötrofil epitelin içinden geçerek mukus tabakaya girer; makrofajlar ise doku hasarı ve ülserasyon bölgesinde bakterilerle karşılaşır⁷. Antijen sunan hücreler ve T lenfositlerinin lamina propriaya gelmesine rağmen, VacA, antijen sunumunu bloke ederek T hücre aktivasyonunun baskılanmasına dolayısıyla kazanılmış bağışık yanıtın engellenmesine yol açmaktadır. B hücreleri ise enfeksiyonun geç döneminde hasarlı epitele ulaşmaktadır.

H.pylori'nin indüklediği gastrik epitel inflamasyonu, Th1 hücre yanıtıyla ilişkilidir^{1,6,10}. *H.pylori*'ye özgül aktive T hücreleri interferon γ (IFN- γ) eksprese ederken, IL-4 ya da IL-5 eksprese etmezler¹. *H.pylori*, lipopolisakkarit (LPS)'inde bulunan kan grubu Lewis X antijeni aracılığıyla, dendritik hücreye özgül ICAM-3 bağlayan integrin olmayan (SIGN) dendritik hücre (DC) reseptörüne bağlanır. *H.pylori*'nin şeker kısmının DC-SIGN ile etkileşimi, Th1/Th2 dengesini değiştirebilir ve patojenin sürekliliğine olanak sağlayabilir^{3,6}. Th0 ve Th1 CD4⁺ T lenfositlerinin aktivasyonu sonucu üretilen IL-17, makrofaj, fibroblast, endotel ve epitel hücreleri üzerinde biyolojik aktivite göstermektedir. IL-17, epitel hücre ve makrofajlardan IL-8 üretimini uyarma yeteneğine sahiptir. Ayrıca IL-1 β , IL-6, TNF- α , prostoglandin E2, ICAM-1 ve siklooksijenaz 2 (COX-2) sentezini de uyarır. Bu nedenle IL-17'nin, T hücre aktivasyonu ve inflamatuvar yanıt arasında bir ilişki sağladığı düşünülmektedir¹⁰.

H.pylori enfeksiyonunda doğal ve kazanılmış bağışık yanıtların gelişmesine rağmen, bakteri insan mide dokusunda kalıcı olarak kolonize olmaktadır. Bu derleme yazıda, *H.pylori* enfeksiyonu ile doğal bağışık yanıt arasındaki ilişki ve bakterinin fagositozdan kaçış mekanizması tartışılmaktadır.

HELICOBACTER PYLORI'NİN BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ TARAFINDAN TANINMASI

Toll benzeri reseptörler (TBR), patojenle ilişkili moleküler yapıları tanıyan ve doğal bağışık yanıtın başlamasında önemli rol oynayan transmembran proteinleridir^{3,11,12}. TBR'in hücre dışı bölgeleri farklı olup, reseptör yapı ve

fonksiyonunu sağladığı düşünülen korunmuş sistein kangalları ve lösinden zengin çeşitli tekrar bölgeleri içerirler¹¹. Gram negatif bakterilerde, TBR2 (lipoproteinler), TBR4 (LPS), TBR5 (flajellin proteini) ve TBR9 (CpG DNA motifleri) tarafından tanınan yapılar bulunmaktadır³. Epitel hücreleri ve makrofajların yüzeyinde bulunan TBR'ler, MyD88 (adaptör protein miyeloid farklılaşma faktörü 88) ve IRAK (IL-1 reseptörü ile ilişkili kinaz) ile etkileşim halindedir¹¹. IRAK, MyD88'den ayrılarak fosforillenir, böylece TNF-R ilişkili faktör 6 (TRAF 6) ve nükleer faktör κ B (NF- κ B) aktivasyonunu sağlayacak I κ B kinaz kaskadı aktive olur¹².

