

Ülserin Ardındaki Bakteri



Dünya nüfusunun üçte biri ile yarısı arasında bir kesim, *Helicobacter pylori* adlı bir bakteriyi taşıyor. Son yıllara kadar gözden kaçırılan bu bakteri, hemen hemen tüm gastrit ve ülser; bazı mide kanseri vakalarının ardında yatan sebep. Onlarca yıl çektikleri mide rahatsızlığının *H. Pylori*'den kaynaklandığından habersiz sayısız kişi, pek de hayrını görmedikleri anti-asit ilaçlara bel bağlıyor veya tiptan bütünüyle umut kesip kocakarı ilaçlarına yöneliyor. Bunun önemli nedenlerinden biri, kimi tıp doktorunun da dahil olduğu geniş bir kitlenin, hakkında yayınlanan 2000'e yakın makaleye rağmen *H. pylori*'den habersiz oluşu. Ülser, uygun antibiyotik tedavisiyle çoğunlukla bir haftada ortadan kaldırılabiliyorken, yapılan bir araştırma, ABD'de ülser tedavisi için yazılan reçetelerin sadece yüzde üçünün antibiyotik içerdiğini ortaya koymuş. Ülserin nedeni 1980'lerden beri bilinir haldeyken, bu satırları okurken bile mide ağrıları çeken veya anti-asit tablet çiğneyenler için; artık harekete geçmenin tam zamanı.

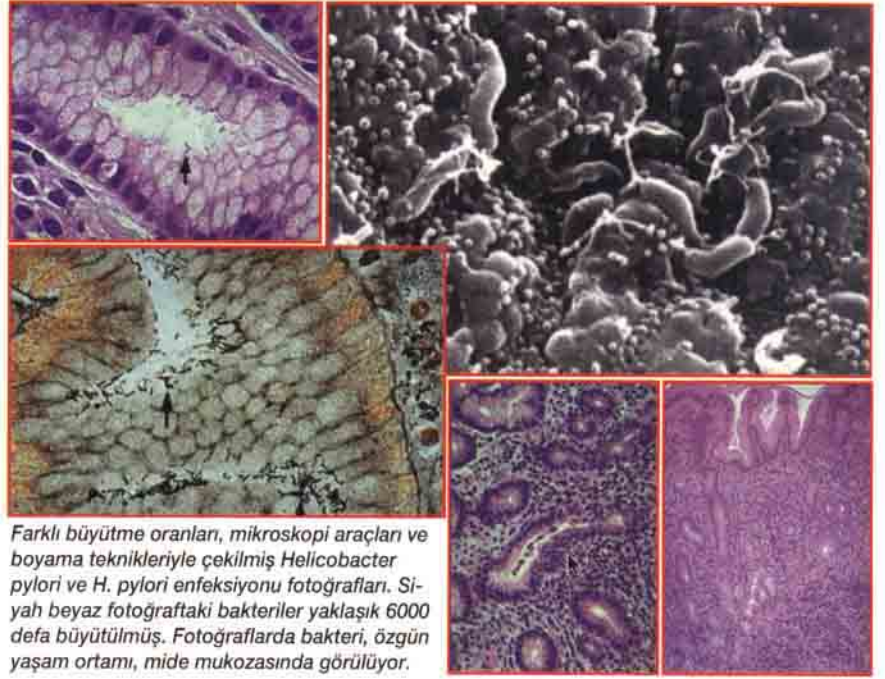
Ilkin, 1979'da Avustralya'da Royal Perth Hastanesi'nde çalışan bir patolog, J.Robin Warren, şaşkınlık uyandıran bir gözlem yapmıştı. Mide biyopsisi yapılmış hastalara ait preparatları incelerken, örneklerin çoğunda, spiral biçimli, belli bir tip bakteri olduğunu gözlemlemişti. Normal koşullar altında mide asitleri herhangi bir organizmayı mideye yerleşmeye fırsat bırakmadan parçalayacağı için, midenin bütünüyle steril olduğu düşünülüyordu. Örneklerdeki bakteriler, midenin kendisini, salgıladığı asitlerden koruduğu mukoza tabakasının hemen altına yerleştikleri için zarar görmemiş olmalıydılar. İşin daha da ilginç yanı, söz konusu bakteri sadece mide rahatsızlığı tespit edilmiş hastalara ait örneklerde görülebiliyordu. Bu bakterilerin bölgedeki tahrişle ilişkisi olup olmadığını merak eden Warren, hemen literatür taramasına girişmiş ve yarım yüzyıl önce birtakım Alman patalogların da benzer gözlemler yaptıklarını keşfetmişti. Söz konusu araştırmacılar bu bakterileri kültür ortamında çoğaltamadıkları için, yaptıkları gözlemler gözardı edilmiş ve çoktan unutulmuştu.

Warren da, girişken genç pratisyen Barry J. Marshall'ın yardımlarına rağmen, bakteriyi kültürde üretme konusunda zorlanmıştı. 1981'de deneylere başlayan iki kafadar, 1982 Nisan'ına kadar 30 hastadan alınan örnekler üzerinde çalışmışlar ancak sonuç ulaşılamamışlardı. Bu böyle sürdü; ta ki paskalya tatiline kadar...Tatil nedeniyle, hastane personeli örnekleri alışıldık iki günlük süre yerine beş gün boyunca kültür kaplarında bırakmış; 5'inci günde kaplarda bakteri kolonileri belirivermişti. İlk gözlemlerin ardından bakterilere *Campylobacter pylori* adı takılır. Keza, bu bakteriler, bağırsaklarda gözlenen *Campylobacter* cinsine ait bakterilere çok benziyorlardı. Warren ve Marshall, 1983'ün başlarında ilk raporları yayımlarlar ve birkaç ay içinde, dünyanın her yanındaki bilim adamları aynı bakteriyi izole etmeyi başarırlar. Kısa süre sonra bakterinin *Campylobacter*'den ilk bakışta görülebileninden daha da farklı olduğu anlaşılır ve *Helicobacter pylori* adı daha uygun bulunur. Yeni bakterinin kronik yüzeysel gastrit denen, mide yanmasına yol açan hastalıkla ilişkisi olduğu ortaya çıkar. Bu aşamada sorulacak soru, bakteriyi o bölgeye gastrit enfeksiyo-

