

Keyifli Okumalar Dileriz

Binlerce kategoride milyonlarca PDF e-kitap, ders kitapları, dergiler ve romanlara platformumuz üzerinden ücretsiz ulaşabilirsiniz.

RESMİ WEB SİTEMİZ

<https://rantey.org>

Yedek ve Duyuru Kanallarımız

Sitemize erişim engeli gelmesi veya adres değişikliği durumunda aşağıdaki kanallardan güncel giriş adresine erişebilirsiniz:

- Telegram: <https://t.me/birkitapbir>
- WhatsApp Kanalımız : <https://whatsapp.com/channel/0029VbDHv8uE50Us4lvMoc0Y>



50
SORU
DA

başışıklık

Şefik Alkan

21

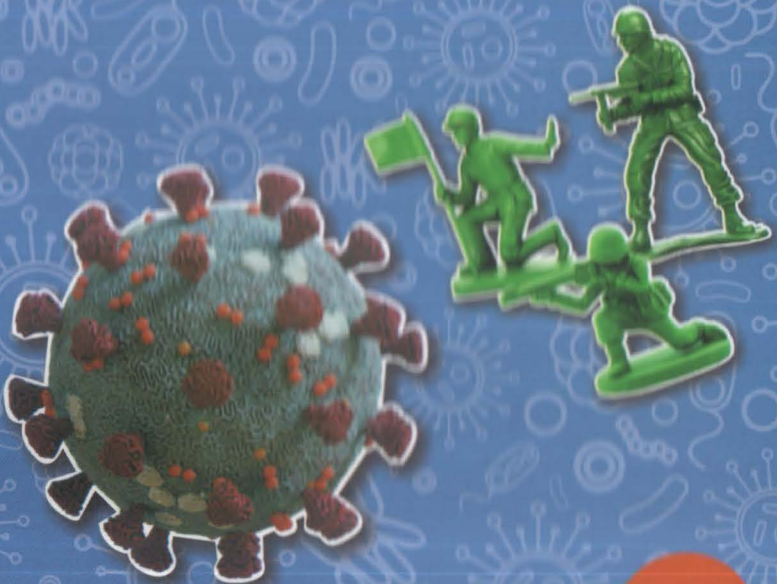


Bilim ve Gelecek Kitaplığı



başışıklık

Şefik Alkan



21
Kitap Dışı



Prof. Dr. Şefik Şanal Alkan

Gürün'de doğdu. Lisans ve yüksek lisans eğitimini Hacettepe Ünv. Tıp ve Sağlık Bilimleri Fakültesi'nde tamamladı. Kaliforniya Üniv. San Francisco Tıp Merkezi'nde doktora sonrası eğitimi gördü. Hacettepe'ye döndükten sonra mikrobiyoloji-immünoloji doçenti oldu. 1976'da isviçre'deki Basel İmmünoloji Enstitüsü'ne kabul edilen ilk (tek) Türk bilimci oldu ve burada Nobel ödüllü Prof. N. Jerne'nin yanında çalıştı. 1980'lerde ilaç sanayisine katıldı, Ciba-Geigy'de (Novartis) bağışıklık hastalıklara karşı ilaç keşif araştırmalarını yönetti. 1998'de tekrar Amerika'ya gitti; Aventis, 3M gibi büyük şirketlerde ilaç araştırma bölümlerinde yönetici olarak çalıştı. Amerika'daki UMDNJ (Rutgers) Üniversitesi'nde 2000-2010 arasında misafir profesörlük yaptı. Yurtdışında ve Türkiye'de, düzenli olarak bağışıklık, alerji, aşı ve ilaç keşif yöntemleri üzerine konuşmalar ve danışmanlık yapmaktadır. 2017'de **Bağışıklık Bilimi** (Hekim ve Alkan) ve 2019'da **Bağışıklığı Anlamak** kitapları yayımlandı. 60 patentli buluşu, 20'den fazla kitap bölümü/derleme yazısı ve yaklaşık 100 özgün bilimsel makalesi bulunmaktadır.

Bilim ve Gelecek Kitaplığı - 69

50 Soruda Kitap Dizisi - 21

50 Soruda Bağışıklık

Şefik Şanal Alkan

© Bu kitabın yayın hakları

7 Renk Basım Yayın ve Filmcilik Ltd. Şti.'ne aittir.

Birinci Baskı: Şubat 2022

ISBN: 978-605-5888-69-5

Yayıma hazırlayan: Nalân Mahsereci

Sayfa tasarımı: Baha Okar

Kapak tasarımı: Candemir Basan

Baskı: Berdan Matbaası - Sertifika No: 45750

Davutpaşa Cad. Güven Sanayi Sitesi

C Blok No: 215-216

Topkapı / İstanbul

Tel: 0212.613 12 11

7 Renk Basım Yayın ve Filmcilik Ltd. Şti

Moda C. Zuhal Sk. No: 9/1, Kadıköy-İstanbul

Tel: 0216.349 71 72

<http://www.bilimvegelecek.com.tr>

e-mail: bilgi@bilimvegelecek.com.tr



bağışıklık

Şefik Şanal Alkan

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ 9

1. Bölüm

BULAŞICI HASTALIKLARIN KISA TARİHİ 15

- 1) İnsanlık eskiden bulaşıcı hastalıklarla nasıl savaştı? 15
- 2) Bağışıklık düşünceleri ilk nasıl oluştu? 19
- 3) İnsan çiçek aşısı, Türkiye'den Avrupa'ya nasıl geçti? 22
- 4) İngiltere'de inek çiçeği aşısı nasıl bulundu ve üstünlüğü neydi? 24
- 5) Büyüteçler (mercek) insanlığa hangi ufukları açtı? 28
- 6) Hastalık-minicanlı (virüs, bakteri vb.) ilişkisi nasıl kanıtlandı? 31
- 7) Minicanlıların (virüs, bakteri vb.) benzerlik ve farkları nelerdir? 35
- 8) Yeryüzünde ilk yaşam, işbirliği ve evrim nasıl başladı? 42
- 9) Minicanlılar ve bağışıklık yaşamımızı nasıl şekillendiriyor? 46

2. Bölüm

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ ve SAVUNMA YOLLARI 51

- 10) Bağışıklığın organ, hücre ve molekülleri nelerdir? 51
- 11) Bağışıklık hücreleri nasıl eğitilir, nasıl işbirliği yapar? 56
- 12) Bağışıklığın iletişim molekülleri nelerdir? 60
- 13) Bağışıklık beyinle konuşurken hangi dili kullanır? 65
- 14) Bağışıklık sistemi vücudumuzun dış ve iç yüzeylerini nasıl korur? 72
- 15) Doğal (hızlı) bağışıklık bizi nasıl korur? 77
- 16) Edinsel (yavaş) bağışıklık nedir, bizi nasıl korur? 84
- 17) Antikor nedir ve bizi nasıl korur? 88
- 18) Antijen-antikor çiftinin çeşitliliği sonsuz mudur? 92
- 19) Tıpta devrim yaratan tektip antikorlar nasıl keşfedildi, ne işe yararlar? 97

- 20) Hücresel bağışıklık nasıl keşfedildi ve bizi nasıl korur? 103
- 21) Doğal (hızlı) ve edinsel (yavaş) bağışıklık birlikte bizi nasıl korur? 110
- 22) Vücutta tipik bir bağışıklık yanıtı nasıl oluşur? 115
- 23) Bağışıklık bizi hücre-içi ve hücre-dışı mikroplara karşı nasıl korur? 117
- 24) Bağışıklık koronavirüslerle (CoV) nasıl savaşıyor? 125

3. Bölüm

AŞILAR 135

- 25) Aşılar nasıl hazırlanır, kaç çeşit aşı vardır? 135
- 26) Koronavirüs aşıları nasıl hazırlanıyor? 145
- 27) Toplum bağışıklığı nedir ve aşı-karşıtları neden yanlış yolda? 153
- 28) AIDS, sıtma, verem vb. aşılarındaki sorunlar nelerdir? 158

4. Bölüm

BAĞIŞIKLIK HASTALIKLARI 167

- 29) Doğuştan veya sonradan bozulan bağışıklıkla nasıl yaşanır? 167
- 30) Bağışıklığı yetersiz çocuklar için kalıt tedavisi yapılabilir mi? 174
- 31) Bağışıklığı içten çökerten HIV virüsüne karşı ne yapılabilir? 177
- 32) Alerji nedir ve iki "kobay" doktor aşınduyarlılığı nasıl keşfetti? 182
- 33) İnsana özgü alerjiler nelerdir? 189
- 34) Bileşik bağışıklık hastalıkları nelerdir? 196
- 35) Özbağışıklık (otoimmün) hastalığı nedir, kaç çeşidi vardır? 198
- 36) Bağışıklık öz-vücuduna düşmanlık yapabilir mi? 208
- 37) Yabancı organlar/dokular vücuttan neden ve nasıl atılır? 212
- 38) Bağışıklık baskılayıcı ilaçlar nelerdir, ne işe yarar? 218
- 39) Anneler yarı-yabancı dölütlerini vücutlarında nasıl tutabiliyor? 223

5. Bölüm

KANSER BAĞIŞIKLIĞI 227

- 40) Kanser oluşumunun basamakları nelerdir? 227
- 41) Bağışıklık kanserle nasıl savaşıyor? 230
- 42) Kanserın bağışıklık ve kalıtsal tedavileri var mıdır? 234

43) Bağıışıklığın kanserle savaşı nasıl yönetilebilir; T-hücre mühendisliğı nedir? 237

44) Kanserlere karşı aşı geliştirilebilir mi? 241

6. Bölüm

MİKROPLARLA BİRLİKTE YAŞAMAK 245

45) Bilimde düşünce kalıpları nasıl değışir? 245

46) Çevresel ve bedensel minicanlı örtüsünün (mikrobiyotanın) önemi nedir? 247

47) Bağırsak minicanlı örtüsü tüm vücudu nasıl etkiliyor? 254

48) Süreğen bağıışıklık hastalıkları neden artıyor? 258

49) Bağıışıklık bir savaş ordusu mu, yoksa barış gönüllüsü ordusu mudur? 265

50) Minicanlılar dost mudur, yoksa düşman mıdır? 267

KAYNAKLAR ve OKUMA ÖNERİLERİ 273

BAĞIŞIKLIK SÖZLÜKÇESİ 276

DİZİN 294

*"Kuramı bir kenara bırakıp,
uygulamayı tercih edenler,
gemisini dümensiz ve pusulasız götüren
bir gemiciye benzer ve bunlar hiçbir zaman
nereye savrulacaklarını bilemezler."*

Leonardo da Vinci

Önsöz

Küçük bir taçlı virüsün (koronavirüs, coronavirus) çıkardığı küresel salgın hepimizin yaşamını derinden etkiledi; kurulu düzenimizi altüst etti. Bu yüzünden bağışıklığa ilgi arttı. Birçoğumuz bağışıklığı, vücudu mikroplara karşı koruyan bir ordu olarak biliyoruz. Bağışıklığın aşırı yorgunluk, stres ve kötü beslenme gibi durumlarda zayıfladığını biliyor ve onu güçlendirmeye çalışıyoruz. İyi de, milyarlarca hücreden oluşan bu karmaşık bağışıklık ordusunun donanımı, yapısı, eğitimleri, kurmay subayları, erleri ve çeşitli silahları hakkında ne biliyoruz ve bildiklerimizin ne kadarı doğru?

Hayatımızın hemen her yönünü etkileyen bağışıklık sistemimiz hakkındaki bilgilerimizde, son 75 yıl içinde çok büyük ilerlemeler oldu. Bu yenilikleri anlamak ve izlemek için ne yazık ki uzman olmak gerekiyor. Yaklaşık 50 yıllık bir bağışıklık bilimi öğrencisi olarak benim de zorlandığım anlar oluyor. Öyleyse uzman olmayanlar bu önemli ama karmaşık bilim dalını nasıl öğrenecek?

Bir süre önce sağlıkbilimcileri için yazdığım bir kitapta, bulaşıcı hastalıklardan tutun, aşılar, kanser, alerji, organ aktarımı ve özbağışıklık hastalıklarına kadar geniş bir alandaki ilerlemeleri özetlemiştim (*Bağışıklığı*

Anlamak, Nobel Tıp Kitabevleri, 2019). Şimdi, bir bağışıklık uzmanı olarak daha güç bir işe giriyorum; olan biteni uzman olmayanlarla paylaşmak... Geçen yıl genel okuyucuya yönelik koronavirüslerin ve bağışıklığın evrimi konusunda birkaç makale yazdım (*Herkes Bilim Teknoloji; Bilim ve Gelecek*, 2020). Aldığım olumlu geribildirimlerin verdiği cesaretle karşınızdayım. Hemen belirtiyim ki, bu kitabın amacı siz değerli okurların bilgi yükünü artırmak değil. Daha çok, bilimsel buluşların çileli ve heyecanlı yolunda sizinle birlikte yürüyerek, biliminsanlarının kör inançlara karşı verdiği savaşları yakından izlemenizi istiyorum. Böylece, insanoglu için bilimsel gerçeklere yaklaşmanın ne kadar güç, yanılmanın ne kadar kolay olduğuna birlikte tanık olacağız.

İnsanlık, tarihsel nedenlerden ötürü, mikropları hep düşman bildi. Haksız da değildi. Bu açıdan bağışıklığın hikâyesi bir savaş, ölüm-kalım hikâyesidir; ölümcül koşullarda yaşama çabasıdır. Ama minicanlılara (mikroorganizma anlamında kullanıyorum) çok ihtiyacımız var. Onlarsız yaşayamayız. 1996'lı yıllarda bir biliminsanı çıkıp, "Dünyayı mini canlılar idare ediyor" dediğinde tepkiyle karşılandı ama doğruyu söylüyordu. Karşımıza virüs, bakteri, mantar, küf, maya vb. şeklinde çıkan minicanlılar, dünyanın her yerinde varlar; okyanus diplerindeki kaynar sulardan, buzullara kadar. Bitkilerin yaşamını, yediğimiz besinleri, hatta soluduğumuz oksijenin çoğunu hâlâ onlar üretiyor. Yaşam minicanlı üzerine kurulu...

Trilyonluk minicanlı dünyasının içinden çok küçük azınlık hastalık yapabiliyor. Onun için de bu azınlığa karşı her an tetikte bekleyen bir bağışıklığa gereksinim duyarız. Bağışıklığın temel görevi, vücudumuzun herhangi bir yabancı istilasına uğramasını önlemek... Bunun için sürekli gözetleme, tarama yapar. Milyarlarca yıllık evrim sırasında, biyolojik bir mayın tarlasının ortasında yaşayabilmemiz için bağışıklık sistemimiz çok akıllı ve güçlü silahlar, zehirler, füzeler geliştirmiş ve her türlü "düşman" istilasını durdurmasını öğrenmiştir; yoksa bizim gibi çokhücreli hiçbir canlı hayatta kalamazdı.

Bağışıklığın asıl hayranlık duyulacak tarafı ise, öğrenme ve çevreye uyum yeteneğidir. Minicanlıların kalıtsal özelliklerini çabuk değiştirebildiklerini, karşımıza yeni kılıklarla çıkabildiklerini biliyoruz. Milyarlarca yıldır minicanlılarla birlikte gelişen, olgunlaşan bağışıklık sistemi, geliştirdiği düzenekler sayesinde, doğadaki mikropların hemen hepsini tanıyabilecek çeşitte karşıt moleküller yaratabilmektedir. Bu akıllara durgunluk verecek bir düzenektir. Minicanlılar ve bağışıklık arasındaki bu karşılıklı oyun (ya da bilek güreşi) bitecek gibi değil.

İnsan vücudu karmaşıklığı ve güzelliğiyle birbiriyle uyum içinde çalışan trilyonlarca hücrenin hayat verdiği bir yapıdır. Fakat ne vücudumuz ne de bağışıklık sistemimiz kusursuzdur. Bağışıklığımız yavaş veya yanlış davranabilir, aşırı tepki gösterebilir, orantısız güç kullanabilir; böylece kendi vücuduna hasar verebilir. Bu bakımdan, bağışıklık dizgesine “iki yanı keskin bir kılıç” gözüyle bakmamız gereklidir. Başka bir deyişle bağışıklık ince bir ip üzerinde dengeyi bozmadan yürümek zorunda.

Savaşların milyonlarca insanın ölümüne neden olduğunu hepimiz tarihten biliyoruz. Fakat, kitabın ilk bölümlerinde mikropların yol açtığı ölümlerin savaşlarındakinden kat kat fazla olduğunu göreceğiz. Eski büyük salgınlar sırasında çocuklarını kaybeden acılı atalarımızın, henüz “mikrop kavramı” bile yokken, bulaşıcı hastalıklarla nasıl baş ettiklerini, aşılamayı nasıl bulduklarını göreceğiz. Eski salgın hastalıklardan edineceğimiz dersler, günümüzdeki Kovid-19 (Covid-19) salgınına ve gelecek salgınlara ışık tutacak.

İkinci bölümde birçok yönden beynimize benzeyen bağışıklık dizgesinin, moleküllerini, hücrelerini ve organlarını tanıyacağız. Kendini tanımada eğitimin ne denli önemli olduğunu vurgulamak için, kemik iliğinde doğan, bazı “öğrenci” hücrelerin kekik (timüs) bezinde nasıl sıkı bir eğitimden geçtiğini göreceğiz. Kurmay subay yetiştiren bir “kendini tanıma akademisi” düşünün ki öğrencilerin sadece yüzde ikisi sınıf geçebiliyor. Bu arada kilometrelerce uzunluktaki damarlarımızda delicesine

dolaşan çeşitli bağışıklık askerlerinin kendi aralarında ve komutanlarıyla nasıl haberleştiklerini ve işbirliğinin güzel örneklerini göreceğiz. Yani, mikroplara karşı savaş veren içimizdeki bu “ordunun” donanımından, eğitiminden, sıkı disiplininin ve kullandıkları dil ve silahlarından söz edeceğiz.

Daha sonra bağışıklığın çeşitli savunma yollarını gözden geçireceğiz. Önce, atalarımızdan aldığımız kalıtsal (doğal) bağışıklığın çok hızlı yanıt verme yetisinin hayat kurtaran rolü üzerinde duracağız. Ardından, yavaş gelişen ama her mikroba özgü ve mantıklı davranan ve bellek sahibi “edinsel bağışıklığın” işleyişini ve onun sıvı ve hücre silahlardan söz edeceğiz. Tüm vücutta dağılmış karakollardan gelen bilgilerin komutanlara nasıl sunulduğunu öğreneceğiz. Sonra, hücre içinde ve dışında üreyen düşmanlara karşı nasıl farklı taktikler kullanıldığını göreceğiz.

Yukarıda öğrendiklerimizle, kendimizi ve tüm toplumu salgın hastalıklara karşı korumak için geliştiren aşılardan inceleyeceğiz. Bugüne dek keşfedilmiş “ilaçların” en başarılı olan aşılara neden karşı çıkılır, toplum bağışıklığı nedir, neden sıtma, HIV vb. kimi bulaşıcı etkenlere karşı aşı geliştirilemiyor sorularına yanıt arayacağız. Doğal olarak taçlı virüs (koronavirüs) aşılardan da yeterince duracağız.

Bir şeyin kıymetini anlamak için onu kaybetmek mi gerekir, bilmiyorum... Dördüncü bölümde, doğuştan veya sonradan bağışıklıkta bir bozukluk olunca başımıza neler geleceğini göreceğiz. Özellikle annesinden ufak bir kalıt (gen) noksanlığıyla doğan çocukların acıklı yaşam savaşımını, içim yanarak anlatmak zorundayım. Bu arada, bağışıklık ordusunun komutanlarını yok ederek, tüm sistemi içten çökerten HIV’e, AIDS hastalığına, çok öğretici olduğu için değinmeden geçmeyeceğim.

Vücudumuzdaki her organın bozulabileceğini biliyoruz. Karmaşık yapısıyla, bağışıklık sistemi de bozulmaya yatkındır. Dördüncü bölümde yanlış karar veren, aşırı tepki gösteren bağışıklıktan söz edeceğiz. Kafası bozulup,

kendi vücuduna saldıran bağışıklık, kaç türlü özbağışıklık hastalığına yol açabilir dersiniz? “İnsan insanın kurdudur” da neden bağışıklık kendi kurdu olmasın? Bu arada yabancı organ/dokuların (mikrop olmadıkları halde), neden vücuttan atıldıklarını inceleyeceğiz. Bağışıklık baskılayıcı ilaçlar ne işe yarar sorgulayacağız. Ayrıca yeni doğan bağışıklığı farklı mıdır sorularına yanıt arayacağız.

Toplum içindeki hainleri, dönemleri saptamak her zaman güçtür çünkü, onlar bize, kendimize çok benzerler. İşte bu yüzden bağışıklık sistemi de kendi vücut hücrelerimizden oluşan kanser hücrelerini saptamakta ve yok etmekte büyük güçlük çeker. Ama umutsuzluğa gerek yok. Kanserın bağışıklık tedavisi için 50 yıldır verilen çabalar nihayet meyvesini vermeye başladı. Bunları beşinci bölümde göreceğiz. Özellikle “T hücre mühendisliği” gibi yeni yöntemler hastalara umut vermekte...

