

Nobel'e Giden Yol

Helikobakter piloni

Prof. Dr. Nuhan Puralı [Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı

Sindirim sistemi hastalıkları arasında en sık karşılaşılanlar kuşkusuz gastrit ve mide ülseridir. İnsanlık tarihi kadar eski olan bu hastalıklara kişisel faktörler, beslenme alışkanlıkları ve midenin mikrobiyolojik ortamı neden olur.

Gastrit ve mide ülseri, süreğen (kronik) olması ve toplumda yaygın görülmesi nedeniyle ciddi bir halk sağlığı problemidir.

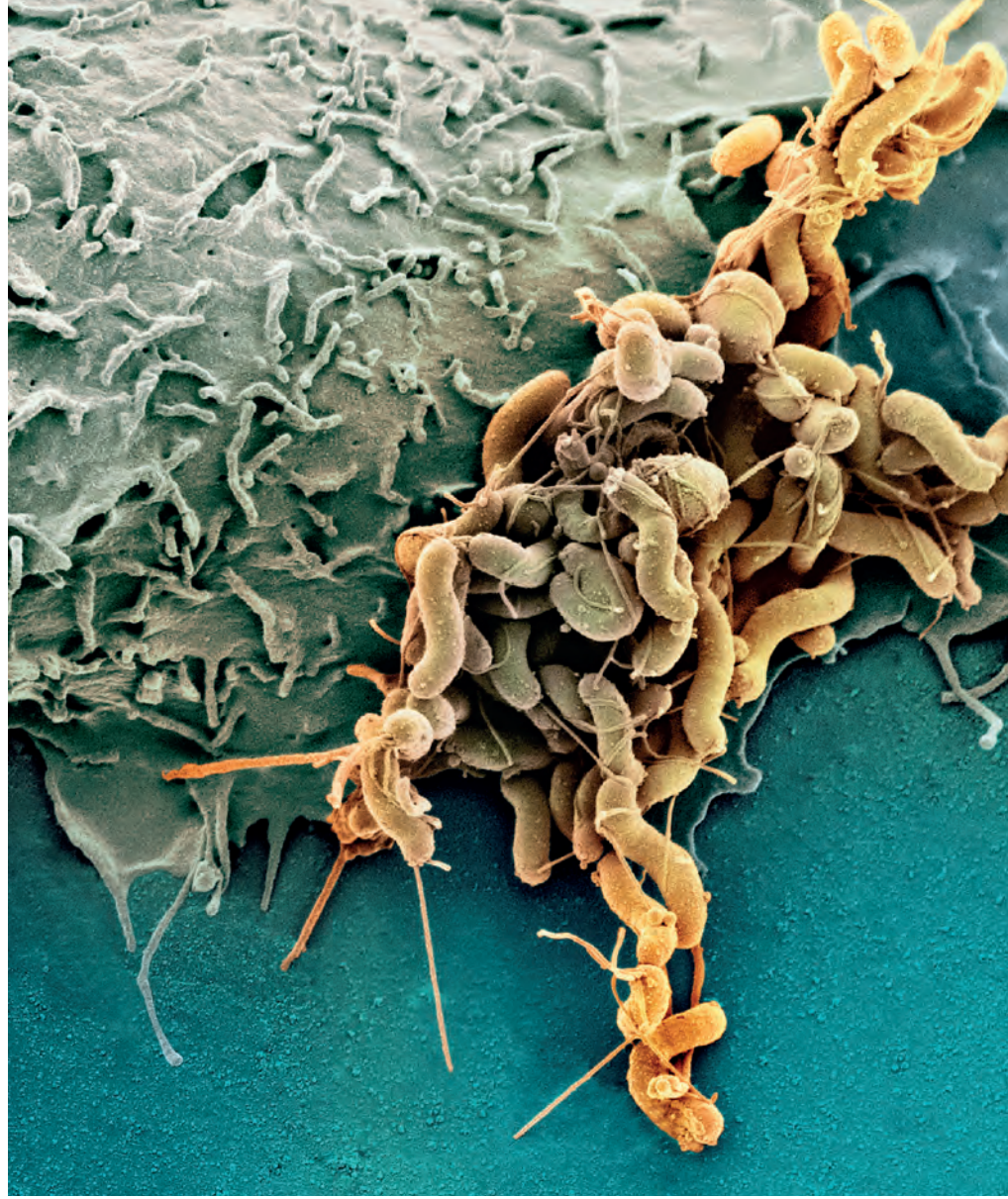
Doğal olarak böyle bir hastalık grubunun nasıl geliştiğinin aydınlatılması ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi bilimsel açıdan önemlidir.

Bu yazıda ele alındığı üzere *Helikobacter pilori*'nin keşfi, gastrit ve mide ülseri gibi toplum sağlığı açısından ciddi bir sorunun çözülmesinin yolunu açmış ve bu keşif Nobel Ödülü ile taçlanmıştır.



