



2005 Nobel Tıp ödülü Helikobakter Piloni bakterisinin keşfi ve onun gastrit ve peptik ülser oluşumuna sebep olduğunun gösterilmesi ile Barry Marshall ve Robin Warren'e verilmiştir.

Helikobakter Płori'nin Keşfi

Merve Çalışır ve Dr. Adil Denizli

Hacettepe Üniversitesi Kimya Bölümü, Beytepe, Ankara

Genel Bakış

2005 Nobel Tıp ödülü Helikobakter Płori bakterisinin keşfi ve onun gastrit ve peptik ülser oluşumuna sebep olduğunun gösterilmesi nedeniyle Barry Marshall ve Robin Warren'e verilmiştir. Bu buluş güzel bir tesadüf eseri ikilinin akademik yayın üzerine uğraşmadıkları, birinin tıbbi stajyerlik yaptığı boş bir zamanlarında ortaya çıkmıştır. İkili, 20. Yüzyılda bir seri öncü yayına örnek teşkil edecek makalelerinden önce Lancet'e hiçbir araştırma göndermemişlerdi. Dört yıllık çalışmalarının ardından H. pılori'nin gastrit ve ülserle bağlantılı olduğunu, güçlü bir şekilde gastriti tetiklediğini ve bu saçılmanın peptik ülserin nüksetmesini engellediğini ortaya koydular. Bakterinin yayılmasını göstermek için serum biliminden yararlandılar, ürenin hidrolizle amonyağa dönüşmesi sayesinde bakterinin mide asidinden kurtulabildiğini açıkladılar ve son derece spesifik ve güvenilir gastrik üreaz biyopsisi ve nefes testleri buluşlarını klinik kullanım için geliştirip ve pazarladılar. 1992'ye doğru başlarda yaygın olan inanışlar büyük bir hevesle yerini yeni örneklerle bıraktı ve Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri (National Institutes of Health) ile ortak karara varılarak H. pılori'nin peptik ülser tedavisi merkezinde yer aldığı ortaya koyuldu. İki sene sonra Dünya Sağlık Örgütü H. pılori'yi 1. Sınıf kanserojen madde kategorisine koydu ve birçok mide ve mukoza bağlantılı lenf kanserinin sebebi olarak gösterdi.

Robin Warren

Ailesi

11 Haziran 1937'de doğan Robin Warren, baba tarafından 1840'da Aberdeen'den göçen bir aileden geliyordu. Büyük büyük babası ve oğulları Avustralya'nın Güney'i ve Batısına yayılan, Avustralya'nın önde giden şarap üreticilerinden biri olan girişimci bir çiftçiydi. Anne tarafından ataları Adelaide'daki tüm doktorları yetiştiren bir sülaleydi, fakat annesi ekonomik sebeplerden dolayı eğitilmiş bir hemşire olarak kalmıştı.

Eğitimi

Warren Westbourne Park ilkokuluna yazılmıştı. Sporda utangaç ve yeteneksizdi. Bu nedenle fotoğrafçılığa ve bisiklete merak sardı. Ardından kristal bir radyo yapma fikrine kendini adadı. İkinci eğitimini St. Peter Kolejinde (Nobel ödülü kazananlardan Howard Florey ve Lawrence Bragg'ın da gittiği) aldı. Kaydolmasından kısa bir süre sonra tonik-klonik epilepsi tanısı koyuldu ve annesine bir bilirkşi tarafından çevreden korunması, üniversiteye ve tıp okuluna gitmemesi konusunda (o sırada ülser hastalarına verilenlere benzer) tavsiye verildi. Neyse ki bu tavsiye ciddiye alınmadı ve 1955 yılında Commonwealth bursu ile Adelaide Üniversitesi'nde tıp eğitimine başladı.

Mesleki ve Kişisel Yaşamı

Tıp okulundan sonra Woodville'de gelecekteki eşi Winifred ile tanışacakları Queen Elizabeth Hastanesi'ne stajyer olarak başladı. Kendisini masum, yaptığı ve öğrendiği şeyler hakkında çocukça bir hevесе sahip birisi olarak tanımlıyordu. Adelaide'da Hematoloji ve Patoloji bölümlerinde geçirdiği iki seneden sonra Melbourne'e taşındı ve 1968'de eğitimini orada tamamladı. O sıralarda kendi hesabına tanımadığı birisi tarafından gönderilen ve daha sonra Royal Perth Hastanesi'nde patoloji profesörü Rolften Seldam olduğunu öğreneceği birisinden "Seneye benimle çalışacaksın" teklifini alana kadar Port Merosby Papua Yeni Gine'deki pozisyona geçmeye çalışıyordu.

Kişiliği

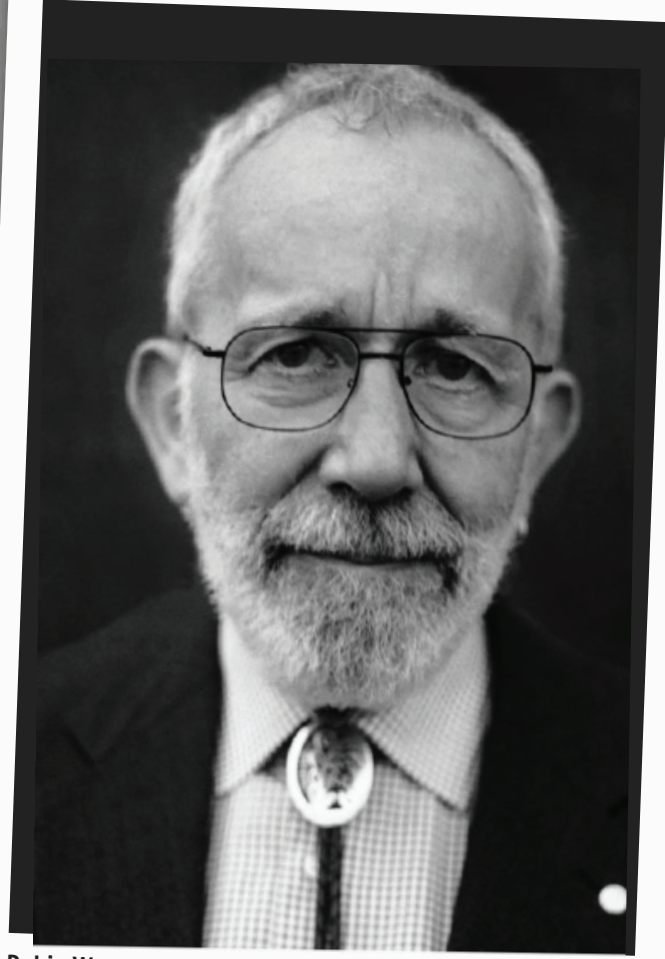
Warren bireysel takılmayı seven, utangaçlığına rağmen, deri ayakkabı bağları, çok miktarda sert siyah kahve tüketimi ve ince pipolar tütürmesiyle kendinde özgü bir karakterdi. Klinik görevlerde çalışmaktaydı ve Lancet'deki çığır açan makalelerinden önce birkaç durum raporu dışında yayını yoktu.