Son bölümde, içimizde-dışımızda beslediğimiz tüm minicanlılarla neden birlikte yaşamak zorunda olduğumuzu ve bağışıklığın bu zorunlu birliktelikteki rolünü inceleyeceğiz. Başından beri hem minicanlılar dünyayı idare ediyor, onlar olmasa hayat durur dedik, hem de onlarla savaşılan bağışıklık sistemimiz olmasa yaşamımızı sürdüremeyiz diyoruz. Bu bir çelişki midir; mikroplar dost mudur, düşman mıdır? Schrödinger’in yaşam nedir sorusunu yanıtlayabilmek için bağışıklığın evrimine ve onu başlatan ve sürdüren minicanlılara, özellikle virüslerle tekrar döneceğiz.

Bu kitapta karmaşık bilimsel kavramları Türkçeleştirmeye çalıştım. Çünkü, bilimsel gerçekler halkımıza ancak anadile sadık kalarak ulaştırılabilir. Bu girişimimde hatalarım olmuştur; bunların elbirliğiyle düzeltilebileceğine inanıyorum. Bu konuda da ilham kaynağımız yüce Atatürk olmalı diyorum; son nefesine kadar Türkçe sözcük yaratmaya çalışan o eşsiz insan.

Sizlere kolaylık sağlamak için kitabın sonuna bir bağışıklık sözlükçesi ekledim. Ayrıca, yararlandığım kaynakların listesini sundum. 50 yıla yakın bir bağışıklık bilimi öğrencisi olarak yazdığım bu kitap sizleri minicanlılarla

birlikte yaşamamızı sağlayan bağışıklık sistemine ne kadar yaklaştırabilirse o denli mutlu olacağım.

Teşekkür

Kitabı baştan sona okuyup, Türkçe ve anlaşılabilirlik açısından yararlı önerilerde bulunan kardeşim Atıf Adnan Alkan'a, Onur Güner'e ve düzeltmeleri için Nalân Mahsereci'ye teşekkürü borç bilirim. Eşim Dr. Mualla Alkan her zamanki titizliği ile bu kitaba da değerli katkılarda bulundu. Candan teşekkür ederim.

Not: Bu kitabın tüm telif geliri, Çağdaş Yaşamı Destekleme Derneği'ne (ÇYDD) bağışlanacak ve Anadolu'da kız çocuklarının eğitimi için kullanılacaktır.

Şefik Şanal Alkan
Basel, Şubat 2022
(sefik.alkan@gmail.com)

1. Bölüm

BULAŞICI HASTALIKLARIN KISA TARİHİ

*“Gerçekle, ona inananların sayısı arasında
hiçbir ilişki yoktur.”*
Paul Claudel

1 | İnsanlık eskiden bulaşıcı hastalıklarla nasıl savaştı?

Bağışıklık sözcüğü eski Romalı için devlete karşı üstlenilmiş bir yükümlülükten, örneğin vergiden veya askerlikten “muaf olma” anlamına gelmekteydi. Sözcüğün, sağlık alanında kullanılması oldukça yenidir; bağışık olma, daha önce bir bulaşıcı hastalıktan kurtulmuş bir kişinin, aynı hastalıktan kaçınabilmesidir. Bunun nedeni, bağışıklık dizgesinin bellek sahibi olmasıdır. Bağışıklık da beyin gibi, etrafımızdaki karmaşık dünyayı algılamaya, tanımayaya ve öğrenileni anımsamaya yarar.

İnsanlığın bağışıklık bilincine varması çok eskilere dayanır. Çünkü, bulaşıcı bir hastalığa yakalanıp ölmeyen

birinin, ikinci kez aynı hastalığa yakalanmadığı eskiden beri gözlemlenmiştir. Türk, Çin, Hindistan, İran toplulukları bağışıklığın farkına varmışlardı. Ama ilk yazılı belgeye Atina'da rastlıyoruz. *Peloponez Savaşlarının Tarihi* kitabının yazarı general Thucydides'e göre, MÖ 430 yılında Atina'da büyük bir salgın çıkmış; hastalık (çiçek, veba olabilir) hızla herkese bulaşmış. Hekimler ne yapacaklarını bilememişler. Hatta, en çok ölenler sağlıkçılar olmuş. Ne yazık ki günümüzde Kovid-19 salgınında da benzerini yaşıyoruz.

Yukarıdaki girişten sezdiğiniz gibi, bağışıklığı anlamak salgın hastalıkları bilmekten geçiyor. Onun için, ilkin salgın hastalıkların tarihini gözden geçireceğiz. Daha sonra bu hastalıklardan biri olan çiçek hastalığının tarihini yakından inceleyeceğiz, çünkü bu örnek bize her toplumda bulunan, sıradan akıllı insanların gözlemlerden doğru çıkarımlar yaparak, kör inançların hâkim olduğu dönemlerde bile, ilk aşılamayı nasıl başlattıklarını ve çocuklarını ölümden nasıl kurtardıklarını gösterecek. "Halk bilimi"ne hoş geldiniz.

Bazı hastalıklar, çok öldürücü oldukları için insanlığın belleğinde derin izler bırakmıştır. Çiçek, veba, kolera, verem gibi hastalıklar kimi zaman dehşetin simgesi haline gelip, insanlık tarihini derinden etkiledi. Salgınlar, toplumların altüst olmasına yol açtı; halk inanışlarından sanata, siyasetten bilime kadar birçok alanda büyük değişikliklere neden oldu. Günümüzde de bunun benzerini Kovid-19 yapmıyor mu? Aslında ilkel insanın durumu biraz farklıydı. Günümüzdeki bazı hastalıklar o dönemde de vardı ama çoğu hastalık, uygarlık gelişince "salgın" yapmaya başladı. Çünkü, mikroplar kalabalığı sever. Bir başına yaşayan küçük ilkel kabileler, hastalanan insanı ayrı bir yerde tutarak hastalığın (kötü ruhların) bulaşmasını engelliyordu. Derken tarım devrimi ve yerleşik yaşam biçimi geldi ve insanlar kalabalık topluluklar halinde yaşamaya başlayınca mikroplara gün doğdu.

Eski duvar resimlerinden anlaşıldığına göre; sıtma, cüzam, zatürree, çiçek ve veba gibi salgın hastalıklara

eski Mısır'da sık rastlanıyordu. Hindistan'da sıtma, dizanteri, kolera, çiçek, tifo, veba, cüzzam ve veremin varlığına ilişkin kanıtlar var. Geleneksel Hint tıbbı, bir veba salgınının ortalığı kasıp kavurduğu yerlerde kalmanın tehlikeli olduğunu, su ve yiyecek seçiminde dikkatli olunması gerektiğini önemle vurgular. Daha ileride ayrıntılarına gireceğimiz gibi, Asya'da yerleşik uygarlıklar çok eskiden beri çiçek hastalığına karşı ilkel bir aşılama uyguluyorlardı. Çin'de bazı salgın hastalıklar çok iyi anlaşılmış ve koruyucu önlemler ve tedaviler geliştirilmişti. Buna karşın Çin'de de bazı yıkıcı salgınlar yaşandı. Han Hanedanı zamanında tifo olduğu anlaşılan bir salgının o bölgedeki insanların üçte ikisini öldürdüğü biliniyor.

Roma şehirleri, kanalizasyon sistemi nedeniyle eski Yunan şehirlerinden daha iyiydi. Bataklik hastalık ilgisi anlaşıldığından batakliklar düzenli olarak kurutuluyordu. Fakat bu önlemler Roma şehirlerini salgın hastalıklardan korumaya yetmedi. Roma İmparatorluğu'nun çöküşünün en önemli nedenlerinden biri veba ve diğer salgın hastalıklar oldu. Haçlı Seferleri sırasında ortaçağ boyunca salgın hastalıklar Avrupa'nın peşini bırakmadı. Bu hastalıklardan biri cüzzam idi. Sayıları çok artan cüzzamlılar toplumdan dışlanarak ayrı yerlerde yaşamaya zorlandı.

1350'li yıllarda yaşanan veba salgını dünyanın gördüğü en büyük felaketlerden biriydi. Salgın Orta Asya'da başladı. Önce Çin ve Hindistan'a yöneldi. Kırım'daki Ceneviz kenti Kefe'de görüldü. Tatarlar direnişi kırmak için vebadan ölenlerin cesetlerini mancınıkla şehre attı. Hastalıktan kurtulmak için Kefe'den kalyonlarla kaçan Cenevizliler salgını Avrupa'ya taşıdı. Veba önce Sicilya, sonra Genova, arkasından da Marsilya'ya yayıldı, ardından bütün Adriyatik şehirlerini sardı. Yazın Paris'e ulaştı, yıl sonunda Manş Denizi'ni aştı. Sonunda, Avrupa'da salgının ulaşmadığı çok az yer kalmıştı. Felaket sona erdiğinde, Avrupa'da 30 milyon kişi ölmüş, yani "kara ölüm" Avrupa'da her üç kişiden birinin ölümüne yol açmıştı.

Bilimsel devrim çağı olarak anılan 17. yüzyıl tıp alanında da birçok gelişmenin yaşandığı bir dönemdi. 18. yüzyıla

gelindiğinde, önceki yüzyıllara kıyasla daha az öldürücü olmakla birlikte, veba, tifüs, sıtma ve difteri hâlâ halk sağlığını tehdit etmeye devam ediyordu. Dönemin en öldürücü hastalığı ise çiçekti. Ayrıntılarını birazdan göreceğimiz gibi, Lady Montagu İstanbul'da gördüğü çiçek aşısı tekniğinin Avrupa'da kullanılmasını sağladı. Daha sonra bu teknik geliştirildi ve günümüzde de kullanılan çiçek aşısı keşfedilmiş oldu. Aşı, dönemin en önemli buluşlarından biriydi.

19. yüzyılda halk sağlığı kavramında da büyük değişiklikler oldu. Şehirlerin lağım sistemlerinin düzenlenmesi, temiz içme uyu sağlanması gibi halk sağlığı önlemleri daha bilinçli olarak uygulanmaya başlandı. Ancak salgınlar halen devam ediyordu. 19. yüzyılda kolera Amerika'da kuzey kıtayı 3 kez dolaşarak büyük kayıplar verdirdi. Tifo ve diğer salgınlar düzenli aralıklarla görülmeye devam etti. Bu hastalıkların neden olduğu kayıplar bakterilerin keşfedilmesine kadar sürdü.

19. yüzyılın tıp alanındaki en önemli olaylarından biri minicanlıların (mikroorganizmaların) keşfiydi. Bu keşif tıp tarihinin gidişatını öylesine değiştirdi ki, yüzyılın sonuna gelindiğinde, hastalık kavramı, sağaltım yöntemleri ve temizlik uygulamaları konusunda yepyeni bir bakış açısı ortaya çıktı.

19. ve 20. yüzyıllarda birçok biliminsanı bulaşıcı hastalıkların anlaşılması ve sağaltılması için çalıştı, birçok hastalığa çare bulundu. Halk sağlığının korunması ve salgın hastalıkların önlenmesi konusunda uluslararası kuruluşlar önemli çalışmalar gerçekleştirdi. Yeni kurulan Türkiye Cumhuriyeti, her alanda olduğu gibi halk sağlığı konusunda da dünyaya örnek olacak kurumlar geliştirdi. Burada Atatürk'ün büyüklüğünü, Refik Saydam'ın ve hocam Nusret Fişek'in katkılarını saygıyla anmak gerekir.

Tüm bu gelişmelere karşın bazı salgın hastalıklar halk sağlığını günümüzde de tehdit etmeye devam ediyor. AIDS, EBOLA gibi hastalıklar özellikle 3. dünya ülkelerinde yıkıcı etkilerini sürdürüyor. Kıtık, açlık, savaş yüzünden insanların direnci zaten kırılmış olan yoksul

ülkelerde, verem, sıtma gibi çok eski ve bilinen hastalıklar yeniden felaketlere yol açabiliyor. Tüm bunların yanı sıra kuş gribi, domuz gribi, HIV, Kovid-19 gibi yeni hastalıklar da gündeme geliyor. Yani, kat edilen onca yola, gerçekleştirilen onca buluşa karşın sağlık kurumlarının, bilimcilerin ve halkın bilmesi ve yapması gereken çok iş var. Bunları ilerleyen sayfalarda göreceğiz.

2 | Bağışıklık düşünceleri ilk nasıl oluştu?

Salgın hastalıkların tarihini gözden geçirdikten sonra şimdi çiçek hastalığını örnek alarak, insanlığın ortada “mikrop kavramı” bile yokken ona karşı nasıl aşı geliştirdiğini anlatmak istiyorum. Hastalıkların adlarının bile olmadığı dönemlerde bazı hastalıklar insanların dış görünüşünde belirgin izler bırakıyordu. Bu bakımdan, çiçek hastalığı insanlık tarihinde ve bağışıklık biliminin gelişmesinde özel bir yer aldı. Tarım devrimiyle yerleşik yaşama geçen insan toplulukları için her şeyin geri dönülmez biçimde değiştiğini biliyoruz. İnsanların, çiçek virüsü gibi deride kabarcıklar oluşturan hastalığı bundan 10.000 yıl önce evcilleştirilen çiftlik hayvanlarından aldığı sanılmaktadır. Mısır’da aniden ölen V. Ramses’in mumyasının yüzü, boyun ve omuz derisi hastalığı şiddetli geçiren bir çiçek hastasınıninkine benzer.

17. yüzyıldaki Bağdat ve Londra gibi büyük kentlerde hemen herkesin bir kez çiçeğe yakalandığı dönemde iki şey de dikkat çekmişti. Birincisi, hastalıktan kurtulanlar bir daha yakalanmıyordu. İkincisi, çiçek, zaten hastalıklı, zayıf olanlarda ve yetersiz beslenenlerde daha ağır seyrediyordu. Bu yüzden insanlar, sağlıklı çocuklarına bilerek çiçek bulaştırmaya başladılar. Aslında Orta ve Uzakdoğu’da, hastalık bu yolla epey denetim altına alınmıştı. 18. yüzyılda bile, çiçek, Avrupa’da içlerinde kraliyet

ailesi dahil olmak üzere yaklaşık 400.000 kişiyi öldürmüş, her üç kişiden birini kör etmişti. Bulaşlı (enfekte) insanların yüzde 20 ile 60'ı, çocukların ise yüzde 80'i bu hastalıktan ölüyordu. Bir düşününüz; günümüzdeki Covid-19 salgınında ölüm oranı ülkesine göre yüzde 2-10 arasında değişiyor.

Çiçek hastalığının en iyi tarifini 10. yüzyılda, o zamanlar Bağdat'ta yaşayan İranlı ünlü hekim Razi'ye (854-925) borçluyuz. Çiçek ve kızamığın çok ayrıntılı tanımını yazan, "doktorların doktoru" Razi, toplumun hemen tüm bireylerinin, yaşamlarının herhangi bir döneminde çiçeğe yakalandığını söyler. Razi'nin *Çiçek ve Kızamık Üzerine* adlı kitabı Avrupa dillerinde 12 kez basılmıştır. Razi, deneysel tıbbın gelişmesini sağlamış, Bağdat hastanesinde çalışırken, öğrencileri heyecanlandırmış, fakir-zengin ayırımı yapmadan kendini hastalarının hizmetine vermiş bir insandı. Fikirleri ve kitapları Batı dillerine çevrilmiş ve eğitimde yıllarca kullanılmıştır.

Sevgili okurlarım, geldiğimiz bu noktada çiçek hastalığını daha yakından inceleyerek bulaşıcı (enfeksiyon) hastalıklara ve minicanlılara bir giriş yapmak istiyorum: Çiçek etmeni variola denilen bir virüstür, kısaca poks-virüs (poxvirus) olarak anılır. İlk belirtileri eklemlerde



Görsel 1. Bir çiçek hastasının yüzünde, elinde oluşan kabarcıklar. Bu kabarcıklar sonra patlar ve deride çopur veya çiçek bozuğu da denilen çukurlar oluşturur. Çiçek virüsünün elektron mikroskopunda görünüşü. Wikipedia'dan alınmıştır.

ağrı, yorgunluk, yüksek ateş, bir hafta sonra, deride kızarıklık, kaşıntılar, döküntüler başlar, bir-iki günde bunlar kabarcıklar haline geçer. En çok yüzde oluşan bu kabarcıklar, tüm vücuda yayılabilir. Sonra bu kabarcıklar birleşir, patlar ve irin akmaya başlar. Sonra deride Türkçemizde çopur veya çiçek bozuğu da denilen çukurlar oluşur. Virüs, vücut içinde de büyük hasara yol açar, iç kanamalara neden olur, bu yüzden hastaların kusmukları siyahtır.

İlk geçirilen çiçeğin ikinciye direnç kazandırdığının insanlar tarafından ilk ne zaman, nerede fark edildiğine ilişkin bir kayıt yok elimizde. Ancak 1700’lerde Türkiye’de çiçek hastasının patlamış, irinli keseciklerinin kurutulup toz haline getirilerek kullanıldığını biliyoruz. Çin’deki uygulama, bu tozları burnuna çekmektir. İstanbul’da, yaş veya kurutulmuş çiçek kesecikleri insanların hafif çizilmiş derilerine sürülüyordu ve buna aşılama deniyordu. Bu yöntemlerle “aşılananların” bazıları şiddetli bir çiçek hastalığına yakalanabiliyor, hatta ölebiliyorlardı (bağışıklık dizgesi zayıf olanlar) ama, sağ kalanlar, ömür boyu çiçeğe karşı dirençli kalıyorlardı. Bu yöntemler, bildiğimiz kadarıyla, insanlık tarihinde bulaşıcı bir hastalığa karşı bilinçli bir şekilde geliştirilmiş ilk aşılama örnekleridir.

Dikkat ederseniz, yukarıdaki buluşlar, aynı zamanda bir hastalığın bir insandan diğerine fiziksel bir etmen yoluyla bulaşabileceğini göstermekteydi. Ama bu olgu, o zamanın yaygın batıl inançları insanların bilincini kör ettiği için, uzun yıllar bir farkındalık yaratmadı. Olayın önemi (bulaşıcı hastalıklara, tanrı gazabının değil, minicanlıkların neden olduğu gerçeği) ancak 19. yüzyıl Avrupa’sında fark edilecektir. Şimdi bunun nasıl gerçekleştiğine bir göz atalım.

3 | İnsan çiçek aşısı, Türkiye'den Avrupa'ya nasıl geçti?

Anadolu'daki aşılama işleminden Batı dünyasının haberdar olmasını, çok renkli bir kişiliğe, 18. yüzyıl İngiltere'sinin zeki, aydın kadınlarından birine borçluyuz; Lady Mary Montagu'ya. Aristokrat bir ailenin güzelliği ile ünlü kızı Mary, aristokrat Edward Montagu ile evlenir. Bu göz kamaştıran çift çok geçmeden Kral George I'in sarayına alınır. Ancak, Lady Mary bir yıl sonra çiçeğe yakalanır. Kendisi ölmez ama, güzelliği zarar görür, cildi çiçek bozuğuna uğrar. Bu darbelere rağmen, kendisini yazmaya verir, iyi bir deneme yazarı olur. Lady Mary çiçeği atlattıktan sonra, 1717'de kocası Edward İstanbul'a İngiltere büyükelçisi olarak atanır. Lady Mary, Türk kadınlarının düzgün cildine hayran kalır ve Türklerin çiçekle nasıl baş ettiklerini araştırır ve uygulanan "aşılama" ile ilgilenir. Gördüklerinden duyduğu hayranlığı, tarihe geçen, ünlü mektubunda şu şekilde yazar: "Bizim ülkemizde çok yaygın ve öldürücü çiçek hastalığı buralarda adına 'aşılama' denen bir uygulama yüzünden çok zararsız bir hastalığa dönüşmüş... Bir vatansever olarak, bu yararlı buluşun İngiltere'de yayılmasını çok istiyorum. Ve oradaki bazı doktorlara yazmaktan kaçınmayacağım. Kullandıkları yöntemlerle kasalarını dolduran bazı hekimlerin uygulamalarını, insanlık yararı için, yıkmak isterdim..."

Lady, 6 yaşındaki oğlunu Türk usulü "aşılattır". Aşı başarılı olmuş, oğlunun bağışıklığı ömür boyu sürmüştür. Birkaç yıl sonra Lady Mary Londra'ya döndükten sonra, tekrar bir çiçek salgını çıkar ortaya. Bu kez Lady Mary, kızını da aşılatmak ister ama yetkililer "uygar" İngiltere'de böyle bir yöntemin uygulanmasını uygun bulmaz. Hikâyemiz bundan sonra daha da ilginçleşiyor...

