

# Mide Biyopsi Örneklerinden İzole Edilen *Helicobacter (Campylobacter) pylori* Suşlarının Çeşitli Antimikrobiklere Duyarlılıkları

Osman Aktaş<sup>1</sup>, Ahmet Ayyıldız<sup>1</sup>, Arif Yılmaz<sup>2</sup>

**Özet:** *Campylobacter* seçici besiyerlerinde, gastrik ve duodenal ülserli, gastritli ve mide kanserli hastaların mide biyopsi örneklerinden yapılan bakteriyolojik ekimlerle 24 *Helicobacter (Campylobacter) pylori* suşu izole edildi. Elde edilen bakterilerin 17 değişik antimikrobiğe karşı duyarlılıkları, kanlı agar besiyerlerinde Kirby-Bauer disk difüzyon tekniğiyle araştırıldı. İzole edilen *H. pylori* suşlarının tümü sülfametoksazol-trimetoprima dirençli; diğer antimikrobiklere duyarlı bulundu. **Anahtar Sözcükler:** *Helicobacter pylori*, antimikrobik duyarlılığı.

**Summary:** Susceptibilities to various antimicrobics of *Helicobacter (Campylobacter) pylori* strains isolated from stomach biopsy samples. On *Campylobacter* selective medium, 24 *Helicobacter (Campylobacter) pylori* strains were isolated from the stomach biopsy specimens of patients with gastric and duodenal ulcer, gastritis and gastric carcinoma. The susceptibilities of isolates to 17 different antimicrobics were tested on blood agar medium by Kirby-Bauer disk diffusion technique. All of *H. pylori* strains were resistant to sulfamethoxazole-trimetoprim and sensitive to the other antimicrobics.

**Key Words:** *Helicobacter pylori*, antimicrobial susceptibility.

## Giriş

Yüz yılı aşkın bir süreden beri mide mukozasında spiral bakterilerin varlığından söz edilmektedir. Bizzozero 1893, Saloman 1896, Krienitz 1906 yıllarında konuya ilişkin ilk bilgileri vermişlerdir (1,2,3). Gastrik ve peptik ülserasyonlu hastaların endoskopik biyopsilerinden yüksek oranlarda izole edilen kıvrık bakteriler günümüze kadar; "*Campylobacter*-like organisms" (CLO=*Campylobacter* benzeri organizmalar), *Campylobacter pyloridis*, *Campylobacter pylori* gibi pek çok isimle anılmıştır. Daha sonra, yapılan genetik ve taksonomik çalışmalarla, söz konusu bakterinin temel ultrayapısal özelliklerinin yanısıra DNA'sındaki guanin-sitozin bazları oranı, kısmi 16S RNA ve hücresel yağ asitleri dizilerinin *Campylobacter* cinsine uymadığı görülmüş, cins adı *Helicobacter* olarak değiştirilmiştir (3). Şimdi *Helicobacter pylori* adıyla bilinen bu bakteri, 1980'li yılların başlarından beri tüm dünyada çeşitli yönleriyle araştırılan mikroaerofil, Gram-negatif, spiral bir mikroorganizmadır.

Duodenal ve gastrik ülserlerde, B tipi gastritte yüksek izolasyon oranıyla dikkatleri üzerine çeken *H. pylori*'nin sözü edilen mide hastalıklarıyla güçlü bir ilişkisinin olduğu pek çok araştırmacı tarafından onaylanmaktadır (3-7).

*Helicobacter* enfeksiyonu sonucunda midede gastrik lenfoid doku geliştiği yolunda açıklamalar giderek yoğunluk kazanmaktadır (8).

Tüm bunlar *H. pylori*'nin mideden eradikasyonunu zorunlu kılan faktörlerdir. *H. pylori*'nin keşfinden uzun yıllar önce 16. yüzyılda gastrit ve ülser tedavilerinde kullanılan bizmut tuzlarının, günümüzde de en etkili ilaçlar olduğu ve bizmut tuzlarının yanısıra bir antibiyotik de kemoterapinin son haftalarında verilmesiyle en olumlu sonuçların alınacağı bildirilmiştir (3). O halde, diğer enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi, etkeni izole edip; antimikrobiklere direnç durumu-

nu saptadıktan sonra, etkili olabilecek antimikrobiği vermek en yerinde karar olacaktır.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılan bir araştırmada (2) mide ülseri, gastrit, duodenit, gastroduodenit ve mide kanseri gibi durumların patogenezinde rol oynadığı zannedilen *H. pylori* suşlarının çeşitli antimikrobiklere duyarlılık durumları bu çalışmada verilmiştir.

## Yöntemler

Üst gastro-intestinal sistem (GIS) yakınmalı kişilerden alınan mide biyopsi (MB) örneklerinde üretilen *H. pylori* suşlarına ait koloniler kanlı agar plaklarında çoğaltılmıştır. Saf kültür halinde elde edilen suşların antimikrobiklere in vitro duyarlılığının araştırılmasında Kirby-Bauer disk difüzyon tekniği kullanılmıştır. Antibiyogram işleminde kullanılan kanlı agar besiyerleri mumlu kavanozda ve 37°C'de 2-3 günlük inkübasyona bırakılmış ve inkübasyon sonunda, antimikrobik emdirilmiş diskler etrafındaki inhibisyon zon çapları ölçülerek duyarlılık sonuçları belirlenmiştir.