Barry Marshall**Ailesi**

Robin Warren'da olduğu gibi Barry Marshall'ın hayatı da H. pilorinin keşfini içermeyecek başka yönlere doğru kaymaya meyilliydi. 30 Eylül 1951'de doğdu ve hayatının ilk yedi yılının çoğunu İrlandalı Paddy Hannan'ın 1892 yılında altın çıkarmayı başardığı Kalgoorlie isimli kasabasında geçirdi. Yerli genç adam, 16 yaşlarında genelde okulu asar, çalginca içip hafif meşrep barmenlerle partiler vermek için madenlere iner, yüksek miktarda ücretlerle çalışırdı. Marshall doğduğunda babası 19 yaşındaydı ve tesisatçı çırağı olarak geçirdiği son yılındaydı. Annesi Marshall'ı dünyaya getirebilmek için 18 yaşında hemşirelik eğitimini bıraktı. Marshall'ın ailesi Kalgoorlie'yi iki kere terketti ve bunlardan ilki Rum Jungle'daki yeni uranyum madenine gitmek içindi. Gitmeyi başaramadılar çünkü model A marka Fordları Carnarvon'da geri dönüşü olmayacak şekilde bozuldu. Orada bir adada iki sene boyunca sahilten yüz yarda içerde tuvaleti dışarıda olan bir evde yaşadılar.

Eğitimi

Bütün aile, büyüklerinin bulunduğu Kalgoorlie'ye geri döndüler. Fakat daha sonra Marshall'ın yedi yaşındayken hayatın Kalgoorlie'den ibaret olmadığını keşfetmesi için annesinin isteği sonucu Perth'e taşındılar. Barry'nin okul yaşamı iyiydi ve aşağı yukarı her derste sınıf birincisiydi. Fakat okul başarısı her şeyi değildi. Diğer becerileri arasında kız arkadaşını etkilemek için kazandığı yoyo

**Robin Warren**

yarışması ve her batı Avrustralyalı gibi sörf yapmak yer alıyordu. Warren gibi Marshall'da da doğuştan gelen bir merak duygusu ve yaratıcılık vardı.

Ayrıca elektriğe ve elektronik cihazlara ilgi duyuyordu (gerçi matkapla oynarken yaptığı ufak bir kablo hatası, babasının normalden biraz daha yükseğe fırlamasına sebep olmuştu). 1981'de elektroniğe olan tutkusu sayesinde kelime işlemciliği yapabilen bir ev bilgisayarı tasarladı. Bu icat ona literatür taramaları yaparken araştırmasının sonuna geldiği hissini vermişti.

Mesleki ve Kişisel Hayatı

Marshall lisede Newman Koleji'ne yazıldı ve matematiğinin iyi olmadığını düşündüğü

için elektronik mühendisliği yerine tıp alanını tercih etti. 1968 yılından 1974 yılına kadar Batı Avustralya Üniversitesi'ne gitti orada eşi ve hayatı boyunca güçlü bir ilham kaynağı olmaya devam edecek psikoloji öğrencisi Adrienne ile tanıştı. Çift 1972 yılında evlendiler ve dört çocukları oldu.

1978'de farklı disiplinlerde çalışmak adına genel tıp bölümüne stajyer olarak başladı. 1981'de gastroenteroloji bölümünde çalışırken bir projeye hazırladı. Patronu Tom Walters tarafından Warren ile tanıştınlarak Warren'in hastalarının biyopsi örneklerinde gözlemediği bir bakteri hakkında bilgiler topladı. Walters projenin geldiği tıkanıklığı çözebilmek için bir gastroenterolog'un

bakış açısına ihtiyaç duydu. Marshall peptik ülser ve gastrit'in sebebinin tanımlanmamış bir bakteri olabileceği fikrini düşünmeye başladı.

Karakteri

İki adam; birisi utangaç ve mükemmeliyetçi, diğeri dışa dönük ve oldukça atılgandı. Birbirlerinden tamamıyla zıt iki karakterlerdi. Fakat bir noktada birleşiyorlardı. Meraklılardı ve bu onlar için güzel bir başlangıçtı. Dört yıl boyunca peptik ülseri anlama konusunda bir devrim yaptılar. İkisinin sosyal ve dışa dönük karakteri Barry Marshall, H. pylori'nin keşfinden sonra seyahatlere çıktı ve bir süre Virginia Üniversitesinde kaldı. Fakat Batı Avustralya'nın daha çekici gelmesi sebebiyle (eşinin ısrarlarının da katkısıyla) 1997'de University of Western Australia'da tıp profesörü olarak kalmaya karar verdi. Her zaman girişimciydi ve H. pylori'nin ilaç ve aşı uygulamalarını pazarlama çalışmalarına devam etti.

Tanımlanan Tıbbi Problem

Gastrit Ülser

Gastrit ülseri tanımlayan önce Fransız Jean Cruveilhier sonra da La Maladie Cruveilhier olarak bilinir. Jean Cruveilhier bu tanımları anatomi patoloğu olarak yaptı. Fakat başlarda otopsi çok nahoş bulmasından dolayı tıp okulundan kaçıp rahip olmaya karar verdi. Ama sonra babasının korkusundan yine tıp okuluna döndü. Gastriti bir mukoza aşınması olarak tanımladı ve sonucunda iltihaplanarak ülser dönüşüğünü belirtti.

Cruveilier aynı dönemde o zamanlar pek yaygın olmayan fakat yüz sene sonra inanılmaz sık karşılaşılabilecek onikiparmak bağırsağı ülserini de tanımlamıştır. İdiopatik ülserle sifistik ülserin benzer olduğunu gözlemledi ve bunun bakteri kökenli olabileceğini öne sürdü. Cruveilier incelediği mide örneklerinde sporla oluşan spiral yapıdaki bakterileri rapor etti. Ancak bu görüşün Warren ve Marshall tarafından doğrulanması tam 150 yıl sonra gerçekleşti.

Cruveilhier, sindirim bozukluğu, açlık halinde midede ciddi gaz artışı, ağrı, ağrının üst



Barry Marshall

karn bölgesi ve bazen belkemiğine kadar hissedilmesi gibi hastalık semptomlarını tanımladı. Tedavi olarak üst karn ve anüste sülük uygulaması yaptı. Hardal bantları, piriç, ayva ve haşhaş tohumlarından oluşan diyetler denedi.

