

Helicobacter pylori enfeksiyonu ve apopitozis

Dr. Ender SERİN, Dr. Hikmet AKKIZ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Adana



Dr. Ender SERİN

Gastrit, peptik ülser, gastrik kanser, gastrik lenfoma toplumun büyük kısmını etkileyen hastalıklardır ve bunların *Helicobacter pylori* (Hp) enfeksiyonu ile ilişkilerini ortaya koyan çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (1). 1994'de WHO (Dünya Sağlık Örgütü) Hp'yi insanlarda grup I karsinojen olarak kabul etmiş ve gastrik kanser patogenezinde nedensel bir rol oynadığını rapor etmiştir (2). Çoğu gastrik adenokanserin normal gastrik mukozadan kronik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve en sonunda displazi ve neoplaziye giden bir basamak şeklinde geliştiğine inanılmaktadır (3). Hp de bu basamakların erken döneminden sorumlu tutulmaktadır. Ancak her Hp taşıyan kişide kanser gelişmemesi bakteriye karşı konak cevabının veya bakterinin farklı özelliklerinin, ayrıca çevresel faktörlerin önemli olabileceğini

düşündürmektedir. Hp ile indüklenen karsinogenez modeli halen birçok çalışmaya konu olmaktadır. Hücre hayatının iki önemli döneminin yani replikasyon ve apopitozisin incelenmesi bu konuya ışık tutabilecektir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarla bu noktalarda bilgi birikimi sağlanabilmektedir.

Apopitozis terimi tıbbi literatüre ilk defa 1972 yılında girmiştir (4). Gelişimsel olarak düzenlenen bu ölüm şeklinin özelliği "programlanmış hücre ölümü" terimi altında yansıtılmıştır ve kendine özgü yapısal ve biyokimyasal değişiklikleri ihtiva eder (5). Tanımlanmış olan bu özellikler nedeniyle patolojik bir süreç olan nekrozdan ayrılır. Düzenli bir süreçten geçen hücre sonunda kendi bütünlüğü olan apoptotik cisimciklere ayrılır. Bu yapılar komşu hücreler veya mononükleer hücreler tarafından fagosite edilirler. Hücre içi yapılar hücre dışı boşluğa salınmadığı için enflamatuvar bir cevap oluşmaz. Bu nedenle apopitozis in vivo olarak zor tespit edilir ve hastalık süreci sırasında kolaylıkla gözden kaçabilir. Bunun sebepleri; 1-apopitotik cisimcikler küçüktür, 2-apopitotik süreç sırasında kromatin yoğunlaşmasından fagositoza kadar geçen süre çok hızlıdır (birkaç saat), 3-enflamatuvar cevap yoktur. Apopitozisin biyokimyasal görünümü DNA fragmentasyonudur (6). Apopitozis çeşitli yöntemlerle gösterilebilir. Parafin bloklu biopsi materyallerinden de hazırlanabilen TUNEL metodu (terminal transferase mediated biotinylated DUTP nick and labeling assay) araştırmalarda en sık kullanılan yöntemdir. Bu yolla hazırlanan materyaller ışık mikroskobu altında incelenip

apoptotik indeks, pozitif olarak işaretlenen hücreler sayılarak hesaplanabilir (7). Hücrenin proliferatif indeksi ise Ki-67 ekspresyonu ile gösterilebilir (8). Apoptozis birçok dokuda olduğu gibi gastrointestinal sistemde de epitelyal hücre döngüsünün normal bir komponentidir (6). Hücre ölümü ile dengelenmeyen hiperproliferasyon malign transformasyona yol açabileceğinden apoptozis ile proliferasyon arasındaki dengesizlik kolon kanserlerinde olduğu gibi karsinogenezde önemli bir mekanizma olabilir (9).

Apoptozis başlatıcısı olarak büyüme faktörleri ve nörotransmitterler gibi fizyolojik aktivatörler, çevresel onkojenler yanında bakteriyel toksinler de ortaya konmuştur (5). Birçok virüs hedef hücrelerini apoptotik yolla etkileyebilir. İlginç olarak litik siklülü virüsler anti-apoptotik proteinler kodlayabilir ve bu yolla virüsler sağlam hücre içinde korunmayı sağlayabilir (10). S.aureus ve E. Coli gibi pore oluşturu protein üreten ve bu yolla apoptozisi başlatan patolojik bakteriler bilinmektedir (11). Görüldüğü gibi çeşitli mikroorganizmaların apoptozis üzerinde farklı etkileri olabilmektedir. Hp belirlenmiş olan çok çeşitli enzimleriyle gastrik mukozal defansın mukus komponentine ve gastrik epitelin yüzeyine tahrip edici etkiye sahiptir. Bu nedenle apoptozis üzerinde Hp'nin de benzer şekilde etkileri olabilir. Son zamanlarda Hp'nin mide epitel hücrelerinde apoptozisi artırdığı gösterilmiştir (8, 12, 13). Hp'nin gastrik karsinogenezdeki rolünü ve bu rolde apoptozisin etkisini toparlarken Hp'nin kendi özellikleri, konağın genetik ve çevresel yapısını göz önünde bulundurmak yerinde olacaktır. Ayrıca Hp enfeksiyonunda apoptozis nasıl başlatılmaktadır, bu süreçlerin veya indüklemeye safhasındaki özel bazı moleküllerin karsinogenezdeki payları nedir? Bunlara cevap bulmaya çalışacağız.