Lady Mary ve prenses Caroline, kral ailesinin çocuklarının aşılmasını önerirler. Ama kraliyet, bu yöntemin önce ölüm mahkûmlarında denenmesini ister. Bu "kraliyet

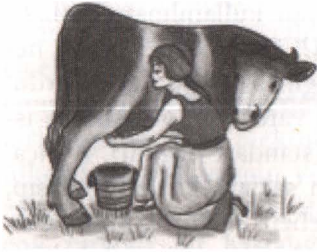
deneyi" 1721'de uygulamaya konur. Üç kadın, üç erkek denek hapisneden çıkarılır ve doktor gözetimi altında Türk usulü aşılanır. Mahkûmlar haftalarca izlenir. Hiçbiri hastalanmaz. Bu da yetmez, aşılananlardan bir kadın, çiçek hastası 10 yaşında bir çocukla aynı yatağa yatırılır. Kadının çiçeğe yakalanmadığı görülür. Mahkûmlar söz verildiği gibi serbest bırakılır. Olay basında gün gün yankı bulur. Bu yeni "Türk icadı" hakkında makaleler yazılır. Prenses Carolina daha da emin olmak ister; bir düzine kimsesiz, yetim çocuk aşılanır ve tekrardan iyi neticeler alınır. Ve nihayet 1723'te Carolina iki çocuğunu da aşılatır. Gene aşılama başarılı olur ve olay basında geniş yankı bulur ve böylece üst sınıfa ait aileler çocuklarını aşılatmaya başlarlar.

Kraliyet çocuklarını aşılatıyor diye, tüm İngiltere veya Avrupa'da aşının yaygın bir şekilde kullanılmaya başladığını düşünüyorsunuz, değil mi? Tam aksine, çeşitli nedenlerden ötürü, geniş halk yığınları aşıya uzak durdu. Birincisi, aşının gerçek riskleri vardı. Aşı ve aşılama işlemi henüz ölçümlenmemişti (standart değildi). Ayrıca, aşındaki virüs canlı olduğundan sağlam kişilere bulaşıp, çiçek hastalığının yayılmasına sebep olabilirdi. Ruhban sınıfı, kilise de aşıya toptan karşıydı; "şeytan icadı" dediler. Hastalıklar tanrıdan geliyordu. Ona karışmak, tanrının işine karışmaktı, günahtı...

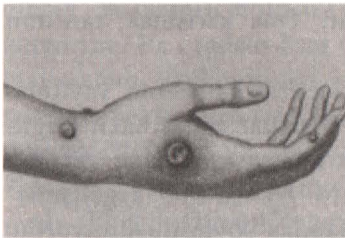
İngiltere ve Amerika'da çiçek aşılamaşının yayılması uzun zaman aldı, çünkü insanlar buna hazır değildi. Doktorlar, aşı yapıyordu ama aşının nasıl çalıştığı hakkında hiçbir fikirleri yoktu. Ayrıca aşı, "az gelişmiş" bir ülkenin yöntemi idi. Vatandaş şöyle düşünüyordu: "En iyisi bekleyelim, çocuğumuz kendiliğinden çiçeğe yakalanır ve atlatabilir. Ama çocuğumuz şiddetli bir çiçeğe yakalanıp ölürse, ne yapalım kader böyleymiş diyebiliriz." Zaten, o günlerde çiçekten ölüm "doğal" bir şey değil miydi? Ama sapasağlam bir çocuk aşından ötürü ölürse ne olacaktı? Suçluluk duygusuyla nasıl baş edilecekti? En iyisi işi tanrıya bırakmak, kadere razı olmak mıydı acaba?

4 | İngiltere’de inek çiçeği aşısı nasıl bulundu ve üstünlüğü neydi?

Çiçek aşısı konusunda bundan sonraki büyük olay, 19. yüzyılın başlarında meydana geldi. O zamanlar, İngiltere’de ve Amerika’da birkaç kişi, inek çiçeği (cow-pox) ile karşılaşan kişilerin insan çiçeğine yakalanmadığına dikkat etmişlerdi. Şimdi biliyoruz ki inek çiçeğinin etkeni vaccinia adı verilen bir virüs, insan poksvirüsünün bir akrabasıdır. İki virüs %95 aynıdır, yani birkaç yüz kalıttan (gen) ancak birkaçı farklıdır. Bu virüs, ineklerin memelerinde, çabuk kaybolan kabarcıklar yapar. Bulaşlı ineklerle teması olan süt sağıcıların ellerinde ve kollarında renksiz kabarcıklar oluşur ve bu kişiler tekrar inek



çiçeğiyle karşılaşırsa bir hastalık belirtisi göstermezler. İnsan çiçeği geçiren kadınların derileri, özellikle yüzleri bozulurken, inek sağan birçok kadının yüzlerinin güzelliği koruması birçok insanın



Görsel 2. İnek çiçeğinin etkeni olan "vaccinia" virüsü, süt sağan insanlara bulaşırsa, onların el ve kollarında kabarcıklar oluşturur. Böyle kişiler sonradan insan çiçeğiyle karşılaşırsa bir hastalık belirtisi göstermez. Jenner, 1796 yılında inek çiçeği geçirmekte olan sütçü kızın elindeki kabarcıklardaki irini topladı ve bir çocuğun kolunda açtığı hafif çiziklerin üzerine koydu. Jenner, yedi hafta sonra çocuğun öbür koluna açtığı çiziklere, bu kez insan çiçeği geçiren birinden aldığı taze irini koydu, ovaladı ve çocuğu birkaç hafta izledi. Çocuk, çiçek hastalığına yakalanmadı.

dikkatini çekmiştir. Fakat, iki çiçek arasındaki ilişkiyi ciddi bir şekilde ilk inceleyen insan, bilime meraklı İngiliz Edward Jenner oldu.

Jenner'in tuttuğu notlara bakılırsa, kendisi, çeşitli hastalıkların insanlara evcilleştirdikleri hayvanlardan geçmiş olacağını düşünmekteydi. Halbuki içinde yaşadığı toplum hastalıkların günah işleyen kişilere tanrının bir cezası olduğuna inanıyordu. Anlaşılan Jenner, çağının çok ilerisinde düşünerek, örneğin çiçek hastalığının atlardan ineklere ve onlardan da insanlara bulaştığını düşünmekteydi. Madem iki çiçek arasında ilişki vardı, o halde inek çiçeğiyle aşılama, insan çiçeğine karşı koruma yaratabilirdi. Tıpkı, daha önce kraliyet ailesinin yaptığı gibi, Jenner de fikirlerinin doğruluğunu göstermek için sağlam insanları deneylerinde kullandı. 1796 yılında, sütçü bir kızın elindeki kabarcıklardaki irini topladı, 8 yaşındaki bir çocuğun kolunda açtığı çiziklerin üzerine koydu, ovaladı. Çocuk bir hafta sonra hafif ateşlendi ama vücudunda kabarcıklar oluşmadı. Bu tepkinin o günlerde uygulanan tipik Türk usulü canlı insan çiçek aşısından farkı yoktu.

Ama Jenner orada durmadı. Yedi hafta sonra çocuğun öbür koluna açtığı çiziklere, bu kez insan çiçeği geçiren birinden aldığı taze irini koydu, ovaladı ve çocuğu birkaç hafta dikkatle gözledi. Bu aşılamadan ölenler olduğunu anımsayınız; eğer çocuk ölseydi, Jenner bu deneyle başını nasıl bir belaya soktuğunu görecekti. O günlerde aşıkârşıtlarının sesi daha da yükselecekti. Bereket versin ki, deneydeki çocuk, canlı insan çiçek virüsünden ötürü hastalanmadı. İnek virüsünün yarattığı bağışıklık, onu insan virüsüne karşı korumuştı.

Jenner, bulgularını yazdı, kendinden emin olarak o günkü en yüksek bilim kurumu olan Kraliyet Derneği'ne sundu. Ama büyük bir düş kırıklığına uğradı. Dernek Jenner'in bulgularını yayımlamayı reddetti. Bu yenilikçilerin başına sık sık gelen bir olaydır... Bereket versin ki Jenner orada durmadı. Ek gözlemlerini ve beş yaşındaki bir çocuk üzerinde yaptığı ikinci bir deneyin başarılı sonuçlarını, parasını cebinden ödeyerek, bir kitapçık halinde yayımladı.

Jenner'e karşı büyük bir savaş başladı. Jenner, seçkin tıp doktorları arasında değildi; burnu büyük Londra doktorları ona ve fikirlerine değer vermedi, onu dışladı. Basında, Jenner yöntemiyle aşılanan çocukların başlarında öküz boynuzu çıktığını gösteren karikatürler yayımlandı. Ama birkaç yıl sonra doktorlar, "Jenner tekniğini" kullanmaya başladılar, bu aşılama "vaccination" yani "inek virüsü verme" denildi; çünkü "vacca" Latince inek demektir. Başka durumlarda güzel Türkçemizi hiç çekinmeden kirleten kimi sorumsuzların bu olaya hiç çekinmeden "vaksinasyon" demesi beklenirdi. Ama her nasılsa "aşılama" sözcüğü hâlâ kullanılıyor, mutluyum.

Hikâyemize dönersek, zamanla Jenner yönteminin, Türk usulü (canlı, insan çiçeğiyle aşılama) yöntemden daha emin olduğu anlaşıldı ve Jenner'in ünü yayılmaya başladı. Yığınla bilimsel çalışma, inek çiçeği (cowpox) ile aşılanmanın insan çiçeği (smallpox) ile aşılanmaya oranla, çok daha emin olduğunu gösterdi; aşından ötürü hemen hiç ölüm görülmedi. Bugün, bu iki virüsün çok yakın akraba oldukları için birbirlerine karşı "çapraz bağışıklığa" yol açtıklarını biliyoruz. Jenner'in tahminleri doğru çıkmıştı.

1803'te İngiltere Meclisi, Jenner'e yüksek bir ödül verdi. Jenner'in ismi bütün dünyada duyulmaya başladı, başka ödüller de aldı. Aşılamayı arttırmak için, Jenner'in arkadaşlarının teklifi üzerine "Kraliyet Jenner Derneği" kuruldu ve Jenner kraliçenin koruması altına alındı. Napolyon, Jenner'e hayran oldu, onun adına nişan (madalya) bastırdı ve Jenner'in ricası üzerine birçok İngiliz tutuklusunu serbest bıraktı. Fakat, Jenner'e kendi ülkesinde "şövalyelik" verilmedi ve Kraliyet Doktorlar Derneği Jenner'i kabul etmedi. Çünkü Jenner doktor değildi, bir çeşit "sağlık memuruydu"

Jenner tekniği, çok minik değişikliklerle 20. yüzyılın ortalarına kadar, yani çiçek hastalığının ortadan kalkmasına kadar kullanıldı. Türk usulü aşılama gösterilen tepkiler, Jenner yöntemine karşı da gelişti ama sonunda eldeki veriler, korunan insan sayısı Jenner yöntemi lehinde

gelişti. İşte bu yüzden birçok bağışıklık kitabının ilk sayfalarında Jenner'in resmini görürsünüz. Çıkarı bozulanlar susmak zorunda kaldı, aşılama karşı oluşan, dinsel, etiksel, yenilik karşıtı vb. tepkiler azaldı.

Bulunuşundan 50 yıl sonra, İngiliz hükümeti aşılamaı desteklemekle kalmadı, çıkardığı yasalarla zorunlu kıldı. Ama bu son hareket, bugün bile devam eden çok büyük tartışmalara yol açtı; devletler, sağlık konularında yasal kararlarla, kişi özgürlüğüne bu denli karışabilir miydi? O zamanki uygulamaya karşı yapılan bazı itirazların haklı tarafı yok muydu? Bu konuya tekrar döneceğiz (bkz. 27. Soru).

Aşı karşıtları zaman zaman ağırlıklarını hissettirir. Bir örnek vereyim: Kendisi hem doktor hem bilimadamı olan Amerikalı J. M. Feeble'in, kendi çocuğu aşı kâğıdı olmadığı için okula kabul edilmeyince verdiği bildirgeye bir bakınız lütfen: "Aşı uygulanması, toplum içinde yeni gelişen kuşaklar için yalnız büyük bir tehdit ve tehlike olmakla kalmıyor, aynı zamanda Amerika'nın kişisel özgürlükler üzerine gittikçe artan hakaretlerini taçlandırmaştır...Zorunlu aşılama, çiçek hastalığını önlemek gibi acayip bir karasevdanın etkisiyle, insanın temiz kırmızı kanını hayvan lenf bezinden alınan parçalarla zehirlemektir. Zorunlu aşı, geçen asrın en kara lekelerden biridir."

Yukarıdaki sözler bir tıp doktoru aittir. Neyse ki mantığın gücü galip gelmiş, aşılama işlemi, günümüzde çiçek dışındaki öteki bulaşıcı hastalıklar için de uygulanarak, çocuklarda hastalanma ve ölüm oranlarını çok büyük ölçüde azaltmıştır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 1980'lerde çiçeğin yeryüzünden kalktığını ilan etti, virüs stoklarını denetime aldı. Böylece, tarih boyunca tam sayısı belirsiz milyonlarca insanın ölümüne neden olan çiçek virüsünün saklandığı son birkaç şişe, Atlanta'daki hastalık denetim merkezinde (CDC) ve Moskova'da bir merkezde, sıvı nitrojen içinde (195 °C'de) saklanmaktadır. Biz de artık çiçek virüsünü derin uykusunda bırakalım ve mercek yontucularının insanlığa sunduğu yeni ufuklara bakalım.

5 | Büyüteçler (mercekler) insanlığa hangi ufukları açtı?

20. yüzyılda, çiçekten ölüm azaldı ama öbür bulaşıcı hastalıklara ne oldu? Çiçek örneğinden öğrendiklerimizin öbür hastalıklara faydası oldu mu dersiniz? Açıkçası hayır; kısa solukta pek faydası olmadı. Bunun birçok nedeni vardı: En başta, çiçek izlenmesi çok kolay bir hastalıktı; derideki belirtileri çıplak gözle görülebiliyordu. Ama dıştan izlenebilecek bir belirti göstermeyen hastalıkları ne yapacaktık? O çağlarda kimse bulaşıcı hastalıkların nedenini bilmiyordu. Koyu cahilliğin sürdüğü bir dünyada hiç kimsenin, gözle görülmeyen, hastalık yapabilecek mikropların varlığını hayal etmesini bekleyemeyiz.

O halde asıl gerekli olan şey neydi? Önce insanlığın düşünce düzeyinde büyük bir sıçrama gerekliydi, öylesine ileri bir atılım ki dünyayı sonsuza dek değiştirecek cinsten... Kopernik'in, Galileo'nun Dünya-merkezli görüşü yıkmaları gibi... Önce, insanlığın bulaşkan hastalıkların nedeninin, tanrı, şeytan veya şans işi değil, "minicanlılar" olduğunun farkına varmaları gerekliydi. Kutsal ilhamla olsun olmasın, hastalıkların mantıksal bir temeli, bir kökeni olmalıydı. İnsanlar, bir kişiden başka birine geçen veya bir inekten alınıp başka birine verilen şeyin, canlı bir varlık olduğunun ayırdına varmalıydı. O varlık tanımlanabilirse, ancak o zaman edinilen bilgi sayesinde, insanlar tarafından denetlenebilir hale gelebilirdi. Kısacası, bulaşıcı hastalıklar için bir "mikrop kuramına" gereksinim vardı.

Gözle görülemeyen ve insandan insana geçebilen belirli bir etmenin bir hastalığın nedeni olabileceği fikri, yazılı tarih içinde birkaç kez ortaya atıldı. Fakat pek taraftar bulmadı. Tarihin yapraklarını biraz karıştırınca, karşımıza iki kişi çıkıyor: Birincisi İbni Sina, ikincisi Akşemsettin.

İslam'ın altın çağındaki (8-12. yüzyıl) en iyi bilimcilerinden biri, kendisine "Doğunun Aristoteles'i", "doktorların sultanı" denilen İbni Sina'dır (Batı'da bilinen adıyla Avicenna, 980- 1037). İbni Sina yüzlerce eserinden

40'ını sağlık bilimine ayırmıştı. Bu çok yönlü, büyük insan, bulaşıcı hastalıklar hakkında ne düşünüyordu? İbni Sina, bir doktor olarak, tarihte belki de ilk kez, mikropların, bulaşıcı hastalıkların genel tarifini yapan kişidir.

İbni Sina'dan yaklaşık 400 yıl sonra karşımıza Akşemsettin çıkıyor (Şam doğumlu olup mezarı Bolu'dadır; 1389-1459). Fatih Sultan Mehmet'e hocalık yaptığı bilinir. Bilim, tasavvuf, tıp ve eczacılık alanında da büyük üne sahip olan Akşemsettin'in tıp ilmini kimden ve nasıl öğrendiğini bilmiyoruz. Sadece beden hastalıklarının değil, aynı zamanda ruh hastalıklarının da hekimi olan Akşemsettin'nin minicanlılar konusundaki sözleri çok ilginçtir. Biraz sonra göreceğimiz, minicanlıları ilk kez gören Antonie van Leeuwenhoek'tan yaklaşık 200 yıl önce, mikropların varlığını fark eden Akşemsettin'nin *Maddetu'l Hayat* adlı kitabındaki şu sözleri ünlüdür: "Hastalıkların insanlarda teker teker ortaya çıktığını sanmak hatadır. Hastalık, insandan insana bulaşmak suretiyle geçer. Bu bulaşma, gözle görülmeyecek kadar küçük, fakat canlı tohumlar vasıtasıyla olur." Bu hayranlık uyandıran önerme, düşünce düzeyindedir, yani bir varsayımdır.

Varsayımlardan somut gerçeklere ulaşmak için yüzyıl daha geçecek ve Venedikli camcıların tek göz için yonttukları büyüteçler, insanlığın önüne çıplak gözle göremediği iki dünya açacaktı. Birincisi, konumuz dışı ama çağdaş bilimsel yöntemi başlattığı için burada değinmek yerinde olacak. Evet, bir matematik öğretmeni olan Galileo Galilei'den (1564-1642) söz edeceğim. Galileo, başka bir matematikçi Kopernik'in gezegenler hakkındaki hesaplarının doğru olduğunu gördü ve kendi yaptığı bir uzgöreçle (dürbünle), gökyüzünü, Jüpiter ve uydularını geceler boyu izledi. Gezegenlerin, Dünya'nın değil Güneş'in etrafında döndüğünü kanıtlayan bulgularını yayımlayınca, Kilise'nin hışmına uğradı ama onun bilimsel bilgisi doğru çıktı. Galileo'nun asıl önemi gözlem ve deneye dayalı bilimi başlatmasıdır.

Büyüteçle yapılan ikinci büyük buluşu Leeuwenhoek (1632-1723), Galileo'nun tersine, yakına bakarak gerçek-

leştirdi. Yaptığı küçük mikroskopla hareketli hayvancıklar dediği minicanlıları keşfetti. Kendisi doktor ya da biliminsanı değil, sadece meraklı bir tüccardı, hastalıkla da hiçbir ilişkisi yoktu. Eline geçen her şeyi mikroskobunun altına koyarak gözledi; özellikle çevresindeki bütün suları inceledi. Bu arada kendi kan hücrelerini ve spermini ilk gören kişi oldu.

Minicanlılara dönersek, 17. yüzyılın ortalarında, elimizde iyice düşünülmüş bir kuram ve fiziksel delil vardı ve bunlar mikrop kuramını destekliyordu. Peki neden hiç kimse, hastalık- mikrop kuramını geliştiremedi? Neden bilinçlenme olmadı? Bunu anlamak için bir bilimsel kuramın kabul görmesi için gerekli koşullara göz atmak zorundayız; eğer bir kuram içgüdülerimize, sezgilerimize uyuyorsa sorun çıkmaz. Ama, kuram gözlemlerimize uymuyorsa, o zaman eldeki kanıtların çok açık seçik ve sağlam olması gerekir. Bu durumda, önerilen kuram sezgilerimize, içgüdülerimize karşı görünse de, herkes eninde sonunda hizaya girer.

Bir hastalığın bir mikrop tarafından oluşturulması, insanların duyularına ters düşer; görünmez varlıkların bizi hastalandırması, hele de öldürmesi... Onun için, mikrop-hastalık kuramının su götürmez, reddedilemez deneysel kanıtlara ihtiyacı vardı. Ortaçağda kabul edilen dini görüşe göre her şeyi yaratan tanrı, hastalıkları da yaratıyordu. Zaten tanrı istediği yerde, istediği canlıyı yaratabilirdi. Buna kendiliğinden oluşum (spontaneous generation) denilmişti. Eski Yunanlılar da buna inanıyordu: Tanrı Gaia taştan, Aristoteles'e göre topraktan bile hayat yaratabilirdi. Çoğu biliminsanı da bu görüşteydi.

