

PROF. BARRY MARSHALL

Profesör Barry Marshall, gastroenteroloji ve mikrobiyoloji alanında Nobel başlarında Profesör Marshall, Helicobacter pylori'nin peptik ülserin nedeni. Dr J. Robin Warren ile birlikte çalışarak gastrointestinal tıp alanına y Profesör Marshall bir doz bakteri içerek, tıpta risk almanın sonuçlarının n çalışmaları nasıl yönlendirebileceği hakkında bizlerle deneyim

Profesör Barry Marshall ile Söyleşi

Merve Çalır ve Adil Deniz

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı

Bakterilerin peptik ülserlerle bağlantısını kurmak için *Helicobacter pylori* içeren bir petri kabı bakteri kültürünü nasıl içtiğinizin çok ünlü hikayesinden bahsetmek istiyorum. Bulgularınızın tıp ve bilim camiasının karşılaştığı direnç göz önüne alındığında, insanların bu bağlantıyı düşünmek istememelerinin nedenleri nelerdir? Örneğin, ekonomik bir neden olduğunu düşünüyor musunuz?

Beni bu deneyi yapmaya iten şey, orada bir sağlık sicil memuruymken Fremantle hastanesinde yaptığım hasta görüşmeleriydi. Dahili tıp alanında kıdemli kayıt işindeydim, bu yüzden bu bakteri hakkında oldukça fazla inceleme yapabildim. Uzman olmayanlar bunun beyin ve bağırsak ile alakalı bir durum olduğu konusunda sabit bir fikri benimsemişlerdi. Ben buna inanmıyordum. O kadar benimsemişlerdi ki adeta vahiy inmiş gibiydi. İnsanları bu noktada değiştiremezsiniz. Elinizde kanıtlarınız olsa dahi hala birşeyler onlara doğru gelmiyordu. Sürekli aynı noktaya dönüyorduk. Sadece bir kişi var, yanlış yaptığı bir şey olmalı, aksi halde daha önce nasıl keşfedilmemiş olabilir? İşte tavrı bu şekildeydi. Daha sonra bir patolojist çıkıp "Gastritteki bu değişiklikler son derece hassastır, onları nesnel olarak nasıl ölçebilirsiniz?" sorusunu sordu ve ekledi "Açıkçası ülseri olan insanların midelerinde bir delik var ve diğer bakteriler ülserde gelip yaşayabilir. Muhtemelen sadece kommensalist bakteriler, gitmek için uzun bir yolunuz var, hayvan modeliniz nerede?"

Bu noktada, yaklaşık altı ay boyunca farelere, kobaylara ve domuz yavrularına *Helicobacter pylori* bulaştırmaya çalışıyordum ama bir yere varamadım. Bu biraz sinir bozucuydu ve bunun için hiçbir cevabım yoktu. Bir sonraki adımımı göremiyordum. Bununla birlikte, tez önerisi sundum ve hayvan çalışması başarısız olursa, insan gönüllü deneyi yapmaya çalışacağımızı söyledim. Bu yola girmek istediğimden emindim. Geriye baktığımda, aslında düşündüğümden daha riskliydi çünkü antibiyotiklerle ortadan kaldırılabileceğinden oldukça emindim, ama aslında seçtiğim örneklerde işe yaramadığı da olmuştu. *Helicobacter pylori* olmadığından emin olmak için bir endoskopi oldum ve bu yüzden sadece asemptomatik olacağımı düşünerek kültürü içtim.

el Ödülü sahibi .Kariyerinin
ni olduğunu göstermek için
yöneldi. Bu söyleşide,
meler olabileceği ve gelecek
lerini paylaşıyor.

Helicobacter pylori tanıdığım çoğu kişiye kan bağıışı ile bulaşmıştı. Fremantle'deki kan bağıışçılarının %40'ının enfekte olduğunu buldum. Açıkçası, onları öldürmüyordu ve kimse onu nereden aldıklarını hatırlayamadı. Enfeksiyonla ilgili hiçbir geçmiş yoktu, bu yüzden bir bulmaca gibiydi.

Dr. Warren ve diğer birkaç kişi bile cinsel yolla bulaştığını, biriyle yakın temasta olabileceğini düşündü. Çünkü kliniğe başvuran bayanlarda herkesten daha fazla enfekte oranı vardı. Epidemiyolojiyi çözmeye çalışan çok sayıda küçük pilot çalışma vardı, fakat hepsi çok kafa karıştırıcıydı.