TBR2 etkileşimi ile *H.pylori* doğal bağışık yanıtı neden olarak HP-NAP aracılığıyla nötrofil ve makrofajların istilasını artırır ve TBR4 sinyali ile de antagonize olabilir⁴. TBR2 *H.pylori*'nin tanınması için önemlidir. *H.pylori* LPS'ine karşı TBR4 sinyali doğal bağışık yanıtı aracılık etmez^{3,6,11}. *H.pylori* LPS'i, TBR2'yi eksprese eden HEK293 hücrelerinde NF- κ B aktivasyonuna neden olurken, TBR4'ü eksprese eden HEK293 hücrelerinde NF- κ B aktivasyonuna neden olmamaktadır³. TBR2 yokluğunda, TBR4 ile *H.pylori* LPS etkileşiminin *H.pylori* enfeksiyonunun tanınmasında etkili olabileceği gösterilmiştir. Mide gibi TBR2'den yoksun ortamlarda ve aynı zamanda zayıf TBR4 agonist aktivitesinden dolayı, *H.pylori* immün sistemin tanınmasından kaçabilir¹¹. Benzer olarak *H.pylori* flajellin proteini de TBR5 tarafından tanınmamaktadır. TBR5'den bu kaçış, *H.pylori* FlaA aminoasit dizilerindeki değişikliklere bağlanmaktadır^{3,4}. *H.pylori* flajellin proteinine karşı TBR5'in olası rolü ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada, çeşitli gastrik epitel hücre kültürlerinde (AGS, HM02, MKN28), flajeller proteinlerden yoksun *H.pylori* mutantlarının IL-8 üretimini indükleyebildiği gösterilmiştir⁶. Dolayısıyla *H.pylori*, TBR tarafından zayıf olarak tanınan ve güçlü bir doğal bağışık yanıtına neden olamayan en az iki moleküler yapıyı eksprese etmektedir³. Ayrıca, *H.pylori*'nin TBR, IRAK ve MyD88 sinyal yollarının eksikliği ile sürekliliğini sağladığı bildirilmektedir⁶. TBR'ler dışında, *H.pylori* peptidoglikanı, bir hücre içi patojen tanıma molekülü olan Nod1 (CARD4) tarafından da tanınabilir; bu tanıma NF- κ B aktivasyonuna ve konak hücrelerde gen transkripsiyonuna neden olur³.

FAGOSİTOZ

Makrofaj ve nötrofiller, patojene özgül moleküler yapıları tanıyan reseptörleriyle mikroorganizmalara bağlanır ve onları farklı mekanizmalarla ortadan kaldırırlar. Bu hücreler, kemotaktik maddelerin (kemokin) etkisiyle ve endotel hücreleri tarafından üretilen adezyon moleküllerine (selektin, integrin) tutunarak kandan enfeksiyon bölgesine doğru toplanmaya başlarlar. Yakaladıkları mikroorganizmayı vezikül içine alır, fagolizozom içerisinde oksijene bağımlı ve/veya bağımsız mekanizmalarla öldürürler¹². Ancak *H.pylori*, in vivo ya da in vitro olarak fagositoz mekanizması tarafından tam olarak kontrol edilememekte ve öldürme işlemi yalnızca nötrofillerin çok miktarda bulunduğu durumlarda gerçekleşebilmektedir. *H.pylori*'nin makrofajlara ve nötrofillere bağlanması birçok faktöre bağlıdır ve heparan sülfat bağlayan protein gibi sialik aside bağımlı ve bağımsız adezinlerin kombinasyonu ile düzenlenir. Fagositlere bağlanan adezinler, laktosilseramin ile ilişkili HpaA, sialil-Lewis X bağlayan