Az da olsa bazı cesaretli biliminsanı kendiliğinden oluşum görüşüne karşı çıktı. Hayatın kendiliğinden oluşmadığını, her canlının başka bir canlıdan doğması gerektiğini savundu. Örneğin İtalyan bilimadamı, filozof Spallanzani (1729-1799) bunlardan biridir. Yetenekli bir biliminsanı olan Spallanzani, 1700'lerin Avrupa'sında çok ünlendi, krallar tarafından ağırlandı. Bu arada Türkiye'ye geldi, mineral ve bitkiler topladı. (İstanbul'da I. Abdülhamid'in

konuğu oldu. Avrupa'ya döndüğünde, Osmanlı sultanının cehaletinin derinliği karşısında duyduğu şaşkınlığı üniversitelerde anlatması üzücüdür.) Bu arada “kendiliğinden yaradılış” görüşüne en büyük darbeyi Fransız bilimci Louis Pasteur (1822-1895) indirdi. Genç Pasteur 1864'te yaptığı bir deneyle “Yaşamın kendiliğinden oluşması bir rüyadır” diyerek bu konuyu kapattı.

Özetle, insanlık “büyüteç” (mercek) kullanarak çıplak gözle göremediği iki dünya keşfetti; ilk önce, Galileo teleskop yapıp uzayı inceledi. Dinlerin “Dünya-merkezli” görüşünü yıktı. İkinci büyük buluşu Leeuwenhoek, yakına bakarak gerçekleştirdi. Küçük mikroskobuyla, gözle görülmeyen hareketli “hayvancıklar” (minicanlıları) keşfetti; yani büyütecini icadı “Dünya” ve “insan”-merkezli görüşlerimizi toptan değiştirdi.

6 | Hastalık-minicanlı (virüs, bakteri vb.) ilişkisi nasıl kanıtlandı?

Mikrop ve hastalığa ilişkin asıl büyük kanıtlar, 19. yüzyılda yavaş yavaş ortaya çıkmaya başladı. Bazı bilimciler, ki biz bunlara salgınbilimci (epidemiolog) diyebiliriz, bir bulaşıcı hastalığın nerede, nasıl patlak verip, nasıl yayıldığını ciddi şekilde incelemeye başladı. Kolera, tifo gibi hastalıkların kalabalık kentlerde yayılışı incelendiğinde, fiziksel bir maddenin (Razi'nin, İbni Sina'nın, Şemsaddin'in ve Fracastoro'nun daha önce dediği gibi) insandan insana geçiyor olabileceği fikri de yayılıyordu. Böylece, insanlar, toplum sağlığı önlemleri almaya başladı. Tıpkı günümüzdeki Kovid-19 salgınında yapıldığı gibi... Bu tip hastalıklar, Türk toplumlarında, Avrupa'ya oranla, daha az yayılma göstermiştir. Çünkü her mahallede bir hamam bulunuyor, genel temizlik kuralları uygulanıyordu. Bu önlemler Avrupa'da da işe yaradı. Ama bu önlemler, hastalık-mikrop kuramına (ilişkisine) yol açmadı. Yeni

gelişmelerin en önemlisi 19. yüzyıl ortalarında Fransa'da, Louis Pasteur (1822-1895) tarafından gerçekleştirildi ve kısa bir süre sonra Almanya'dan Robert Koch (1843-1910) buna dahil oldu. Bu bilimciler, ilk kez bazı hastalıklara mikropların sebep olduğunu kanıtladı.

İlginçtir ki, bir kimyacı olan Pasteur'ü mikrop-hastalık ilişkisine yönlendiren neden insan hastalıkları değil, mayalanma/ekşime (fermentasyon) dediğimiz olaydı. Mayalanma, 19. yüzyılda hem biliminsanlarının hem de girişimcilerin üzerinde durduğu bir konuydu. İnsanlar, mayalanmanın sirke, şarap ve bira üretiminde önemini fark etmişlerdi; ayrıca, canlı varlıkların çürüyüp, basit bileşenlere indirgendiği çürüme/kokuşma olayı ile mayalanmanın benzerliğini biliyorlardı. Sütün ekşimesinin, etin ve sebzelerin bozulmasının, birer mayalanma olduğunu fark etmişlerdi. Pasteur ise, bozulmuş şaraplar üzerinde yaptığı çalışmalar sırasında, mayalanmaya minicanlıların neden olduğunu fark etti. Dünyada ilk kez, ekşimiş bir şaraptan minicanlıları ayırdı, taze şarapla karıştırdı, onun da ekşidiğini gösterdi. Başka bir deneyde, mayalanmanın ısı ile denetlenebileceğini, hatta hepten durdurulabileceğini buldu. Bu olaya "pastörizasyon" dendiğini biliyoruz ve hâlâ sütün raf ömrünü uzatmak için kullanıyoruz.

Dikkat edilirse burada Pasteur, mikropların, bir nesne içinde üreyerek, onu toptan değiştirebileceğini kanıtlamış oluyordu. Biraz sonraki örneklerden göreceğimiz gibi Pasteur, pratik bir sorunu ele alıp (şarap, süt ekşimesi gibi) konuyu bilimsel olarak araştıran ve olayın temelini anlamakla kalmayıp, topluma getirisi çok büyük buluşları yapabilen nadir insanlarından biridir. Ben onun hayatını öğrendikten sonra minicanlı bilimcisi olmaya karar vermiştim.

Pasteur daha ileri gitti ve minicanlılar ile hastalıkların ilişkisini kanıtlayan ilk kişi oldu. Bir kimyacının bunu başarması bir rastlantı değildi. 1850 Fransa'sında, ipekböceklerinde ortaya çıkan bir salgın ipek sanayisini altüst etti. Pasteur'e başvurdular, o da ipekböceklerini öldüren hastalığa bir mikrobun neden olduğunu düşündü ve bunu

kuşkuya yer bırakmayacak bir şekilde kanıtladı. Pasteur, hangi ipekböceğinin hastalanacağını önceden biliyor, mikrop vererek sağlam böcekleri hastalandırabiliyordu. 20. asırda, böylesine ikna edici bir buluşun, toplumda ve bilimsel çevrelerde büyük yankılar yaratacağını beklersiniz, değil mi?

Ne yazık ki bu olay birkaç devlet memuru ve ipekböceği yetiştiricisinin dışında başka kimsenin dikkatini çekmedi. O zamanlar mikroplar biyolojik bir merak konusuydu ama en bilgili kişilerin kafasında bile, ipekböceği hastalığından, insan hastalığı hakkında bir şeyler öğrenilebilir gibi bir fikir doğmadı. Bugün canlıların en alt kademesindeki minicanlılarla en üstteki insanların yaşam düzeniğinin birbirine ne kadar benzediğini biliyoruz ama yüzyıl önce bu gerçek henüz ortaya çıkmamıştı.

Pasteur bununla da kalmadı, karakabarcık (şarbon) ve kuduz üzerinde yaptığı çalışmayla, çıtayı biraz daha yükseltti. Şarbon, koyun ve sığır gibi hayvanlara saldırır, eğer denetim altına alınmazsa çok büyük hasara yol açar. Hayvanlar çok acı çekerek ölür. Ölüm anında hayvanın iç organları, özellikle dalağı kokuşmuş, çürümüş durumdadır. 1838'lerde bile, şarbondan ölen hayvanların kanına mikroskopta bakınca çubuk şeklinde minicanlılar görül-müş-tü. Fakat buna bir biyolojik tuhaflık, gariplik gözûyle bakılmıştı.

Gelelim başka bir devin yetişmesine... Robert Koch, evlendikten sonra gittiği bir kasabada, doktor olarak kimseye fazla bir yararı olmadığını düşündüğü için üzüntüye kapılan bir hekimdir. Onun çöökkünlüğünü (depresyonunu) gidermek isteyen karısı, ona bir mikroskop armağan eder. Koch tıpkı Pasteur gibi, o sıralarda hayvanlardaki şarbon hastalığına merak sarar. Hayvanların kanında şarbon basili görür, bu minicanlıyı sağlıklı farelere verdiğinde, farelerin şarbona yakalandığını gözlemler. Koch'un, emin olabilmek için bu deneyi 20 kez tekrarladığı söylenir. (Kovid-19 hakkında güzel sunumlarından tanıdığınız Prof. Derya Unutmaz'ın 1990'lı yıllarda laboratuvarımda çalışırken bir deneyi 10 kez tekrarladığını anımsıyorum).

Kuşkusuz, bu noktada, artık mikrop-hastalık kuramının kanıtlandığı söylenebilir. Ancak, herkesin inandırılması bir 10 yıl daha alacaktır. Çünkü o günün birçok ünlü, seçkin tıp otoritesi, bütün kariyerini başka hastalık kuramları üzerine kurmuştu, dolayısıyla inançlarını hemen terk etmediler. İşte bu duruma, tam bir “Sammelweis tepkisi” gösterdiler (Dr. Semmelweis, Viyana hastanelerinde çalışırken sadece el yıkama sayesinde ölüm oranlarını %12’ye düşüren, ama kimseyi buna inandıramayan, hastaneden kovulan, 1865’te bir akıl hastanesinde ölen bir öncüdür).

Bu arada Pasteur’un mikrop-hastalık kuramı ortaya çıkar ve Semmelweis’in el yıkama yönteminin neden işe yaradığı anlaşılır. Semmelweis yöntemi kabul görür ve o gün bugündür uygulanmaktadır. İşte, antiseptik uygulama böyle başlar. Ne zaman yeni bir bilgi, yeni bir delil bulunsa, tutucular hemen istem dışı tepki olarak “istemeyiz” derler. Onun için, bu olaya “Sammelwies tepkisi” denilmektedir. Bu hikâyenin tam tersi Pasteur’dan etkilenen İngiliz cerrah Joseph Lister’in başına geldi. Antiseptik teknikleri geliştirip tıp dünyasına soktuğu için ona “sir” unvanı verildi. İşte buna talih denir.

Robert Koch şarbon çalışmasından birkaç yıl sonra, insanlarda hastalık yapan ilk mikrobu, tüberküloz basiliğini ayırdı (izole etti). Böylece, bilimsel araştırma alanında görülmemiş bir enerjiyle, insanlarda hastalık yapan diğer mikropların keşfine yönelik düzenli çalışmalarını başlatmış oldu. Aniden, toplumun her kesiminden insanlar, hastalıkların kökeni ve insan hayatına ilişkin görüşlerini 180 derece değiştirmek zorunda kaldı. Koch’un buluşunun yarattığı sarsıntı, Kopernik ve Galileo’nun Dünya’nın evrenin merkezinde olmadığını göstermesinden sonraki şok kadar büyük oldu. Ayrıca Koch, 1884’te herhangi bir mikrobun, herhangi bir hastalığın etkeni olup olmadığını saptayabilmek için ortaya Koch kuralları diye bilinen dört kural koydu. Bu kurallar bugün de kullanılmaktadır.

Mikrop-hastalık kuramının kabul görmesini büyük ölçüde sadece iki insana borçluyuz: Pasteur ve Koch. Bu

ikili, kendi çağlarında, minicanlı biliminin (mikrobiyoloji) ve bağışıklık biliminin (immunoloji) öncüleri olarak herkesin önüne geçti.

Sevgili okurlarım, geldiğimiz bu noktada, Avrupa'daki bu buluşların ülkemize nasıl yansıdığını merak etmişsinizdir. Wikipedia'dan öğrendiğime göre, Halkalı Baytar ve Ziraat Mektebi'nde milli şairimiz Mehmet Akif'i etkileyen akademisyenlerin başında bakteriyoloji öğretmeni Rıfat Hüsamettin Paşa geliyordu. Paşa bakteriyoloji bilimini Pasteur'un kendisinden öğrenmişti. Mikrop-hastalık bölümünü M. Akif'in de hayran olduğu Pasteur'un bir deyişle kapatalım: "Hayatımızın, bu kadar çabuk çoğalan, akıl almaz küçüklükteki yaratıkların elinde olması ne kadar korkunç bir şey; bilimin her zaman bu düşmanların karşısında güçsüz/çaresiz kalmayacağını düşünmek tek tesellimizdir" İşte size Kovid-19 salgınına da yenecek tutum...

7 | Minicanlıların (virüs, bakteri vb.) benzerlikleri ve farkları nelerdir?

Pasteur ve Koch'un buluşlarının ardından, minicanlı keşfinde büyük bir patlama oldu ve bu tip yeni buluşlar günümüze dek uzanıyor. Günümüzde bilinen mikropları küçükten büyüğe doğru sınıflandırınca karşımıza sırayla virüsler, bakteriler, mantarlar, parazitler çıkar. Tüm minicanlı çeşitlerinin, bağışıklık açısından bakınca ortak noktası, hepsinin kendilerine özgü birçok "antijen" denilen yapıya sahip olması ve bazı antijenlerin bağışıklık yanıtı uyandırmasıdır. Ben bağışıklık yanıtı uyandırabilen antijenlere "bağıştıran" (immunogen) demeyi yeğliyorum. Antijenlerin genel özelliklerine geçmeden önce, şu "dünyayı idare eden" minicanlı çeşitlerine kısaca bir göz atmamız gerekiyor.

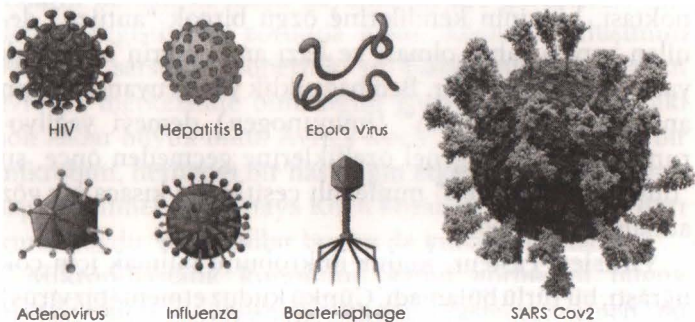
Virüsler: Pasteur, kuduz mikrobunu bulmak için çok uğraştı, bir türlü bulamadı. Çünkü kuduz etmeni (bir virüs)

mikroskopla görülemeyecek denli küçüktü. Bir başka Fransız bilimcisi Chamberland 1884 yılında, içinden bakterilerin geçemeyeceği kadar küçük delikleri olan bir süzgeç geliştirdi. 1892 yılında Rus bilimci Ivanovsky, bildiğimiz tütün yaprağında hastalığa neden olan bir maddenin bu süzgeçten geçtiğini gösterdi ama bu maddenin bir zehir olabileceğini düşündü (Onun için virüsün sözcük anlamı zehirdir). 1898 yılında Hollandalı minicanlı bilimcisi Beijerinck süzgeçten geçebilen şeyin bir zehir değil, yeni bir bulaşıcı etken olduğunu gösterdi ve böylece tütün mozaik virüsünü (TMV) keşfetmiş oldu. O günden bugüne 5000'den fazla virüs keşfedildi, ama asıl sayının milyonları bulduğunu biliyoruz.

Virüslerin büyüklükleri 10-300 nanometre arasında değişiyor. O kadar küçükler ki, bir bakteri içine birkaç bin virüs sığabilir. İkinci önemli özellikleri ise, yalnız başka bir hücrenin içinde çoğalabilmeleri... Başka hücre deyince aklımıza diğer tek ve çok hücreli canlıların tümü gelmeli; buna bakteriler, bitkiler, hayvan hücreleri dahil... Virüslerin üçüncü bir özelliği de kalıtsal (genetik) maddelerinin RNA ya da DNA'dan oluşmasıdır. Diğer bütün canlıların kalıtsal bilgisi DNA'larında yazılıdır. Ayrıca

Görsel 3. Virüsler karşımıza yukarıdaki gibi çok değişik şekillerde çıkar.

Özellikleri: 1) Çok küçük olmaları (hepsi mikrometrenin altındadır). Bir bakteri içine birkaç bin virüs sığar. 2) Hepsi yalnız başka bir hücrenin içinde çoğalabilir. 3) Kalıtsal (genetik) maddeleri ya RNA ya da DNA'dan oluşur. 4) Çok hızlı çoğalırlar. 5) Çok hızlı değişime (mutasyona) uğrarlar. Kaynak: https://www.freepik.com/freevector/sixtypesviruseswhitebackground_1250781.htm ve Wikipedia.



virüsler çok hızlı çoğalır. Kimileri hücre içindeki sayılarını altı saat içinde 1000 katına çıkarabilir. Virüslerin hepsi, yaşamlarını sürdürürebilmek için bir konaktan öbürüne bulaşmak zorundadır.

Tüm virüsler iki kümeye ayrılabilir. Birinci kümeye Dr. Baltimore, “ dengeli virüsler” diyor. Bunlar bir konağa alışmış ve çok bulaşkan, fakat oldukça zararsız virüslerdir (soğuk algınlığı, uçuk virüsleri gibi). İkinci kümedekiler ise “dengesiz virüsler”dir ki, bunlar bir canlı türünden öbürüne atlar ve yeni konaklarıyla uyum sağlayamadıkları için büyük sorun yaratırlar (Kuş gribi virüsleri, maymundan geçen HIV, yarasadan geçtiği düşünülen SARS, yine yarasadan geçen ebola ve kemirgenlerden geçen hantavirüsleri gibi ve nihayet kaynağı büyük olasılıkla yarasa olan SARS Cov2 virüsü gibi).

Antibiyotiklerin virüsler üzerine hiçbir etkisi olmadığını bilirsiniz. Bir virüs parçacığı (ki buna virion denir) üç kısımdan oluşur: 1) Kalıtsal bilgi taşıyıcısı RNA veya DNA, 2) Proteinden oluşan bir örtü ve bazen de 3) Yağlardan oluşan zarf/kılıf. Virüslerin evrensel kökenini hâlâ bilmiyoruz ama birkaç varsayımdan söz edebiliriz: Bunlardan biri virüslerin, karmaşık proteinler ve çekirdek asitlerinin bir araya gelmesiyle daha dünyada hiçbir canlı “hücre” yokken oluştuğudur. Eğer bu sav (tez) doğru ise, birer “kopyalanma ustası” olarak virüsler, gerçek anlamda “yaşamın” başlamasına ve evrime önayak olmuştur denebilir. Yok eğer dünyadaki ilk canlılar bakteri idiyse, virüslerin kökeni bakteriler olabilir. Kimi virüsler memeli hücreleri arasında dolaşan plasmid denen kalıtım parçacıkları olabilir. Virüslerin evrim sürecindeki rolü çok büyüktür, çünkü kalıtım bilgisini yatay olarak dağıtırlar (Bunun aksine anne-babadan geçen kalıtım bilgisi dikey yolla geçer). Peki virüs, canlı mı değil mi? İkisi de değil. Bu yüzden onlara “yaşamın kıyısındaki organizmalar” diyenler var.

Ara sıra Dr. L. Thomas’ın yaptığı gibi evrime sonsuz, tükenmez bir “biyolojik oyun” gözüyle bakmak gerek. Bu açıdan bakınca virüslere “gezgin kalıtlar/genler” diyebiliriz.

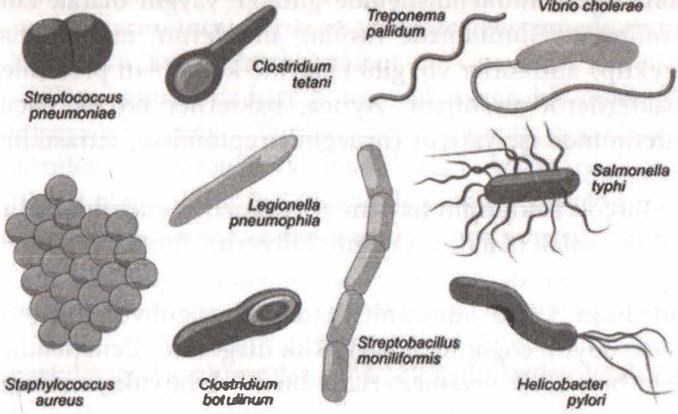
Virüsler, bir çiçekten diğerine atlayan balansı gibi, bir canlıdan bir kalıt alıp diğerine taşıyabiliyor. Yani tüm canlılar, virüslerin kurduğu bir ağ içinde yaşıyor gibidir. Böyle olunca da DNA gibi bir bilgi molekülü, aramızda en çok paylaşılan nesne oluyor. Doğallıkla bu devingen (hareketli) süreçte virüsler birçok kazalara neden olur. Bakteri virüsleri (ki bunlara bakteriyofaj denir), bir bakteriden diğerine bilgi (gen) taşıyabilir; antibiyotik direncinin bir nedeni budur. Bakterilerin kendilerini virüslere karşı korumak için geliştirdikleri CRISPR denilen savunma sisteminin bizim için önemine ileride değineceğiz.

Virüsler, bitkiden bitkiye böcekler aracılığıyla, insan ve hayvanlarda ise kan emici böcekler tarafından taşınır. Grip virüsü ve korona gibi virüsler ise, daha çok öksürme-aksırma yoluyla yayılır. Bağırsak yangısına yol açan (ishal yapıcı) norovirüsler, rotavirüsler ise dışkıyla kirlenmiş yiyecek ve sularla bulaşır. HIV'in ise cinsel birleşme veya kanla bulaştığını biliyoruz. Bir virüs insan veya hayvan vücuduna girince, bağışıklık sistemi genellikle bulaşlı hücreyi, ileride göreceğimiz T hücreleriyle öldürür. Açıkta virüsleri ise antikorlar ortadan kaldırır. Aşılar virüslere karşı koruma sağlar ama, HIV ve sarılık (hepatit) gibi kimi virüsler bağışıklıktan uzun süre kaçmasını bilir ve süregelen (kronik) bir hastalık yaratırlar.