1918 yılında "Taylor's Practice of Medicine" isimli kitapta peptik ülserin tedavisi bolca dinlenme olarak belirtilmişti. Ayrıca bir veya iki gram pankreas suyuyla muamele edilmiş inek sütünün iki veya üç saat aralıklarla hastaya rektumdan verilmesi öneriliyordu. İlginç bir şekilde, Taylor's Practice of Medicine kitabında peptik ülser tedavisi için bizmuttan da bahsedilmişti. Aynı zamanda hardal sargıları da hala geçerliliğini koruyordu.

Onikiparmak bağırsağı ülseri

19. yüzyıl kayıtlarına göre gastrik ülserler onikiparmak bağırsağı ülserine göre o dönemde daha yaygındı. 20 yüzyılda aniden ve çarpıcı bir şekilde onikiparmak bağırsağı ülseri artış gösterdi.

Belirli bir bulaşıcı bakteri gösterilemediği halde bir salgın görüntüsü veriyordu. Bunun yerine durum tam kavranmadığı için Cruveilhier'in şüphelendiği tanımlanamayan bakteriyi araştıranlar olsa dahi, 20. yüzyılın getirdiği stres ve kötü beslenme alışkanlıklarının ülserin başlıca sebebi olduğu düşünülüyordu.

Stone Freeman, Cruveilhier'in iddialarına inanan bilim adamları arasında yer alıyordu. Barry Marshall'dan da etkilenecek hastaların mide biyopsilerinde yüzde 40 oranında spiroket bulunduğunu açıkladı.

Aspirin

20. yüzyıl bir ülser salgınına daha şahit oldu. Bu hikâye Bayer firmasında çalışan kimyager Felix Hoffman, artrit hastası ve sindirim problemleri olan babasına salisilik asit vermesiyle başladı. 1897'de tedavinin cevabını maddeyi daha iyi tolare edebilmek için asetile ederek geliştirdi. Başarı sarhoşluğuyla aynı kimyasal uygulamayı morfin için de deneyip bir öksürük şurubu geliştirdi ve fabrikada çalışan işçiler bunu kullandıklarında kendilerini bir kahraman gibi hissettiklerini söylediler. Daha sonra Bayer bu ilaca eroin (heroin) adını verdi. Önceleri eroin bazı kalp zayıflıklarına neden olabilen aspirine karşı alternatif olarak geliştirildi. Fakat Hoffman buluşunun arkasındaydı ve kurallara karşı gelerek gizlice aspirinin toleransını kanıtlamak için denemeler yaptı. Aspirin 1899'da resmen tanıtıldı. 1937'de Arthur Douthwaite ve GAM Lintott'un hastalarına aspirin verdikten sonra yapılan endoskopilerinde mukoza yaraları olduğunu saptadıklarından sonra aspirinin mide toksisitesine dair ilk kanıtı oluşmuş oldu. Bu çalışma Lancet'de yayınlandı.

Yanlış teoriler ve tedaviler

Ülserin (aspirin dışında) tetikleyicilerinin tam olarak bilinmemesi çok sayıda farklı teorisin ortaya çıkmasına sebep oldu. Bunların en yaygın olanı da psikolojik stresin sebep olduğu yönündeydi. Bu yargı hayvanlar üzerinde yapılan deneylerde hayvanların fiziksel strese maruz bırakıldıklarında ülser oluşturması yüzünden ortaya atılmıştı. Ülser olan yoğun bakım ünitesi hastaları veya yanık hastalarının acısından ziyade psikolojik stresi olarak yorumlanmıştı. 1960'ların başlarında 16 yaşında bir Japon göçmeni Tadataka (Tachi) Yamada'da ülser gözlenmişti. Japonya'dan gelen yolculuğun stresinin sebep olduğu düşünülen ülser için bolca dinlenme tavsiye edildi. Bu yüzden genç Yamada'ya sigara içmesi tavsiye edildi! İlginç bir şekilde o sıralarda Susumo Ito kendisine bir mide biyopsisi yaptı ve birçok Japon'da bulunabilecek ve Tachi Yamada'nın hazımsızlığının de nedeni olabilecek spiral bir bakteri buldu.

Stresten uzaklaşmanın yanı sıra, peptik ülser hastalarına Cruveilhier'in zamanından kalma (neyse ki sülükler ve rektumdan tedavilerden vazgeçmişti) çeşitli diyetler uyguluyorlardı. En popüler ise Bertram Sippy'den adını alan süt ve asit gidericilere dayanan Sippy diyetiydi. Bu tedavide amaç William Prout'un ifade ettiği çok fazla olan mide asidini nötralize etmektir. Ülser ve hazımsızlık çok yaygın olduğundan bunlar ilaç şirketlerinin dikkatini çok çekiyorlardı. Beta blokerlenn pazarlanmasını sağlayan Nobel ödüllü farmakolojist Jim Black, Bill Duncan, Geoff Durant, Robin Gannelin ve Mike Parsons ile ilk olarak H2 antagonist simeiditini (Tagamet) geliştirdi.

H2 antagonistleri

H2 antagonistleri sadece önceki ihtiyaçları karşılamalarıyla değil, ayrıca endoskopide yeni bir yöntem olarak gastroenterologlar arasında ülseri gözlemleme yaraması ve iyileşme sürecini göstermesi açısından gözde oldular. Londra hayvanat bahçesindeki hasta pandalara bile endoskopi yapıp Tagamet verilerek çabucak iyileşmeleri sağlandı. Simeiditin dünyanın ilk milyar dolarlık ilacı haline geldi. H2 antagonistlerinin klinik uygulamada bir devrim yaratmasından sonra gastroenterologlar aniden ilacın yemeklerden önce mi sonra mı alınması gibi konulara açıklık getirilmesi adına farklı bölgelerde "Taga Turlan" talep edip davet edildiler.

Bizmut

Endoskopi ve asit inhibisyonunu destekleyen tedaviler diğer bir zeminin altı boş bırakıyordu. 1981'de yapılan denemeler gösterdi ki bizmut da (Taylor ve diğer araştırmacılar tarafından tavsiye edilmişti) ülseri H2 antagonistleri kadar hızlı iyileştiriyordu.

Ayrıca nüksetme hızını düşürüyordu. O dönemde bilim insanları "hücre koruma" (cytoprotection) kavramının kölesi gibiydiler. Bizmutu düşük nüksetme hızı nedeniyle sebebini anlamadan daha kaliteli bir tedavi olarak benimsediler.

Gastrik Bakteriler

Endoskopi zaman içinde H2 antagonistlerinin peptik ülser tedavisindeki tahtını

farklı mukoza biyopsileri ve patoloğlarla tanıdığı yeni görüşler ve gözlemler sayesinde sarsıyordu. Bu patoloğlardan biri olan Robin Warren şöyle yazmıştı;

"Daha sonra 1979 da benim 42. yaş günümde bir mide biyopsi örneği üzerinde büyüyen bir bakteriyi fark ettim. Bundan sonraki zamanımın çoğunu bu bakteri üzerine çalışmakla geçirdim. Takip eden iki sene içerisinde pek çok örnek topladım ve bunların Richard Whitehead'in 1972'deki aktif değişim tanımıyla birlikte kronik gastritle bağlantısı olduğunu gösterdim."