nunun mu davet ettiği, yoksa enfeksiyonun bizzat bakteri tarafından mı ortaya çıkarıldığı idi. Daha sonraki araştırmalar, ikinci şıkkın doğru olduğunu ortaya koydu. Araştırmaların arasında bir de "kamikaze daltışı" var. Marshall'ın da dahil olduğu iki gönüllü bakteriyi yutmuş ve gastrit geliştirmişti. Bu, hayvanlar üzerinde yapılan deneylerin sonuçlarının insanlar için de geçerli olduğunu doğruluyordu. Deneylerde, *H. pylori* enfeksiyonu bütünüyle giderildiğinde gastritin ortadan kalktığı, enfeksiyon döndüğünde, gastritin de yeniden oluştuğu gösterildi. Enfeksiyona dokunulmasa, gastrit onyıllarca, belki de bir ömür boyu sürecekti. Enfeksiyonun mide ve onikiparmak bağırsağında ülser, hatta mide kanserine yol açabileceği de gösterilmişti.

Mide kanseri olanların aynı zamanda kronik yüzeysel gastrit de yaşadıkları 40 yıldan uzun bir süredir doktorlarca biliniyor. Yine de bazı nedenlerle, *Helicobacter pylori*'nin ve gastritin ülserle doğrudan ilişkili olduğu uzun süre anlaşılammıştı. Nesiller boyunca, tıp öğrencilerine stresin mide asiti üretimini artırdığı, bunun da ülsera yol açtığı ezberletilmişti. Bu kuramın kökeni, Alman bilima-

damı K. Schwartz'ın yaptığı çalışmalara uzanıyor. Bu bilim adamının 1910'larda yaptığı araştırmalar sonucunda, onikiparmak bağırsağı ülseri görülen tüm vakalarda asit fazlalığı gözlemlenmiş ve bugüne kadar etkisini sürdüren "No acid, no ulcer" (asit yoksa ülser de yok) sloganı ortaya çıkmıştı. Ülser oluşumu için asit fazlasının yeterli bir sebep olmayacağı; keza, ülser görülen bazı vakalarda asit düzeyinin normal olduğu ve çok asit üreten sayısız insanın asla ülser olmadığı gerçeği hep atlandı. Özellikle 1970'lerde, asit üretimini bastırmak için kullanılan, yan etkisi az ilaçlar keşfedildiğinde bu kuram iyiden iyie kök salmıştı. Hastaların çoğu bu "histamin-2 reseptörü bloke edici" ilaçları alır almaz kendilerini iyi hissediyordu. Bu gibi ilaçlar ülser belirtilerini kullanılmaya devam edildikleri süre boyunca ortadan kaldırıyor da, bazı hastalarda ara verilir verilmez ülser tüm belirtileriyle geri dönüyor. Bu yüzden, bazı hastalar ömür boyu anti-asit kullanmaya mahkum oluyorlar. Dünya nüfusunun yüzde 5 ile 10'unun yaşamlarının bir döneminde ülser yakalandığı düşünülürse, anti-asitlerin ilaç pazarındaki konumlarını tahmin etmek mümkün. anti-asitlerin pazar başarısından memnun olan ilaç şirketlerinin, alternatif tedavi arayışlarına girişmekte veya bu gibi arayışları finanse etmekte neden çekimser davrandıkları anlaşılıyor.



Farklı büyütme oranları, mikroskopi araçları ve boyama teknikleriyle çekilmiş *Helicobacter pylori* ve *H. pylori* enfeksiyonu fotoğrafları. Siyah beyaz fotoğraftaki bakteriler yaklaşık 6000 defa büyütülmüş. Fotoğraflarda bakteri, özgün yaşam ortamı, mide mukozasında görülüyor.