Bakteriler: Aslında bakterilere çok benzeyen fakat duvar yapıları farklı bir minicanlı kümesi var ki bunlara arkea (archaea) denir ve bunlar dünyada en çok görülen minicanlılar arasındadır. Belki de 3,5 milyar yıl önce ortaya çıkan ilk canlılar arkeabakterilerdi. Çekirdeksizler (prokaryotik) denilen canlı sınıfı içinde bakteriler çok büyük bir yer tutar. Büyüklükleri 110 mikrometre içinde olan bakterilerin kimisi çubuk, çomak, burgulu, kimisi yuvarlaktır; kimisi üzüm salkımı gibi (stafilokok) diğerleri zincir şeklinde (streptokok) çoğalır (bkz. Görsel 4).

Bakterilerin toprak, su, hava, sıcak kaplıca suları, yerin derinlikleri, okyanusun 11 kilometre dibi ve buzullar dahil bulunmadıkları yer yok gibidir. Bakterilerin tümü henüz sınıflandırılmadı ve yarısı bile besiyerinde üretilmiyor.

Bazı bakteri şekilleri



Görsel 4. Yeryüzündeki belki de en yaygın canlı türü olan bakteriler karşımıza çok değişik şekillerde çıkar; bunlardan bazıları kamçılı, çubuksu (basil), zincir gibi (streptokok), salkım gibi (stafilokok) ve burguludur (spiroketler). Özellikler: 1) Büyüklükleri 35 mikrometredir; 2) Dünyada bulunmadıkları yer yoktur; 3) Hepsinin kalıtsal maddesi DNA'dır; 4) Kimileri eskiden beri yoğurt vb. yapmak için kullanılıyor; 5) Bilimde ve sanayide (kalıt mühendisliğinde) gittikçe yaygın olarak kullanılıyorlar. Kaynak: <https://microbiologysociety.org/whymicrobiologymatters/whatismicrobiology/bacteria.html>

Bir gram toprakta 40 milyon, bir mililitre musluk su-yunda bir milyon bakteri bulunur (DNA dizinlemesiyle saptanırlar ve normalde bu minicanlıların bize zararı yoktur). Yeryüzünde ne kadar bakteri bulunur dersiniz? (Kabaca, 5×10^{30} , yani 10'un yanına 30 adet sıfır koyunuz). Yani, yeryüzünde tüm bitki, hayvan dahil canlı kütle-sinden daha çok bakteri kütlesi var. Minicanlıların yerküre-deki besin döngüsünde rolleri çok büyüktür. Bitki kök-lerinde nitrojeni bağlayan, soluduğumuz oksijeni, ölen canlıların çürümesini sağlayan onlardır. Çevreye uyum yetenekleri neredeyse sonsuzdur.

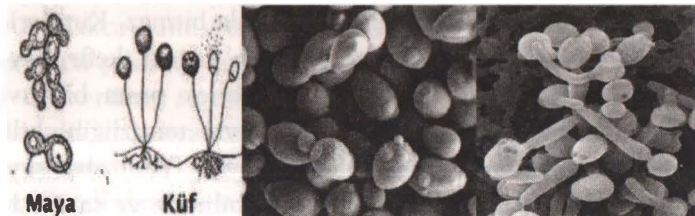
Minicanlıların bize faydası saymakla bitmez. Kimileri-ni (*Lactobasillus* gibi), sütten çökelek, yoğurt, kefir, pey-nir yapmak için kullanıyoruz. Bize ekmek, pasta, bisküvi vb. yapımında yardım ediyorlar. Çevre temizliğini bile bakteriler yapıyor. Bunlar bilinen şeyler. Yeni olan şey, minicanlıların özellikle bakterilerin bilimde ve sanayide

kalıt (gen) mühendisliğinde gittikçe yaygın olarak kullanılması. Günümüzde insülin, interferon, monoklonal (tektip) antikorlar vb. gibi tedavide kullanılan proteinler bakterilerde üretiliyor. Ayrıca, bakteriler birçok ilacın üretiminde işe yarıyor (örneğin streptomisin, tetrasiklin, eritromisin).

Birçok bakterinin hayvan ve insanların vücudunda ortakçı, asalak olarak yaşadığını biliyoruz. Büyük çoğunluk bağırsak ve deride olmak üzere vücudumuzdaki hücre adedinin 3 katı minicanlı taşıdığımız sanılıyor. Bakterilerin büyük çoğunluğu bağışıklık dizgesince denetlendiği için bize zarar veremez. Hatta bize çok büyük yarar sağlarlar. Ancak kimi bakteri türleri, hastalık yapıcıdır (bunlara patojen denir). Patojenler seri katiller ya da terörist bombacılar gibi hareket eder. Koleranın, frenginin, şarbonun, cüzzamın ve veremin etkenleri gibi. Tüberküloz bakterisi dünyada hâlâ iki milyon insan öldürüyor. Bakterilere başka örnekler olarak; *E. coli*, salmonella, tetanus basili, stafilokok, streptokok vb. verilebilir.

Mayalar (yeast): Mayalar, bizim hücrelerimize çok benzeyen tekhücreli organizmalardır ve çok eskiden beri insanlığın ekmek yapımı, bira, şarap üretimi gibi alanlarda kullandığı minicanlılardır. Bugün de birçok sanayi ürününün yapımında kullanılıyorlar. Zamanımızda, birçok parazit karşıtı ilaçlar, kanser ilaçları, insülin ve aşılar da kullanılan proteinler mayalarda üretiliyor. Aramızdaki

Görsel 5. Mayalar kendi hücrelerimize en çok benzeyen tekhücreli organizmalardır. Aslında mayalar, küf/mantar ailesine aittir. Tomurcuklanmayla çoğalan mayalara bir örnek ortadaki fırıncı bira mayasıdır. Bunlar besinlerinde bulunan şekeri kullanarak alkol (etanol) ve CO₂ üretir. Bir maya hücresinin bir saatte kendi ağırlığı kadar şekeri tükettiği hesaplanmıştır. Kaynak: <https://www.sciencephoto.com> ve Wikipedia



gen ve enzim benzerliklerinden dolayı mayalar, insan hastalıklarını incelemede ve yeni ilaç geliştirmede en çok kullanılan “model hücre” oldu.

Tüm yararlarına karşın, mayaların hastalık yapmadıklarını söyleyemeyiz. Bunların başında üreme organlarında görülen bulaşlar gelir (kadın dölyolu bulaşları gibi). Buna neden olan minicanlı *Candida* denilen bir mayadır. *Candida* aslında ağızda ve kadın döl yolunda normal minicanlılarla birlikte dengeli bir şekilde yaşar. Ama, bu denge bozulunca (örneğin antibiyotik, steroit ilaç alımı, gebelik, doğum kontrol hapları, aşırı şeker hastalığı ve bağışıklık baskılayıcı ilaç alımında) daha çok kadınlarda olmak üzere, epey rahatsız edici bir bulaş oluşur. Hastalığın cinsel temasla geçebileceğini söylemeye gerek yok.

Parazitler: Aslında parazit, asalaklık yapan her şey için kullanılan bir terimdir ama bütün dünyada, parazit hastalığı denince, akla protozoa (tekhücreli), helmint ve dış parazitler gibi bulaşıcı hastalıklar gelir. İç parazitler, protoza (sıtmanın etkeni plasmodium) ve helmintler (bağırsak solucanları, tenya) vücut içinde yaşarken, dış parazitler hayvan vücudu (ya da bitki) yüzeyinde yaşar (bit ve pireler gibi). Birçok parazit hastalık yapmaz. Ama hastalık yapanlar hemen her canlıyı etkileyebilir. Örneğin, *Toksoplazma gondii* (Hacettepe’de benim doktora tezimdi).

Virüs, bakteri ve parazitlerin içinde hastalık yapanların (patojenlerin) ortak özellikleri nedir diye sorabilirsiniz:

1) Bunların hepsi vücuttaki hücre sınırlarını/engelleri deler geçer.

2) İçlerinde en “aptalları” konağı öldürür; dolayısıyla kendi soyları tükenir.

3) Hepsi çabuk ürer. Bakteriler 20 dakikada bir ürer. Denir ki bakteriler dört gün içinde bir insan vücudunu yok edebilir. İnsanlar kabaca 20 yılda bir yavru yaptıklarına göre, yazar M. Richtel’in deyişiyle minicanlılar karşısında “matematik bizden yana değil”

Şimdi sanırım aklınıza şu soru gelmiştir: Bağışıklık sistemi, virüs, bakteri, maya, mantar ve parazit gibi minicanlıların nesini, neresini tanıyor? Bağışıklık sistemi

yukarıda sözünü ettiğimiz minicanlıların yapıtaşlarını tanır ki, bunlara genel olarak “antijen” diyoruz. Her minicanlı kendine özgü “antijenler” taşır. Ayrıca ister bir minicanlıya ait olsun, ister bir kimyacınn sentezlediğı protein veya şeker (karbohidrat) olsun; bu tip kimyasal moleküllerin hepsi birer antijendir.

Antijenlerin hepsi bağışıklık yanıtı uyandırabilir mi? Hayır. Bağışıklık yanıtı uyandırabilmek için bir antijenin şu özelliklere sahip olması gerekir:

- 1) Antijen girdiğı organizmaya “yabancı” olmalı.
- 2) Belirli bir büyüklükte olmalı. Antijenlerin çoğu proteindir ve molekül ağırlıkları 10.000 Dalton veya üstündedir.
- 3) Karmaşık yapılı olmalıdır; tanecik halinde bulunan (virüs, bakteri vb.) antijenleri daha iyi bağışıklık yanıtı uyandırır. Çözünür moleüller iyi bağışıklık yanıtı uyandıramaz.

Vücudumuzun her antijene karşı özel olarak ürettiğı proteinlere antikor denir. (Anti=karşıt, body= ten demek. S. Payzın hocamız buna “karşıttan” demişti). Antijen-antikora eş (çift) gözûyle bakılabilir. İleride antikor konusunu geniş olarak göreceğiz (bkz. Soru 17).

8 | Yeryüzünde ilk yaşam, işbirliğı ve evrim nasıl başladı?

İlk canlılar nerede ne zaman oluştu tam olarak bilmiyoruz ama elimizde önemli ipuçları var. Bundan yaklaşık 4,5 milyar yıl önce oluşan dünyamızın yüzeyi hem gökten yağın meteorlar hem de yeraltından fışkıran kızgın volkanlar yüzünden herhangi bir “canlı” barındıracak durumda değildi. Bir milyar yıl sonra yerkürenin kabuğı soğumaya başlayınca, ilk canlılar oluşmaya başladı. İlk tekhücreli canlıların, okyanusların dibindeki sıcak su bacalarının ağızlarında oluştuğı sanılıyordu. Ancak

son zamanlarda ilk canlıların karadaki su birikintilerinde oluştuğu görüşü gittikçe ağırlık kazanıyor.

Sevgili okurlarım, eğer siz, bilgi kaynağı olan üç yöntemden birincisini, “mitleri-masalları” veya ikincisini yani “dinleri” kaynak olarak kullanıyorsanız, cansız maddelere “can veren” birisi olmalı diye düşünebilirsiniz. Yok, bilgi kaynağı olarak üçüncü yolu, yani “bilimi” seçtiyseniz, ünlü Fransız bilimci J. Monod gibi düşünerek, yerküredeki kimyasal maddelerle, aminoasit, çekirdek asitleri (nükleotidler) derken kalıtsal bilgi taşıyan RNA ve DNA moleküllerinin oluşmasına bir “rastlantı ve zorunluluk” gözüyle bakabilirsiniz.

DNA gibi kendini kopyalayan ve aminoasit gibi yapıtaşlarından proteinler yaratan ve sonunda üreyebilen karmaşık yapıli tekhücreli bir canlının oluşması milyarlarca yıl aldı. Burada en önemli olay, sanırım hücre zarının oluşumudur. Çünkü, bir kılıf olmadan güneş ışınlarının verdiği enerjiyi bir yerde tutmak, çevreyle denge sağlayabilen bir hücre yaratmak olanaksızdı. İlk hücrelerin neye benzediğini pek bilmesek bile, bugünkü hücreyi kısaca tanımlamak için İvet Bahar’ın tanımını kullanıyorum; Hücreyi bir fabrika olarak düşünürseniz, içindeki DNA yönetici, RNA iletimci ve proteinler işçilerdir. İlk minicanlıların yaşadıkları çevrenin etkisiyle çoğu zaman işbirliğine, bazen de yarışa sürüklendiklerini de tahmin edebiliriz.

Yaşam bilgisini taşıyan DNA’nın nasıl bir “bencil” molekül olduğunu R. Dawkins’den duymuşunuzdur. Bereket versin ki doğa DNA’nın “mutlak sadakatına” izin vermez; onda çok ufak değişikliklere yol açar. Buna güneş ışınları, kimyasalların etkisini ekleyiniz. İşte kalıtım maddelerindeki bu birazcık değişebilme yetisinin evrimin yolunu açtığını söyleyebiliriz. Doğa, bir yandan büyük bir titizlikle kalıtım malzemesinin “değişmezliğini” sağlarken, ikircikli görünse de diğer yandan da mini “değişkenlik” (mutasyon) kapısını açık bırakmıştır. Bir başka deyişle, kalıtım (genetik) hem “tutucu” hem de “ilerici”dir. Yani yaşam bilgisini kuşaktan kuşağa kusursuz aktarır ama hiçbir

yavru yüzde yüz birbirinin aynısı olmaz. Böylece, değişen fiziksel çevreye uyum sağlayabilecek yavrulara seçilme şansı doğar.

Dilerseniz önce evrimden ne anlıyoruz kısaca tanımlayalım: Evrim, değişikliğe uğrayan canlı türlerinin kalıtımbilim (genetik) kurallarına göre özelliklerini yavrularına geçirmesi, bu yavruların çevrelerindeki olumlu veya olumsuz doğal süreçler tarafından seçilerek çoğalması veya yok olması sürecidir. Evrim, çağdaş yaşambilimlerinin temel taşıdır. T. Dobzhansky'nin dediği gibi, "Evrimin ışığı olmaksızın, biyolojide hiçbir şeyin anlamı yoktur"

Evrimi (dolayısıyla yaşamı) anlamak için önce virüsleri anlamamız gerekiyor. Cansız ile canlı arasında bir yerde duran RNA veya DNA virüslerinin soylarını sürdürebilmeleri için mutlaka bir canlı hücreye gereksinim duydıklarını söylemiştik. Fakat, dünyada en çok rastlanan biyolojik varlıklar olarak virüslerin kökenleri hakkında fikir birliği yoktur. Birkaç öneriden biri, virüslerin hücre oluşumundan önceki ilk ve ilkel kalıtsal maddeler olduğunu öne sürer. Başka bir görüş virüslerin bakterilerden sonra oluştuğunu varsayar. Son bir görüş virüslerin hücrelerden sonra oluştuğunu söyler. Kökenleri ne olursa olsun, dünyada sürekli yeni virüslerin oluşmakta olduğunu biliyoruz.

Virüsler için kısaca 'bilgi' ve "üremeye" indirgenmiş bir çeşit yaşam biçimidir desek yeridir. Virüsler çağımızda grip, HIV/AIDS ve Kovid-19 gibi birçok küresel salgına yol açsa da virüslerin çoğunun zararsız olduğunu biliyoruz. Ancak, virüslerin salgınların çok ötesinde yaşamımızı etkilediğini bilmek zorundayız. Son araştırmalar, virüsleri "kalıt (gen) savaşlarının" merkezine koymaktadır. Gittikçe daha iyi anlaşılıyor ki virüsler evrimde doğal seçimin en güçlü, kör ve acımasız temsilcileridir. Yeryüzünde yaşamın başlangıcından beri, her yaratığın evrimine virüs şekil vermiştir denebilir. İnsanlık için virüsler hem tehdit hem de şans olmaya devam ediyor.

Birer "kopyalanma ustası" olarak virüsler, gerçek anlamda "yaşamın" başlamasına ve evrime önyak olmuşlardır

diyebiliriz. Virüslerin en belirgin özellikleri çok hızlı çoğalmaları ve çok çabuk kalıtsal değişikliğe (mutasyon) uğramalarıdır. Bu denli bir değişkenlik yeteneği virüslere ortama çok çabuk uyma yetisi verir (adaptasyon). Bu gerçeklerin ışığında şu da söylenebilir: virüsler olmasa evrim olmazdı, evrim olmasa belki de Homo sapiens bile ortaya çıkamazdı.

Önemli olan şudur: virüsler, hücreler arasında “yatay bilgi” taşırlar ki bu da ortamdaki kalıtsal bilgiyi arttırmaya yarar. Başka bir deyişle virüsler, doğada henüz cinsel birleşmeyle üreme icat edilmemişken, bu işi başarmışlar, yani, kalıtsal çeşitliliğe (genetic diversity) yol açmışlardır. Bu da evrimi hızlandırmış olmalıdır. Bütün bunların bağışıklıkla ilgisi ne diyeceksiniz; çok ilgisi var, birazdan göreceğiz.

İnsanlar ve hayvanlar hâlâ virüslerle iç içe yaşadığına göre, önümüzdeki yüzyıllarda da virüslerin kaderimizi etkileyeceklerini bilmek gerekir. Bu arada şunu belirtmem gerek: Bütün diğer minicanlılar gibi virüsler de kimseye dost ya da düşman değildir. Bir virüsün soyunu devam ettirmekten başka bir amacı olmadığını ve bunun için de her zaman tam donanımlı hücreye ihtiyaç duyduğunu anımsayalım. Ayrıca, dünyada milyonlarca çeşit virüs var ama günümüzde sadece 5000 kadarı iyi tanımlanabilmiş durumda, bunların da sadece birkaç yüzünün hastalık yaptığını biliyoruz.

Ayrıca, unutmayalım ki bağırsaklarımızda beslediğimiz milyonlarca bakterinin kendi virüsleri var (bacteriophage). Ve birçok bakteri hastalık yapma yetisini virüslerden alırlar (kuşpalazının etkeni olan difteri bakterisi gibi). Bu şu demek; kimi zaman, bizde hastalık yapabilen bir bakterinin kendisi (virüsle) hastalanmış olabiliyor. Bakteri virüslerinin insan sağlığına etkisi nedir, tam olarak bilmiyoruz. Bilgimiz arttıkça, kendi virüsleriyle antibiyotiklere dirençli hale gelen kimi bakterileri, onları eriten başka virüslerle öldürebiliriz. Şimdi, iç içe yaşadığımız virüs ve bakterilerin vücudumuzun ve savunma sistemimizin gelişmesini, evrimi nasıl etkilediğine bir göz atabiliriz.

9 | Minicanlılar ve bağışıklık, yaşamımızı nasıl şekillendiriyor?

Doğada birçok büyük evrimsel ve devrimsel sıçramalar olduğunu biliyoruz. Örneğin ortak yaşama olayı (simbiosis) evrimin en önemli adımlarından biridir. Amerikalı bilimci L. Margulis'in ilk kez farkına vardığı bu olaya göre, henüz çokhücreli canlılar ortada yokken, serbest gezen bir hücre diğer bir hücrenin içine girmiş ve orada ortak yaşam sürdürmeye başlamıştır. Biz buna iç içe-yaşam veya ortak-yaşam diyebiliriz. Bu temel "evrimsel geçişlerden" biridir.

Ortak yaşamın en güzel örneklerinden biri hücrelerimiz içindeki mitokondri denilen organcıklardır. Yalnız yumurtada bulunduğu için annelerimizden aldığımız mitokondriler, milyarlarca yıldır yaşamını tüm hücrelerimizin içinde sürdürmektedir. Hücrelerimizin enerji santrali olan mitokondriler yakıt olarak ATP denilen maddeyi kullanır. Mitokondri DNA'sının kopyalanması, hâlâ hücre DNA kopyalanmasından ayrı bir olay olarak devam etmektedir.

Gelişmiş hücrelerin içindeki golgi aygıtı, bitkilerdeki klorofil, bakteri ve parazitlerdeki kamçı (flagella) gibi organcıkların da bağımsız yaşamdan vazgeçip, kendisini ortak yaşama adanmış hücreler olduğu varsayılıyor. Kısacası, bugünkü tüm canlı türleri yaşamlarını bu evrimsel olaya, "iç içe-yaşamaya" borçludur. Bir bakıma yaşamın birimi olan "hücrelerimiz, birer mozaik. Örneğin yeşil yosun ve bitki hücrelerinin içindeki organcık, klorofil olmasa güneş ışığından fotosentez yapılamaz, bitkiler hayatta kalamazdı. Doğadaki böyle derin işbirlikleri görmezlikten gelip, evrime, hâlâ "güçlülerin kazandığı yarış" gözüyle bakanlar var mıdır, bilmiyorum.