Diğer patoloğlar da mide ve onikiparmak bağırsağında bu bakteriyi gözlemlediler (isimsiz kalmayı tercih eden bir tanesi onikiparmak bağırsağındaki ilk biyopside bakterinin aynı zamanda spermatozoa içerdiğini iddia etti). Fakat bu araştırmaları Warren ve Marshall kadar ileri götürmediler.

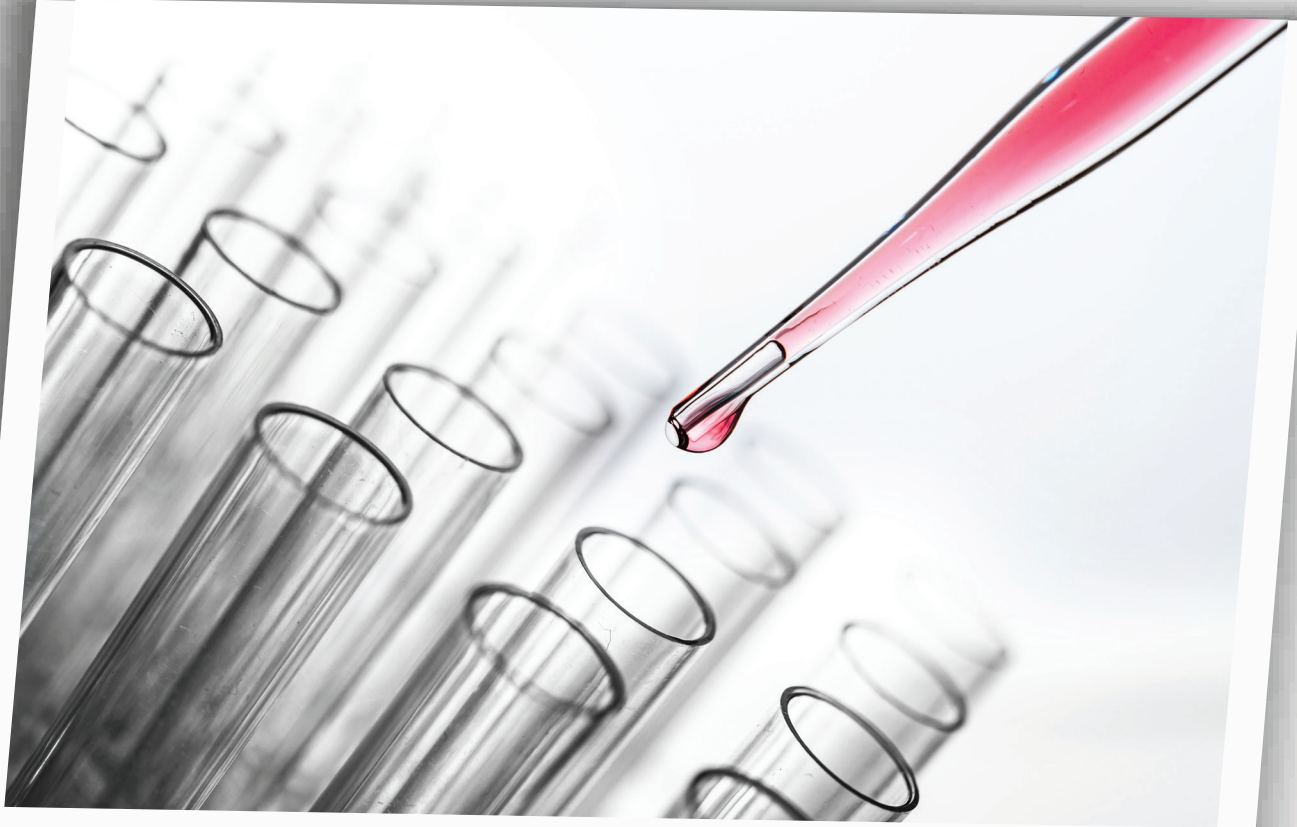
Araştırma

Eylül-Kasım 1981

Robin Warren ile tanıştıktan sonra Barry Marshall Ağustos ve Kasım ayları içerisinde endoskopiye giren on üç hastanın biyopsi örneklerini ve klinik bilgilerini topladı. Diğerleri ülserli bölgelerin biyopsilerini aldı fakat Robin Warren, Barry Marshall'a gastrit olan ama ülseriz bölgelerden, ülserin gelişebileceği yerlerden biyopsi almasını önerdi. Bu davranış muhtemelen diğer patoloğların tanımlanan bakteriyi keşfedememelerinin de sebebiydi.

1982

1981 yılının sonlarında Marshall'ın eğitim rotasyonu onu hematolojiye yönlendirse de Marshall yüz adet hastanın ileriye dönük endoskopi tedavilerine ödenek olmadan kılavuzluk edebildi. Başka bir alanda çalışmasına rağmen Marshall etik onayını da alarak 1982'nin başlarında üç dört ay içerisinde çalışmasını tamamlamayı başardı. Bugün herhangi bir vücut birçok akademik etik ayrıntı yüzünden geri çevriliyor. Etik kurul olmaması, gözleme dayalı, net bir hipotez içermeyen ve hesaplamaların gücü olmadan yüz adet hastanın seçilmesi bilgisayar öncesi çağda istatistik hesaplamalarını



kolaylaştırıyordu. Barry Marshall "Hangi hastalığın bu bakteriyile ilgili olduğuna dair önceden benimsenmiş bir fikrim yoktu. Bu yüzden asıl amaç peptik ülserin tedavisinden ziyade doku ve mikrobiyolojileri çalışmak oldu" demiştir.

İlk Kültürler

Çalışmanın ilk amacı bariz olarak bakteri kültürünü izole etmeyi denemektir. John Pearman tarafından alınan örnekler için başka bir spiral bakteri olan campilobakter çalışmalarını temel alarak bir mikroaerofilik kültür düzeneği kuruldu. İlk 36 kültürde hiçbir oluşum gözlenmedi ve 48 saat içinde düzenli olarak atıldı. Mutlu bir tesadüf sayesinde ilk H. pilori kültürü 1982'de 13 Nisan Paskalya Salı'nda oluştu. O zamanlar metilin dirençli Staphylococcus aureus bakterisi salgını vardı ve bütün dikkatleri üstüne toplamıştı. Dolayısıyla gastrik biyopsi örnekleri yanlışlıkla

onikiparmak bağırsağı ülseri hastasından alındı (örnek 37) ve Paskalya cumartesisine kadar üç gün boyunca kuluçkada dokunulmadan kaldı ve incelenmedi. Paskalya tatili dönüşünde tabakların yüzeyinde küçük şeffaf bakteri kolonileri görüldü ve bunlar neredeyse saf H. pilori kültürleriydi.