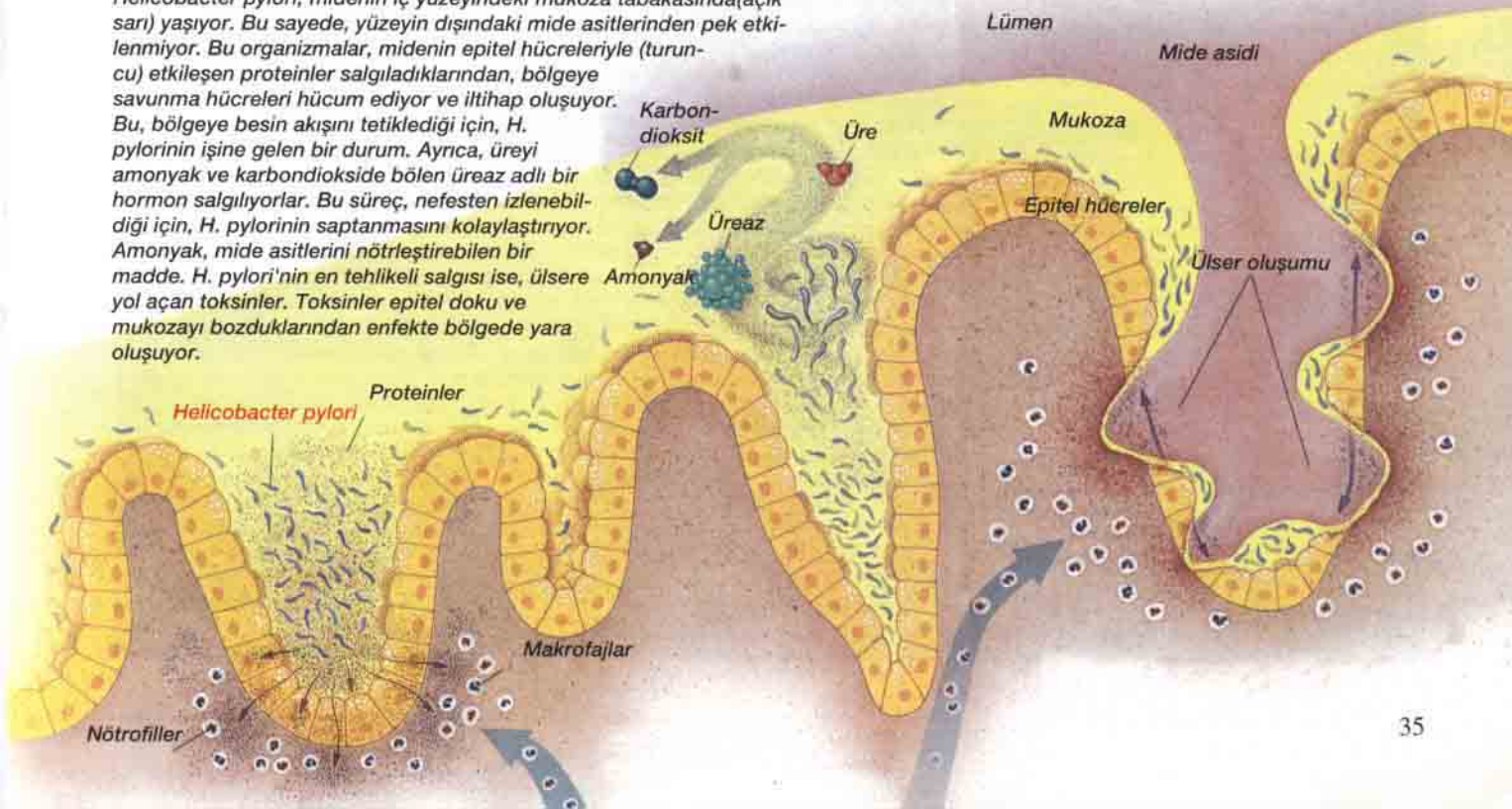
Bakteri ve Ülser

Aslında ülser, aspirinin de aralarında olduğu bazı ağrı kesici ilaçların kullanımı yüzünden ortaya çıkabiliyor. Ancak, istatistiklere göz atıldığında, çoğu vakadaki etmenin *H. pylori* olduğu anlaşılıyor. Ayrıca, *Helicobacter pylori* taşıyor olmanın ve gastrit geçirmenin, gastrit enfeksiyonunun 10-20'nci yıllarında, mide kanseri riskini diğer insanlara oranla 12 kate varan oranda artırdığı anlaşılıyor. *H. pylori* enfeksiyonu antibiyotik tedavisiyle giderildiğinde, mide kanserine yakalan-

ma olasılığı çok aşağılara çekilebilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO), 1996 yılı genel raporunda yer alan bir ifade şöyle: "Her yıl, incelenen yaklaşık 550 000 mide kanseri vakasının ardındaki etmenin *Helicobacter pylori* olduğu anlaşılıyor. Bu rakam, tüm dünyadaki mide kanseri vakalarının % 55'ine denktir."

Bir insan, *H. pylori* bakterisi ile karşılaştığında, savunma olarak, antikorlar üretmeye girişiyor. Antikorlar *H. pylori* enfeksiyonunu ortadan kaldıramıyorsa da, yapılan basit bir testle varlıklar tespit edilip *H. pylori*

Helicobacter pylori, midenin iç yüzeyindeki mukoza tabakasında (açık sarı) yaşıyor. Bu sayede, yüzeyin dışındaki mide asitlerinden pek etkilenmiyor. Bu organizmalar, midenin epitel hücreleriyle (turuncu) etkileşen proteinler salgıladıklarından, bölgeye savunma hücreleri hücum ediyor ve iltihap oluşuyor. Bu, bölgeye besin akışını tetiklediği için, *H. pylori*'nin işine gelen bir durum. Ayrıca, üreyi amonyak ve karbondioksit bölün *üreaz* adlı bir hormon salgılıyorlar. Bu süreç, nefesten izlenebildiği için, *H. pylori*'nin saptanmasını kolaylaştırıyor. Amonyak, mide asitlerini nötrleştirebilen bir madde. *H. pylori*'nin en tehlikeli salgısı ise, ülseri açan toksinler. Toksinler epitel doku ve mukozayı bozduklarından enfekte bölgede yara oluşuyor.





Helicobacter pylori çalışmalarına en çok emeği geçenlerden Dr. Barry J. Marshall, *H. pylori*'nin ülserlere yol açtığını kanıtlamak için bakteriyi 1985 yılında, ağız yoluyla, gönüllü olarak almıştı. Sonuçta ağır bir gastrit geçirdikten sonra kendi kendine iyileşmişti. Onun izinden giden Yeni Zelandalı bir gönüllü ise o kadar şanslı değildi (yoksa tam tersi mi?) 10'uncu günde ülser belirtileri baş göstermiş, 67'nci günde bizmut subsalisilat tedavisi başlatılmıştı. Beş ay sonra yapılan bir biyopsi tedavinin başarılı olduğunu ortaya koymuşsa da, 9 ay sonra ülser yinelemişti. Bunun üzerine bizmut subsalisilat ile birlikte iki farklı antibiyotik de içeren bir tedavi uygulanmış ve ülser kalıcı olarak tedavi edilebilmişti.

enfeksiyonu belirlenebiliyor. Araştırmalar, dünya nüfusunun yarısı ile üçte birinin *H. pylori* taşıdığını gösteriyor. Amerika Birleşik Devletleri'nde çocuklarda nadiren *H. pylori* enfeksiyonu gelişirken 60 yaşın üzerindekiilerin yarısından fazlasında *H. pylori* görülebiliyor. Oysa, gelişmekte olan ülkelerde, 10 yaşındaki çocukların yüzde 60 ile 70'inde *H. pylori*'ye rastlanmış. Bakterinin nasıl bulaştığı şimdilik yeterince net değilse de, kalabalık yaşamın ve yetersiz sterilizasyonun, hastalığı yaygınlaştırdığı ortada. Dünyanın çeşitli yerlerinde, yaşam şartları iyileştikçe, *H. pylori* enfeksiyonu yaygınlığının azaldığı anlaşılmış. Ayrıca, dünya genelinde, geçtiğimiz 80 yılda mide kanseri vakalarının sayısının bir hayli düştüğü görülüyor. 20. yüzyılın başlarında, kanserden ölmek vakalarının çoğunluğunu mide kanseri oluştu-

ruyormuş. Şu anda ise listenin oldukça alt sıralarında. Mide kanserinin görülüş sıklığının azalmasının altında yatan mekanizmanın ayrıntıları açık değilse de, yaşam standardındaki genel iyileşmeye bağlı olarak, *H. pylori*'nin yaygınlığındaki düşüşle bağlantı kurmak yanlış olmaz.