## Sonuçlar

MB örneklerinden izole edilen tüm suşlar için antibiyogram sonuçları 48 saatlik inkübasyon sonunda alınmış, üçüncü gün inhibisyon zon çaplarında bir değişiklik saptanmamıştır. Üst GIS yakınmalı olgulardan soyutlanan 24 *H. pylori* suşunun çeşitli antimikrobiklere duyarlılıkları Tablo 1'de verilmiştir.

## İrdeleme

Duodenal ve gastrik ülserli, gastritli, duodenitli, gastroduodenitli ve kanserli hastalardan alınan 60 MB örneğinden 24 (% 40) *H. pylori* suşu izole edildi. Antibiyotiklerin in vitro etkinliğini disk difüzyon yöntemiyle araştırdığımız bu çalışmada, 30 µg amikasin, amoksisilin-klavulanat, sefotaksim, sefoksitin, seftriakson, sefalotin, sefazolin ve netilm-

(1) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum

(2) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Erzurum

**Tablo. Üst GIS Yakınmalı Olgulardan İzole Edilen 24 *H. pylori* Suşunun Çeşitli Antimikrobiklere Duyarlılık Sonuçları**

Antimikrobik	Diskteki Antimikrobik Miktarı	Suş Sayısı		
		Di	AzDu	Du
Penisilin G	10 Ünite	0	0	24
Ampisilin	10 µg	0	0	24
Amoksisilin	10 µg	0	0	24
Amoksisilin-klavulanat	30 µg	0	0	24
Sefalotin	30 µg	0	0	24
Sefazolin	30 µg	0	0	24
Sefoksitin	30 µg	0	0	24
Sefotaksim	30 µg	0	0	24
Seftriakson	30 µg	0	0	24
Sefoperazon	75 µg	0	0	24
Gentamisin	10 µg	0	0	24
Tobramisin	10 µg	0	0	24
Netilmisin	30 µg	0	0	24
Amikasin	30 µg	0	0	24
Klindamisin	2 µg	0	0	24
Ofloksasin	2 µg	0	0	24
Sülfametoksazol+trimetoprim	25 µg	24	0	0

Di: Dirençli, AzDu: Az Duyarlı, Du: Duyarlı

sine; 10 µg ampisilin, amoksisilin, gentamisin ve tobramisin; 10 ünite penisilin G; 75 µg sefoperazona; 5 µg ofloksasine ve 2 µg klindamisine duyarlı bulunan 24 suşun hepsi 25 µg sülfametoksazol-trimetoprim (SMT)'e karşı dirençli bulunmuştur. SMT'e karşı direnç durumu pasajlarla canlı tutabildiğimiz yedi suş için, hemolize edilmiş at eritrositleriyle hazırlanmış ve böylece peptonun anti-sülfonamid etkisinin kaldırıldığı kanlı agar besiyerlerinde ayrıca denenmiş, yine aynı sonuç elde edilmiştir.

*H. pylori*'nin in vitro olarak antimikrobik maddelerin pek çoğuna duyarlı olduğu ancak gastrik mukozadan eradikasyonunun her zaman mümkün olmadığı, en iyi sonuçların koloidal bizmut tuzları ve birkaç antimikrobiğin birlikte kullanımından alındığı söylenmektedir (9). Ancak *H. pylori* infeksiyonunun tedavisi için henüz belirgin bir yol izlenmemektedir (10). Antimikrobik tedavinin duodenal ülserlerin iyileşmesini hızlandırıp hızlandırmadığını saptamak amacıyla yapılan bir çalışmada hastalar ya sadece 300 mg/gün ranitidin ya da 300 mg/gün ranitidinle birlikte üçlü tedavi (2 gr/gün tetrasiklin, 750 mg/gün metronidazol ve her gün beş ya da sekiz bizmut subsalisilat tableti) uygulanmış; sonuçta ranitidin+üçlü tedavi alan hastalarda ülserin iyileşmesinin yalnızca ranitidin tedavisi görenlere oranla daha çabuk olduğu rapor edilmiştir (11).

Sağiroğlu (12), Kasper ve Dickieber'in yaptıkları bir çalışmada izole ettikleri altı *H. pylori* suşu için yaptıkları antibiyogram sonucunda, tüm suşların penisilin G, ampisilin, klindamisin ve sefalotine duyarlı bulunduğunu yazmaktadır. Başka bir çalışma grubu, İngiltere, Birmingham'da yaptıkları bir çalışmada MB örneklerinden izole ettikleri 70 *H. pylori* suşunun 11 çeşit antimikrobiğe karşı duyarlılıklarını araştırmış ve tüm suşların penisilin, sefoksitin ve eritromisine du-

yarlı olduğunu bildirmişlerdir (13). Garcia-Rodriguez ve arkadaşları (14), 30 *H. pylori* suşuna karşı 16 antimikrobik maddenin in vitro aktivitelerini inceledikleri çalışmalarında, tüm suşlara karşı ampisilin, imipenem ve siprofloksasinin en yüksek aktiviteyi gösterdiğini; bunları sefazolin, sefuroksim, sefotaksim, aztreonam, tigemonam, eritromisin ve difloksasinin takip ettiğini; nalidiksik asid, kolistin ve vankomisinin ise hemen hemen etkisiz olduğunu rapor etmişlerdir.