Hp enfeksiyonunun ilk patolojik görünümü gastrittir. Farklı şiddetlerde olabilen gastritin bu şiddet derecesinin apoptozis ve proliferasyon üzerindeki etkileri çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Normal mukozada ancak birkaç apoptotik hücre mevcuttur. Enfekte olmayan normal kişilerde ortalama apoptotik hücre sayısı epitelyal hücrelerin % 2,9'u kadardır. Apoptotik cisimcikler midenin tüm bölgeğinde gösterilmiştir. En sık olduğu yerler mukozanın çok yüzeysel kısımlarıyla gastrik

glandların tabanlarına doğru olan kısımlardır (14). Apoptotik hücreler tip B gastritli tüm vakalarda antrumun tamamında ve korpusun foveolar epitelinde belirgin biçimde artmaktadır. % 16,8'e kadar ulaşmakta, tedavi sonunda ise % 3,1'e, yani eski değerine düşmektedir (8). Enflamasyonun olduğu yerde mide epitelyal hücrelerinde proliferasyon ve apoptozis arttığı in vivo ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir, ancak gastritin derecesi ile proliferasyon ve apoptozis arasında belirgin bir korelasyon gözlenmemektedir. Bu bulgu ile birlikte sekonder gastritli (Crohn hastalığı, eozinofilik gastrit, nonsteroidal antienflamatuar ilaç kullanımına bağlı gastrit) hastalarda epitel hücrelerinde apoptozis ve proliferasyon artışının olmaması mukozal inflamasyonunun kendisinden çok bakteriyel ajanın yani Hp'nin hücre döngüsünü artırıcı etkisini ön plana çıkarmaktadır (12). Gastrik mukozal proliferasyon hızının Hp tarafından artırıldığını da etkilenmediğini de gösteren çalışmalar mevcuttur (15, 16, 17). Bunun bir sebebi Hp'nin farklı suşlarının özellikleri olabilir. Proliferasyonla nötrofilik infiltrasyon arasındaki bağlantı sadece cag A⁺ suş taşıyanlarda gösterilmiştir (18, 19). Bu ilişkinin sebebi bölgeyi infiltre etmiş nötrofillerden çıkan reaktif O₂ metabolitleri olabileceği gibi (20), bakteriyel faktörler de söz konusu olabilir. Bir çalışmada cag A ile apoptozis arasında ilişki bulunmamış ilişkinin olduğunu iddia eden diğer bir çalışmaya göre ise eğer bu ilişki doğru ise cag A⁺ müsbet olanlarda proliferasyon artmışken apoptozisde artış gözlenmemiştir. Proliferasyon ile inflamasyon şiddeti arasında korelasyon tespit edilmiştir. Hp için cag A⁺ suşlarda cag A⁻lere göre daha az apoptotik indeks tespit edilmiştir (13). Bu sonuç Hp ile enfekte kişilerde proinflamatuar bir sitokin olan TNF- α 'nın gastrik mukozada artışına (21) bağlı olabilir. Bu faktör NF-KB'yi aktive ederek apoptozisi inhibe eder. Nitekim cag A⁺ suşların NF-KB'yi daha kuvvetli biçimde indüklediği, ve cagA'ya komşu bir gen olan picB'in inaktivasyonu ile NF-KB indüksiyonunun belirgin biçimde azaldığı gösterilmiştir (22). Bu sonuca göre yapılan yorum; cag A⁺ suşlarla olan enfeksiyonlarda apoptozise rezistan hücreler gelişip kanserleşmeye yönelebilir. Cag A⁺ suşlarla olan enfeksiyonda daha yüksek inflammatuar skorların bildirilmesi (21) daha önce belirtilen bilgilerle beraber düşünüldüğünde bu suşların hiperproliferasyon ile ilişkisini desteklemekte-