SabA ve sialik asit içeren glikoproteinleri bağlayan HP071'dir⁷. SabA, BabA ile birlikte *H.pylori*'nin gastrik epitel hücrelere bağlanmasını düzenler. BabA'nın bakteri-fagosit etkileşiminde rolü bilinmezken, SabA nötrofillerin aktivasyonu ve sialilat nötrofil reseptörlerine bağlanarak sonuçta oluşan oksidatif patlama için gereklidir^{2,7,13}. *H.pylori*'nin fagositozu, makrofajın mannan reseptörü ya da β -glukan reseptörüne gereksinim duymamaktadır. Fagositoz aynı zamanda hücre dışı matriks proteinleri tarafından düzenlenebilir. *H.pylori* laminin, vitronektin, tip IV kollajen, heparan sülfat ve hiyalüronik aside bağlanır. Vitronektinin fagositlere, heparan sülfata duyarlı adezinlerin ise makrofajlara bağlanabildiği gösterilmiştir⁷.

H.pylori enfeksiyonunda COX-2 ve prostoglandin E2 sentezi uyarılmaktadır. *H.pylori*'nin gastrik epitele bağlanması, aynı zamanda tip 4 salgılama sistemini aktive eder ve peptidoglikanın hücre içine dağılımı IL-8'in sentezi ve salınımı ile sonuçlanan sinyal yolağını başlatır. Doku makrofajları, vasküler endotele nötrofillerin bağlanmasına yardımcı olan IL-1 β ve kemotaksise destek olan IL-8'in salınımı aracılığıyla nötrofil göçünü uyarmaktadır⁷. Heterotrimerik G proteinleri, fosfotidilinositol-3 kinaz (PI-3K) ve Src-ailesi tirozin kinazlarının aktivasyonunu ve kalsiyum mobilizasyonu içeren bir sinyal yolağı aracılığı ile HP-NAP nötrofilleri ve monositleri aktive ettiğinde, NADPH oksidaz aktivasyonu ile reaktif oksijen ara ürünleri üretilir^{1,13,14}.

***Helicobacter pylori* ile Nötrofil Etkileşimi**

H.pylori insan midesinde kolonize olduğunda nötrofiller aktive olur. Bazı özgül *H.pylori* faktörlerinin nötrofilleri etkilediği ve onların fonksiyonlarını düzenlediği gösterilmiştir³. Tip 4 salgılama sistemi ve ferritin ailesine ait demir bağlayan, 150-kDa'luk kemotaktik HP-NAP lamina propriada inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunda önemli rol oynar^{1,3,14-16}. *H.pylori* suşları yüzey hemagglütinini ve heparan sülfat bağlayan proteinleri eksprese ederler ve bu şekilde fagositler ile etkileşime girerler⁵. Hemagglütininler *H.pylori*'nin nötrofillere adezyonuna yardımcı olur¹⁵. HP-NAP, nötrofilleri uyarak reaktif oksijen ara ürünlerini üretmesine, Ca²⁺ ve fosforilat sitozolik hücresel sinyal moleküllerini serbest bırakmasına ve nötrofillerin yüzeyindeki β_2 integrinlerin eksprese edilmesine neden olur^{3,14,17}. Nötrofillerden reaktif oksijen ve nitrojen ara ürünleri ile proteazların salınması, epitel hücrelerine direk toksik etki yaparak epitel hasarında temel bir rol oynamaktadır¹³. Aynı zamanda, *H.pylori* dış membran proteini SabA'nın, nötrofillere *H.pylori* bağlanması ile G proteinine bağlı sinyal yolağını ve PI-3K'in daha sonraki basamaklarının aktivasyonunu uyurabildiği gösterilmiştir^{3,13}.

H.pylori'nin fagositozu nötrofilleri aktive etmektedir, ancak NADPH oksidazın bozulmasından dolayı sindirilmiş organizmaların ortadan kaldırılamadığı bildirilmiştir⁷. Katalaza bağımlı yolak ile de opsonize olmayan *H.pylori* hücre içi öldürmeden kaçabilir. IL-8 ve Gro- α kemokinlerine karşı yanıtta nötrofillerin göçüne CXCR1 ve CXCR2 kemokin reseptörleri yardımcı olur. *H.pylori*'nin insan nötrofillerinde in vitro olarak CXCR1 ve CXCR2 ekspresyonunu düzenleyebildiği ve bunun nötrofil göçünde inhibitör bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir³.