Sindirim sistemi doğumdan ölüme kadar hiç durmadan çalışır. Beyne ve kalbe göre daha mütevazı bir işlevi olduğu düşünülüyor için hep geri planda kalmasına rağmen hastalık durumunda ne kadar önemli olduğu gayet iyi anlaşılır. Gastrit ve mide ülseri sindirim sisteminin en sık görülen hastalıkları arasındadır. Hemen hemen herkesin yolu, kendisi ya da bir yakını hastalanınca bu hastalıklarla keşişir. Birçok doktor tıp fakültesinden mezun olmadan önce gastrit ve mide ülserinin nasıl bir hastalık olduğunu öğrenir. Benim de sevgili babam hayatı boyunca bu hastalıktan şikâyetçiydi. Diyetini bozduğunda veya genel durumu kötüleştiğinde yani hep zor zamanlarında ülseri tekrar eder, var olan sıkıntıları daha da zor hale getirirdi. Üstelik “mide hastalıkları insana azap çektirir ama öldürmez” şeklindeki genel kanaat da doğru değildir. Gastrit ve mide ülseri mide kanseri gelişmesine de yol açabileceklerinden ölümcül olma potansiyelleri vardır. Tüm bu bilgilerin ışığında hastalığın gelişiminin anlaşılmasının ve kalıcı tedavi olanaklarının yaratılmasının ne kadar önemli olduğu ortaya çıkıyor.

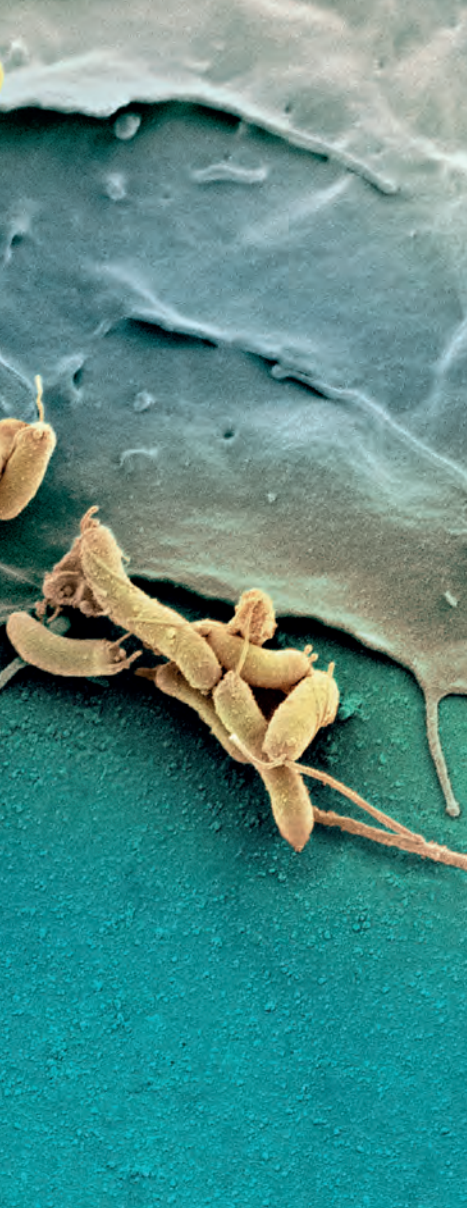
Midenin temel işlevi besinleri eritip bağırsaklarda sindirime hazır hale getirmektir. Midenin besinleri eritmek için kullandığı temel araçlar asit salgısı ve enzimlerdir. Asit mide mukozasındaki paryetal hücreler tarafından salgılanır. Açlık esnasında mide pH'sı (yani asitlik düzeyi) 1-3 arasındadır. Kanın ve diğer vücut sıvılarının birçoğunun pH değeri 7,4 civarındadır. İçtiğimiz suyun ve tükettiğimiz besinlerin büyük bir kıs-



mının pH değeri, nötr dediğimiz 7-8 pH bandındadır. Burada pH teriminin logaritmik bir ifade olduğunun, yani pH 1 ile pH 2 arasında bir kat değil on kat fark olduğunun vurgulanması gerekir. Asitlik derecesinin, $pH = -\log[H^+]$ şeklinde ifade edildiğini düşünürsek içme suyu ile mide salgısının proton yoğunlukları arasında $10^5 - 10^7$ kat fark vardır. Diğer bir ifadeyle mide vücudumuzdaki bir asit kazanı gibidir. Mide mukozasından asit salgısını histamin, asetilkolin ve gastrin hormonları (sinyal molekülleri) üzerinden işlev gören, karmaşık bir sistem kontrol eder. Mukoza hücrelerinden salınan ve

midenin iç duvarını kaplayan mucus salgısı ise midenin kendisini bu güçlü asit sıvısından korur. Mukoza hücreleri iltihap veya diğer etkenler nedeniyle işlev göremez hale gelirse koruyucu duvar yıkılır ve asit mide dokusu üzerinde yıkıma başlar. Bu bozukluğun (patolojinin) şiddeti arttıkça önce gastrit, sonra mide ülseri ve sonunda midede kanama ve/veya perforasyon (delinme) gelişir.

Midenin iç yüzü endotel dediğimiz salgı hücreleriyle kaplıdır. Bu katmana mukozal denir. Onun altında submukoza katmanı, daha sonra kas tabakası ve son olarak da dış kılıf tabakası bulunur.



Mukoza ile sınırlı kalan iltihap durumuna gastrit denir. Gastrit ilerleyip mukozaya kaybına sebep olabilir. O durumda 5 mm'den küçük ve 1 mm'den daha az derinlikteki kayıplara erozyon denir. Eğer iltihapların ve kayıpların çapları büyükse ve submukozal bölgeye geçip kas dokusuna ulaşmışlarsa da ülser denir.