Bakteri ve ülser

Temmuz 1982'de çalışmasının tamamlanmasından bir ay sonra Barry Marshall'ın eğitim programı onu Perth'in 1900 kilometre uzağındaki küçük bir şehir olan Port Headland'e götürdü. Eylül ayında Norm Stenhouse Tıp istatistikleri okulunda çalışan öğrenci Rose Rendell tarafından Marshall'a "bakterilerle kalan herşey ile karşılaştıran" istatistik içerikli bir çizelge verildi. Onikiparmak ülseri olan on üç hasta, ülser görülmeyen hastaların yaklaşık yarısıyla karşılaştırıldı.

Alınılan p değeri onikiparmak bağırsağı ülseri için 0.00044, mide ülseri için 0.0086 ve (22 vakanın 18 inde) tüm ülserler için 0.00005 idi. Takdire şayan bir şekilde Barry Marshall, Hoffman'ın aspirinin modern türevi olan, steroid olmayan iltihap önleyici ilacını (NSAID's) alan dört farklı hastada Helicobacter pilori ve gastrit gözlenmediği halde mide ülseri görüldüğünü farketti.

İlk Tepkiler

Marshall, ön buluşlarını şüpheli bir grup doktora sunmak için 2 Ekimde Perth'e doğru hareket etti. The Royal Perth Hastanesi yeteri kadar etkilenmedi ve ona bir iş önermedi fakat Fremantle Hastanesinden Ian Hislop ona çalışmasını devam ettirebilmesi için " Barry, bunlar ilgi çekici veriler. Ben hatalı olduklarını düşünüyorum ama merak uyandıran buluşlar olduğu için onlara göz atmalıyız." yazan bir not gönderip onu endoskopi bölümüne davet etti.

1982'nin ikinci yarısında izole edilen bakterinin John Armstrong tarafından da karakterizasyonu yapıldı ve kılıflı beş kamçılı olduğu ve kılıfsız olan campylobakterden ayrıldığını gösterdi. Katalaz ve oksidaz pozitif çıktı fakat ilk değerlendirmede üreaz aktivitesi tanımlanamadı. Şu ana kadar bulunan bütün H. pylorilerde büyük ölçüde üre tanımlandığından üreaz testi yapıldığında belki de bakteri yok olmak üzereydi veya ölüydü.

1983

İlk Yayın

Warren ve Marshall ilk çalışmalarındaki ilk buldukları verileri iki kısım halinde Temmuz 1983'de Lancet dergisinde yayınladılar. Artık çalışmalarının etkisinin büyük olacağını farkındaydılar ve bu yüzden kimin ilk yazar olacağı konusunda aralarında akademik bir gerginlik oluşsa da çalışmayı iki kısımda yayınlamak bu sorunu çözdüler. Warren'in kısmında bakterinin nasıl yayıldığı ve gastritle ilişkisinin ışık mikroskobu ile aydınlatıldığı yazılıydı. Daha genç olan Marshall "Warren bakterisi" adında karar kıldıkları bakteriyi incelemede elektron mikroskobundan yanaydı. Marshall bu çok kamçılı kıvrımlı bakterinin bilinen hiçbir türe uydurulamayacağını tavsiye ederek kendi kısmının sonuna şu sözleri ekledi:

"Eğer bu bakteri gerçekten antrum gastritle bağlantılıysa, Warren'in belirttiği gibi çok az anlaşılabilir diğer mide-gastrit alakalı hastalıklarda da rol oynuyor

olabilir" (peptik ülser veya mide kanseri gibi).

İki açıdan da haklıydı. Kıvrımlı bakteri, Campylobacter pyloridis daha sonra Campylobacter pylori gibi Campylobacter benzeri organizmalarla tekrar tekrar sınıflandırılmaya çalışsada, eninde sonunda onun H. pilori adında çok kamçılı farklı bir tür olan mikroaerofilik bir tür olduğu kanaatine varıldı. Warren ve Marshall bir süre sonra bakterinin peptik ülser sebebi olduğunu ve hatta mide kanseri için de aynı sebepten şüphelenilebileceğini kanıtladılar. Yayınlar herhangi bir yazışmayı tetiklemedi ve Lancet dergisinde 'Campylobacters' adı altında geçen bir bahis olarak kaldı. Daha sora zamanla alıntılarının sayısı 2045'i buldu. Bunun üzerine Barry Marshall Avrupa'ya seyahat ederek kendi çalışmalarına ilgi duyan bir çok araştırmacıyla karşılaşabildi.

Serum bilimi ve Çılgın bir Teori

1983 yılında Marshall ve Fremantle'deki meslektaşları seçilmemiş bireylerde bu bakteri için tatmin edici bir miktarda antibadiler geliştiğini ifade ettiler. Bu durum onların mide biyopsi sonuçlarını ve Helicobacter Piloninin kolonileşmesi iddiasını destekliyordu. Pilonik campylobakteri'yi nasıl ve nereden temin ediyorsunuz? diye sorular soruldu ve birtakım veriler önlerine konuldu. Sonuçlar, cinsel yolla bulaşan hastalıklar kliniğine başvuran kadınlar arasındaki yüksek oranı işaret ediyordu. Çok az miktarda bilgi verilmesine rağmen iki spiral organizma arasındaki ilişkiyi incelemek ilginç gelmişti. Fakat bahsedilen kurum verdiği veriler hakkında hesap vermeyi reddedince işler bozuldu.

Bakteriyosidal Bizmut

Bir başka buluş da bizmutun bakteriyosit etkisiydi. Barry Marshall, filtre kâğıdını, patentinin DeNol'a ait olduğu bir preparata batırıldıktan sora gerçek ve yapay ortamdaki etkisini kanıtlayarak stajyeri Vinor Ganju'yu DeNol'e gidip endoskopi olması konusunda ikna etti. Ülserin nüksetmesini bastırıldığı ve H. pilori'nin

ülser başlattığı bilgisi doğrulanınca DeNol için durum ilgi çekici bir hale geldi. Böylelikle üçüncü ve dördüncü sonuçlanmasa da Robert Koch'un ilk iki varsayımı gerçekleşmişti.