dir. Doku bütünlüğü ve dengesi için artmış proliferasyona hücre kaybının eşlik etmesi gerekir. Hp enfeksiyonunda belirgin epitel nekrozu olmadığı için apoptozis gibi diğer kayıp yollarının varlığı muhtemel gibi görünmektedir. Bu mevcut bilgiler ışığında cag A⁺ Hp suşlarıyla olan enfeksiyonda proliferasyon artışına apoptozis artışı eşlik etmediğinden dokudaki hücre sayısının dengesi nasıl bir görünüm kazanmaktadır? Hp enfeksiyonu sırasında histopatolojik olarak tespit edilen foveolar hiperplazi bu soruya kısmen cevap oluşturabilir (23). Hp enfeksiyonundan etkilenen hücre tipi sadece midenin mukus hücreleri olmayıp G ve D hücreleri, pariyetal hücreler ve argirofil hücrelerde de sayısal değişiklikler gözlenmiştir (24). Duodenal ülserli hastaların bir kısmında muhtemelen antral G hücrelerinin (Gastrin hücreleri) hiperplazi ve hiperfonksiyonuna ikincil serum gastrin konsantrasyonunda artış ve mide asitinde artmış sekresyon gözlenmiştir (25, 26). Daha önceleri ayrı bir antite olarak kabul edilen bu durumun Hp enfeksiyonuna bağlı olması mümkün görünmektedir. Atmış yaşındaki uzun zamandır duodenal ülseri olan bir erkek hastada serum gastrin seviyesinde antrumdaki G hücre sayısında artış tespit edilip Hp eradikasyonu sonrasında bu değerlerde normale dönmenin gözlenmesi bu antite ile Hp arasında bağlantı olduğunu düşündürmüştür (27). Bazı çalışmalarda Hp enfeksiyonu sırasında antral D hücre sayısında ve bunların ürettiği somatostatinde azalma mevcutken tedavi sonrasında bunlarda artış gözlenmiş, tedavi öncesi ve sonrasındaki G hücre sayısında ise belirgin değişiklik olmamasına rağmen gastrin düzeyi tedaviden sonra azalmıştır (28, 29). Bir çalışmada Hp gastritinde D hücreleri yanında G hücrelerinde de azalma gösterilmiştir (30). Bu veriler Hp enfeksiyonu sırasında ortaya çıkan hipergastrinemini, gastrin üzerine inhibitör etki yapan somatostatinin azalmasına, diğer bir ifadeyle D hücrelerinin azalmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir. Ancak G hücreleriyle ilgili farklı sonuçlar acaba metodoloji farkına bağlı sonuçlar mıdır, yoksa farklı Hp suşlarının proliferasyon/apoptozis üzerine farklı etkilerinin bir yansıması mıdır; bu sorulara yapılacak yeni çalışmalar ışık tutacaktır.

Enflamasyonda rol alan diğer bir hücre tipi olan T hücrelerinin apoptozisi artırdığı bilinmekte-

dir (31, 32). Hp enfeksiyonu sırasında mide mukozasında CD8⁺ T hücrelerinin artışı gösterilmiştir (33). Sitotoksik T hücrelerinin Hp enfeksiyonundaki apoptozis üzerindeki etkileri, devam eden çalışmalarla aydınlatılabilecektir.

VacA⁺ Hp suşlarının yaptığı enfeksiyonun peptik ülser hastalığı ile yakın ilişkisi olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (34, 35). Ancak vacA⁻, cagA-suşların fare midesine verilmesi ile yapılan bir çalışmada mide ülser iyileşmesi gecikmiş, bu da vacA, cagA dışında farklı virülans faktörlerinin olabileceğini düşündürmüştür. Bu çalışmada vacA-Hp'nin korpus epitelinde % 94-270 oranında apoptozisde artış yaptığı, buna mukabil hücre proliferasyonda % 40 artış olduğu gözlenmiştir. Bu durum Hp'nin epitelyal hücre kaybını apoptozis yolu ile artırması ve bu yolla da gastrik ülser iyileşmesini geciktirdiği yorumuna yol açmaktadır. Aynı çalışmada artmış epitelyal apoptozisin Hp'ye karşı artmış inflamatuvar cevapla birliktelik göstermediğini ortaya koymuştur. Dolayısıyla apoptozis üzerinde direkt Hp etkisi baskın görünmektedir (36). CagA, vacA dışında başka bir virülans faktörü olabilir. Amonyagin in vitro olarak fare hücre dizilerinde apoptozisi indüklediği gösterilmiştir (37). Ayrıca amonyagin oral verilmesi ile farelerde gastrik mukozada yüzeyel erozyonlar oluşturmakta ve gastrik ülser iyileşmesini geciktirmektedir (38, 39). Patojenik etkiye sahip olabilecek bir diğer bakteriyel ürün ise yeni çalışmalarda gösterilmiş olan lipopolisakkaritir (40, 41). Direkt Hp lipopolisakkaritinin fare mide epiteline verilmesi Hp gastritine benzer tablo oluşturmaktadır. Aynı çalışmada apoptozis de incelenmiş ve arttığı gözlenmiştir. Apoptotik indeks gastropatinin şiddeti ve lipopolisakkarit dozu ile korelasyon göstermiştir (42). Bunun hangi yolla olduğu net belli olmamakla beraber lipopolisakkaritin çeşitli immün ve enflamatuvar cevaplara sebep olduğu bilinmektedir (43, 44). Ayrıca Hp ile enfekte hastalarda antagastrik otoantikörler gösterilmiştir (45, 46). Bu antikörlerin mevcudiyeti gastrik mukozal atrofi ve corpus ağırlıklı gastritin histolojik ve serolojik değişkenleri ile korelasyon göstermektedir ve bağlanma yerlerinden biri pariyetal hücrelerin kanalikülündedir. Bu bölge H, K-adenozin trifosfatazın da yerleştiği kısımdır. Bu enzimin β