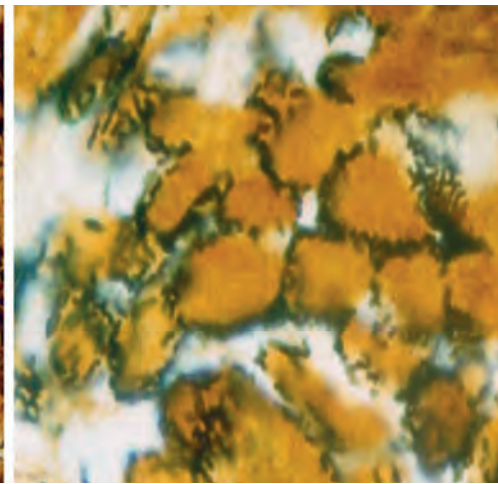
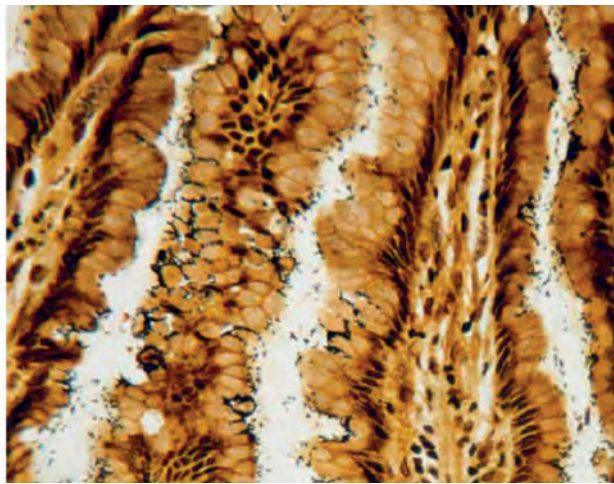
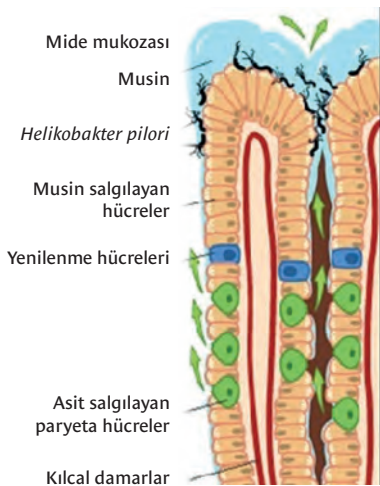
Ülserin tedavi edilmeyip ilerlemesi ve mide duvarında içten dışa doğru delikler oluşması durumuna da delinme anlamında "perforasyon" denir. Yani patolojik durumun ciddiyetine göre karşılaşılan semptomlar, gaz artışından mide kanamasına kadar giden geniş bir spektrumdadır. Ülkemizde mide ülseri görülme sıklığı yaklaşık %10'dur ve bunların yaklaşık onda biri aktif ülserdir. Erkeklerde kadınlara göre biraz daha sık görülür ve genelde erişkin yaşlarda(20-50) ortaya çıkar. Gastritte ise genelde hazımsızlık (dispepsi) dediğimiz mide ağrısı, bulantı, kusma, geğirme, şişkinlik hissi

gibi daha selim karakterli şikâyetler görüldüğünden çoğu hasta doktora gitmez, bu nedenle de güvenilir istatistik bilgi yoktur. Ancak gastritin ülserden çok daha yaygın olduğu açıktır.

Tarihçe

Mide ülseriyle ilgili ilk bilimsel kayıt 1586 tarihlidir. 1688'de bir otopsi vakasında karşılaşılan oniki parmak bağırsağı ülseri rapor edilmiştir. 18. ve 19. yüzyıllarda ise üst sindirim sisteminin işlevi ve mide salgıları konusunda önemli çalışmalar yapılmıştır. Özellikle mide salgılarının içeriği konusunda önemli buluşlar gerçekleşmiştir. Prout yaptığı hayvan deneylerinde mideden asit salındığını bildirmiş, Beumont iç savaşta karnından yaralanıp cildinden midesine delik (fistül) açılan bir askerde yaptığı gözlemlerle bunu doğrulamıştır.

Mide mukozasında *Helikobakter pilori* enfeksiyonu (siyah boyalı kısımlar), şematik gösterimi (solda), iki farklı büyütme ile mikroskop görüntüleri (ortada ve sağda)