***Helicobacter pylori* ile Makrofaj Etkileşimi**

Makrofajlar TBR4 aracılığıyla *H.pylori* LPS'ini tanıır ve aynı zamanda üreaz ve ısı şok proteini 60 (Hsp60) tarafından aktive edilebilir. *H.pylori*'nin makrofaj tarafından tanınmasına TBR2 ya da TBR4 aracılık edebilir³. Makrofajlar tarafından *H.pylori*'nin sindirilmesi hem opsonine bağımlı hem de bağımlı olmayan bir süreçtir. Opsonine bağımlı olmayan fagositoz, makrofajlar tarafından *H.pylori*'nin alınması için etkili bir yoldur⁵. Makrofajlar tarafından bakterilerin fagositozu, protein kinaz C (PKC) izoform- α içeren fagozom içinde mikroorganizmaların lokalizasyonu ile sonuçlanır. PKC aktivasyonu fagolizozomal birleşmede ve solunum patlamasında rol oynar. Makrofajlar tarafından opsonize olmayan *H.pylori*'nin fagositozu üzerine, PKC izoform- ζ ve - ϵ oluşan fagozom üzerinde toplanırken, PKC izoform- α toplanmaz. Opsonize olmayan *H.pylori*, PKC- ζ 'den bağımsız yolla fagosite edilir³.

***Helicobacter pylori* ile Mast Hücrelerinin Etkileşimi**

H.pylori mast hücrelerini aktive edebilir ve VacA aracılığı ile mast hücre kemotaksisine yardımcı olur. HP-NAP'a karşı yanıtta IL-1, TNF, IL-6, IL-13 ve IL-10 gibi sitokin ve kemokin ekspresyonu mast hücre uyarımını artırır¹⁻³. *H.pylori* NAP'a bağımlı mast hücre degranülasyonuna yardımcı olur¹. Mast hücrelerinin aktivasyonu, *H.pylori* enfeksiyonu ile ilgili inflamasyon yanıtına neden olabilir³.