1970'lerde, Peyalo Correa, mide kanserinin, midedeki uzun süreli bir geçiş sonucunda ortaya çıktığına dikkat çekmiş. Correa'nın modeline göre, ilk aşamada, midenin bilinmeyen bir sebeple gastrit geliştirmesi yer alıyor. Şu anda, bu sebebin *H. pylori* enfeksiyonu olduğu anlaşılmış durumda. İkinci aşama olarak, birkaç on yıl sonra, gastrit daha ileri bir aşamaya, atrofik gastrite dönüşüyor. Bu aşamadan sonra enfeksiyon daha da ağırlaşmıyıp, geriliyorsa da, kanser oluşumu için alt yapı hazırlanmış oluyor. Şu an-

da sorulması gereken soru, gastrite yol açan *H. pylori*'nin kansere geçiş aşamasını da tetikleyip tetiklemediği.

H. pylori'nin, mide kanserini tetiklediğine ilişkin ilk veriler, 1991 yılında ayrı yürütülen üç araştırmanın sonucu olarak belirdi. Bunların tümü benzer prensiplerle yürütülmüştü. Birinin üzerinde duralım: 1992 yılında Pearl Harbor bombardımanından sonra, Amerikan Savunma Bakanlığı, rastgele seçilmiş genç askerleri Hava'ya göndermişti. 1960'da bu askerlerin 1900-1919 yılları arasında doğmuş olanlarından tıbbi incelemeler için kan örnekleri alınmıştı. Sonraki yıllarda da bu 8000 kişi çeşitli kez muayene edilmiş ve çeşitli hastalıklarla ilgili veri toplanmıştı. 1990'larda, bu gruptan 5524 kişinin sağlık gidişatı hakkında çeşitli raporlar ve kan örnekleri mevcut. Bunlardan 137'si, bir başka deyişle % 2'den fazlası 1968-1989 yılları arasında, mide kanserine yakalanmış. 1991'de, bu 137 kişiden 109'u muayene edilip 1960'da alınan kan örnekleri incelendiğinde ve grubun diğer üyeleriyle karşılaştırıldığında, 21 yıl öncesinde *H. pylori* taşıyanların diğerlerine oranla 6 kat fazla olasılık katsayısıyla mide kanserine yakalandıkları ortaya çıkmış. Sadece, antrum bölgesindeki kanseri vakaları incelendiğinde, bu sa-

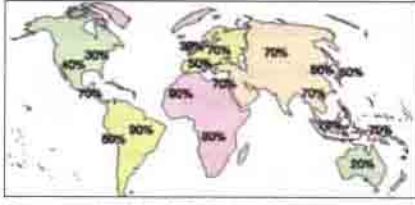
Helicobacter pylori

Doç. Dr. Uğur YILMAZ

Bindokuzyüzsakın'ların başında Warren ve Marshall'ın mide mukozasında Koch postulatına uyan bir enfeksiyon ajanının varlığını göstermelerinden sonra peptik ülser hastalığında yeni bir dönem açıldı. En son olarak *Helicobacter pylori* (HP) adı verilen spiral şekilli bakterinin mide epitel hücreleri ile mukus tabakası arasına yerleştiği, ürettiği üreaz enziminin üreyi amonyağa çevirmesi sonucu çevresindeki ortamı nötralize ederek midenin asit ortamından korunduğu ve yerleştiği yerdeki mikroaerofilik ortamın optimal yaşam şartlarını oluşturduğu yapılan çalışmalarla anlaşıldı. Yapılan prevalans çalışmalarında toplumun gelişmişlik düzeyine göre negatif orantılı olmak üzere HP prevalansı %30-95 arasında değişmektedir. Yaş grupları arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Gelişmiş balt toplumlarında çocukluk çağında %5 dolayındayken, 6. dekatta bu oran %30-60 olmaktadır. Geri kalmış ülkelerde ise toplumun %80'i 20 yaşına kadar enfekte olmaktadır. Bu oranları da gösterdiği gibi enfeksiyon çocukluk çağında alınmakta ve tedavi edilmediğinde ömür boyu devam etmektedir. Ülkemizde ise 7-11 yaş grubunda HP prevalansı %72.7 bulunmuştur. Genel popülasyon oranı ise %75 civarında bildirilmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar HP'nin peptik ül-

ser hastalığı, kronik gastrit, MALT lenfoma gelişiminden sorumlu olduğu, mide kanseri gelişiminde önemli bir etken olduğunu göstermiştir. HP, peptik ülserde %80-100, gastritte % 95 oranında pozitif bulunmaktadır. Gastrik epitel ile mukus tabakası arasına yerleşen HP toksik maddeler salgılayarak ve immün hücrelerin kemotaksisini sağlayarak inflamasyona neden olur. Mukusun yapısında oluşan değişiklik sonucu hidrojen iyonlarının lümeninden geriye doğru akımı harabiyetin şiddetlenmesine neden olur. Uzun sürede mide bazileri sayıca azalarak atrofik gastrit oluşur. Normalde bulunmayan lenfosit kümelerinden lenfoma gelişebilir. Yıllar süren inflamasyon, mukozada atrofi ve intestinal metaplaziye neden olur. Atrofik mukozada asit salınımı azalır, bakterilerin yaşayabileceği ortam gelişir. Bu değişiklikler ve bunlar sonucu lümeninde oluşan nitrozaminler kanserojen etki gösterirler. HP enfeksiyonunda duodenum ülseri gelişimi ise artmış gastrin sekresyonuna bağlı hiperasidite sonucu önce duodenitis ve gastrik metaplazi ve bunu takiben bu zeminde HP kolonizasyonu ve ülser gelişimi şeklindedir. HP enfeksiyonun tanısında mide biopsilerinde doğrudan mikroskopik inceleme ile bakterinin gösterilmesi, biopsilerin kulture ekilmesi ile bakterinin üretilmesi gibi direkt, bakterinin ürettiği üreazın üreyi parçalaması ile oluşan amonyağın ortam pH'ını değiştirmesine dayanan üreaz veya üre nefes testi, doğrudan HP'ye karşı gelişmiş antikordların aran-