zinciri Hp'nin lipopolisakkaritinde de bulunan Lewis kan grubu antijenlerini içerdiğinden proton pompası otoimmün hedef olabilir (47). Lipopolisakkaritin çapraz reaksiyon şeklinde bir inflammatuar cevaba neden olması mümkün görünmektedir. Endojen proteazların aktivasyonu, sitoskeletal bozulma, mitokondria fonksiyonlarının kaybı, DNA fragmentasyonu bunların neticesinde olabilir (5). Yeni bulgulara göre epitelyal hücreler çevre matriksle olan temasları azalınca veya kaybolunca hızla apoptozise gitmektedir (48, 49). Hp lipopolisakkariti laminin ile etkileşerek, onun gastrik epitelyal hücre membranı ile temasını engeller (50). Şöyle bir netice de çıkarılabilir; müsin reseptörü ile Hp lipopolisakkariti arasında gösterilmiş olan menfi etkileşme, epitel ile müsin arasında benzeri bir bozukluğa yol açıp apoptozise zemin hazırlayabilir.

Mide mukoza bütünlüğü hücre kaybının hızı ile hücre rejenerasyonunun hızı arasındaki denge ile sağlanır. Hp ile enfekte hastalarda in vivo ve in vitro çalışmalarda epitelyal nekroz az miktarda gözlenir (51). Dolayısıyla Hp tarafından başlatılan apoptozisin bu dengede rolü olabilir. Wagner ve ark.larının (52) Hp tarafından indüklenen apoptozisin direkt olarak enfeksiyonun etkisi ile mi yoksa dolaylı olarak inflamasyonun etkisi ile mi olduğunu incelemek için in vitro olarak insan mide epitel hücreleri ile yaptıkları çalışma apoptozis indüksiyonu ile birlikte büyüme inhibisyonunun olduğunu düşündürmektedir. Büyüme inhibisyonu terimi; proliferasyon ve hücre kaybını yansıtabilecek şekilde hücre sayısındaki net artışı temsil ederken, proliferasyon terimi ise yeni hücre oluşumunu temsil eder ve DNA sentezi ile sinonimdir (eşdeğer kabul edilir). Bu çalışmada ilginç olarak, DNA fragmentasyonunu başlatabilecek düşük bakteri konsantrasyonlarında, hücre büyümesinde inhibisyonla birlikte DNA sentezinde artma meyli olmaktadır. Hem hücre sayısındaki azalmanın hem de DNA fragmentasyonundaki artışın başlatılmasında mikrobial eşik konsantrasyonu (yani Hp sayısı) birbirine yakındır ancak DNA sentezinde inhibisyon görüldüğü durumda Hp sayısı 100 kat fazla bulunmuştur. Bu farklı cevabın sebebi bilinmiyor, ancak artmış DNA sentezi hücre ölümündeki fazlalaşma yoluyla olan artmış hücre kaybına kompanse bir cevap olabilir. Yüksek bakteri konsantrasyonunda ise bu mekanizma Hp'nin