Barry Marshall

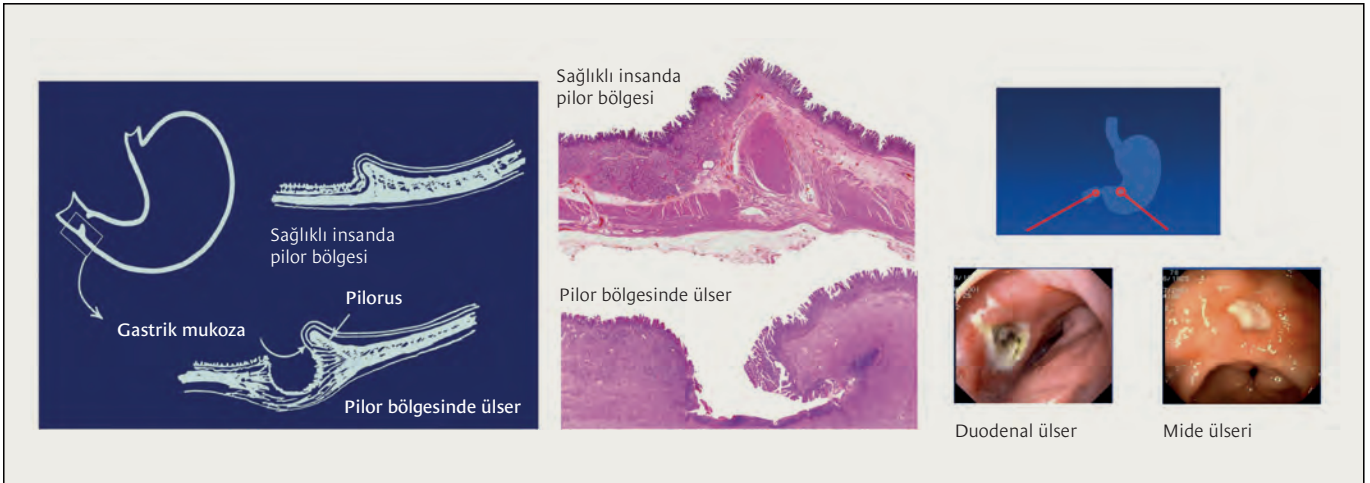
1951'de Kargoolie'de (Avustralya) doğdu. Sekiz yaşından sonra Perth'te yaşadı. 1968-1974 yılları arasında tıp eğitimi gördü. 1975-1984 yılları arasında internlük yaptı, 1985-1986 yılları arasında gastroenteroloji uzmanlığı için çalıştı. Halen Perth Kraliyet Hastanesi'nde ve Virginia Üniversitesi'nde profesör olarak çalışıyor. 2007'de Hacettepe Üniversitesi'nin daveti üzerine ülkemize geldi ve kendisine Hacettepe Üniversitesi tarafından onursal doktora unvanı verildi.



1850-1900 yılları arasında mide ülseri açısından önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Daha önce sadece otopsi vakalarında tespit edilen mide ülseri klinik semptomlarıyla beraber tanımlanmış, Bilroth tarafından önemli mide ameliyatları yapılmaya başlanmış, endoskop ve röntgen ile teşhis yöntemi kullanılmaya başlanmıştır.

Karl Schwarz'ın tarihe geçen "asit yoksa ülser yoktur" ifadesi, mide ülserinin tedavisi açısından tarihsel dönüm noktalarından biridir. Bu yorum akılcı tedavilerin geliştirilmesine yol açmış ve antiasitlerin kullanım dönemi başlamıştır. Ardından midedeki histamin reseptörlerinin varlığı gösterilmiş ve ilk H2 reseptör antagonisti

(histaminin etkisini bloke ederek asit salınımını azaltan) ilaçların kullanıma girmesiyle aktif ülser vakalarının tedavisinde çok ciddi ilerleme sağlanmıştır. Daha sonra asit salgılanması işleminden sorumlu proton pompasının ve bunu bloke eden ilaçların bulunmasıyla da yine aktif ülser tedavisinde büyük başarı elde edilmiştir.



Mide ve pilor ülseri - şematik gösterim (solda), mikroskobik (ortada) ve endoskopik (sağda) görüntüler

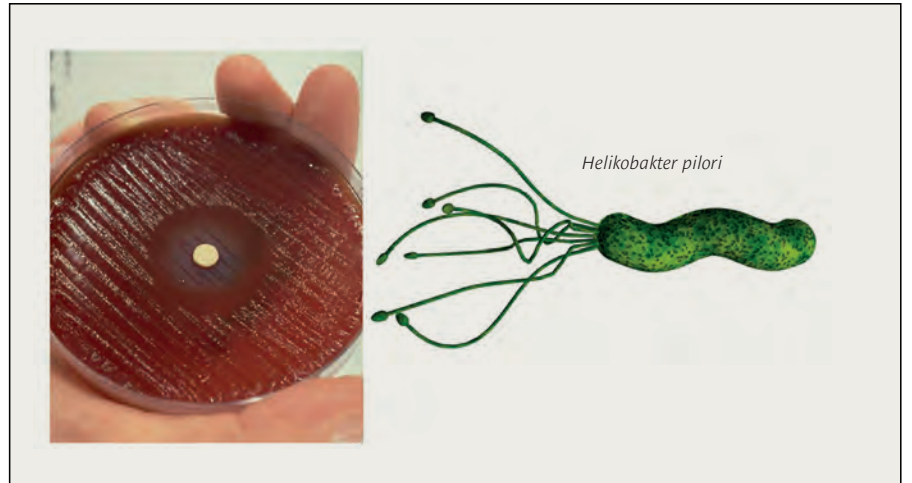
Robin J. Warren

1937'de Adelaide'de (Avustralya) doğdu. 1961'de Adelaide Üniversitesi'nden mezun oldu. 1962'de Adelaide Üniversitesi Hematoloji ve Klinik Patoloji Bölümü'nde çalıştı. 1964-1968 yılları arasında Melbourne Kraliyet Hastanesi'nde sırasıyla Klinik Patoloji ve Patoloji bölümlerinde çalıştı. 1968-1999 yılları arasında Perth Kraliyet Hastanesi'nde patolog olarak çalıştı. Beşinci kuşak Avustralyalıdır.