ması veya dokuda HP'ye ait nükleik asitlerin PCR (Polimerize chain reaction) ile aranması gibi değişik yöntemler kullanılmaktadır. Peptik ülser hastalığında HP'nin eradike edilmesi ile ülser nüksünün HP'nin eradike edilmediği hastalara göre belirgin bir şekilde az olması (%0-7 vs %35-80), bu hastalıkta HP'nin aranmasını ve varsa tedavi edilmesini mantıklı kılmaktadır. Batı toplumları için geçerli olabilecek bu yaklaşım ülkemiz gibi HP prevalansının %75 düzeyinde olduğu ve yaygın antibiyotik kullanımını nedeniyle antibiyotik rezistansı ve nüks HP enfeksiyonunun fazla olduğu (%60) toplumlar için geçerli görünmemektedir. Nüks bir yana bırakılsa bile yapılan çalışmalarda ilk tedavi ile HP eradikasyonu oranları %70 civarındadır. Bu nedenle tedavinin ekonomik yükü de dikkate alınarak şimdilik seçilmiş vakalarda (tedaviye dirençli, sık nükseden, komplikasyonlu olgular) antibiyotik duyarlılığına bakılarak optimal antibiyotik kombinasyonlarıyla tedavi yaklaşımı daha doğru gibi görülmektedir. Yeni ve etkili tedaviler üzerinde yoğun çalışmalar mevcuttur. Ancak HP'nin yok edilmesinin, tıpkı tüberkülozda olduğu gibi sanitasyon sorunlarının çözülmesiyle ilgili olduğu unutulmamalıdır. Aşı konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmaların başarılı olacağını ve çocukluk çağında etkin aşılama programları ile bu enfeksiyonun sorun olmaktan çıkacağını umuyoruz.



Dünyanın farklı bölgelerinde, 50 yaşın üzerindeki kişilerin gastrit veya ülser gibi *H. pylori* kaynaklı sindirim yolu hastalıklarından birine yakalanma olasılıkları. Bu olasılık ırk özellikleriyle değil, sosyo-ekonomik seviyeyle bağlantılı görünüyor.

yı 12'ye çıkıyor. Diğer araştırmalar da ortaya yakın rakamlar koymuş. 1994 yılının Temmuz ayında, Dünya Sağlık Örgütü'nün bir kolu olan Kanser Araştırmaları Ajansı, *H. pylori*'nin, birinci dereceden kanserojen olduğunu, kanserojen faktörler arasında, tehlike açısından birinci sırada yer aldığını açıklamış.

Çoğu bakteri midenin asidik ortamında barınmaz. *H. pylori* de tek istisna değil. Bu bakterinin keşfinden bu yana, bilim adamları insan dışındaki primatların midelerinde de 11 diğer organizma keşfetmiş. Bunların tamamı *Helicobacter* familyasına dahil ediliyorlar ve ortak bir ataları olduğu düşünülüyor. Spiral biçimliler ve çok iyi yüzüyorlar; bu da midenin hareketliliğine rağmen yerlerinde kalmayı başarmalarını açıklıyor. Mideye özgü bakteriler oldukları kuşkusuz. Çevremizdeki oksijen oranı % 21'ken, bu bakteriler, çoğalmak için % 5'lik oranı yeğliyorlar. Bu, mide mukozasını örten mukus tabakasındaki oksijen oranı. Ek olarak, tüm bu bakteriler, üreaz adı verilen bir enzimi üretiyorlar. Enzim, üreyi

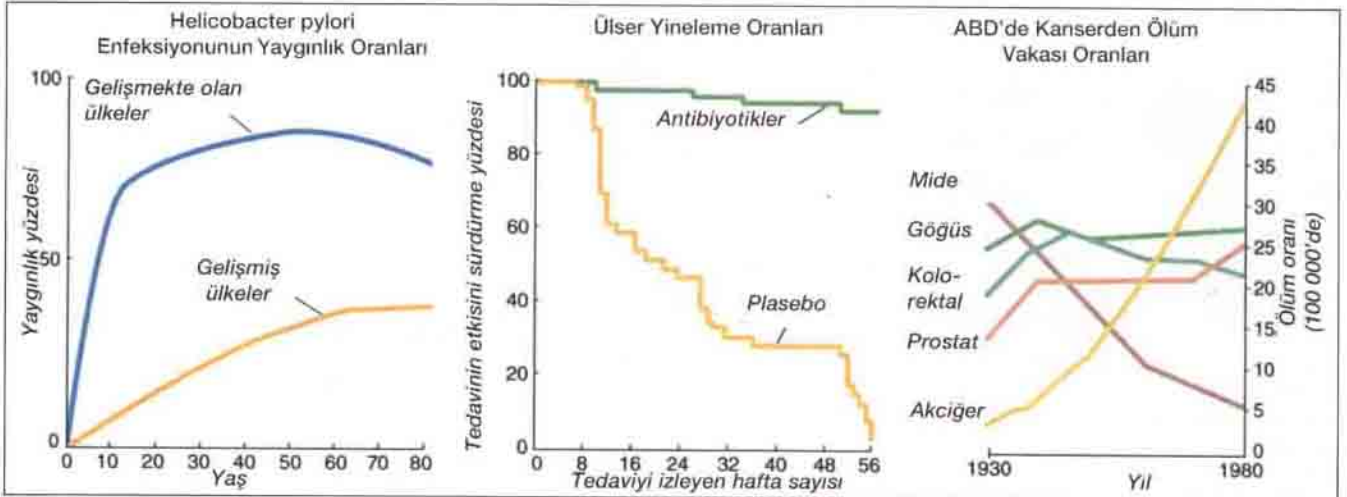
amonyak ve karbondioksit dönüştürüyor. Amonyak üretimi, bakterinin çevresindeki asiditeyi düşürdüğünden, bakteriler mide şartlarında yaşayabiliyorlar.