yaptığı direkt DNA inhibisyonu ile ortadan kalkar. Wagner'in yaptığı çalışma direkt olarak bakteriyel faktörlerin apoptozis indüksiyonundan sorumlu olduğunu ve farklı Hp konsantrasyonlarının mukozal bütünlük üzerinde farklı neticelere neden olabileceğini düşündürmektedir. Diğer bazı çalışmalarda da in vitro olarak Hp tarafından mide hücre epitelyal proliferasyonunun inhibe edildiği gösterilmiştir. Knipp ve ark.ları (53) 100 kilodaltonluk bir proteinin bu inhibitör etkiden sorumlu olabileceğini gösterdiler. Bu inhibitör özelliğın suş farklılığından ve sitotoksin mevcudiyetinden bağımsız Hp suşları için genel bir fenomen olduğu düşünülmektedir. Ancak daha önce de bahsedildiği gibi in vivo olarak benzer bir cevap olduğu iddia edilemez. İn vitro çalışmaların aksine in vivo çalışmalarda Hp ile enfekte kişilerde mide epitelinde proliferasyon artışı gösterilmiştir. Bu farklılığın nedenini izah edebilmek için bir epitelyal hemostazis modeli oluşturulmuştur (52); sağlıklı midede apoptozis, mukozanın yüzeyel kısımlarında ve gastrik glandın tabanına yakın kısımlarda, proliferasyon ise gastrik glandın boyun kısmında görülmekte ve her iki kompartman arasında bir denge bulunmaktadır. Hp gastritinde apoptozis esas olarak bakteri yoğunluğunun da fazla olduğu yüzeyel mukoza kısmında olmaktadır ve buna inflammatuar cevabın katkısı da mevcuttur. Yüksek Hp sayısı veya aşırı immün cevap aşırı apoptozis ve/veya epitelyal proliferasyonun inhibisyonu yoluyla normal dengeyi bozup net hücre kaybı sonucu peptik ülser (akut safha) veya atrofiye (kronik safha) neden olabilir. Ülser oluşumu için belirgin miktarda bir Hp yoğunluğunun varlığı gerekmekte gibi gözükmektedir (54). Diğer taraftan cag A+ suşlarla daha yoğun gastrit ve artmış proinflammatuar sitokinler atrofik gastritli hastalarda bildirilmiştir.

Hp'nin indüklediği apoptozisin tam mekanizması ile ilgili olarak çeşitli sinyal yolları tanımlanmıştır; büyüme faktörünün daha az salınması, oksidatif stres, DNA hasarı, nitrik oksid, immünolojik hadiseler, bazı özel hücre ölüm reseptörlerinin (CD95/APO-1, Fas ve TNF reseptörü gibi) aktivasyonu gibi (5). TNF- α ve CD95 reseptör aktivasyonu tek başlarına DNA fragmentasyonunda sadece küçük bir artış yapmakta, ancak Hp ile kombine olduğunda Hp ile ilişkili DNA fragmentasyonunu artırmaktadır.