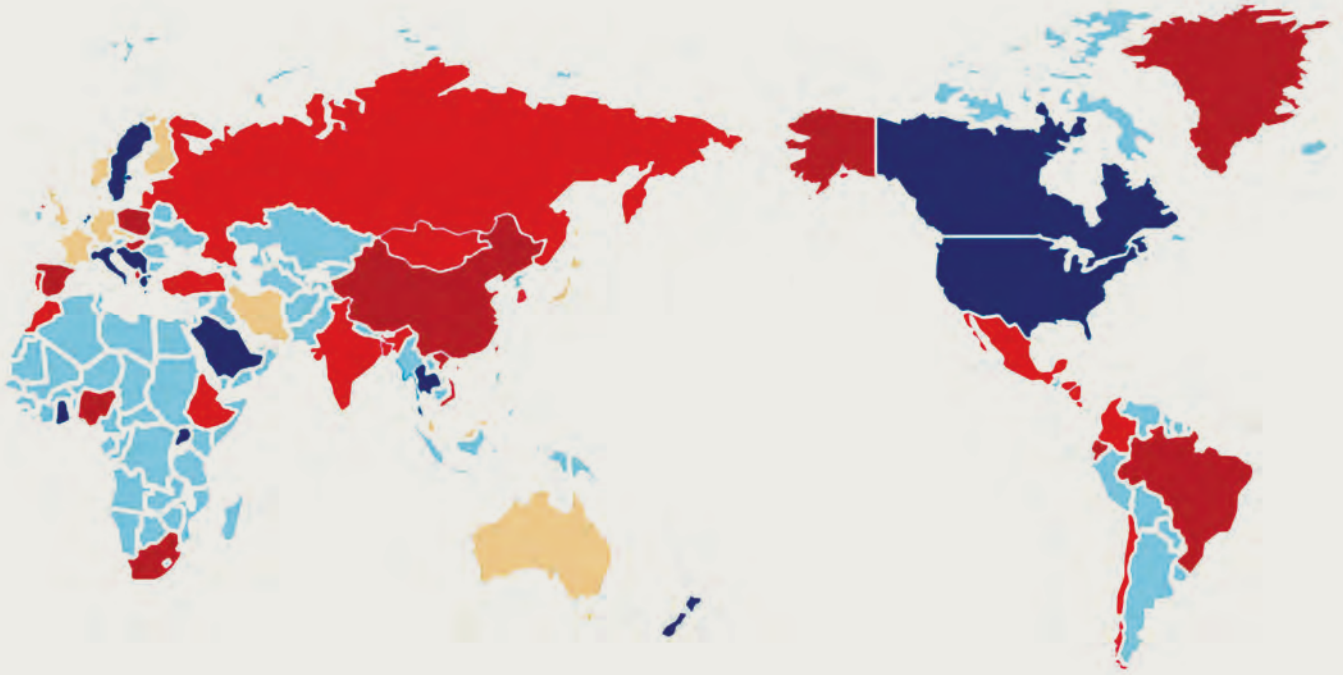


Aslında bu ilaçlar çoğu erişkinin hayatı boyunca en az bir kez kullandığı ilaçlar arasındadır. Antiasit, H2 reseptör antagonisti veya proton pompası inhibitörü türü ilaçlardan hiç kullanmamış olanlar toplumda azınlıktadır. İlaçların gastrit ve ülser tedavisinde çok etkili olması sayesinde günümüzde aktif ülser ve buna bağlı olarak gelişen kanama ve perforasyon gibi durumların sayısında ciddi düşüş olmuştur. Ancak bu ilaçlar aktif ülser tedavisinde etkili olmalarına rağmen uzun vadede hastalığın tekrarlama-sını önlemekte yetersiz kalmıştır. Aslında bu öngörülebilir bir durumdur. Yukarıda da özetlendiği üzere asidin midedeki yarayı (lezyonu) yıpratıp genişlettiği ancak hastalık başladıktan sonra fark edilir. Zaten eğer hastalık başlamamış olsa mide asidi mukozayı harap etmez, yara da kas tabakasına kadar ilerlemez. Eğer bir lezyon varsa mide asidinin azaltılması yaranın

ilerlemesini engelleyip iyileşmesine imkân verir. Bu sayede aktif ülser tedavi edilebilir. Ancak ilaç kesildikten sonra mide asidi tekrar artacağından hastalığı başlatan koşullar sürdüğü sürece hastalık tekrar edebilir. Bu nedenle mide ülserinin aktif döneminde elde edilen tedavi başarısı, tekrarların önlenmesinde elde edilememiştir.



Helikobakter pilori. Besi yerinde üretilmiş plak (solda) ve şematik gösterimi (sağda)