H. pylori'nin neyle beslendiği de en çok tartışılan konulardan. Şimdiye değin iki kuram öne sürüldü: İçinde yaşadıkları mukoza hücreleri ve insanın yediği besinler. Ancak Texas Üniversitesi'nden bazı araştırmacılar, bakterinin bu besinlerde yıllarca sorunsuz biçimde yaşamasının olanaksız olduğunu gösteren bir matematiksel model geliştirmişler. Bu durumda, yeni bir beslenme modeli gerekiyor. Sonuçta, bakterilerin, konakladıkları hücrelerin yardımıyla beslendiklerine karar verilmiş. Bu, *Helicobacter pylori*'nin, mukozanın daha alt katmanlarını da enfekte edebileceğini bu neden yapmadığını açıklıyor. Mukoza enfekte olduğunda, beden, mukozanın altına savunma hücreleri gönderiyor. Enfeksiyon asla giderilmediğinden, bölgeye sürekli olarak bu hücreler ve besin gönderiliyor. Bu da *H. pylori*'ye cazip bir münü oluşturuyor. Ülsere de, doğrudan doğruya *H. pylori*'nin değil, bölgeye aralıksız ve yıllar boyunca gönderilen savunma hücrelerinin yol açtığı düşünülüyor. Bu, *H. pylori*'nin bedene yaptığı evrimsel bir sözleşme olmalı. Keza vücut, tüm mikroorganizmalara karşı, evrim süreci içinde belli stratejiler geliştirmiş. Ya, her şeyi göze alıp, öldürmesiye savaşa giriyor ya da mikroorganizmayla dengeli bir uyum sağlıyor. İnsan bedeni, *H. pylori*'ye



H. pylori çok iyi bir yüzücü. Midenin iç yüzeyinin yoğun hareketliliğine rağmen buraya yerleşip çoğalmayı bu denli iyi becerebiliyor oluşunu da buna borçlu. Resimde, Dr. Barry J. Marshall'ın *H. pylori* araştırmalarının yürütülmesi için 1994 yılında kurduğu "Helicobacter Foundation" tarafından hazırlanmış bir bilgisayar animasyonuna ait bazı kareler bir arada görülüyor. Animasyon, bakterinin yüzerken kullandığı stretejiyi benzeşim yoluyla açıklamak için hazırlanmış.





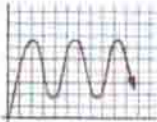
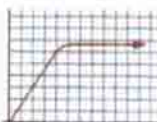


karşı bu ikinci seçeneği seçmiş görünüyoruz. *H. pylori* de evrimi sırasında, insan bedeninin tavrıyla uyumlu tercihler yapmış. *H. pylori*, midenin tamamını şiddetli bir enfeksiyonla sarıp, insanı öldürmeye varan oranlarda üremeyi yeğlememiş. Öyle yapmasaydı, yıllar boyu midede barınmayı başaramayacaktı, mide dokusunun bütünüyle tahrip ettiği için, savunma sisteminde beslenemeyecekti ve en önemli rakibi *Escherichia coli* tarafından alt edilebilecekti. Keza, sindirim sisteminin daha alt kısımlarında, asiditenin



Helicobacter pylori enfeksiyonlarının yayılma hızı ülkelere göre farklılık gösteriyor. Gelişmiş ülkelerde küçük yaşta enfeksiyona yakalanma olasılığı düşüken, bu olasılık yaşla birlikte dikkat çekici biçimde yükseliyor. Gelişmekte olan ülkelere, hemen hemen her yaş gurubunda enfeksiyona dastlanabiliyor. Antibiyotik verileri plasebo(etken madde içermeyen hap) verileriyle karşılaştırıldığında, ülserin tedavi sonrasında yinelemediği ortaya çıkıyor. ABD'ye ait istatistikler incelendiğinde, *H. pylori* enfeksiyonlarındaki düşüşle birlikte, diğer kanser türlerine göre, mide kanserinden ölüm oranının geçen yarım asırda belirgin biçimde düştüğü görülüyor.

Eski Model

Yeni Model

<p>NEDEN</p> 	<p>Asit fazlası günden güne dokuyu zarar veriyor ve iltahaplanma gastrite, sonra da ülsera yol açıyor.</p>	<p>Bölgeyi enfekte eden <i>Helicobacter pylori</i>'nin salgıladığı toksinler dokuyu tahrip ediyor.</p> 
<p>TEDAVİ</p> 	<p>Özel bir diyet programı: acı yiyeceklerle, limon gibi asitli besinlere, alkole ve kahveye veda.... Anti-asitlerle kandaki histamin düzeyi düşürülerek ve midedeki hazır asit nötrleştirilerek midenin genel asidite düzeyi düşürülüyor. İlaç tedavisine yanıt vermeyen veya sürekli kanayan mide yaraları ameliyatla alınıyor. Bu operasyon, özellikle 1970'lerde son derece yaygınken, bugün yavaş yavaş terk ediliyor.</p>	<p>Şubat 1994'te bir NIH panelinde, iki haftalık amoksisilin, tetrasiklin, metronidazol veya bizmut subsalsilat tedavisi önerildi. Aralık 1995'te, FDA'nın danışma kurulu, dört haftalık klaritromisin ve omeprazol veya ranitidin bizmut sitrat tedavisi önerdi. Bunların dışında kalan, iki hafta süreli diğer pek çok tedavi yaklaşımının da oldukça etkili olduğu gözlemlendi.</p> 
<p>BAŞARI</p> 	<p>Anti-asit kullanmayı ve özel diyet programını kesen hastaların rahatsızlıkların altı hafta içinde %50 olasılıkla, iki yıl içinde de %95 olasılıkla yineliyor.</p>	<p>Ülsere sebep olan bakteriyel enfeksiyon kesin olarak ve tamamen ortadan kalktıktan sonra hastalık hemen hemen hiç yineleniyor.</p> 
<p>MALİYET</p> 	<p>Onlarca yıl süreklî anti asit kullanımının bedeli oldukça yüksek. Ameliyat gerektiren vakalarda bu bedel kat kat artıyor.</p>	<p>Bir haftalık antibiyotik tedavisi birkaç aylık anti asit tedavisine denk bir bedele sahip. Çoğunlukla, ameliyata gerek kalmıyor.</p> 