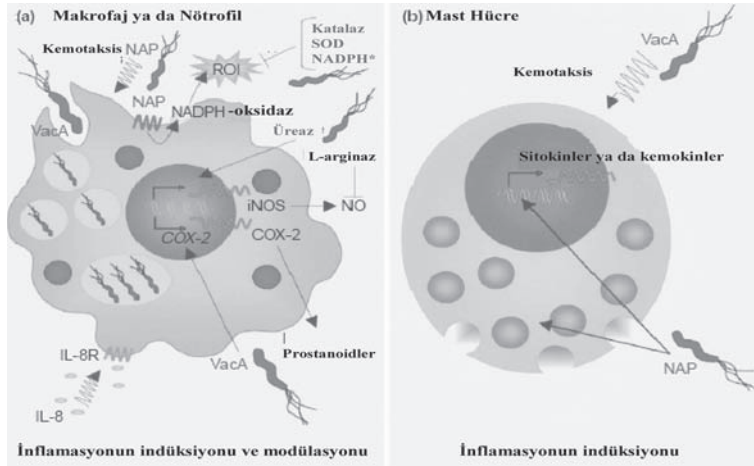
Gecikmiş Fagositoz ve Megazom Oluşumu

H.pylori'nin ciddi hastalıklara neden olmasında VacA ve *cag* patojenite adası (*cagPAI*) rol oynamaktadır. *s1m1 vacA* alleli veya *cagPAI*'a sahip suşlar ülserlere neden olurlar ve *cagPAI* aynı zamanda tümör gelişiminde gereklidir. Bu özelliklerine göre *H.pylori* suşları iki gruba ayrılabilir. *H.pylori* tip I (*cag*+/*s1m1 vacA*) suşları ülserasyona ve kansere neden olurken, tip II (*cag*-/*s2m2 vacA*) suşları asemptomatik gastritli kişilerde daha sık görülmektedir^{7,8,15}. Tip II, tip I'e göre daha az inflamasyona ve doku hasarına yol açmaktadır. Bu suşların makrofaj ve nötrofiller içine girmesi de farklı mekanizmalarla gerçekleşir. Tip II suşları hızlıca ve etkili bir biçimde fagosite edilirken, tip I suşlarının alınması yavaştır. Tip I *H. pylori*'nin yavaş fagositozu atipik PKC- ζ sinyal kaskadı ile düzenlenir^{7,17}. Atipik protein kinaz diaçil gliserol ya da forbol esterler ile düzenlenen yapısal motiflere sahip değildir ve sınıf 1A PI-3K lipid ürünleri tarafından aktive edilir. PI-3K ve PKC- ζ aktivasyonu, *H.pylori* aktin polimerizasyonunu düzenler ve bakteri bu mekanizma ile alındığında hayatta kalması kolaylaşır. PI-3K daha sonraki yolları fosforile ederek hücre dışı olayların düzenlemesine, PKC ve aktin filamanlarının yalancı ayak oluşturmaya ve fagozom oluşmasına neden olur. Tip II *H.pylori*'nin hızlı alınması ise PI-3K aktivasyonu olmadan gerçekleşir. Tam olarak bilinmemesine rağmen, Tip II *H.pylori*'nin uzun süre fagositlerin içinde yaşamadığı düşünülmektedir⁷.

Tip I *H.pylori* enfeksiyonunda, makrofajlar ve nötrofiller megazom adı verilen homotipik fagozom füzyonu oluşturmaktadır^{1,7,9,17}. Bakteri alındıktan hemen sonra fagozom içerisine yerleşir; daha sonra en az 24 saat geniş megazomun

içerisinde kalır böylece fagozom olgunlaşmasını engeller^{7,9}. Canlı, metabolik olarak aktif tip I *H.pylori* içeren hücrelerde megazom varlığı gözlenmektedir^{1,9}. Megazomlar bir aktin bağlayıcı protein koronin-1 ve erken endozom antijeni-1 biriktirir, ancak güçlü miktarda asidik ortam oluşturmazlar ve sınırlı miktarda geç endozom membran proteini lamp1'e gereksinim duyarlar^{1,7}.

Fagozom olgunlaşmasının engellenmesi için üreaz enzimi ve VacA varlığı gereklidir. Üreaz enzimi aracılığıyla oluşan amonyak, *H.pylori* homotipik füzyonu için gereksinim duyulan fagozom ve erken endozom birleşmesini artırır. VacA endositoz yapar ve rab7 ve lamp1 biriktiren kısmen asidik vakuollerin oluşumunu indüklerken, olgun lizozomal hidrolazları indüklemeyiz. Üreaz enzimi, enfeksiyonda fagozom olgunlaşmasını engeller ve daha sonra fagozom içindeki bakteriler tarafından salgılanan VacA'nın aktivitesi artar. Sonuç olarak, PKC sinyal yolağının kullanılması *H.pylori*'nin yaşaması için gerekli olabilir. Patojen ve partiküllerin fagositozu esnasında PKC- α aktive olur ve bu enzim solunum patlamasının aktivasyonu ve fagozom-lizozom birleşmesini aktive ettiğinden hücre içi öldürme ile bağlantılıdır. PKC- α aktivasyonu olmadan tip I *H.pylori*'nin yavaş alınması sonucu, bakteri megazom içinde canlı kalabilir⁷. *H.pylori*, VacA'ya karşı yanıtta fagositler tarafından COX-2 ekspresyonunu indükler. *H.pylori* HP-NAP ile direk olarak ve IL-8 ekspresyonunu indükleyerek indirek olarak fagosit kemotaksisine yardımcı olur (Şekil 1)¹.