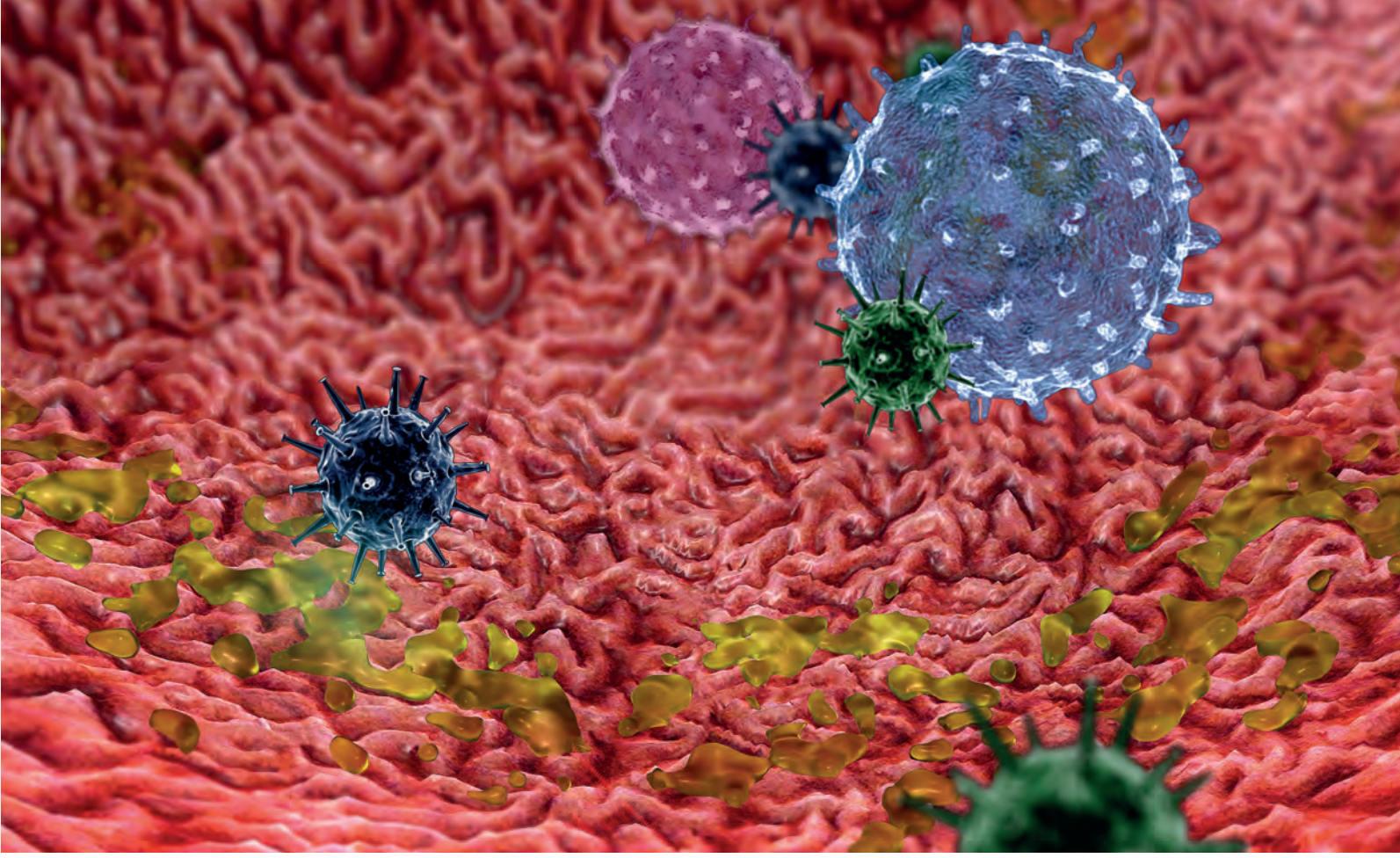
Helikobakter pilori'nin dünyada görülme oranı: < %30 %30-%50 %50-%70 > %70 Veri yok (Dünya Sağlık Örgütü)

Artık biliyoruz ki gastrit ve mide ülseri vakalarının önemli bir kısmı *Helikobakter pilori* (*Helicobacter pylori*) enfeksiyonu nedeniyle ortaya çıkıyor. Aslında gastrit ve mide ülseri gibi bu bakteri de hep vardı. En eski insan dokusu örneklerinden biri olan buz adam Otzi'nin mumyalaşmış midesinde bile *Helikobakter pilori* olduğu gösterildi. Dahası modern zamanlarda birçok araştırmacı bu bakteriyi mikroskop altında gözlemleyip tespit bile etti, ama mide hastalıklarıyla ilişkisi kurulamadı. Bunun önemli bir nedeni midenin her şeyi eritebilecek düzeydeki asit ortamında bakterinin yaşamasına pek şans verilmemiş olması. Ayrıca Koch ilkelerine göre bilimsel olarak bir mikrobu belli bir hastalığın nedeni olarak göstermek için o mikrobu izole edilmesi, kültürünün yapılma-

sı ve hastalığa neden olduğunun kontrollü bir şekilde gösterilmesi gerekir. Yani sadece gözlem bilimsel olarak yetersiz bir bulgudur. *Helikobakter pilori*'nin ve hastalık yaratma potansiyelinin yaklaşık yüz yıl süren ve nihayetinde Nobel Ödülü ile taçlanan keşif öyküsünü 1983 öncesi ve sonrası olmak üzere iki kısma ayırmak uygundur.