düşük olduğu bölgelerde doğal olarak bulunan ünlü *E. coli* bakterisi, bütünüyle tahrip olduğu için doğru dürüst asit üretemeyen mideye kadar kolayca çıkabilir ve bu bölgede egemenliği ele geçirebilirdi. *H. pylori*, çoğu bakteri gibi davranıp, *E. coli*'yle yarışmak yerine, insan bedeniyle sınırları iyi belirlenmiş bir işbirliğini yeğlemiş görünüyor. Bu arada, sindirim sistemi *H. pylori* ve *E. coli* bakterilerine ter edilmiş değil. Bu bölgede, bedenle simbiyotik ilişki içinde olan çok sayıda bakteri yaşar. Bağışıklık sisteminin bozulduğu durumlarda (kanser, AIDS vb.) bu bakteriler ölümcül enfeksiyonlara yol açabilirler.



Kediler ve köpeklerin de kendilerine özgü *Helicobacter*'leri var. Bakteriyi annelerinden kapıyorlar ve gastrit geçiriyorlar. Ancak, görüldüğü kadarıyla, hayvanlar büyüdülerinde helikobakterden hiçbir biçimde etkilenmiyorlar. İşin can alıcı yönü, kediler ve köpeklerde görülen *Helicobacter* türlerinden bazılarının insanlarda da rastlanmış oluşu. Ev hayvanlarınızın sizin ve çocuklarınızın ağız bölgelerini yalamasına izin vermeyin. Resimde görülen köpek *Helicobacter*'i *H. helmanii*, Dr. Marshall'ın, ömrü boyunca evinde iki köpeğiyle yaşamış bir hastasına ait.

H. pylori, evrimin yakın aşamalarında hastalık yapıcı nitelik kazanmış bir asalak mı? Veya, baştan beri hastalık yapıcı olup, yeni mi asalak niteliğine büründü? Şimdilik bilmiyoruz, ama yanıtı tüberküloza yol açan bakteri *Mycobacterium tuberculosis*'ten öğrenebiliriz. O da, dünya nüfusunun 3'te biri tarafında taşıyor. Ancak, *H. pylori* örneğinde olduğu gibi, bakteriyel enfekte olmuş insanların sadece % 10 yaşamının bir döneminde hastalanıp % 90 sağlığını koruyor. Bunun nedenlerinin, gelecekte yapılacak araştırmalarla ortaya çıkarılacağı düşünülüyor.

Teşhis ve Tedavi

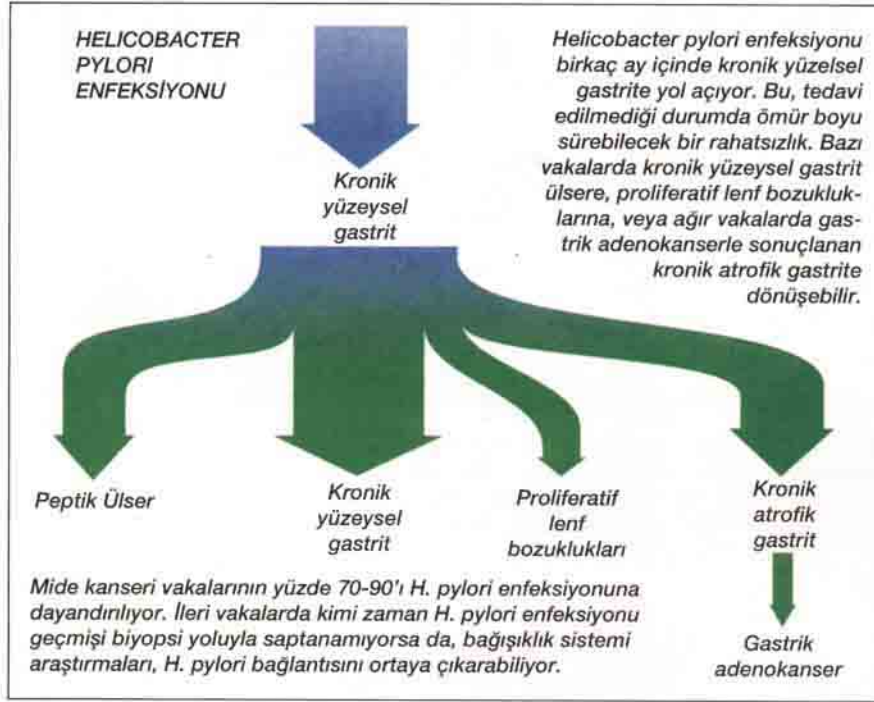
Aşağıdaki testlerin tümünün sağlıklı biçimde yapılması için akılda bulundurulması gereken, testten en az bir ay önceki dönem boyunca hiçbir antibiyotik veya bizmut türevi ilaç kullanılmaması, tiptene göre, en az 24 saat veya bir hafta önceki süre boyunca da hiçbir anti-asit alınmaması.

En basit testlerden biri, henüz yurdumuzda uygulanmayan nefes testi. Test çoğunlukla sabah saatlerinde uygulanıyor. Hasta, kapsül veya sıvı içinde, bir Curie'nin bir milyonda biri kadar C14-üre yutuyor. Hastadan bir balona veya bir pipet aracılığıyla bir bardak sıvıya üflemesi isteniyor. Kap-

sül yutulduktan 10-20 dakika sonra yapılan örnek alma ve analiz işleminin sonucunda, *H. pylori*'nin varlığı, yüzde yüze yakın bir kesinlikle belgelenebiliyor. C14 kapsüllerinde, bir gün içinde tamamı idrar veya solunum yoluyla dışarı atılabilecek miktarda radyoaktif madde var. Bu sırada bedenden aldığı radyoaktif orantı, göğüs filmi çektiliriken alımdan kat kat az.