Şekil 1. Doğal bağışık sistemde *H.pylori*'nin hücrel ve moleküler hedefleri¹.

Fagositik Öldürme

Aktive nötrofiller ve makrofajlar, fagolizozomlarda mikrobisidal proteinler ile patojen mikroorganizmaları öldürürler. Moleküler oksijeni reaktif oksijen ara ürünlerine dönüştürürler. Makrofajlar indüklenabilir nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimi ile nitrik oksit gibi reaktif oksijen ara ürünleri üretirler. iNOS, uyarılmamış makrofajda olmayan sitozolik bir enzimdir ancak TBR'i aktive eden LPS ya da

diğer mikrobiyal ürünlere karşı yanıtta indüklenebilir. iNOS, argininin nitrik okside dönüşümünü katalizler. NADPH da, kofaktör olarak süperoksitlerin enzimatik olarak hidrojen peroksida dönüşümünü sağlamaktadır¹². Süperoksit, spontan olarak hidrojen peroksite dönüşür ve nötrofil azurofilik granüllerden salınan miyeloperoksidaz varlığında hidrojen peroksit hipokloroz aside (OCl⁻) dönüştürülür⁷.

Reaktif nitrojen ara ürünleri *H.pylori*'ye karşı çoğunlukla etkisizdir. *H.pylori*'nin arjinaz, alkilhidroperoksit redüktaz (AhpC) ve üreaz enzimlerinin ortak hareketlerinden dolayı nitrik oksit birikimi yetersiz kalır⁷. L-arjinin, *H.pylori* için başlıca besin kaynağıdır ve *H.pylori* arjinazı (RocF) tarafından üreye dönüştürülür. Açığa çıkan ürenin üreaz enzimi tarafından parçalanması ile arjinin katabolizmasına yönlendirilir. L-arjinin aynı zamanda makrofaj iNOS için de substrattır ve *H.pylori* arjinazı tarafından aminoasidin tüketimi nitrik oksit üretimini sınırlar^{1,4,7}. AhpC, oksidatif DNA hasarını ve protein tirozin nitrozilasyonunu kısıtlayarak peroksinitritin detoksifikasyonunu katalizler^{7,17}.

H.pylori, reaktif oksijen ara ürünlerinin negatif etkilerinden kaçmak için katalaz, süperoksit dismutaz ve NADPH'e bağımlı kinon redüktaz gibi enzimler üretir^{1,17}. Böylece *H.pylori*, inflamatuvar yanıtın aktivasyonu ile negatif etkilerden kendini koruma arasında hassas bir denge sürdürmektedir¹. Makrofaj tarafından öldürmeye dayanmasına rağmen, in vitro deneyler *H.pylori*'nin makrofajın apoptozunu uyarabildiğini göstermiştir³. *H.pylori*'nin neden olduğu makrofaj apoptozu, doğal ve kazanılmış bağışık yanıtla sonuçlanabilir.

SONUÇ

H.pylori enfeksiyonu sırasında doğal ve hücrel bağışık yanıtın gelişmesine rağmen, bakteri insan midesinde sürekli olarak kolonize olabilmektedir³. Makrofajlardan kaçması, inflamasyonun ortaya çıktığı gastrik mukozada *H.pylori*'nin hayatta kalması açısından çok önemlidir⁵. Bakterinin fagositlere bağlanması birçok faktöre bağlıdır. Tip I *H.pylori* suşları fagositozu geciktirirken, tip II *H.pylori* suşları fagositlerle kontrol edilebilir ve daha az inflamasyona neden olur⁷. *H.pylori*'nin kendisi için uygun ortam yaratması ve kolonizasyonu sonucu oluşan immün yanıt mekanizmalarından kaçışı arasında iyi bir denge mevcuttur¹. Dolayısıyla insan midesinde kurulmuş olan bu denge mekanizmalarının aydınlatılması, gelecekte *H.pylori* enfeksiyonları ile mücadele açısından önem taşımaktadır.