Zamanla yeni oluşan minicanlıların (bakteriler, yosun, mayalar, vb.) yeryüzünü kapladığını biliyoruz ve Amerikalı bilimci S. J. Gould'un dediği gibi, tüm minicanlılar o günden beri, milyarlarca yıldır, dünyayı idare ediyor. Bugün, minicanlıların yaşamın temeli olduğunu ve onlar olmasa

hiçbir bitki ve hayvanın hayatta kalamayacağını biliyoruz. Anımsayınız, yerküremizde “oksijen devrimini” okyanuslarda üreyen minicanlılar yosunlar (algler) yaptı ve hâlâ soluduğumuz oksijenin çoğunu onlar üretiyor.

Peki ortak yaşam ve virüslerle, bağışıklığın evriminin ne ilgisi olabilir? Önce bir saptama yapalım; hücrelerimizin çoğunun kalıtım maddesinin (genome) içinde virüslere ait hem sabit hem de yer değiştirebilen, hareketli parçalar bulunur. Milyarlarca yıl önce virüslere karşı kendilerini savunmak zorunda kalan bakteriler işte bu hareketli kalıt parçalarından yararlanmışlardı. Bakteriler içlerine bir bakteri virüsü girince, ikincisinin girmesini önlemek için “CRISPR” denilen bir sistem geliştirmişledir. Büyük sıçramayla omurgalılara bakarsak, onlar da CRISPR’a benzer “RAG1/2” denilen sistemi geliştirdiler. Biraz ileride göreceğimiz gibi, bağışıklığın T ve B hücre algaçlarının çeşitliğinin yaratılmasının temelinde de işte bu oynak kalıtsal parçalar rol oynar. Bağışıklık hücrelerimizde bu düzenek olmasa, çevremizdeki milyonlarca çeşit bakteriyi vb. tanıyamazdık. Kısacası virüsler ve bakteriler olmasa, bugünkü gelişmiş bağışıklık sistemine de sahip olamayabilirdik.

Yeryüzündeki bütün organizmalar, kendilerini hastalandıracak minicanlılara karşı koymanın bir yolunu bulmuştur. Bizim de içinde olduğumuz gelişmiş omurgalı hayvanlarda bulunan çok karmaşık bağışıklık sisteminin nasıl geliştiğini, yani evrimini çalışmak/anlamak hiç de kolay değildir. Çünkü, bağışıklık sisteminin hücre ve dokuları fosilleşemez, yani fosilbilimi (paleontology) yöntemlerini kullanamayız. Tek yapabileceğimiz şey, evrim ağacında yerleri belli olan yaratıkların, “kendini” ve “yabancıyı” nasıl tanıdığını araştırmak ve kıyaslama yapmaktır. Bağışıklığın evrimiyle ilgili güvenilir bilgi ancak böyle, dolaylı yoldan edinilebilir.

Evrimsel açıdan bakınca, kendini savunmanın, bakteri gibi çekirdeksiz tekhücreli canlılarda başladığını görüyoruz. Daha sonra çekirdekli hücreler de, önce ortamdaki değişikliklere karşı (sıcaklık, oksijen veya tuz dengesi değişmesi, mikrop girmesi gibi) yanıt vermeyi öğrendi.

Çekirdekli hücreler ve onlardan oluşan bitkiler ve omurgasız canlıların hemen hepsinde, kendilerinden farklı olan bir yabancıyı kabaca tanıyan “örgü tanıma algaçları” bulunur. Örneğin bitkiler bu “algılama” moleküllerini kullanarak, mikrop bulaşmış hücrelerini intihara sürükler (öldürür) ve böylece mikroplara karşı bir ölü hücre duvarı oluştururlar. Benzer örgü tanıyıcı moleküller, bizim hücrelerimizde de vardır. İleride göreceğiz (bkz. 15. Soru).

Omurgasız hayvanların bağışıklığına gelince; protozoa ve denizlerdeki zarlı hücreler kendilerini, yabancından ayırt edebilmektedir. Bir küme deniz süngerine, başka bir kümeden doku yaması yapılıncı o dokuyu atmaktadır.

Omurgasızların kullandığı bu savunma sistemi, 500 milyon yıl önce, çeneli omurgalıların ortaya çıkmasıyla değişikliğe uğradı. Omurgalılarda artık gelişmiş beyaz kan hücreleri (lenfositleri) ve basit antikorlar görürüz. Ama basit omurgalılarda (bufa balığında) gelişmiş beyaz kan (lenf) dokuları (timüs, dalak) hâlâ göremeyiz. Bu dokuları daha gelişmiş omurgalılarda (köpekbalıklarında) buluyoruz. Tüm bağışıklık sisteminin çeşitlerini (kemik iliği, lenf bezleri, timüs, dalak, IgM, IgG gibi antikorlar) ancak yüzer/gezerler (amphibian), sürüngen, kuş ve memeli gibi hayvanlarda görüyoruz.

Bütün canlılar, virüs ve minicanlıların evrimsel baskısı altındadır. İçinde bulunduğumuz memeli kümesinden *H. sapiens* yaratığın ortaya çıkması bundan 250 binyıl öncesine rastlıyor. Biz diğer canlılar gibi de minicanlıların baskısı altında yaşıyoruz ve bundan sonra da yaşayacağız. Bunu şuradan biliyoruz: Minicanlılar, inanılmaz derecede dayanıklı; kaynar sularda, kızgın çöllerde, polar buzullarda, atmosferin kilometrelerce yukarısında ve okyanusların kilometrelerce derinliklerinde yaşayabiliyorlar. Bu şu demek biz nereye gitsek “minicanlılara mahkûmuz”.

İnsanlık tarihi boyunca, hastalık yapıcı mikropların (patojen), insan ölümlerinin başlıca nedeni olduğunu daha önce gördük. Bu şu demek; mikroplar, insan kalıtının (genome) seçimi üzerine çok büyük bir baskı

uyguladı. Şimdiki insanlar, geçmişte doğanın uygun bulduğu, yani “seçtiği” insanların çocuklarıdır. Geçmişte hastalık etmenlerinin insanlara yüklediği baskı o denli ağırdı ki ortalama ömür 20-25 seneyi geçmiyordu. Bu durum Pasteur’ün mikrop-hastalık ilişkini göstermesine (bkz. 6. Soru), temizlik, sağlık bilgisinin gelişmesine ve aşılarda bulunmasına kadar devam etti.

Bundan 150 yıl önce insanlar hastalıkların nereden geldiğini bildiklerini sanıyordu ama yanlış içindeydiler. Örneğin sıtma “kötü hava”dan geçiyordu (İtalyancada “mal aria”). Bilim, insanlığa gerçeği gösterdi. Özellikle ilk bulunan çiçek ve diğer aşılarda şimdi çok değişik bir dünyada yaşıyoruz. Sıtmayla hâlâ cebelleşiyoruz ama artık altı ölümden sadece biri bulaşıcı bir hastalık yüzünden oluyor. Bilim ve bulunan aşılarda sayesinde, yaş ortalaması tüm dünyada 73’e yükseldi.

Mikropların evrimsel baskısı bitti, bitecek sanılıyordu ki Kovid-19 salgını çıktı ortaya. Yarın ne çıkacağı belli değil. Yani, mikropların genlerimiz üzerindeki baskısı sürecektir. Şimdi, bu mikrop denizi içinde bize uzun ömürler sağlayan bağışıklık sistemini yakından tanımanın zamanı geldi.

2. Bölüm

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ ve SAVUNMA YOLLARI

*“Bilimde ‘son bilgi saplantısı’ yoktur.
Biz bilimsel kesinliğin yerine
bilimsel ilerlemeyi yerleştirdik.”*
Richard Feynmann

10 | Bağışıklığın organ, hücre, molekülleri nelerdir?

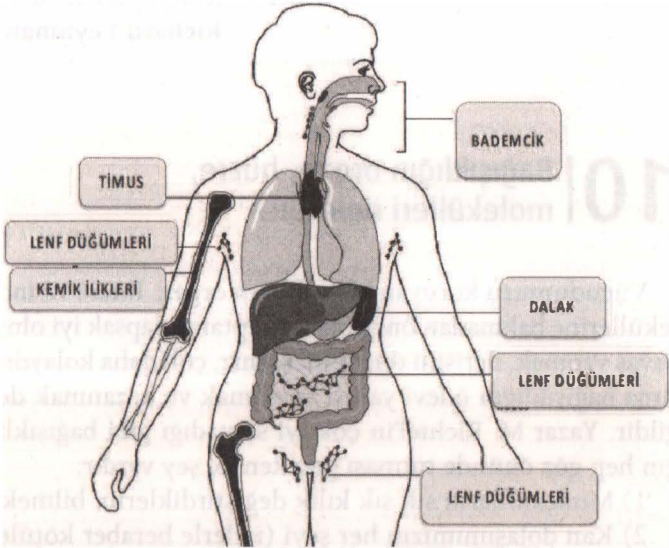
Vücudumuzu koruyan bağışıklığın organ, hücre ve moleküllerine bakmadan önce birkaç saptama yapsak iyi olur. Savaş yapmak, ilerisini düşünmezseniz, çok daha kolaydır. Ama bağışıklığın ödevi yalnız savaşmak ve kazanmak değildir. Yazar M. Richtel’in çok iyi saptadığı gibi bağışıklığın hep göz önünde tutması gereken üç şey vardır:

- 1) Minicanlıların sık sık kılık değiştirdiklerini bilmek.
- 2) Kan dolaşımımızın her şeyi (iyilerle beraber kötülerini) aynı hızda tüm vücuda yaydığını bilmek.
- 3) Hem barışta hem savaşta, eskiyen, bozulan dokuların onarılması, yenilenmesi gerektiğini bilmek.

Kısacası, bağışıklık savaş sırasında ve sonrasında yaraların sarılmasına, dokuların tamir edilmesine yardım etmek zorundadır.

Anlayacağınız aşağıda tanışacağınız bağışıklık ordusunun (organıyla, hücreleriyle, büyük küçük silahlarıyla vb.), yukarıdaki kurallara uyması gerekir. Yani bağışıklık her zaman çok kaygan ve ince bir yolda yürümek zorundadır. Şimdi vücuttaki hassas dengeyi koruyan bağışıklık sistemimizin organ, hücre ve moleküllerine bir göz atalım.

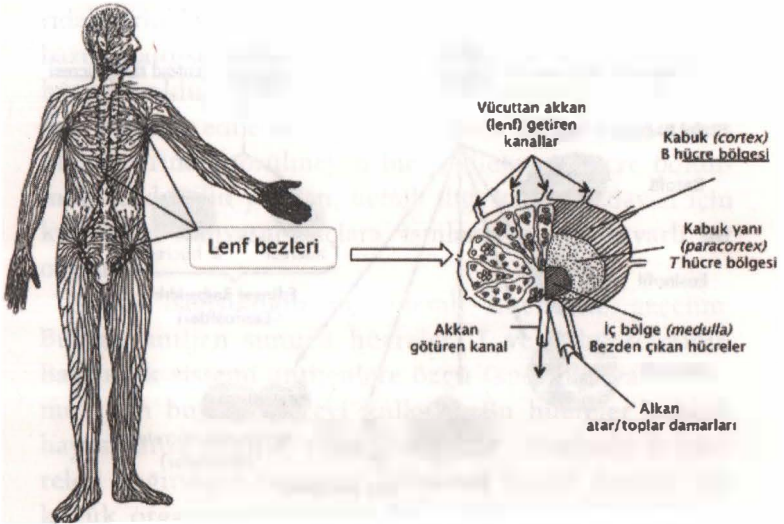
Size belki şaşırtıcı gelecek ama bağışıklık sistemi (1,5 kg), karaciğer (1,6 kg) ve beyin (1,4 kg) gibi vücudumuzun büyük organlarından biridir. Bağışıklık sistemimizin, organlar hariç, trilyonlarca hücreden oluştuğu biliniyor. Peki vücudumuzdaki bu koca ordu nerede gizleniyor? Bağışıklık organları ve hücreler tüm vücuda dağılmış olduklarından pek göze çarpmaz, ama elle tutulur bağışıklık organlarımız da var. Örneğin kemik iliği, dalak, kekik bezi (timüs) gibi.



Görsel 6. Tüm bağışıklık hücreleri kemikiliğinde oluşur. Timüs, T lenfositlerinin geliştiği yerdir. İnsanda B hücreleri kemikiliğinde gelişir. Lenf düğümleri yabancıya karşı bağışıklık yanıtlarının oluşturulduğu özel bezlerdir.

Bir de çok önemli beyaz kan hücrelerinin konuşlandığı beyaz kan “lenf” bezlerimiz var. Lenf bezleri ve kanalları vücudumuzu çepeçevre sarmış bir ağıdır, bulunmadığı yer yok gibidir. Bademciklerimiz, gırtlak lenf bezleri birer bağışıklık organıdır. Bağırsaklarımız nasıl “ikinci bir beyin” sanılacak kadar sinir hücresi içeriyorsa, aynı şekilde yoğun bağışıklık hücreleriyle donanmıştır.

Şimdi bağışıklık tüm hücrelerinin doğduğu, kemik iliğine yakından bakalım. Kemik iliğindeki kök hücrelerini kabaca iki kümeye ayırabiliriz. Birinci küme bildiğiniz kırmızı kan hücreleri daha çok demir (ve oksijen) taşıyabilmek için çekirdeklerini sonradan kaybeden alyuvarlarımızdır. İkinci kümeye beyaz kan hücreleri (akyuvarlar) diyoruz. Akyuvar, çekirdek şekillerine ve aldıkları boya rengine göre adlandırılmıştır. Bunlar lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, nötrofil, mast hücresi gibi adlar alır. Bunların her birinin görevi biraz farklıdır. Ayrıca, kanın pıhtılaşmasında rol alan kan pulcukları da (trombositler) kemik iliğinde yapılır.

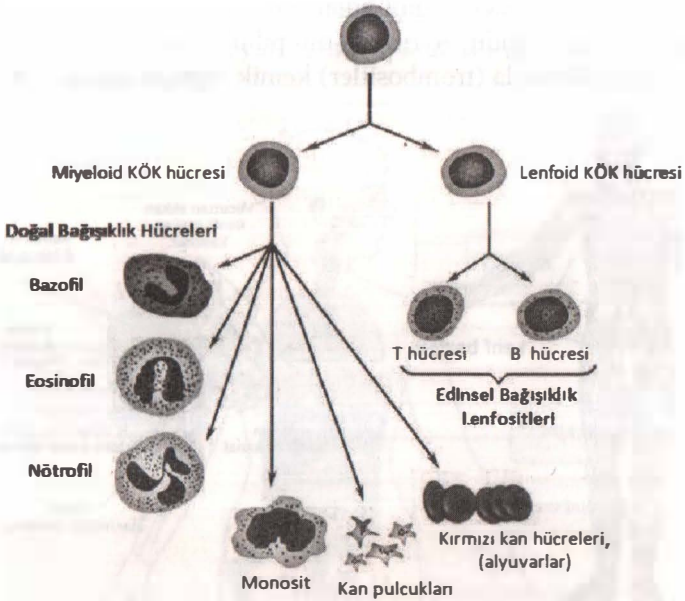


Görsel 7. Lenf (akkan). Vücudumuzun her yanı lenf sistemiyle kaplıdır. Kanallarla tüm vücuttan toplanan akkan, lenf düğümlerinde/bezlerinde süzülür. İçindeki yabancı maddeye karşı bağışıklık yanıtı başlatılır. Normal alkanımızdan sızıp dokulara kaçan akkan, lenf düğümlerinden geçtikten sonra, lenf kanallarıyla boyundaki toplardamardan tekrar alkana karışır. Kaynak: W. R. Clark'ın *The war within*'inden esinlenerek çizilmiştir.

Kök hücre ne demek? Bunlar farklılaşmamış ve diğer hücelere dönüşmekten başka bir işlevi olmayan hücrelerdir. Normal vücut hücreleri bölününce, ortaya çıkan kardeş hücreler birbirinin aynıdır. Buna bakışumlu (simetrik) bölünme denir. Kök hücreleri ise bakışumsuz (asimetrik) olarak bölünür. Yani, kök hücre bölününce, bir yavru kendisinin aynısıdır ama öbür yavru biraz değişiktir; bu yavru biraz daha farklılaşır ve sonunda bambaşka hücreye dönüşür. Yani, kök hücre hem kendini yeniler hem yavru vererek başka bir hücrenin oluşmasına yol açar.

Kemik iliğinden çıkan tüm hücreler, ister kırmızı kanda, ak/renksiz kanda (lenfte), ister dokularda bulunsun, bağışıklık sisteminin bir parçasıdır ve sürekli bütün vücutta dolaşırlar.

Çok yetenekli KÖK hücre (Kemik iliği)



Görsel 8. Doğal ve edinsel bağışıklığın çeşitli hücreleri kemik iliğindeki çok yetenekli bir kök hücreden oluşturulur. Tepedeki ata/kök hücre bakışumsuz olarak bölünerek, yani farklılaşarak öbür hücreleri oluşturur. Hücrelerin adlandırılması, hücrenin veya çekirdeğinin şekline göre ya da tuttıkları boyanın rengine göre yapılmıştır. Kaynak: Ş. Alkan, *Bağışıklığı Anlamak*, 2019.

Burada kan dolaşımı üzerinde biraz duralım: Kalp güçlü merkezi bir pompa olarak, tüm bağışıklık hücrelerini tüm vücuda hızla yayar. Ama aynı pompa hastalık yapan (patojen) bir mikrobu da vücuda yayabilir. Sepsis denilen kanda mikrop üremesi çok tehlikeli bir durumdur, ani ölüme yol açar. O halde bağışıklık sisteminin baş görevi patojenlerin kana geçmesini önlemektir.

Bağışıklığın göze pek çapmayan bir özelliği de vücuttaki bütün yenilenme, tamir işlerimin içinde olmasıdır. Vücudumuz, dıştan bakınca durağan bir yapısı varmış gibi görünür. Fakat vücut hücrelerimiz sürekli değişim içindedir. Dış derimiz ve bağırsaklarımızdaki epitel hücreleri bir-iki haftada bir değişir. Kanımızdaki alyuvarlar her 120 günde bir yenilenir. Karaciğer hücreleri bir-iki yıl ve yağ hücrelerimiz 10 yıl kadar uzun yaşayabilir. Hücreleri en yavaş değişen kalbimizin bile normal bir yaşam sonunda yarısı yenilenmiştir deniliyor.

Fakat, bağışığın kendi hücrelerinin dönüşümü yukarıdakilerin hiçbirine benzemez; beyaz kan hücrelerinin bazıları altı-sekiz saatte bir yenilenir. Her gün yenilenen hücreler olduğu gibi yıllarca yaşayan hücrelerimiz de vardır. Tahmin edilebileceği gibi kemik iliğinde, vücudun hiçbir yerinde görülmeyen bir yenilenme, hücre bölünmesi vardır (Bu yüzden, kemik iliği kanser tedavisi için kullanılan kimyasal ilaçlara, ışınlamaya çok duyarlı bir organdır).

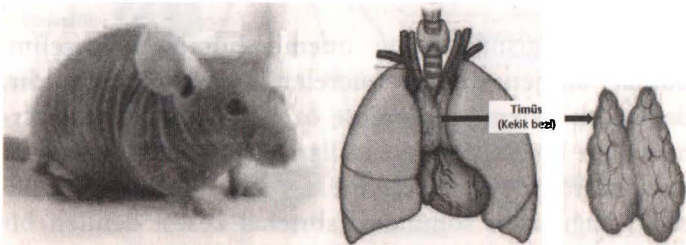
Şimdi bağışıklığın üç önemli hücresine geçelim. Bunlar, antijen sunucu hücreler, T ve B hücreleridir. Bağışıklık sistemi antijenlere özgü (spesifik) yanıt vermek için bu üç hücreyi kullanır. Bu hücreler değişik hayvanlarda değişik yerlerde üretilir. Kuşlarda B hücreleri bağırsağın sonunda Fabricius kesesi denilen bir küçük organda olgunlaşır. İnsanda B hücreleri kemik iliğinde doğar ve orada gelişir.

11 | Bağışıklık hücreleri nasıl eğitilir, nasıl işbirliği yapar?

T hücre dünyası

Timüs denilen gizemli organ ve T hücre dünyasının keşfini büyük oranda Dr. J. Miller'e borçluyuz. Hiroşima ve Nagazaki'ye atom bombaları atıldıktan sonra, kanser olgularının artışı gözlemleyen Miller, timüs bezi büyük olan gençlerde löseminin daha çok olduğuna dikkat etti. Derken farelerde löseminin timüs denilen garip organda başladığını gördü. Timüsü çıkarılan farelerin bağışıklık yanıtının bozulması dikkatini çekti. Zekice planlanan hayvan deneyleri sayesinde timüs denilen bu "tanrının unuttuğu" küçük organın T lenfositleri üzerindeki etkisini gösterdi ve böylece bu organcığı, bağışıklığın merkezine oturttu (yıl 1961). Ama çoğu kimse ona inanmadı.