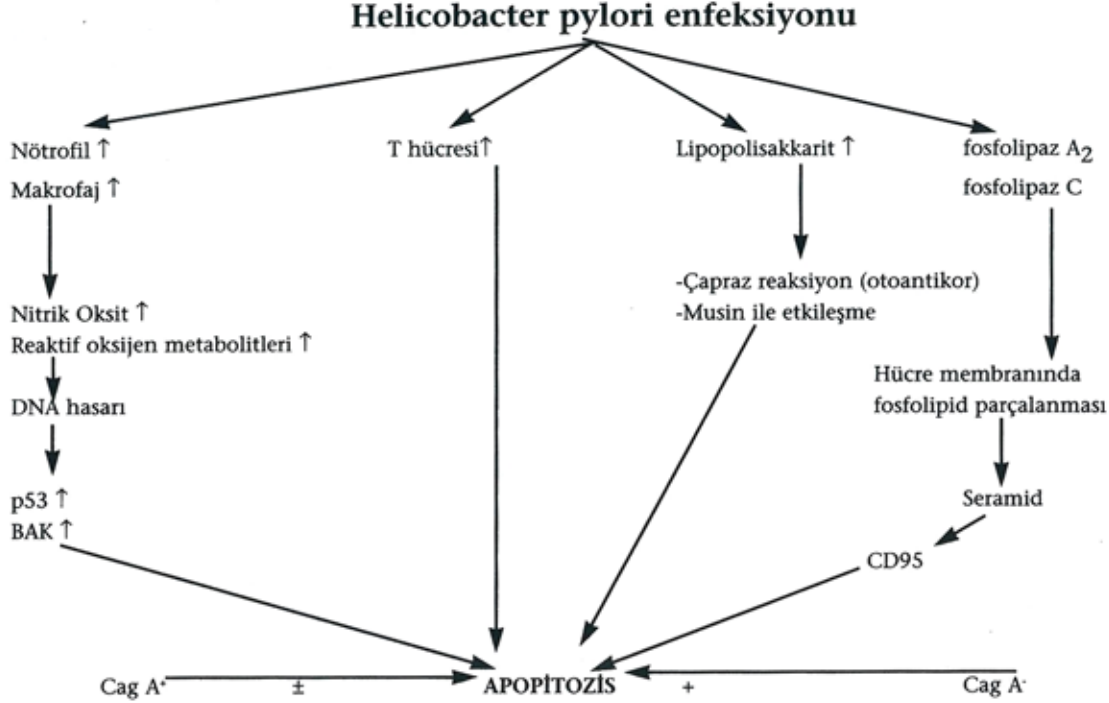
Bu bulgular Hp'nin apoptozis üzerindeki direkt etkisini tek başına TNF reseptörü üzerinden göstermediğini ortaya koyar. TNF- α ve CD95 ligandının apoptozis üzerinde düzenleyici etkisi, epitel üzerinde yüksek miktarda ekspresyonları ile olabilir (52). Nitrik oksid gibi reaktif nitrojen türevlerinin rolü ile ilgili çalışmaların temelinde gastrik karsinogeneze ekzojen N-nitrozo bileşiklerinin tespit edilen etkileri de yönlendirici olmuştur (55, 56). Ayrıca kronik inflamasyona sekonder olarak oluşan endojen reaktif nitrojen türlerinin de kanserdeki rolüne işaret edilmiştir (57). Bu reaktif nitrojen ürünleri nötrofil ve makrofaj gibi çeşitli hücre tiplerindeki iNOS (inducible nitric oxide syntase) tarafından stimüle edilen nitrik oksid sentezinden meydana gelir (58). Nitrik oksidin in vitro olarak mutajenik olduğu gösterilmesine rağmen şu ana kadar mide kanseri ile ilişkisi net gösterilmemiştir. Bu sayılan mekanizmalar üzerine Hp'nin rolü incelenmiş ve Hp ile enfekte antrumda doku nötrofilleri ve makrofajlarında immünohistokimyasal metodla iNOS'un arttığı gösterilmiştir. Ayrıca peroksinitrit gibi nitrik oksitten türeyen genotoksik bileşiklerin oluşumunu temsil eden nitro tirozin boyanmasının ve apoptozisin Hp eradikasyonu ile birlikte azaldığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada antibiotik tedavisine ilaveten diyetle β -karoten ve askorbik asit desteğinin bu potansiyel karsinojenlerin oluşumunu engelleyebileceğini telkin eden bulgular mevcuttur (59). β -karotenin in vivo ve in vitro olarak DNA hasarını azaltıcı etkisi gösterilmiştir (60, 61). Bu kemopreventif etki iNOS inhibisyonu üzerinden gidebilir. Askorbik asit ise nitro tirozinin (yani peroksinitritin) oluşumunu engelleyerek apoptozisi azaltıcı etki gösterebilir (59). 8-hidroksi deoksi deguanozin oksidatif DNA hasarı için hassas bir göstergedir (62). Hp nötrofil aktivasyonu ile giden aktif inflamasyonu uyarır. Bunun sonucunda serbest oksijen radikalleri oluşur. Bunların etkisiyle komşu hücrelerde DNA hasarı oluşabilir. Yapılan bir çalışmada Hp'nin yol açtığı antral gastritte 8-OH-deguanozin seviyesinin, glandlarda apoptozisin ve gastrik dokudaki nötrofil ve mononükleer hücrelerde iNOS ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir. 8-OHdG oksidatif DNA lezyonlarında biridir; replikasyon sırasında misinkorperasyona ve sonrasında da GT transversiyonuna neden olur (62). 8-OHdG çeşitli karsinogeneze oluşumunda rol oynadığına dair yayınlar mevcuttur (63, 64).

Plazma membranı fosfolipid sfingomelininin hidrolizi ile seramid açığa çıkar. Seramid ise içinde CD95'in de bulunduğu çeşitli reseptörlere bağlanarak çeşitli hücre fonksiyonlarını aktive eden sekonder bir taşıyıcı (mesanger) olarak çalışır. Bu şekilde apoptozisi de başlatabilir. Sfingomyelin yolu olarak adlandırılan bu yolla çevresel çeşitli stresler direk hücre membranını etkileyerek rol oynayabilirler (65). Hp'nin salgıladığı fosfolipaz A2 ve fosfolipaz C gastrik epitelyal hücreleri örten surfaktan katmanının fosfolipidlerini parçalar (66). Bu ve benzeri yollarla Hp enfeksiyonu sırasında sfingomyelin yolunun aktive olması mümkün görünmektedir.