1984

Öz- sindirme

Temmuz 1984'ten itibaren Barry Marshall, Koch'un üçüncü ve dördüncü varsayımlarını gerçekleştirmek için domuz kullanarak başarısız denemeler yaptı, ama altı ay boyunca enfeksiyonu oluşturmayı başaramadı. Bu başarısızlık sonucu sinirlendi fakat kendinden önceki Hoffman'ın aspirin çalışmalarında olduğu gibi keşfine güveni tamdı. Marshall aynı zamanda gizli bir deney daha yürüttü. Hoffman'da olduğu gibi ne bir teklif, ne bir ödenek, ne bir hipotez ne de bir istatistik vardı. 14 Temmuz 1984'de Lancet'teki yüz hasta üzerindeki çalışmalarının yayınlanmasından bir ay sonra (ve başarının verdiği sarhoşlukla) bakterilerle mücadele için asitlik düzeyini düşüren simeditini aldı. İki saat sonra 50 ml sindirilmiş bakteriyi alkali su içerisinde yuttu. Bu hareketinden dolayı ülser oldu mu veya olduysa ne zaman oldu konusunda net bir açıklama yok. İlk başlarda kendini iyi hissetti. Beş gün sonra hazımsızlık, mide bulantısı kusma ve ağız kokusu baş gösterdi. Barry ifrazatın asidik olmadığını fark etti. Bu basit bir şekilde H. pilori'nin mide asidi içinden sindirilmeden yakasını kurtarmasının iç yüzünün aydınlatılmasıydı.

On gün sonra endoskopiye girdi ve sadece iki biyopsi örneği alındı. Dokuda gastritle beraber H. pilori de görüldü ama büyüme yoktu. Yaygın düşüncenin tersine mikroorganizmanın ortadan kaldırılması için yoğun bir tedaviye ihtiyaç duyulmadı. Endoskopi on dördüncü günde tekrar edildi. O vakte kadar semptomları rahatlamıştı ve kalan sekiz örnekte H. pilori'ye rastlanmamıştı. Son endoskopiden sonra Tinidazole (antimikrobiyal bir ilaç) adında bir ilaç verildi. Dolayısıyla göze çarpan iki buluş vardı. Birincisi sindirimin gastrit eşliğinde enfeksiyona yol açmasıydı. İkincisi de

yetişkin bir insanda kalıcı bir enfeksiyon oluşturmanın zor olduğuydu. Dahası serokonversiyon oluşmamıştı. Bu durum H. pilorinin normalde çocuklukla sınırlı kaldığı ipucuna açıklık getirdi. Barry daha sonra hareketlerinin bencilce olduğunu ifade etti fakat Treponema pallidum'u kendine aşılıyıp aortik anevrizmayla kendini öldüren John Hunter kadar da pervasız değildi.

Bunların sonucunda öz sindirme deneyi Koch'un varsayımlarını doğrulayamadı. Barry Marshall ülser olmadı ve bakteriyi kendini tekrarlamadı.

Temizlenmediği takdirde Helicobacter pilori'nin ülser sebebi olduğu artık bilinen bir gerçektir. Bunu göstermek için Marshall 2'ye 2 simeditin-plasebo, simeditin-tinidazol, bizmut-plasebo, bizmut-tinidazol denemeleri yaptı. Marshall'a öz sindirme deneyini yaptığı için gerçek bir kovboy olduğunu söyleyen Teksaslı Pete Peterson (ki Barry bunu bir iltifat olarak kabul etmiştir) kabaca bir istatistik çıkarması için (ki bu da en az yüz tane hasta üzerinde çalışma gerektirir) yardım etti.

Artan İlgi

1984'ün ikinci yarısında Marshall'ın öz sindirim deneyi buluşlarını ilgi çekici bir hale getirdi. Bölgenin doktorları hastalarında gördükleri iyileşmeden çok etkilendiler. Tedavi için çok sayıda hastayı yönlendirdiler. Doğal olarak büyük bir tıbbi çevre sonuçlara şüpheyle yaklaşıyordu ama eşit kalabalıkta bir diğer grup Avrupa ve Amerika'da açık fikirli destekçilerle beraber genişledi. Bu insanlar araştırma zeminini genişlettiler ve aynı zamanda yeni bir ülser tedavi tesisi kurdular.

Üreaz Testi

Alınan önemli neticelerden biri de Perth'de yapılan ilk araştırmaların tersine Helicobacter pilori'nin önemli bir üreaz aktivitesi olduğuydu. İlk gözlem başka yerlerden gelse bile, gördüğünde tanıyı koyan ve önemini fark eden, bugün bile hala sıklıkla kullanılan dünyanın bir

numaralı biyopsi CLO (Campylobacter Like Organism) üreaz testinin pazarlanmasını sağlayan Barry Marshall'dı. Çalışma şekli basitti. Biyopsi örneği içinde üre ve pH boyası olan bir jele konuluyordu. Ortamda Helicobacter pilori varsa üreyi amonyağa çevirdiği için pH'yı yükselttiğinden renk değişiyordu.

Fremantle Biyokimya bölümünden Simon Langton, enfekte olan hastalarından aldığı mide sıvılarında ürenin olmadığını göstererek Barry'ye yardımcı oldu. Bu durum bakterinin üreaz aktivitesinin canlı ortamda önemli ve tayin edilebilir olduğunu öne sürüyordu. Hatta üreaz aktivite gösteren diğer bakteri oluşumlarını da engelliyordu. Çünkü bunlar mide sıvısında yeterli miktarda amonyak oluşturabilecek kadar yaşayamıyorlardı. Bu farkındalık üreaz dönüşümünde ortaya çıkan karbondioksitin absorbe edilip nefesle verildiğini temel alan C üre nefes testinin de gelişmesine yol açtı. Oluşan radyasyon çok azdı ve tehlikeli değildi. Fakat David Graham tarafından radyoaktif olmayan C stabil izotop testi piyasaya çıkınca C nefes testi ortadan kayboldu. Bu durum için Barry Marshall oldukça iğneleyici "iyi bir testi aldılar ve onu bozmayı başardılar" şeklinde laflar sarf etti.

1985

Ülser için Rastgele Kontrol Edilen İlk Antibiyotik Tedavileri

Barry Marshall, Avustralya Ulusal Sağlık ve Tıbbi Araştırma Konseyi'ne antibiyotik uygulamaları için yaptığı sunumlarda kendi hesabına çok fazla şüpheli ve düşmanca tavırla karşılaştı. Serum bilimi kullanmasını (ki çok daha önce geliştirilmişti) ve yüz tane hastayı kapsayan çalışmasını şüpheli bulmuşlardı. Onlara çalışmalarını değerlendirmek için gözden geçirmek için bir yıllık fon verilmişti.