TEŞEKKÜR

Sonsuz bilimsel desteği ve eğitimimizdeki büyük katkıları nedeniyle danışman hocamız Prof. Dr. Özlem Yılmaz'a teşekkürlerimizi sunarız.

KAYNAKLAR

1. Allen LA. The role of the neutrophil and phagocytosis in infection caused by *Helicobacter pylori*. Curr Opin Infect Dis 2001; 14: 273-7.
2. Beswick EJ, Suarez G, Reyes VE. *H.pylori* and host interactions that influence pathogenesis. World J Gastroenterol 2006; 12: 5599-605.
3. Algood HM, Cover TL. *Helicobacter pylori* persistence: an overview of interactions between *H.pylori* and host immun defenses. Clin Microbiol Rev 2006; 19: 597-613.

4. Bergman M, Del Prete G, van Kooyk Y, Appelmek B. *Helicobacter pylori* phase variation, immune modulation and gastric autoimmunity. *Nature* 2006; 4: 151-9.
5. Chmiela M, Czkwianiec E, Wadstrom T, Rudnicka W. Role of *Helicobacter pylori* surface structures in bacterial interaction with macrophages. *Gut* 1997; 40: 20-4.
6. Ferrero RL. Innate immune recognition of the extracellular mucosal pathogen, *Helicobacter pylori*. *Mol Immunol* 2005; 42: 879-85.
7. Allen LA. Phagocytosis and persistence of *Helicobacter pylori*. *Cell Microbiol* 2007; 9: 817-28.
8. Odenbreit S, Gebert B, Püls J, et al. Interaction of *Helicobacter pylori* with professional phagocytes: role of the cag pathogenicity island and translocation, phosphorylation and processing of CagA. *Cell Microbiol* 2001; 3: 21-31.
9. Allen LA, Schlesinger LS, Kang B. Virulent strains of *Helicobacter pylori* demonstrate delayed phagocytosis and stimulate homotypic phagosome fusion in macrophages. *J Exp Med* 2000; 191: 115-27.
10. Luzzi F, Parrello T, Monteleone G, et al. Up-regulation of IL-17 is associated with bioactive IL-8 expression in *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *J Immunol* 2000; 165: 5332-7.
11. Mandell L, Moran AP, Cocchiarella A, Houghton JM. Intact Gram negative *Helicobacter pylori*, *Helicobacter felis*, and *Helicobacter hepaticus* bacteria activate innate immunity via Toll-Like Receptor 2 but not Toll-Like Receptor 4. *Infect Immun* 2004; 72: 6446-54.
12. Abbas AK, Lichtman AH. *Cellular and Molecular Immunology*, pp: 275-97. 2003, 5th ed. Elsevier Science, USA.
13. Unemo M, Aspholm-Hurtig M, Ilver D, et al. The sialic acid binding SabA adhesin of *Helicobacter pylori* is essential for nonopsonic activation of human neutrophils. *J Biol Chem* 2005; 280: 15390-7.
14. Satin B, Giudice GD, Bianca VD, et al. The neutrophil-activating protein (HP-NAP) of *Helicobacter pylori* is a protective antigen and a major virulence factor. *J Exp Med* 2000; 191: 1467-76.
15. Ramarao N, Gray-Owen SD, Backert S, Meyer TF. *Helicobacter pylori* inhibits phagocytosis by professional phagocytes involving type IV secretion components. *Mol Microbiol* 2000; 37: 1389-404.
16. Teneberg S, Jurstrand M, Karlsson KA, Danielsson D. Inhibition of nonopsonic *Helicobacter pylori*-induced activation of human neutrophils by sialylated oligosaccharides. *Glycobiology* 2000; 10: 1171-81.
17. Allen LA. The role of the neutrophil and phagocytosis in infection caused by *Helicobacter pylori*. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 273-7.