Hızlı hücre döngülü normal dokularda veya DNA hasarı yapıcı ajanlara ve mutajenlere maruz kalan dokularda p53 ekspresyonunun koruyucu etkisi gösterilmiştir (67). p53'e bağımlı hücre siklus durması veya apoptozis organizmayı genetik hasarlı hücrelerin birikmesinden korur (68). p53 gen mutasyonu mide kanseri de dahil olmak üzere birçok malignenside gösterilmiş en yaygın genetik anormalliktir (69). Hp enfeksiyonu sırasında teorik olarak beklenebilecek siklus artışı ve/veya DNA hasarının p53 ekspresyonunu ne derecede etkilediği mide kanseri ile ilgili mekanizmalara da ışık tutabilir. p53 artışı sadece intestinal metaplazi veya displazinin olduğu yerlerde değil, Hp ile enfekte, inflame antral mukozada da gözlenmiştir (70, 71). Enflamasyon olmayan mukozada ise p53 ekspresyonu düşük seviyede tespit edilmiştir. İlerlemiş prekanseröz lezyonlarda (intestinal metaplazi ve displazi gibi) mutant p53 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (70). p21 wild tip p53'ün fonksiyone olduğunu gösterir (72). Yapılan çalışmada p53 biriken yerlerde p21'in ekspresyonu ile birliktelik görülmemesi p53'ün Hp enfeksiyonu sırasında hücre siklus durmasına neden olmadığını, bu bulgular da p53'ün Hp enfeksiyonu sırasında apoptozisi indüklediğini desteklemektedir (71). p53'ü birikimini stimüle eden mekanizma bilinmiyor. Hp antral mukozada reaktif oksijen türlerini indükleyebilir. Buna bağlı oksidatif DNA hasarı olabilir. Ayrıca NO sentez aktivitesi artıp bunun sonucunda oluşan NO DNA'da kırılmalara sebep olabilir.

BAK, bcl-2 ailesinden bir gen ürünüdür. Bcl-2 ailesi şu ana kadar tanımlanmış 9 adet proteini içeren ve apoptozisde farklı yönlerde etkili ola-

Şekil 1. Helicobacter pylori enfeksiyonu sırasında gözlenen apoptozisi etkileyen çeşitli yollar.



bilen bir protein topluluğudur. Bcl-2 apoptozisi önlerken, diğer ürün olan BAK hücreyi apoptozise yönlendirir. Bcl-2 BAK'a bağlanarak apoptozisi önlemektedir Hp enfeksiyonu sırasında gözlenen apoptoziste BAK ekspresyonunda artış, buna karşılık diğer bcl-2 aile proteinlerinin seviyesinde ise çok az bir değişiklik gözlenmiştir. Dolayısıyla Hp gastrik epitelyal apoptozisi BAK bağımlı yolla uyarmaktadır. Bcl-2 53BP2 diye adlandırılan ve önceleri p53'ün bağlandığı protein olarak tanımlanan proteine bağlanır. Bu protein üzerindeki bazı aminoasit rezidülerinin bcl-2 ve p53 için ortak olduğu tespit edilmiştir. Bcl-2, p53 tarafından başlatılan apoptozisi önleyebilir ancak p53 aracılı hücre siklüs durmasını engellemez. Bu bilgilere göre 53BP2; bcl-2'nin p53'ün bazı

fonksiyonlarını önlemesinde aracı bir protein gibi görev yapmaktadır (73).Hp enfeksiyonu için düşünüldüğünde üretimi artan BAK; bcl-2'nin etkisini önlemekte bu yolla da bcl-2'nin p53 üzerindeki antiapoptotik etkisi ortadan kalkmakta ve p53 enfekte hücrelerde apoptozisi başlatabilmektedir.

Görüldüğü gibi gastrointestinal fizyolojinin normal bir komponenti olan apoptozis Helicobacter pylori enfeksiyonu sırasında-suşa bağlı olması muhtemel-bir artış göstermekte ve bu enfeksiyona bağlı gelişen patolojilerin izahında yeni bakış açılarının doğmasına sebep olmaktadır. Ortaya konan çeşitli mekanizmalar (Şekil 1) yenilerinin de eklenmesi ile ilginç verilerin birikimine yol açabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Berger HD, Feig WB., Fuhrman MG.: Metabolics Emergencies. The M.D. Anderson, Surgical Oncology Handbook. Brown Company. First Edition. Houston. Chapter 19, 369-392, 1995.
2. Fields LA, Josse RG, Bergsagel ED: Metabolic Emergencies. Principles & Practice of Oncology. Edited by Devita TV, J.B. Lippincott Company. Second Edition, Philadelphia 1594-1604, 1982.

3. Vassilopoulou R, Newman MB, Taylor HS: Incidence of Hypercalcemia with Malignancy Referred to a Comprehensive Cancer Centre. Cancer. Feb 15, 71: 1309-1312, 1993.
4. Videtic GM, Ago CT, Winquist EW: Hypercalcemia and Carcinoma of the Penis. Med Pediatr Oncol. Dec 29, 6: 576-577, 1996.
5. Bilezikian PJ: Management of Acute Hypercalcemia. Review Article The New Eng. J. Med. Apr 30, 326: 1196-1202, 1992.
6. Ünal AM: Cerrahi Onkolojide Aciller. Cerrahi Onkoloji Türkiye