Dört ayda yüz hastayı ele aldıkları çalışmasını ve daha sonra yine yüz adet hastayı aynı sürelerde incelemiş olmasını ciddiye almadılar. Bu konsey tarafından önerilen programın çok ilerisindeydi. Bu

durumun protokolün bir parçası olup olmadığı kesin değildi fakat denemeler her geleni kabul etmemişti. Marshall yüz adet hastayı 300 adet hastanın arasından sigara içenleri seçerek oluşturmuştu. Antibiyotiklerle tedavi başarılı olmuştu ve Helicobacter pilori varlığını yok etmişti. Aynı zamanda ülserin tekrarlama sayısını düşürmüştü. Bu yüzden onikiparmak bağırsağı ve mide ülseri tedavisi için yeni bir yaklaşım oluşmuştu ve birçok başka araştırmayla bu sonuçlar onaylanmıştı. Marshall aynı zamanda sigaranın Helicobacter pilori yokluğunda ülseri nüksettirmediğini fark etti ve bu buluşu hemen Tom Borody tarafından doğrulandı.

Takım Çalışması

Bu zamana kadar asıl çalışmalar yapılmıştı. Robin Warren çok az yayın yapmıştı. Barry Marshall'ın katkısı da altmış civarı bir yayın sayı ile sınırlı kalmıştı. Dört senelik takdire şayan bir çalışmanın sonunda bir elin parmağını geçmeyecek sayıda makale ile peptik ülser anlayışı tamamen değişmişti. Bu büyük başarıları birbirlerini tamamlayan karakterlerine bağlıdır. İlk yıllarında bu iki adam da kendilerini meraklarıyla gösterdiler. Robin Warren'in başarısının altında 135 farklı vakadan aldığı verilerle kapasitesini arttırması yatıyordu. Fakat o da Barry Marshall gibi sosyal, girişimci, faydacı bir geliştiriciye ihtiyaç duymuştu.

Direnişler

Helicobacter piloriyi tanıttıkları ilk makaleleri dibe vurmuş gibi görülmüş ve hakemlerden çok sert eleştiriler yemişti. Direnişler farklı yönlerden gelmişti. Yeni bir fikrin getirdiği kavramsal uyumsuzluğu tecrübe edenler, Taga Turlarını bir tehdit olarak görenler ve bu yeni yetmelerin çalışmalarına şüphe ile yaklaşan akademisyenler.

Akademik dürüstlüğün politik dürüstlikle paralel gitmesi gerekir, çalışmalar için uygun bir disiplin sağlaması beklenirken, yaratıcı olmayan bir sistemle sürekli önyargılar besleniyordu.

TIP BİLİMİ

Warren ve Marshall'ın çalışmalarına olan direncin bir sebebi de onların akademik yöntemlerinin yanlış ve fazla cüretkâr olduğu düşünüldüğündendi. Çalışmaları birkaç saat içinde bitip, etik kurul kararları görmezden gelindiğinden, öncelikli hipotezlerinin net olmayışından, deneylerini sıra dışı sıralarda uygulamalarından ve hastalarını alışılmadık şekillerde belirlemelerinden Avustralyalı kovboylar olarak görüldüler.

Bütün bunların üstüne araştırmacılar bir tanesi deri ayakkabı bağı kullanıyordu! Neyse ki yetersiz akademik baskı sayesinde ve Lancet'in deyişiyle "Marshall ve Warren'ın bilinmeyen fenomeni açıklamak için meraklı yaklaşımları" keşfin hızlanmasında büyük rol aldı.

Başa Dönüş

1992 yılına gelindiğinde Ulusal Sağlık Enstitüsü fikir birliği ile Helicobacter pylori'nin ülser tedavisinin merkezinde olduğuna dair bir konferans düzenledi. Dünya Sağlık Örgütü Helicobacter pylori'yi birinci sınıf kanserojen olarak sınıflandırdı. Avustralyalı öncülere ödülleri almaya başladı ve diğer bilim adamlarıyla yeni bir anlayış geliştirilip klinik uygulamalarla beraber organizmaya olan ilgi giderek artarak artı.

Benim bu olaydaki rolüm sınırlıydı. Ben steroid olmayan ödem önleyici ilaçların (NSAIDs) prostaglandin salgısını inhibe edip mukozayı tahrip etmesinden dolayı oluşan ülserlere daha ilgiliydim. Nick Hudson ve ben bu inhibisyonun mukozaya ilhamı ve H.pilori olan hastalarda durumu tamamen tam tersine döndürdüğünü gösterdik.

Helicobacter pilorinin NSAID in oluşturduğu ülser riskini arttırmadığını hatta bazı durumlarda engelleyebileceği yorumunda bulduk. Hatta komik bir şekilde yayınımızı "Helikobakteri Korum" rozetleriyle destekledik. Kendi argümanımız konusunda ısrarcı olmayı bir kenara bıraktım.

İlginç olan ise kendi önerimize karşı içimde güçlü bir his oluşmuştu. Kafamda Warren ve Marshall'ın ilk önerileri olan bakteri ülserin sebebi olabilir cümlesi yankılanıyordu. Geleneksel yöntemlerin değiştiği açıktı. yeni oluşumlarla beraber öncü bir düşünce artık inancımızın temelini oluşturuyordu, Helicobacter pilori ülserin sebebiydi.

Tıp Bilimine Etkisi

Peptik Ülserleşme

Helicobacter pylori keşfinin en bariz ve doğrudan etkisi peptik ülser üzerinde olmuştur. İlk kez, hayat boyu süreceği düşünülen bir hastalığın, sadece 1 haftalık bir tedaviyle iyileştirilebileceği fark edilmiştir. Şüphesiz ki bu durum hastalar tek tek ele alındığında çok önemli ve temel bir gelişme olmuştur. Fakat olaya toplumsal açıdan baktığımızda bu organizmanın saptanması ve temizlenmesi için geliştirilen tıbbi stratejiler, sağlık alanındaki gelişmelere bağlı olarak hastalığın çocukluk çağında ortaya çıkışındaki azalmaya kıyasla daha az rol oynamaktadır. Aslında Helicobacter pylori organizmasının endoskopiden önceki zamanlarda doğal düşüşünden bahsetmek çok da doğru olmayacaktır. Endoskopiden önceki yaklaşık 25 senede bu organizma en azından Batı ülkelerinde var olmasına rağmen fark edilmeyecekti. Fakat Uzak

Doğu gibi diğer toplumlarda, Helicobacter pylori organizması yaygın olarak bilinecek ve ülser hastalığı bir problem olarak görülecekti.

Hazımsızlıkla Başa Çıkma

Helicobacter pylori'nin sebep olduğu ciddi mide rahatsızlıkları, "Tahlil ve Tedavi" yönteminin kullanılmasına sebep olmuştur. Fakat ülserin olup olmaması, mide kanserinin endoskopiyle tanısını nadiren etkilediği için "Tahlil ve Tanı" yöntemi sistematik olarak kabul edilmemiş ve hazımsızlık problemleri için endoskopiden de vazgeçilmemiştir.

Ülserin sebebi olarak NSAID ve aspirin ve seçici inhibitör cyclooxygenase (COX)-2 geliştirilmesi.