Derken, 1962 yılında Glasgow'da Dr. Grist, tüysüz birkaç fare buldu ve buna çıplak (nu/nu) fare adını verdi. Çıplak farelere hangi virüsü bulaştırırsa farelerin hemen öldüğünü gördü. İncelemeler çıplak farelerin hücresel bağışıklıktan yoksun olduklarını gösterdi. Ayrıca, çıplak farelerin vücutlarına yapılan yabancı deri yamalarını veya yabancı tümör hücrelerini dışarı atamadıkları görüldü. Derken bu farelerin kekik (timüs) bezi olmadığı gözlemlendi.



Görsel 9. Soldaki çıplak fare kalıtsal bir hastalık yüzünden, timüs (kekik) bezini ve tüylerini kaybetmiştir. Sağda, insan kekik bezinin göğüs kafesindeki yeri ve şekli görülmektedir.

Kaynak: <https://www.toppr.com/ask/content/concept/humanendocrine-systemthymusgland256722/>'dan uyarlanmıştır.

Anlaşılan bir kalıtsal bozukluk, fareyi hem tüysüz hem de T hücresiz bırakıyordu. Ne yazık ki benzer kalıtsal bozukluklar insanlarda da oluyor. Böyle çocukların perişan halini ileride göreceğiz (bkz. 30. Soru). Şimdi, bağışıklık ordusunun komutanlarını (T hücreleri) yetiştirecek olan bu okula, timüse daha yakından bakalım.

Yeni doğan fare veya insanda timüs bezi büyüktür ama yaş ilerledikçe küçülür. Sonradan anlaşıldı ki, kemik iliğinde yaratılan öncü T hücreleri timüse gelir ve orada eğitim görür. Yani timüs bir okul gibidir (Buradaki "T" harfi timüsten gelir). Şimdi timüs bezinde neler oluyor, ona bakalım.

İlk göze çarpan şey, timüse gelen hücrelerin deli gibi çoğalması ama aynı hızla ölmesiydi. Önceleri kimse buna bir anlam veremedi. Sonradan öncü T hücrelerinin timüste zorlu bir sınavdan geçtikleri anlaşıldı. T hücresi burada "Ben kimim, öz antijenlerim nelerdir?" gibi bilgiler ediniyordu. Bunu bir sınav gibi düşünürseniz, yüksek not alanlar, yani kendi/öz antijenlerinin tümünü "doğru" tanıyan hücreler hayatta kalıyor, öbürleri ölüyor.

Kanımca, bağışıklığı anlamak T hücrelerini anlamaktan geçiyor. Onun için bu konunun kimi önemli ayrıntılarını, hücresel bağışıklığı, T hücresinin antijen tanıma düzeneği bölümünde ileride tekrar ele alacağım (bkz. 20. Soru). Kısacası, bağışıklığın en önemli ilkesi olan "kendi ve kendi olmayanı ayırt edebilme" yeteneği timüste öğrenilir. Tıpkı, ileride bir ordu idare edecek bir kurmay subayın, yurdunu, yurttaşını doğru tanımak için aldığı eğitim gibi.

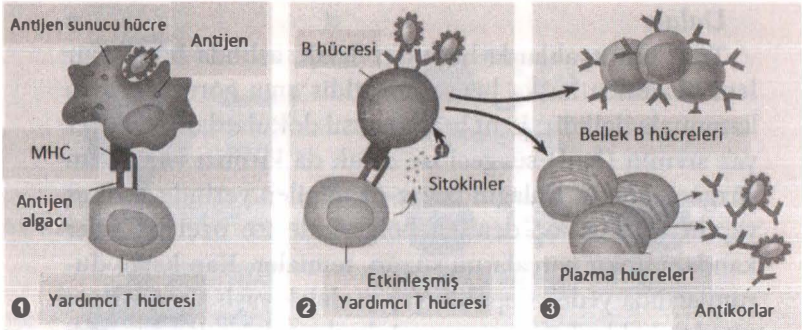
"Kendini tanı" diyen Sokrates okuluna benzeyen timüste gerçekleşen karmaşık olayları anlamak yıllar aldı. Zira bu küçük organa çok hücre giriyor, çok az hücre dışarı çıkıyordu. Demek burada seçim, ölüm-kalım olayları vardı. Kısaca özetlemek gerekirse; timüse gelen öncü T hücrelerinden bir kısmı olgunlaştıkça yüzeylerinde geliştikleri antijen tanıyıcı algaçlar (reseptör) sayesinde, timüsteki epitel hücrelerinin üzerindeki öz doku antijenlerini tanımaya başlıyordu. Doğru algaç geliştiremeyen hücreler oracıkta ileride göreceğimiz kurgulu hücre ölümü (sessiz

ölüm, bkz. 23. Soru) denilen bir olayla ortadan kayboluyordu. Bu ilk ayıklanmaydı.

Hücreler timüs bezinin ortalarına doğru ilerledikçe ikinci bir ayıklanma/seçim daha oluyordu. Kendi/öz vücut antijenlerine yapışıp kalanlar (yani yüksek çekimli hücreler), “olumsuz seçime” uğruyor, ortadan kaldırılıyordu. Kendi öz antijenlerini uygun bir çekimle tanıyan (böylece olumlu seçim ile sağ kalan hücreler) ise “olgunluk sınavını” geçtikleri için ya CD4 (komutan) ya da CD8 (er) rütbesini (eş-algaç) yüzeylerinde taşıyarak timüsü terk edip, dolaşıma katılıyordu.

Kan dolaşımına katılan tüm hücreler gibi T hücreleri de kalbin pompalamasıyla atardamarlar yoluyla bütün vücuda yayılır. Ancak kalbin verdiği basınçla kanın bir kısmı (alyuvarlar hariç) dokulara sızar. Bu renksiz sıvaya lenf (beyaz ya da akkan) denir. Lenfin içindeki T hücreleri, toplayıcı beyaz kan kanalları (lenf sistemi) aracılığıyla lenf düğümleri denen küçük bezlere toplanır. Bağışıklık sisteminin bu “gözetleme noktaları”nda beyaz kanın içeriği didik didik incelenir ve böylece bütün vücutta ne olup bittiğini anlama olanağı doğar. Lenf bezleri hem yapıları hem işlevleri bakımından süzgece benzer. Bu süzgeçlerden binlercesi vücudumuzun her tarafına dağıtılmıştır. Vücut dokularındaki lenf en yakın lenf bezinde toplanır, orada süzülür. İçinde yabancı madde varsa, oradaki T hücreleri diğer bağışıklık hücreleriyle birlikte harekete geçer.

Lenf bezine gelen “yabancı” madde burada üç hücre tipiyle karşılaşır; T ve B hücreleri ve sonra ayrıntılı olarak göreceğimiz antijen sunun hücreler (ya da dallı hücreler, bkz. 21. Soru). Dallı hücrelerin görevi, mikrobu yedikten/sindirdikten sonra yabancı antijenin bir kısmını kendi yüzeylerinde, komutanlara, T hücrelerine sunmaktır (APC). Eğer lenf bezine yabancı bir antijen yakalanmışsa, hemen oracıkta, üç hücrenin (antijen sunucu dallı hücre, yardımcı T hücresi ve antikor yapıcı B hücresi) işbirliği ile bağışıklık yanıtı başlar. Bu üç hücrenin yaptığı dansı ve basamakları Görsel 10'da bulacaksınız.



Görsel 10. APC-T-B hücrelerinin dansı. 1. Basamak: Bir antijen (mikrop) sunucu bir hücrenin içine alınır, işlenir ve küçük bir parçası sunucu hücrenin yüzeyinde sergilenecek şekilde yardımcı T hücrelerine sunulur. Bunu gören yardımcı T hücresi etkinleşir. 2. Basamak: Etkinleşen yardımcı T hücresi aynı antijeni kendisine sunan B hücresine yardım eder. Hücreler çeşitli sitokinler salgılar. 3. Basamak: B hücresi plazma hücresine dönüşür, (antikor fabrikası) bol antikor salgılar. Bir kısım plazma hücresi, bellek hücresine dönüşür.
Kaynak: <https://www.quora.com/WhatfeatureofBcellsmakesthemusefulasprofessionalantigenpresentingcellsinanimmuneresponse>

Lenf bezlerinde süzülen sıvılar tekrar kanımıza nasıl karışacaktır? Bunun için lenf kanal sistemi kullanılır. Bütün vücudu bir ağ gibi sarmış bulunan lenf kanalları topladığı renksiz sıvıyı (lenfi) içindeki hücrelerle birlikte boynumuzun hizasındaki toplar damara yani kırmızı kana boşaltır. Kırmızı kanımız her yere gittiğine göre, bu hücreler tüm vücuda yayılır. Zürih Başkonsolosluğu'nda halka açık bir konuşmam sırasında, mühendis bir arkadaşım şunu sormuştu: Beyaz kan sisteminin kalbi (pompa) yok, peki bu lenf sıvısı, vücutta yukarı doğru nasıl hareket ediyor? Bir düşünün bakalım.

Beyaz kan (lenf) kanalları, ne yazık ki olumsuz işlere de karışabilir. Herhangi bir dokuda oluşan ur (tümör) başka bir yere sıçramak için lenf kanallarını kullanır, çünkü tümörler de normal dokular gibi başlangıçta kan ve lenf sistemi tarafından beslenirler. Özgün yerinden kopan bir tümör hücresi, lenf sıvısına karışıp, en yakın lenf düğümüne götürülürse orada süzgeçlere takılıp kalabilir. Onun için, tümör tedavisi yapan hekimler ilk iş olarak tümörün en yakınındaki lenf bezine bakarlar. Lenf bezinin "temiz" çıkması, iyi bir sonuçtur.

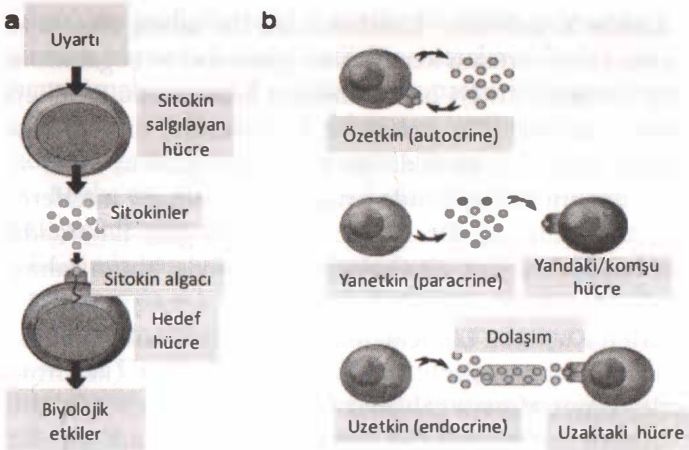
Dalak:

Tüm omurgalılarda bulunan dalak, aslında büyük bir lenf bezinden başka bir şey değildir ama görevi kırmızı kanımızla ilgilidir. Lenf bezleri nasıl dokulardan gelen beyaz sıvının (lenf) süzgeci ise dalak da kırmızı kanımızın süzgeci gibidir. Dalağın beyaz-öz denilen yerinde antikor yapılır, kırmızı-öz denilen bölgesinde ise özel hücreler kandaki doku parçalarını süzüp, temizler. Kan kaybı durumlarında yedek depoluk yapan dalak yaşlı alyuvarların ortadan kaldırılmasına yarar. Aslında, dalak tek çekirdekli mikrop yutucu hücrelerin merkezidir. Yokluğunda, vücut belirli bulaşlara karşı koyamaz. Lenf bezlerinin aksine dalağa sadece kırmızı kan damarları girer-çkar.

12 | Bağışıklığın iletişim molekülleri nelerdir?

Faust'un (Goethe, 1808) dediği gibi, "Kan çok eşsiz bir sıvıdır." Çünkü kan, içindeki besinleri, oksijen taşıyan kırmızı kan hücrelerini ve bizi korumakla görevli çok çeşitli beyaz kan hücrelerini dokularımıza taşıyan bir ırmak gibidir. Ama kanda değil de dokuların birinde yerleşik bir hücre, yeni oluşan bir olayı, öbür hücrelere, dokulara nasıl haber verecektir? Hücreler bunun için sıvısal haberleşme molekülleri (sitokinler) kullanır. "Çevrim içi" haberleşme gibi.

Diyelim bir hücreye virüs girdi, o hücre bunu öbür hücrelere nasıl haber verecek? Haberleşme olmazsa virüs hızla çoğalıp etrafa yayılabilir. İşte hücrelerin kullandığı iletişim moleküllerinden biri, benim de üzerinde yıllarca çalıştığım, interferon adı verilen bir proteindir. Bu molekülün keşfi çağdaş bağışıklık bilimcileri ve insan sağlığı için önemli bilgilerle (ve derslerle) dolu olduğu için, kimi ayrıntıları siz değerli okuyucularımla paylaşmanın yararlı olacağına inanıyorum.



Görsel 11. Sitokinlere (interlökin ile eşanlamli kullanıyorum) bağışıklık sisteminin hormonları gözüyle bakılabilir. Molekül ağırlığı 520 KDa olan proteinler üç değişik şekilde görev yapar. Kimisi çok kısa mesafede etkilidir, yani salgılayan hücrenin kendisi tarafından kullanılır, bunlara özetkin (autocrine) diyebiliriz; ikinci küme yanetkinlerdir (paracrine), yani sadece komşu hücelere haber iletir. Sonuncu kümeye ise uzetkin (endocrine) diyebiliriz; çünkü vücudun uzak köşelerindeki hücelere haber taşırlar. Kaynak: <https://www.creativediagnostics.com/cytokinesandcytokinereceptorselisakits.htm>

Interferonun keşif yılı 1956. Genç İsviçreli bilimci, Dr. Lindenmann, Londra'daki ünlü Mill Hill Enstitüsü'ne gelir. Önce işleri ve ilk çalışmaları sürekli kötü gider. Taa ki, bir gün Dr. Isaacs'la bir kahve arasında karşılaşınca kadar. Isaacs, coşkusunu etrafa dağıtan, heyecanlı biridir. Çok konuşur, çok sorar. Lindenmann ise aksine, çekinik, sessiz biridir. Kendisi daha önce Zürih'te Dr. Mooser ile çalışmış ve "virüs engeli" diye bilinen bir olayı incelemiştir. Bir hücreye ilkin bir virüs girerse o hücreye ikinci bir virüs giremez. Şefi Mooser, bu ilginç olayın ve deneylerin sonuçlarından emin olamaz, yayımlanmasını engeller. Lindemann ile Isaacs tanışmalarından kısa süre sonra, birlikte virüs engeli olayının üzerine atılır ve bir yığın deneme-yanılmadan sonra, interferonu keşfederler.

Kısaca özetlersek, bir hücreye virüs bulaşınca, etrafına interferon dediğimiz bir haberleşme proteini salmaktadır. Bu madde, çevredeki diğer hüceleri, virüsün varlığından

haberdar etmektedir. Interferondan bu haberi alan komşu hücreler, virüsün kendilerine girmesini ve çoğalmasını engellemektedir. İyi bir vatandaşın komşusunu tehlikeye karşı uyarması gibi. Isaacs ve Lindenmann'nın bu keşfi hiç de kolay yapmadıklarını biliyoruz (çünkü, onlar virüs engelini hücre içinde arıyorlardı, halbuki interferon hücre dışındaydı). Dr. Clark'ın dediğine göre iki arkadaş karmaşık deneyler planlarlar, birbirleriyle kimin tahmini doğru çıkacak diye bahse girerler. Ama şuna dikkat ederler: Kuşkucu Lindemann, deney sonuçlarına inanmazlık etmez, coşkulu Isaacs ise, kısa yoldan (kestirmelerle) sonuç almaya çalışmaz.

Interferonun keşfi 1957'li yıllarda yayımlanır. Bir süre sonra ortalık birbirine girer. Inananlar/ inanmayanlar diye iki kutup oluşur... çünkü, deney kolay yinelenememektedir (Bilirsiniz, bilimsel bulguların en önemli yanlarından biri, başkalarının o deneyi tekrarlayabilmesidir). Hücre kültürü içinde çok az interferon salınmakta ve interferon miktarı deneyden deneye değişmektedir. Interferonun saflaştırılması yıllar alır.

Bu arada hiç istenmeyen başka olaylar gelişir: Interferonla ilgili her olay basına yansır. Böylece günümüzde de Kovid-19 yüzünden bol örneğini gördüğümüz "basın aracılığıyla bilim" dönemi başlar. Böylece, yanlış, uyduruk bilgiler ile bilimsel bilgi birbirine karışır. Bu arada Finlandiya kan bankasında çalışan Dr. Cantell, insan kanından aldığı akyuvarlardan çok bol miktarda interferon elde etmeye başlar. Interferona inananlar çoğalır ama interferon hâlâ saflaştırılmamıştır (Dr. Cantell'in şefim Prof. Nüesch ve bana gönderdiği interferon örneğinin sadece yüzde 10'u interferondur). Virüs hastalıklarının ve kanserin tedavisi için sabırsızlıkla bekleyenler hemen işe koyulur, klinik deneyler başlar (ve doğal olarak, karışık sonuçlar alınır).

Alexander Fleming de penisilini, interferonun keşfedildiği Mill Hill'e yakın bir hastanede 1928'de bulmuştu. Ama 2. Dünya Savaşı'nın getirdiği karmaşa içinde, penisilin Amerika'da patent aldı (Çünkü kullanılabilecek şekilde saflaştırılması orada gerçekleşti). Savaşta, kendi

buldukları penisilin için Amerika'ya yüklü patent parası ödemek zorunda kalan İngilizler, interferonda bu fırsatı kaçırmamak için ayağa kalktı. Ama, patent alabilmek için, interferonun saflaştırılması, hastaya verilmesi, iyi sonuç alınması gerekiyordu. Saflaştırma işine başlayan İngiliz Dr. Burke'ün gece sabahlara kadar çalıştığını ama fazla ilerleyemediğini biliyorum.

Bu arada bazı virüslerin kanser yaptığı ortaya çıktı. Derken Fransa'da çalışmakta olan Amerikalı bilimci Dr. Gresser, interferonun fare tümörlerini küçülttüğünü gösterdi. Bu arada Dr. Cantell interferonun hücre üremesini durdurduğunu gösterdi. Isaacs ve Lindenmann'ın interferonu buluşundan yıllar sonra, 1960'lı yıllarda, çeşitli bilimciler, kanın neden Mefisto'nun dediği gibi "çok özel bir şey" olduğunu anlamaya başladı. Çünkü kandaki akyuvarlar uyarılınca akla gelmedik maddeler salgıladıklarını keşfettiler.

Akyuvarların salgıladığı maddelerden bazıları ateşimizi yükseltir. 1970'lerde bunlardan ilkinin bulan Dr. Gery ona LAF ismini vermişti, sonra Dr. Dinerello, EP'yi (ateş başlatıcı, IL1) buldu. Derken ateş yükselten başka moleküller ortaya çıktı. Interferon, IL6, TNF bunların hepsi ateş yükseltiyordu. Önemli olan şudur; bu moleküllerin hepsini doğal bağışıklık hücrelerimiz, yani akyuvarlar üretiyor ve bu iletişim molekülleri vücudun tümünü -özellikle beyni- bilgilendiriyor.

Herkes kendi keşfettiği moleküle dilediği ismi vermeye başladı; MIF, MAF, BAF, RAF, TNF vb. O kadar ki yıllar içinde 300 kadar, biyolojik etkinlik gösteren etmen (faktör) bulundu. Sonradan bu iletişim moleküllerinden çoğunun aynı şey olduğu gösterildi. Ayrıca lenfositlerin de benzer maddeler salgıladığı ortaya çıktı ve ortalık iyice karıştı. Olay birkaç kör kişinin bir fili elleriyle yoklayıp, tarif etmesine benzetildi.

Hücrelerimizde salgılanan bu iletişim moleküllerine önceleri "lenfokin", sonra "sitokin", en son "interlökkin" (IL) denildi. (IL1, 23... vb.). Bugüne dek en az 37 tane interlökkin tarif edildi; ama numara verilmeyenler de var; interferon (IFN) ve tümör nekrozis faktör (TNF) gibi.

İnferonun keşfi üzerinde çok durduk çünkü bu olay önümüze büyük kapılar açtı. Bu moleküllerden faydalanabilmek için bol üretme ve saflaştırma yolları arandı. Bunun için de yepyeni recombinant DNA teknolojisi kullanıldı. Bu da tarihte ilk kez birçok biyoteknoloji şirketinin kurulmasına yol açtı. Biogen, Genentech ve daha birçok küçük biyoteknoloji firması kuruldu; insan büyüme hormonu, insülin klonlandı. Artık moleküler biyolojide amansız bir yarış başlamıştı. Öyle ki, bazı insanlar geceleri sadece hayatta kalabilecek kadar uyuyorlardı. Derken yarışta Roche firmasının Amerika'daki araştırma enstitüsünde (sonradan dostum olan) Dr. Pestka interferonu klonladı; interferon geni bakterilere verildi, hızla ve bol interferon elde edilebildi. Günümüzde 17 tip interferon biliniyor.

Hem Roche ve bizim Ciba-Geigy laboratuvarlarında interferona karşı çeşitli tektip (monoklonal) antikolar elde edildi. Bunlarla interferon çok çabuk arılaştırabildi. Artık kanser hastalarına verecek bol miktarda (kilolarca) interferon elimize geçmişti. Fakat, Amerikan firmalarına karşı patent savaşını kaybettik.