1890'lı yıllarda farklı hayvan türlerine ait mide içeriklerinde helezon yapılı bir bakteri mikroskopik olarak görüntülenmişti. Benzer şekilde 1900'lü yılların hemen başında insan midesinde benzer mikroorganizmalar görüldüğü rapor edilmişti. Ancak bu gözlemler ağız içeriğinin mideye karışması şeklinde yorumlanmıştı. Ardından ülserli hastalardan alınan biyopsi örneklerinde de bakteriyi rastlanmasına, hatta başka

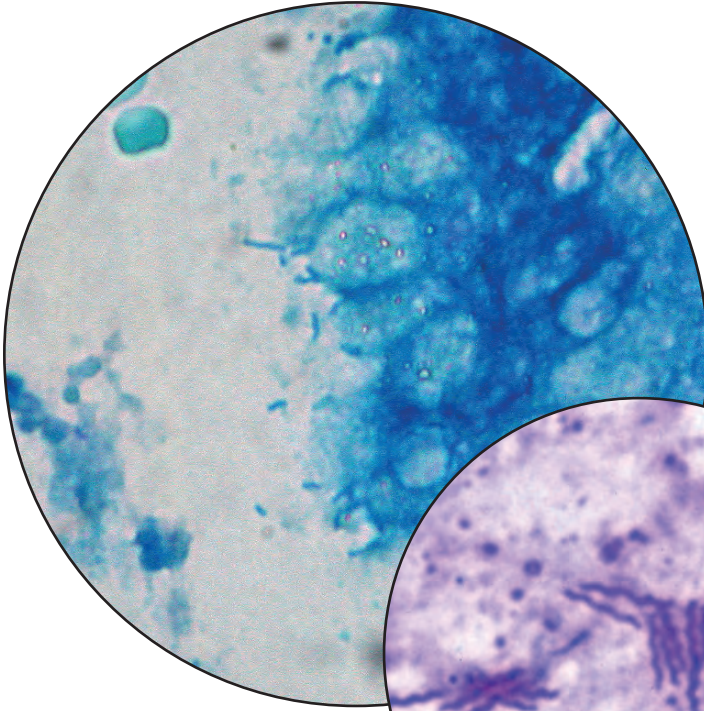
bir projede kültürünün de elde edilmesine rağmen bir türlü bakteri ile hastalık arasındaki ilişki kurulamamıştı. Bu halkanın tamamlayıcısı Robin Warren ve Barry Marshall oldu. Bir patolog olan Warren mide biyopsilerini incelerken bir yara bölgesinde spiral bakterileri gördü (1979) ve aynı bakteriyi daha sonra başka vakalarda da tespit etti. Ancak bu tespit tek başına yeterli değildi. Warren 1981'de genç bir intern olan Barry Marshall ile tanıştı. Önce gastritli yüz hastayı izleyerek bakteri gözlenmesi ile klinik bulgular arasında bir ilişki kurmak istediler, ancak sonuçlar pek yüz güldürücü olmadı. Daha sonra bakteriyi kültür ortamında üretmek istediler. Başlangıçta çabaları çoğunlukla verimsiz oldu. Ancak bazen muhteşem buluşlar tesadüflere bağlı olarak gelişebilir.



Bir tatil döneminde örnekler yanlışlıkla istenenden uzun süre (5 gün) havasız inkübatörde kaldı ve örneklerde üreme görüldü. Helikobakter yavaş üreyen bir bakteri olduğundan daha uzun süre beklenmesi gerekiyordu. Warren ve Marshall bu şekilde *Helikobakter pilori*'yi ilk kez kültüre almış oldu. Kullandıkları besi yeri *Campylobacter* besi yeri olduğundan önce bu gruptan bir bakteri olduğunu düşünseler de daha sonra üreyen bakterinin ayrı bir gruba ait olduğu kesinleşti ve *Helikobakter pilori* olarak adlandırıldı. Warren ve Marshall buraya kadar Koch ilkelerinin ilk ikisini yerine getirmişlerdi. Bakteriyi tespit etmişler ve kültür elde etmişlerdi, ama hâlâ en son koşul vardı. Marshall'ın daha sonra ifade ettiği gibi, çok sayıda bulgu olmasına rağmen bakteri-

gastrit ilişkisine kuşkuyla yaklaşıyorlardı. Eksik halkayı tamamlamak için uygun bir hayvan modeli de yoktu. O zaman bakteriyi sağlıklı gönüllüler üzerinde denemek gerekiyordu. Kim kendi arzusuyla gastrit veya ülser olmak ister? Sonuçta denemeyi kendi üzerlerinde yapmaya karar verdiler ve hazımsızlık çeken bir hastadan elde ettikleri kültürleri kullandılar. Bu kültürdeki bakterinin yol açtığı hastalığın metranidazol ile tedavi edilebileceğini biliyorlardı. Önce her ikisine de endoskopi yapıldı ve midelerinde bakteri olmadığı gösterildi. Sonra ikisi de kendi ürettikleri *Helikobakter pilori* sıvısını içti. Kısa sürede hastalanan Marshall'ın midesinden alınan örneklerde bakteri tespit edildi. Marshall antibiyotik tedavisiyle iyileşti. Warren'da ise daha süregelen tipte

bir gastrit gelişti ve daha uzun bir tedavi görmesi gerekti. Ancak bu deney araştırmadaki son eksiği de kapamış oldu. Artık tüm Koch ilkeleri yerine getirilmiş, *Helikobakter pilori* ile gastrit arasındaki sebep sonuç ilişkisi bilimsel olarak kuşku götürmez şekilde gösterilmişti. Warren ve Marshall bu araştırmalarını bir dizi makale olarak yayımladı. Bu keşif gastritin ve mide ülserinin tedavisinde çığır açtı. Asit baskılama tedavisine antibiyotik tedavisi de eklendi ve sadece akut atakların değil hastalığın tekrar etme sıklığının da azaltıldığı, kronik bir hastalığın tam olarak tedavi edildiği bir döneme girildi. *Helikobakter pilori* çok yaygın bir bakteridir. Dünya nüfusunun hemen hemen yarısında görülür. Mide mukoza hücrelerinin üst kısmına yapışarak bir enfeksiyon başlatır.