Eski alışkanlıklardan kurtulmak zordur. H. pilori'nin peptik ülserine sebep olduğu anlaşıldığı zamanlarda, prostaglandin analoglarının peptik ülser tedavisinde denendiği zamanları çok iyi hatırlıyorum. Sadece bu yöntem değil, geçmişteki diğer yöntemler de beyhude bir çabadan ibaretti. Çünkü bu ilaçların iyileştirici tedavi ile yanışmaları çok mümkün değildi. Fakat NSAIDlerin tüketimi bunlara bir istisnadır. Belirli bir süre almasına rağmen cyclooxygenase (COX)-2'nin saptanması, H. pilori ve NSAID kaynaklı ülserin birbirinden ayrılmasını sağlamış ve NSAID kaynaklı ülserin H. pilori kaynaklı ülserden oldukça farklı olduğunu göstermiştir. H. pilori'nin ülserin kaynağı olarak saptanması sadece NSAIDlerle alakalı problemlerin açık bir şekilde tanımlanmasını sağlamamış, aynı zamanda enfekte olmamış ve NSAID kullanmamış hastalara da dikkat çekmiştir. Bu hastalarda ülserin Grohn hastalığı veya Zollinger-Ellison sendromu olabileceğine dikkat çekmiştir.

EVİRİMİNE ETKİSİ

Reflü

H. pylori ve ülser arasındaki bağlantının keşfinin dolaylı sonuçlarından birisi de gastro-özofageal hastalığa dikkat çekmesidir. Farmasötikal firmalar asit inhibitörler ile peptik ülserden başka etkilere bakmışlardır. Reflü belki de, obezitesi artan toplumlarda birinci önceliği alacaktır. Fakat NSAID'den kaynaklanmayan ülser tedavisi için asit inhibisyonundan feragat etmek bu süreci hızlandırmıştır.

Tümörler

Warren ve Marshall H. pylori ile mide tümörü arasındaki bağlantıyı ispatlayamadılar. Bu durum mide tümörünün serum testi ile tayinini başkalarına bırakmıştır. Yapılan çalışmalar MALT lenfomanın tedavisinde H. pylori'nin yok edilmesinin çok iyi sonuçlar verdiğini göstermesine rağmen, mide kanseri için aynı şeyi söylemek pek mümkün değildir. Yüksek aspirasyon mide kanseri ihtimalini azaltmaktadır.

Genetik mikrobiyoloji

Warren ve Marshall'ın çalışmalarını takip eden en önemli ve başarılı çalışma virulans faktörlerin, özellikle Cag-A ve Vac-A gibi toksinlerin (ki bunlar Helicobacter pilori ötesinde bakteriyel toksinlerin anlaşılmasında prototipik bir temel oluşturmaktadır) saptanmasıyla alakalıdır.

Evrim

Helicobacter pilori sekanslanan ilk bakterilerdendi. Bu durum sağlam bir genetik çeşitliliği ortaya çıkardı ve ilginç filogenetik çalışmalar önemli ölçüde teşvik etti. Bunlar Helicobacter pilori'nin 60.000 yıl önce Afrika'dan göçen bir kaç bin insana eşlik ettiğini ve insan ırkı ile beraber evrim geçirdiğini desteklemektedir.

Helicobacter pilori'nin teleolojik avantajı ise kolay bir şekilde istediğini yaptırmasıdır. Bunu da bakterilerin kontrollü aktif kronik nötrofilik inflamatuvar tepkisi için amino asitler ve diğer besleyici bileşenleri faydalanma amaçlı serbest bırakması ile yapmaktadır. Bunun insanlara sunduğu muhtemel avantajlarından birisi de asit üretiminin artması ve buna bağlı olarak bağırsak enfeksiyonlarının çocuklukla azalmasıdır. Ama bu faydaları sağlarken de ileri yaşlardaki mide kanserinden ölüm ihtimalini de artırmaktadır.

Hastalık tarihi

60.000 yıllık süreçte Helicobacter pilori'nin hangi hastalıklara sebebiyet verdiğini bilmiyoruz. Bir taraftan hazımsızlık ve ülser modern bir fenomenden ibaret olabilir.

Örneğin Edinburg Kraliyet Klinik'ine hazımsızlık şikâyetiyle başvuran hastaların senelik sayısı 1730 senesinde yok iken 1760 senesinde her milyon insan başına 900'e yükselmiştir. Sadece 19. yüzyılda otopsi sonrası mide kanseri teşhisi sıklıkla konulmaktaydı.

Onikiparmak bağırsağı ülserinden ise 20. yüzyılda bahsedilmeye başlandı. Helicobacter pilori'nin intragastik dağılımındaki küçük değişiklikler ve yeme yaşına göre kişilerin verdiği değişen cevaplar Helicobacter pilori'nin sebep olduğu hastalıkların evriminde önemli rol oynamıştır. Diğer taraftan hematemiz ve melaena'ya sahip hastalardan bahseden antik Yunan yazıtları da mevcuttur. Belki de insanlık tarihi boyunca yeni toksik Helicobacter pilori çeşitleri başarılı dalgalar halinde gelişmiştir.

Helicobacter pilori azalmasının sonuçları

Modern temizliğin seviyesi insanlık tarihinde eşsizdir. Bu durum insan vücudunun bir şekilde Helicobacter pilori taşımaya adapte olduğuna ve bunun hiperklorhidria ile asit kaynaklı oesofageal hastalığına ve Barret oesofageal gelişimine sebep olduğuna dikkat çekmiştir.

Obezitenin bir diğer sonucu da reflüdür. Helicobacter pilori'nin yokluğunda ortaya çıkan artan grelin ve azalan mide leptininin reflüye sebebiyet verdiği düşünülmüştür. Başka bir ihtimal ise Helicobacter pilori'nin yokluğu bağırsaklık sistemini TH2 etkisinden uzaklaştırarak atopik ve alerjik rahatsızlıklardan koruduğu yönündedir.

Helikobakter'i koru!

Barry Marshall zaman zaman "Helikobakter'i koru" düşüncesinin savunmaktadır. Marshall insanlara zararı olmayan mutasyonlu Helicobacter pilori üzerinde çalışan ve bunları aşı ve ilaçların hedefe iletilmesinde bir araç olarak kullanmaya düşünen bir kuruma sahiptir.

Helicobacter pilori için bir aşı geliştirmek bağırsaklık sisteminden dinamik bir şekilde kaçabilme yeteneğinden dolayı anlaşılabilir bir düşünce olmuştur.

Helicobacter pilori ile alakalı büyük gelişmeler ve değişiklikler olacak mı bunu zaman gösterecektir. Fakat muhtemel bu gelişmeler bir kez daha Barry Marshall'ın katkılarıyla olacaktır.

Nobel Prizes that Changed Medicine
Chapter 14:
The Discovery of Helicobacter Pylori
Chris Hawkey