Bir diğer pratik yöntem kan testi. Kan testiyle, hastanın bedeninde, *H. pylori*'ye bağlanan türden antikor bulunup bulunmadığı inceleniyor. Bedende bu türden antikorların bulunması için o anda veya en çok iki yıllık geçmiş içerisinde *H. pylori* taşıdığı olmak zorunlu. Kan testleri şimdilik yalnızca tıp laboratuvarlarında yapılabiliyorsa da, ilaç şirketleri, hekimin muayenehanesinde uygulayabileceği türden basit ve hızlı paketler üretme peşinde.

Üçüncü yöntem, endoskopi de, tam teşekküllü herhangi bir hastanenin gastroenteroloji bölümünde uygulanabilecek türden bir test. Endoskopi sırasında biyopsi de yapıp, alınan örnek mikroskopta incelenebiliyor. Bu testten 6 saat kadar öncesinden itibaren hiçbir şey yememek ve içmemek gerekiyor. Endoskopi sırasında bazı kurumlarda damardan yatıştırıcı türden bir ilaç veriliyor, boğaz bölgesi de anestezi bir spreye uyuşturuluyor.



Sonra, boğazdan aşağıya, birkaç milimetre kalınlığında, bükülgen bir hortum sarkıtılıyor. Bunun, hastaların çoğuna, sadece çok hafif bir sıkıntı verdiği gözlemlenmiş. 5-15 dakika süren endoskopi sırasında doktor enfekte bölgeyi inceleyip, çoğunlukla en az 4 en çok 10 tane kadar küçük doku örneği alabiliyor. Bu yöntemin avantajı, alınan örneklerden kültür ortamında koloni yetiştirilip, hangi antibiyotiklerin daha etkili olduğunun anlaşılabilmesi.

Helicobacter pylori tedavisi, uygun bir-iki antibiyotik ve destekleyici ilaçlarla yürütülüyor. Bazı vakalarda, tedavinin etkinliğinin biyopsilerle izlenmesi ve farklı antibiyotiklere geçiş gere-

kebilir. Tedavinin sona erdirilmesinin ardından durum nefes testi veya biyopsiyle kesinleştirilmelidir. Kan testi, hastalık bütünüyle iyileştikten sonra bile uzun süre pozitif görünebilir. Çünkü bağışıklık sisteminin ürettiği antikorların kandaki düzeyinin yeterli oranlara düşmesi iki yıl alabiliyor. Bizmut türevi ilaçların kullanımı dişleri ve ağız içini griye boyayabilir de bu geçicidir. Ülser tedavisinde yaygın olarak amoksisilin, klaritromisin, tetrasiklin ve metronidazol türü antibiyotikler kullanılıyor. Antibiyotikle birlikte çoğunlukla bir H₂ reseptör antagonisti veya omeprazol(proton pompa inhibitörü) kullanılıyor. Bunun nedeni anti-

biyotiklerin etkinliklerinin asitli ortamlarda düşük oluşu. Antibiyotik kullanımı sırasında ağızda kötü tad ve kuruluk, mide rahatsızlığı, diyare gibi yan etkiler oluşabilir. En önemlisi, penisilin alerjisi olanların bu tedaviden uzak durmaları gereği.

Antibiyotikle ülser tedavisi çoğunlukla 14 günle sınırlandırılıyor. Daha kısa süreli pek çok tedavi stratejisi oldukça başarılı olmuşken, daha uzun süreli başarılı bir tedavi yöntemi yok gibi. Enfeksiyon 14 günde ortadan kalkmazsa, tedavi yönteminin gözden geçirilmesi gerekiyor. Önemli bir konu da, *H. pylori*'nin antibiyotiklere, özellikle metronidazol ve klaritromisine kolayca bağışıklık kazanabiliyor oluşu. Bu yüzden, ortada aksini gerektiren somut bir neden olmadıkça, aynı tedavi arka arkaya uygulanmamalı.

Çoğu antibiyotik kombinasyonlarının 7 gün süreyle kullanılmasının yeterli olduğu görülmüş. Başlarda anti-asit kullanımının sürdürülmesi gerekebiliyorsa da, çoğunlukla tüm belirtilerle birlikte karın ağrısı da tedavinin ilk birkaç günü içinde ortadan kalkıyor. Japonya'nın ünlü Jichi Tıp Okulu'nda, bir gün içinde, %75'lik bir başarı oranıyla tedavi sağlayabilen bir yöntem geliştirilmişse de, bu yöntem birkaç saat ağızda bir hortumla beklemeyi gerektirdiğinden pek yeğlenmiyor. Bazı halk ilaçları da ülseri iyileştirmiş gibi görünebilir. Ancak, şu ana kadar antibiyotikler dışında kalıcı bir ilaç tedavisi belgelenemedi.

Ülser tedavisinin şaşırtıcı olumlu yan etkileri de var. Acne rosacea(bir tür yüz kızarıklığı hastalığı'nın ülser tedavisi sırasında ortadan kalktığı, kronik yorgunluğun, sindirim bozukluklarının, sinüs rahatsızlıklarının ve iştahsızlığın da olumlu tepki verdiği gözlemlenmiş. Bu, bazı durumlarda, ülser için kullanılan antibiyotiklerin, başka, bilinmeyen bir enfeksiyonu da geçirişine bağlanabileceği gibi, bu sorunlardan bazılarının *H. pylori*'yle ilişkisi olduğu öne sürülebilir.

Özgür Kurtuluş

Konu Danışmanı: Uğur Yılmaz
Doç. Dr., Yakışık İhtisas Hastanesi

Kaynaklar
Blaser J, Martin, The Bacteria Behind Ulcers, *Scientific American*, Şubat 1996
Helicobacter Foundation Web Sayfaları, <http://www.helico.com>
Nord H, Juen, Helicobacter Pylori: Revelation to Revolution, <http://www.asge.org/library/cu/cuhlpyl.html>