Her ne kadar antimikrobik duyarlılık oranları o ülkede ya da bölgede kullanılan antibiyotiklere karşı çok sık olarak geliştirdikleri direnç mekanizmalarından dolayı bölgeler ve ülkelerarası farklılıklar gösterse de, bu araştırmacılarla ortak olan antimikrobikler için aynı sonuçları elde etmiş bulunmaktayız.

Artık ülser ve gastrit gibi mide hastalıklarının tedavisinde, *H. pylori* eradikasyonu için antimikrobiklerin kullanılmasının önerildiği günümüzde mikroorganizma üzerinde etkili olabilecek antimikrobiklerin belirlenmesi bir zorunluluk olmuştur. Bu da etkenin izolasyonu ve in vitro duyarlılığının saptanmasıyla mümkün görülmektedir. Ancak, *H. pylori* izolasyonu rutin bir işlem değildir. Laboratuvar ve klinikler arasında tam koordinasyon zorunluluğu ve bunun her zaman mümkün olamayışı, işlemin zaman alıcı ve pahalı olması, üretilen *H. pylori* kolonilerinin mide mikroflorasında yer alan -ve her ne kadar seçici olsa da bakterinin üretilmesinde kullanılan besiyerinde baskın üreyen- diğer mikroorganizma kolonileri arasında sıkışıp kalması, saf koloni elde etmek için bazen birden fazla pasaj yapılmasını gerektirmesi; onun rutin olarak çalışılmasını zorlaştırmaktadır. Bu nedenlerden dolayı *H. pylori* sadece yurdumuzda değil, dünya çapında uzun bir süre daha güncelliğini yitirmeyecek, hakkında pek çok şey yazılacaktır.

Yaptığımız çalışmada değişik gruplardan 17 antimikrobik denenmiş, bunların 16'sına tam duyarlılık saptanmıştır. Aldığımız bu sonuçla, yöremizde, *H. pylori*'nin ampirik tedavisi amacıyla kullanılacak antimikrobikler bakımından "seçenek çöktür" sonucuna varılmıştır.

#### Kaynaklar

- Altın M, Güngör S, Sinci R, Onaylı M, Yılmaz M. Endoskopik antrum biyopsilerinde "Campylobacter pyloridis". İnflamasyon ve duodenal ülser ile ilişkisi. *GATA Bül* 1987; 29: 745.
- Aktaş O, Ayyıldız A, Babacan M, Yılmaz A, Aydın NE. Üst gastro-intestinal yakınmalı hastaların mide biyopsi ve mide suyu örneklerinde *Campylobacter pylori* aranması. *İnfeksi Derg* 1990; 4: 49.
- Faulde M, Sobe O. Helicobacter pylori-the causative agent for type B gastritis. *Med Corps Intern* 1991; 6 (2): 22.
- Johnston BJ, Reed PI, Ali MH. Campylobacter-like organisms in duodenal and antral endoscopic biopsies: Relationship to inflammation. *Gut* 1986; 27: 1132.
- Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984; 1: 1311.
- Rollason TP, Stone J. Spiral organism in endoscopic biopsies of the human stomach. *J Clin Pathol* 1984; 37: 23.
- Schmitt J, de Korwin JD, Faure G, Duprez A. Helicobacter pylori gastritis: a new infectious disease. Reflections from a personal experience. *Bull Acad Natl Med* 1991; 175: 93.
- Wotherspoon AC, Hidalgo CO, Falzon MR, Isaacson PG. Helicobacter pylori-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991; 337: 1175.

9. Rautclin II, Kosunen TU. Helicobacter pylori and associated gastroduodenal diseases. *APMIS* 1991; 99: 677.
10. Marshall BJ. Campylobacter pylori infection: diagnosis and therapy. *Med J Aust* 1989; 151: 426.
11. Graham DY, Lew GM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD. Effect of triple therapy (antibiotics plus bismuth) on duodenal ulcer healing. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1991; 115: 266.
12. Sağiroğlu M. Gastrik epitelyumdan Campylobacter benzeri bakterilerin izolasyonu [çeviri]. *Mikrobiyol Bül* 1985; 19: 256.
13. Watt B. Campylobacter pyloridis-a stomach pathogen. *Microbiol Sci* 1986; 3: 250.
14. Garcia-Rodriguez JA, Garcia-garcia MI, Garcia-Sanchez E. In vitro activity of 16 antimicrobial agents against Helicobacter (Campylobacter) pylori. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1989; 7: 544.