Klinikleri Yayinevi. 22 287-298, 1997

7. Nussbaum RS, Gaz DR, Arnold A: Hypercalcemia and Ectopic Secretion of Parathyroid Hormone by an Ovarian Carcinoma with Rearrangement of the Gene for Parathyroid Hormone. The New Eng.J.Med. Nov8, 1324-1328, 1990.
8. Strewler GJ, Budayr AA, Clark OH: Production of Parathyroid Hormone by a Malignant Nonparathyroid Tumor in a Hypercalcemic Patient. J.of Clinical Endoc and Met 76: 1373-1375, 1993.
9. Powell GJ, Southby J, Danks AJ: Localization of Parathyroid Hormone-related Protein in Breast Cancer Metastases: Increased Incidence in Bone Compared with Other Sites Cancer Res June 51: 3059-3061, 1991.
10. Ratcliffe WA, Hutchesson AC, Bundred NJ: Role of Assays for Parathyroid Hormone-related Protein in Investigation of Hypercalcemia. The Lancet Jan 18, 339: 164-166, 1992.
11. Iwamura M, di Sant'Agnese AP, Wu G: Immunohistochemical Localization of Parathyroid Hormone-related Protein in Prostate Cancer. Cancer Res April 15, 53: 1724-1726, 1993.
12. Wysolmersky JJ, Broadus EA: Hypercalcemia of Malignancy: The Central of Parathyroid Hormone-Related Protein. Annu.Rev. Med. 45: 189-200, 1994.
13. Guise AT, Yoneda T, Yates AJ: The Combined Effect Of Tumor-Produced Parathyroid Hormone-related Protein and Transforming Growth Factor - Enhances Hypercalcemia in Vivo and Bone Resorption in Vitro, Clin Endoc and Met 77: 40-44, 1993.
14. Flores FJ, Rude KR, Chapman AR: Evaluation of 24-Hour Infusion of Etidronate Disodium for the Treatment of Hypercalcemia of Malignancy. Cancer. May 73, 2527-2534, 1994.
15. Barton CJ: Tumor Lysis Syndrome in Nonhematopoietic Neoplasms. Cancer 64: 738-740, 1989.
16. Stark EM, Dyer M, Coonley JC: Fatal Acute Tumor Lysis Syndrome with Metastatic Breast Carcinoma. Cancer 60: 762-764, 1987.
17. Jasek MA, Day HJ: Acute Spontaneous Tumor Lysis Syndrome. Am J. of Hem. 47: 129-131, 1994
18. Simmons DE, Somberg AK, Somberg AK: Acute Tumor Lysis Syndrome After Intrathecal Methotrexate Administration. Cancer Apr 15, 2062-2064, 1991
19. Razis E, Arlin AZ, Tauseef A: Incidence and Treatment of Tumor Lysis Syndrome in Patients with Acute Leukemia. Acta Hem 91: 171-174 1994.
20. Koduri PR: Acute Tumor Lysis Syndrome and Alkali Therapy, The Am J. of Medicine Apr, 98: 417-418, 1995.
21. Pichette V, Leblanc M, Bonnardeaux M: High Dialysate Flow Rate Continuous Arteriovenous Hemodialysis: A New Approach for the Treatment Of Acute Renal Failure and Tumor Lysis Syndrome. Am. J. of Kidney Dis April 23: 591-596, 1994
22. Sakarcan A, Quigley R: Hyperphosphatemia in Tumor Lysis Syndrome: The Role of Hemodialysis and Continuous Venovenous Hemofiltration, Pedi Neph 8: 351-353 1994.
23. DeVita V, Hellman S: Metabolic Emergencies. Cancer: Principle and Practice of Oncology, 5th Edition, Editor DeVita V, Lippincot Comp Philadelphi.2486-2500, 1997
24. Madias EN: Lactic Acidosis. Kidney Int 29: 752-774, 1986.
25. Daughaday WH, Emanuelle MA, Brooks MH: Synthesis and Secretion of Insulin-Like Growth Factor II by a Leiomyosarcoma with associated hypoglycemia. The New Eng. J.of Med Dec. 1434-1440, 1988.
26. Zaph J: IGFs: Function and Clinical Importance 3 Role Insulin-Like Growth Factor (IGF) II and IGF Binding Proteins in Extrapneumatic Tumor Hypoglycaemia. J.of Int. Med: 234: 543-552, 1993.
27. Holland JE, Bast RC, Warton DL: Oncologic Emergencies. Cancer Medicine. Edited by; W Jonathan, JR Pine. Fourth edition. Vol: 2.3337-3367, 1997.
28. Masson E, Synold TW, Relling MW: Allopurinol Inhibits de Novo Purine Synthesis in Lymphoblasts of Children with Acute Lymphoblastic Leukemia, Leukemia Jan 1: 56-60, 1996.

Başkalarının keyfine göre yaşamak sefaletlerin en büyüğüdür.