Ancak, kültürü içtim ve kusma belirtileri gösterdim. Kusmakta asit yoktu. Bu, 1910'da Sir William Osler tarafından eski bir tıbbi ders kitabında okuduğum bir şeyi aklıma getirdi. Sahip olduğum akut hastalığı tam olarak tanımladılar. Bu asitsiz kusmuğa sebep olan muhtemelen Helicobacter pylori'ydü ve yaygın bir durum olmadığından insanlar unutmıştı. Helicobacter pylori ile çok ağır bir enfeksiyona yol açtı, bu yüzden bu suşu seçmiş olduğum için şanslıydım. Çünkü çok iyi enfekte olmayan birini seçebilirdim. Bununla birlikte, ülser görmedim ve iki hafta sonra hastalık düzeldi ve her şey bitti.



Birkaç meslektaşım ile tartışmak, Avustralya Tıp Dergisi için bu hipotez makalesini hazırlamamı sağladı. Bu makalenin binlerce alıntı ile MJA'da en çok alıntı yapılan ikinci veya üçüncü makale olduğuna inanıyorum.

Nobel Ödülü'nü aldıktan sonra hayatınızda ne gibi değişiklikler oldu?

Nobel ödüllü kişilerde bir aşağılık kompleksi ve belki biraz paranoya geliştirdiğine inanıyorum. Bunlardan birisi de sürekli Helikobakter konusunda konuşup bilgi sahibi olurken diğer alanlarda oldukça geri kalmak. Avustralya Tıp Dergisi'ni elime alırsam ancak başlıklara bakabilirim çünkü makaleleri okumak için zamanımın olmadığını düşünüyorum. Benzer şekilde, eskiden okuduğum dergileri okuyabilecek zamanım yok, bu yüzden zamanı yakalayamama konusunda biraz paranoyak oldum.

Diğer bir şey de, Nobel ödülü sahibi olarak hakem değerlendirmenin bulunmadığından endişe duymanızdır. Bir şey söylerseniz, birisi onu yazdırmaktan veya web'e koymaktan mutluluk duyar. Örneğin midenin mikrobiyomu hakkında tüm bunların bir saçmalık olduğunu söyleyen bir tweet atabilirim ve bunu kimse yadırgamaz. Ben deli miyim diye düşünmeye başlarım. Halbuki istediğim sadece fikirlerimi tartışabileceğim bir ortam olması. Birisi fikir birliği ile bir şey söylediği an ondan şüphe duymaya başladım.

Şu an yaptığınız araştırmalardan bahsedelim. Artan antibiyotik direncinin sonucu tedavi olamayan hastaların sayısı yüzde 15'i buldu. Bu hastalar size yönlendirildiğinde, onlara özel hazırlanmış antibiyotik karışımları uyguluyorsunuz. Sizce antibiyotik direnci Helicobacter pylori tedavisi açısından büyük bir tehdit oluşturabilir mi?

Bunu nasıl aşacağınızı öğrendikten sonra oldukça ılımlı bir tehdittir. Tıp fakültesinde mikrobiyal tedavi prensiplerini öğreniyorsunuz ve bunlar değişmeyecek. Organizmanın direnç modelini bulursanız, antibiyotiklerinizi her zaman yönlendirebilirsiniz. İşin zor kısmı, kullanmak istediğim antibiyotiklerin birçoğunun eski olması ve ancak midede aktif olması. En iyi örnek tetrasiklidir. Herkes "bunu kullanma, çok iyi emilmez, bağırsak lümeninde orada kalır, dışkıda geçer" diyor. Bir dakika bekle, bu Helicobacter pylori için harika bir seçenek!

Gastrik mukozadaki antibiyotiklerin farmakolojisini çözmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çünkü amoksisilin başarısız olduğunda, neden başarısız olduğuna dair hiçbir fikrimiz olmaz. Tüm Helikobakterler amoksisiline duyarlıdır. Bu yüzden insanlara sadece amoksisilin ve bir PPI (proton pompası inhibitörü) uygulayıp tedaviye cevap vermesini bekleriz. Eğer cevap alamazsak o zaman diğer ilaç seçeneklerini değerlendiririz.

Bu yüzden Helicobacter konusunda endişelenmiyorum, biraz Streptococcus gibi. Sınırlı bir repertuarı var. Fakat oldukça hızlı mutasyona uğruyor. Neredeyse bir virüs gibi. Çalışmamızda gösterdiğimiz üzere mutasyon listesinin başında. Bunun sebebi genomunu korumak zorunda olmaması. Etrafımızda helikobakterler kadar dolaşan başka bir şey yoktur. Yani hepsi genleri hareket ettiriyor, bölüyorlar değiştiriyorlar, kopyalamanın doğruluğu konusunda kontrole ihtiyaç duymuyorlar. Böylece ribozomlarını sürekli olarak devre dışı bırakır veya ribozomlarını değiştirir. Böylece makrolidlere veya metronidazole karşı kolayca dirençli hale gelirler. Oldukça ilginç bir durum, karnında

çok fazla *Helicobacter* var neredeyse 1010 organizma. Mide için, kendisinin kötü kopyalarını yapması önemli değildir, çünkü sadece mide mukozasında bir evrim geçirmeye devam edecektir. Bu nedenle, bir antibiyotik ve fonksiyonel bir protein arasında biraz etkileşim gerektiren bu şeylere karşı dirençli hale gelir. Çünkü proteini bir şekilde devre dışı bırakırlar ve artık direçlidir.