Bu enfeksiyonla birlikte mide içini döşeyen hücrelerin direnci düşer ve lezyon (yara) oluşur. Oluşan yara mide asidine karşı korumasızdır. Bu bölgeden başlayan hasar ilerleyerek ülser ve hatta kanama ve delinmeye kadar gidebilir. Aktif dönemde hastalar sadece asit baskılama yöntemiyle tedavi edilirse bakteri yerinde kalacağı için bir süre sonra hastalık tekrar edebilir. Ancak tedaviye antibiyotik de ilave edilirse bakteri yok edileceğinden tekrar etme potansiyeli ciddi ölçüde azalacaktır. Bakteriye rastlanan vakalarda asit baskılama ve antibiyotikle tam tedavi, sindirim sistemi hastalıkları açısından modern çağın en büyük keşfidir. Mucitleri Warren ve Marshall 2005'te bu alandaki çalışmalarını nedeniyle Nobel Ödülü'ne layık görülmüştür. Çalışmaları "temel araştırmadan uygulamaya" diye tarif edebileceğimiz ve "geçiş araştırması" diye isimlendirdiğimiz araştırmaların en güzel örneğidir.

Bu konu hâlâ önemli bir araştırma alanıdır ve tüm yönleriyle incelenmektedir. Bilimsel tarama motoru WOS veri tabanında yapılan bir araştırmada son yirmi yılda *Helicobacter pylori* ile ilgili 56.405 araştırma makalesi yayımlandığı tespit edilmiştir. Bakterinin epidemiolojisinin belirlenmesi, tanı ve takip yöntemlerinin geliştirilmesi ve antibiyotik direnci en güncel araştırma konularıdır.

Hayli büyük bir coğrafi farklılık olmakla beraber dünya nüfusunun hemen hemen yarısının midesinde *Helicobacter pylori* vardır. Ancak bunların çok azında mide ülseri (yaklaşık % 10) ve mide kanseri (yaklaşık %1) gelişir. Antibiyotik tedavisiyle iyileşen hastalarda tekrar iltihap gelişmediği sürece hastalığın nüksetmesi beklenmez. ■

Kaynaklar

- Donati, M., *De medica hstoria mirabili*. Mantuae per fr. Osanam, lib. IV, Cap iii: 196,1586.
- Khouri, R., Frexinos, J., (ed.) *References des grandes etapes en hepato-gastroenterologie*, Editions Louis Pariente, Paris, 1995.
- Spallanzani, L., *Dtsertazioni di fisica animate et vegetabile*, Cilt 1. Modena: Presso la Societa Tipografica, 1780.
- Prout, W., "On the nature of the acid and saline matters usually existing in the stomachs of animals", *Philosophical Transactions*, Cilt 114, s. 45-49, 1824.
- Beaumont, W., "A case of wounded stomach", *Medical Record*, Cilt 8, s. 14-9, 1825.
- Schwarz, K., "Ueber penetrierende Magen- und Jejunalgeschwure", *Beitrage Klinischen Chirurgie*, Cilt 67, s. 96-128, 1910.
- Black, J. W., Duncan, W. A. M., Durant, C. J., Ganellin, C. R., Parsons, E. M., "Definition and antagonism of histamine H¹-receptors", *Nature*, Cilt 236, s. 385-390, 1972.
- Lindberg, P., Brandstrom, A., Wallmark, B. ve ark., "Omeprazole: the first proton pump inhibitor", *Medicinal Research Reviews*, Cilt 10, s. 1-54, 1990.
- Maixner, F., Krause-Kyora, B., Turaev, D., Herbig, A., Hoopmann, M. R., Hallows, J. L., Kusebauch, U., Vigl, E. E., Malferttheiner, P., Megraud, F., O'Sullivan, N., Cipollini, G., Coia, V., Samadelli, M., Engstrand, L., Linz, B. L., Moritz, R., Grimm, R., Krause, K., Nebel, A., Moodley, Y., Rattei, T. ve Zink, A., "The 5300-year-old *Helicobacter pylori* genome of the Iceman", *Science*, Cilt 351, s. 162-165, 2016.
- Buckley, M. J. M., O'Morain, C., "Helicobacter biology-discovery", *British Medical Journal*, Cilt 54, s. 7-16, 1998.
- Warren, J. R. & Marshall, B. J., "The discovery of *Helicobacter pylori* in Perth, Western Australia", Marshall, B. (ed.) *Helicobacter Pioneers Firsthand Accounts from the Scientists who Discovered Helicobacters*, 1892-1982, Oxford: Blackwell Publishing, s. 151-203, 2002.
- Marshall, B. J. & Warren J. R., "Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis", *Lancet*, Cilt 1, Sayı 8336, s. 1273-1275, 1983.
- Marshall, B. J. & Warren, J. R., "Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration", *Lancet*, Cilt 1, Sayı 8390, s. 1311-1315, 1984.
- Marshall, B., Adams, P. C., "Helicobacter pylori: A Nobel pursuit?", *Canadian Journal Gastroenterology*, Cilt 22, s. 895-896, 2008.
- nobelprize.org
the helicobacter foundation-http://www.helico.com/