Bu nedenle gelecekte mide mukozası ve immünoloji farmakolojisi hakkında daha fazla çalışma yapmamız gerektiğini düşünüyorum. Sonunda çözeceğimiz konusunda iyimserim. Ancak son 10 yılda çok ilerleme kaydetmesek de bize gönderilen *Helicobacter pylori*'nin % 99'unu öldürebiliyoruz.

Marshall Enfeksiyon Hastalıkları Araştırma ve Eğitim Merkezi, *Helicobacter pylori* için yeni aşılardan geliştirilmesini amaçlıyor. Bakterinin daha önce bahsettiğiniz gibi normal floranın bir parçası olduğu düşünüldüğünde, insanların yaklaşık %50'si için patojenik olmayan *Helicobacter pylori*'nin ortadan kaldırılması gerektiğine inanıyor musunuz?

Bu soruyu cevaplamakta ben de zorlanıyorum. Yani, istatistiksel olarak normal, çünkü dünyadaki insanların yarısı buna sahip. Bu ufak bir standart sapma değil. Ayrıca her ne kadar normal florada yaşasa da bir patojendir. Taş Devri'nde bu normal bir durumdu. İnsanlar 70.000 yıl önce Afrika'dan ayrıldıklarından beri *Helicobacter pylori* taşıyorlardı - belki on binlerce yıl önce bile. Bu bakımdan, bunun normal flora olduğunu ve faydalı bir etkisi olabileceğini söyleyebilirsiniz. Bağışıklık sistemini biraz desteklemesi bunlardan biridir. *Helicobacter pylori*'ye sahipseniz bu aynı zamanda daha az alerjik bir bünyeye sahipsiniz demektir ki bu güzel bir şey. Fakat aşırı alerjik çocuklarda alerjik reaksiyonları oldukça agresif hale de getirebiliyor ve anafilaksiye sebep oluyor. Belki de *Helicobacter pylori*'niz olsaydı, o grupta olma olasılığınız daha düşük olurdu. İnsanlar Afrika'dan göç ettikçe ve diğer tüm kıtaları farklı bitki ve hayvanlarla ziyaret

ettikçe, *Helicobacter pylori*'ye sahip olmanın biraz faydalı olması mümkündür. Bir aslıandan çalılar arasında saklanıyorsunuz, aniden hapşırılmaya başlıyorsunuz, bu iyi olmaz. Daha az alerjik olmak, insan göçlerine yardımcı olabilir.

Günümüzde, *Helicobacter* son 50 yılda her nesilde yaklaşık % 50 oranında kayboluyor. 1960'lardan bu yana, Batı ülkelerinde bu durum azalıyor. Antibiyotikden dolayı değil. Daha iyi hijyen, daha küçük aileler ve çok bulaşıcı olmaması bunun sebebi. Her iki ebeveyni de enfekte olan bir Avusturyalı çocuğun enfekte olma olasılığı % 50'dir. Gelecek nesilde bu daha da azalacak. *Helicobacter* ortadan kaybolursa beni suçlamayın. Onu öldürüyorum, elimden geleni yapıyorum ama işin yüzde doksanını asıl 21. yüzyıl modern yaşamı yapıyor.

Mikrobiyomla aynı ilgiyi görmek istediğiniz başka herhangi bir tıbbi sorun var mı?

Bağırsakların bağışıklık sisteminin önemli olduğunu düşünüyorum. Mide ve kolon içine bir şeyler koyabiliriz, ama gerçekten araştırmayacağımız ince bağırsak. İlgilendiğim kadarıyla, her şeyin sadece iki nedeni var: genetik ve çevresel, özellikle de yaşamın ilk birkaç yılında yakaladığınız tüm virüslerde de durum böyle. Sanırım daha gidecek çok yolumuz var ama sekanslamanın kolay yolunun eşliğinde bulunuyoruz. Göreceğimiz şey, birçok insanın yaşamı boyunca bir çok kolay sekanslama yaşadığıdır. Belki bundan 10 yıl sonra, bunun kolaylığını ve ne anlama geldiğini anlayacak kadar büyük bilgisayarlarımız olacak. Muhtemelen birçoğunun viral tetikleyiciler olduğunu görebileceğiz, kim bilir?