İnferon-alfa belirli kanserlere iyi geliyor ve hepatit B tedavisinde kullanılıyor, interferon beta ise multipl sklerozun ilerlemesini durduruyor. Ben, Kovid-19'u çok ağır geçirmenin bir nedeninin interferon noksanlığı olabileceğini düşünmüştüm ve bu varsayım sonradan doğrulandı. Ancak interferon oldukça toksik olduğu için Kovid-19 hastalığında kullanılması güç. Son olarak, büyük şirketlerin kanser için kullanılan interferondan milyarlarca dolar kazandığı halde onun ilk keşfeden ve üreten Isaacs, Lindenmann ve Cantell'in interferon çalışmalarından tek bir kuruş bile kazanmadığını ekleyelim (Bu bilimde çok sık görülen bir olgudur).

Sitokinlerin hem sağlığımızda hem de hastalıklarımızda etkileri çok büyüktür. Birçok özbağışıklık hastalığında sitokin iletişim bozukluğu görülür. Fazla sitokin salgılanmasından doğan ve adına sitokin fırtınası denilen olay insanı öldürebilir. Bunu birçok Kovid 19 hastasında

görmekteyiz. TNF (tümör nekrozis faktör), vücuttaki birçok olayda ortaya çıkan bir sitokindir. Özellikle romatoid artirit gibi özbağışıklık hastalıklarında önemli rol oynar. TNF'nin çeşitli yollardan önlenmesi, özellikle tektip antikorlarla etkisizleştirilmesi romatoid artiritlilere yeni bir umut ışığı oldu. Günümüzde TNF önleyicilerinin 22 milyar dolarlık bir satışı var deniyor.

Sitokin konusu çok geniş ve hastalıklardaki rolü çok yönlü ve sitokin sağlayan ve onlara yanıt veren organlar, hücreler vücudumuzun çeşitli yörelerine dağılmış durumdadır. Bağışıklığın iletişim kurduğu organların içinde en önemlisi kuşkusuz beyindir. Şimdi bağışıklığın beyin ile kurduğu iletişim yollarına bir göz atalım.

13 | Bağışıklık, beyinle konuşurken hangi dili kullanır?

Kitabın başında sözünü ettiğim Thucydides Atina'da çıkan bir salgın hastalığı anlatırken bundan 2500 yıl önce şu saptamayı yapmıştı: "Hastalığa yakalananlar...nasıl olsa öleceğim diye her şeyden vazgeçiyor, umutsuzluğa kapılıyor ve bu teslimiyet onların direncini kırıyordu." Mikroplar ve ruh hastalıkları konusunda en ileri bilgi sahibi İbni Sina ve Akşemsettin'in, kişinin psikolojik ve sosyolojik konumunun bazı hastalıkların gidişini etkilediğini bildikleri söylenmektedir. Çeşitli toplumlarda bu ilişkisinin bilinmesine karşın ruhbeden (psikosomatik) ilişkisini inceleyen bilim dalının kuruluşu ancak 1940'lar-da gerçekleşti. Bu gecikmenin nedeni bu alanda verilerin, biyokimya ve moleküler biyolojide olduğu gibi kolayca ölçülememesidir.

Eskiden beri biliyoruz ki, eşini veya çocuğunu kaybeden kişilerde çeşitli hastalıklar daha çok çıkıyor ve bu durumdakilerin eğer aile, arkadaş, komşu gibi, toplumsal desteği yoksa, daha çabuk ölüyorlar. Doğaldır ki

bu iş epeyce kişilik özelliklerine de bağlı. Stanford Üniversitesi'nde ikizler üzerinde yapılan bir çalışmada, ikiz kız kardeşlerden birinde neden diz yangısı (romatoit artrit) çıktığını araştırmışlar ve hasta olan kız kardeşin, çok şiddetli bir geçimsizlik, üzüntü ve stres yaşadığını görmüşler. İlerleyen hayvan deneyleri ve insanlardaki başka çalışmalar, ruhsal durumun bağışıklığı etkilediğini göstermektedir.

Koronavirüs salgınının ortalığı kırıp geçirdiği günümüzde şimdi vereceğim bir insan deneyi sonuçları yararlı olacaktır. Cohen ve arkadaşları, yaklaşık 400 kişilik gönüllüleri ruhsal durumlarına göre "az stresli," ya da "çok stresli" diye iki kümeye ayırdı (sinirliyim, kızgınlım, tatminsizim, ya da çökkünüm vb.) Sonra, herkesin burnuna nezle virüsü damlattılar. Bir doktor deneklerin hepsini sürekli izledi, burunlarından örnek alıp, virüsün burna yerleşip yerleşmediğine baktı ve soğuk algınlığı belirtilerini kaydetti. Deney sonunda, kişilerin önceden kaydedilen stres düzeyleri ile nezleye yakalanması arasında doğrudan bir ilişki bulundu. Bu çalışma, kötü ruhsal durumun bağışıklığın virüslere karşı direncini kırdığını bilimsel olarak gözler önüne serdi.

Bu konuda deney hayvanlarında yapılan en ünlü deneylerden birini, Dr. Ader 1970'lerde gerçekleştirdi. Ader, bağışıklık baskılayıcı ilaçlardan ilki sayılan siklofosfamid adlı bir ilacın etkilerini sıçanlarda araştırırken, ilacı hayvanlara şekerli bir su ile karıştırarak vermişti. İlacın tıpkı insanlarda olduğu gibi, sıçanlarda da bulantı ve kusmaya neden olduğunu gördü. Bu ilaç, organ aktarımlarının başladığı yıllarda bağışıklık dizgesini baskılamak için kullanılıyordu. Ader, bir küme sıçana ilaç yerine sadece şekerli su verince, hayvanların yine bulantı geçirdiklerini ve kustuklarını gördü. Bu sonuç, Pavlov'un ünlü köpek şartlandırma deneyine çok benziyordu. Ader burada durmayıp, şartlandırılmış sıçanların bağışıklık dizgesini inceledi. İlaç yerine şekerli su verilen şartlandırılmış sıçanlar, normal antijenlere karşı antikor yapamıyordu. Demek ki beyindeki şartlanma bağışıklık sistemini

etkiliyordu. Bu deney, düşüncenin, bağışıklığı güdümleyebileceğini apaçık ortaya koydu.

Ader'in deney sonuçlarına uzun zaman kuşkuyla bakıldı. Ama başka bilimciler sıçan deneylerini tekrarladılar ve aynı sonucu aldılar. Şüpheler, sıçanlarda böyle olabilir, ama insan başka dediler. Bunun üzerine aynı olayın insanlarda da meydana geldiği gösterildi. Kanser ilacı alan birçok hastada bulantı, kusma olduğu bilinir. Bu şaşırtıcı değil ama, ilaçların bu kötü etkisine şartlanan hastalarda daha ilaç verilmeden bağışıklığın baskılandığı görüldü.

Sonraki birçok çalışma insanın, akıl/idrak yoluyla kendi bağışıklığını etkileyebileceğini açıkça gösterdi. Zamanla beyinden çıkan, omurilikten geçen birçok sinir lifinin birçok organ ve dokunun içine girdiği öğrenildi. Örneğin, kaslarımız böyle çalışıyor. Elektriksel güdü/tepi, sinir ucunda sinirsel ileteç denilen kimyasal maddeye dönüşüyor. Bunlar genellikle küçük peptidlerdir. Bunlardan ilk bulunanlar; sinir büyüme etmeni (NGF) ve damara etkin bağırsak peptidi (VIP); ki damarlarımızı ya genişletir ya daraltır. Beyinden ve omurilikten gelen sinir lifleri önceden sözünü ettiğimiz kekik bezi (timüs), dalak, lenf bezleri gibi bağışıklık organlarının içine yoğun biçimde girmiştir. Yani bağışıklık organları sinir ağlarıyla örülmüştür.

Beyin vücutla kimyasal haberleşme de yapar. Beynin kendisinden (ve vücuttaki bazı iç salgı bezlerinden), kana hormon benzeri moleküler salgılanır. Bağışıklık hücreleri üzerlerindeki algaçlarla gönderilen kimyasal iletiyi algılar, ona göre davranır. Beynin kendisi vücutla iletişim kurmak için iki değişik bölgesini kullanır: Birincisi, beyin ortasında (vücut ısısı ve metabolizmayı ayarlayan) hipotalamus bölgesi, ikincisi onun altında asılmış gibi duran, hipofiz salgı bezidir. Beyin vücutla iletişim ağını hipofizin salgıladığı altı çeşit iç salgı hormonuyla gerçekleştirir.

Bilimciler, ancak 1980'lerde beyin (dolayısıyla aklın/ruhun), bağışıklığı nasıl etkilediğini anlamaya başladı. Herkesi mutlu eden bulgu şuydu: Bağışıklık hücreleri, yüzeylerinde hem sinirsel hormonları hem de sinirsel ileteçleri tanıyacak algaçlarla donatılmıştı. Yani akyuvarlar beyinden

gelen haberleri anlama yetisine sahipti. Son yıllarda, bir antijene yanıt vermekte olan T ve B hücreleriyle, tüp içinde yapılan deneylerde bu hücrelerin kanda bulunan sinirsel iletişim hormonlarına yanıt verdikleri görüldü.

Son yıllarda daha da şaşırtıcı bulgular elde edildi; lenfositlerin kendi arasında haberleşme aracı olarak kullandıkları lenfokin, sitokin, ya da interlökin (bkz. Soru 12) dediğimiz iletişim moleküllerini tanıyan algaçlar beyinde de var. Örneğin, CD4 hücrelerinin çoğalmasını sağlayan sitokinin (IL2) algacı beyin de var. Bu şu demek: Beyin, bağışıklık hücreleri arasındaki ilişkileri, onların “konuşmalarını” izleyebilmektedir. Yani, beynin vücudun herhangi bir yerindeki bağışıklık olaydan nasıl haberdar olduğunu artık biliyoruz.

Bağışıklık sisteminden gelen tüm iletiler beynin etkinliklerinde değişikliklere yol açabilir. Bir örnek olarak, B hücreleri ve iri yutar hücreler tarafından salınan IL1, beyne ulaştınca, beyin hipotalamus aracılığıyla vücut ısısını yükseltir. Ateşin yükselmesi, bağışıklığın daha iyi çalışmasını sağladığı gibi, mikropların üremesini de durdurur. IL1, aynı zamanda, dolambaçlı yollardan gebe kalmayı güçleştirir. IL1 ayrıca, beynin diğer kısımlarını etkileyip, uykuyu artırır, sindirimi yavaşlatır, iştahı azaltır (Interferonun da buna bezer etkileri vardır).

Beyin-bağışıklık arasındaki çift yönlü iletişimin ilkelelerini açığa çıkardık; ama bu işin bir riski yok mudur dersiniz? Diyelim ki bağışıklık vücutta çok şiddetli bir savaş tuttu. Bu durumda bağışıklıktan gelen güçlü iletiler (sitokinler vb.) beyinde zihinsel hasara yol açamaz mı? Açacağını şuradan biliyoruz: Kanser hücrelerini çabuk öldürsün diye kanserli hastalara bol miktarda T hücre etkinleştirici bir molekül olan IL2 verildi. Bu hastalarda, başka yan etkilerin yanında beyinde ciddi zihinsel hastalıklara yol açtığı da görüldü. IL2 kesilince bu hastalar normale döndü. Böylece, kanser ve diğer hastalıkların bağışıklık tedavisinde, bol bol sitokin kullanılamayacağı ortaya çıktı. AIDS hastalarında ortaya çıkan sitokin fırtınası hastanın beynini baskı altına alıp, AIDS'lilerde sık

görülen çökkünlüğe (depression) yol açıyor. Koronavirüsün neden olduğu sitokin fırtınasına daha sonra değineceğiz (bkz. Soru 24).

Minnesota Üniversitesi'ndeki bir klinik çalışmada, kanser hastalarına, interferon ve daha birçok sitokin salgılanmasını tetikleyen (benim üzerinde çalıştığım) bir ilaç verildi. Hastaların kendi sitokinleri beyinlerini o derece etkiledi ki, birçok hasta yerlerinden kalkamaz oldu. Anımsıyorum, ilk denemelerde yüklü interferon verilen bazı kanser hastaları kendi imzalarını atamaz duruma gelmişti.

Son yıllarda beynin de birçok sitokin salgılayabildiği gösterildi. Birbirinin dilini anlayan, bağışıklık ve beyin, acaba yüksek sesle konuştukları zaman birbirlerini ne kadar etkileyebiliyor dersiniz? Kimin dediği olacak? İşte bu zor bir soru, ama şunu biliyoruz; akyuvarlar tarafından salınan bendorfin denilen ağrı kesici bir molekül, beyinin salgıladığı endorfinin aynısı ve çevresel sinir uçlarındaki ağrıyı kesiyor.

Sonuç olarak, beyinle, bağışıklık dizgesi arasında gerçek bir karşılıklı konuşma olduğu su götürmez bir gerçektir. (Bazen, bağışıklığın akıllı hücrelerine “dolaşan beyin” diyesim gelir). Peki ama, vücudumuzda bu kadar organ ve hücre varken neden, yalnız bağışıklık hücreleri beyinle aynı dili konuşuyor? Çünkü benzer işlevleri yapmakla görevliler denebilir. Her ikisinin de işlevi, içinde yaşadığımız çevrenin sürekli gözetlenmesi, taranması, denetlenmesi.

Artık, beynin bir bağışıklık yanıtını etkileyebileceğinden kimsenin kuşkusu yok. Fakat bunu denetleyebilmek, kullanmak için işin kimyasını, moleküler düzenegini daha iyi bilmek zorundayız. Bu bilgilerden tedavide yararlanabilir miyiz? Biliminsanları beyinle bağışıklık arasındaki “konuşmaları” daha yeni dinlemeye başladı. Bu işe burnumuzu sokmadan önce daha uzun yıllar bu iki sistemi de “dinlemek” gerekecek gibi. Yukarıda düşüncelerini aktardığım Dr. Clark'ın dediği gibi, “Şifreyi kırdık, dinlemeye devam edelim...”

Şimdi küçük bir anımsatma: Beyinde iki türlü hücre bulunur: Bunlardan birincisi bildiğiniz sinirlerdir (nöron). Sinir iplikçikleri birbirleriyle sinaps denilen yapılarla bağlanır ve böylece beyin büyük bir ağ oluşturur. İkinci hücrelere glia hücreleri denir. Beyindeki hücrelerin yüzde 80'i glial hücrelerdir. Glial hücrelerinin üç çeşidi vardır: astrosit, oligodendrosit ve mikrogia hücreleri. Örneğin yıldızlara benzeyen astrositler sinapsların üzerini kaplar. Oligodendrositler, sinirlerin daha çabuk ileti göndermesini sağlarlar (wifi hızlandırıcıları gibi). Bizi asıl ilgilendiren mikrogia hücreleridir çünkü, bunlar beynin bağışıklık hücreleridir. Tıpkı vücudumuzdaki yi-yici, yutucu hücreler (monositler) gibi. Alzheimer gibi beynin özbağışıklık hastalıklarında mikrogiaların rolü olduğu sanılıyor.

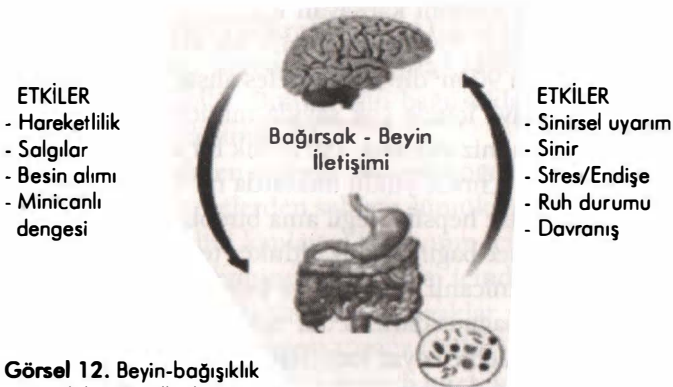
Beyin gibi çok özel organa, çeşitli silahlarla donanmış vücut bağışıklık hücrelerinin girmesi tehlikeli değil midir? Bu görüşü destekleyen bulgular çok eskilere dayanıyor. Dr. Ehrlich'i anımsarsınız. Bu bilimci, 1900'lerde kimyasal boyalarla uğraşırken, damardan verdiği boyaların beyne gitmediğini görmüştü. Doğrudan beyne verdiği boyalar da bedene geçmiyordu. Sonraları "kan-beyin bariyeri" denen bir "süzgecin" vücut dolaşımındaki başka maddelerin beyne gitmesini engellediği gösterildi. 1950'li yıllarda organ aktarımıyla uğraşan Medawar, merkezi sinir sisteminin bağışıklıktan korunmuş olduğunu savundu. Yani, beyin "bağışıklık uçakları" için yasak bir bölgeydi. Bu görüş günümüzde bile klasik kitaplarda yer almaktadır. Ama doğru mu?

Yukarıdaki eski görüşlere göre, eğer beyne yutucu hücreler, T ve B hücreleri girerse, beyinde hasar yapardı. Ancak, bundan 8-10 yıl önce Weissmann Enstitüsü'ndeki Dr. Schwartz'ın ekibi merkezi sinir sisteminde lenfatik kanalların varlığını gösterdi. 2014 yılından bu yana elde edilen yeni veriler, merkezi sinir sisteminde görülen bağışıklık hücrelerinin illa da orada yangısal (iltihabi) hasara yol açmadığını, tersine bazılarının beyinde oluşan hasarı tamir ettiğini gösteriyor.

Yeni görüş, beyinde “koruyucu özbağışıklık” terimiyle anılmaya başladı. Anlaşılan, iç ve dış etkenlere karşı yanıt veren ve sıkı bir şekilde denetlenen bir bağışıklık hücre ağı, beyinde (MS, Alzheimer ve ünlü fizikçi S. Hawking’in hastalığı ALS) gibi hastalıklarda görülen bozuk dengeyi sağlamaya ve kararlı bir dengeye ulaşmaya çalışıyor.

Araştırmacılar, Alzheimer hastalığının fare modelinde, baskılayıcı T hücrelerini (Treg) yok etti. Fare beynine daha çok yutucu hücre ve T hücresi akın ettiği için beyinde amiloid topaklar (plaklar) çoğalacağı sanıldı, ama tersi görüldü. İlerde kanser tedavisi konusunu işlerken T hücresi denetim noktası antikorlarından söz edeceğim (bkz. 43. Soru). İşte bu antikorlar fare Alzheimer modelinde, beyindeki amiloid plaklarını azalttı ve farelerin öğrenme ve belleklerini güçlendirdi. Şimdilerde, bilimciler kanser tedavisinde kullanılmakta olan anti-PD1 antikorlarını Alzheimer’ın tedavisinde kullanmak üzere kolları sıvadı.

Alzheimer hastalığı ve bunama gibi hastalıklara, beyinin kendi bağışıklık sistemi (mikroglial hücreler) ve vücuttaki bağışıklık sistemi arasındaki çapraz konuşmalardaki bir bozukluk gözüyle bakanlar var. Dolayısıyla bu hastalıkların tedavi şekilleri değişeceği benziyor. Şimdilik, en azından ortalığın karıştığını kabul edelim ve vücut bağışıklık



Görsel 12. Beyin-bağışıklık arasındaki çift yönlü iletişim.
<https://www.nutritioninnorfolk.co.uk/intestineeffectsstressresponse/>’den uyarlanmıştır.

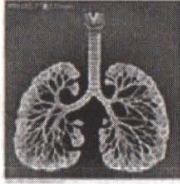
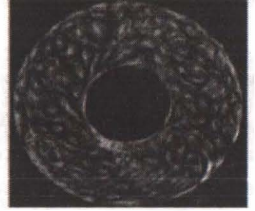
Minicanlı örtüsü ve bileşiği

sistemi beyin için iyidir, ya da kötüdür demenin doğru olmadığını kabul edelim. Bağışıklıkla beyin arasında bazen aşk, bazen nefret ilişkisi olamaz mı?

14 | Bağışıklık sistemi vücudumuzun dış ve iç yüzeylerini nasıl korur?

Derimiz 2 m²'lik yüzeyiyle vücudumuzdaki büyük organlardan biridir. Vücudun ısını düzenler, su kaybını önler, UV ışınlarından korur, D vitamini yapar vb. Derimiz ayrıca mikroplara fiziksel engel olmanın yanında bağışıklık dizgesinden büyük destek gören bir organdır. Üstderide (epidermis) bulunan keratinosit ve Langerhans hücresi denilen özel “dallı” hücreler, dışarıdan gelen yabancıları ilk karşılayan doğal bağışıklık hücrelerdir. Altderide (dermis), T ve B hücreleri, mast hücreleri, nötrofil, monosit ve makrofajlar gibi çeşitli bağışıklık hücreleri bulunur. Bu hücreler, böcek sokmaları veya yaralanma sırasında dıştan vücuda girebilecek yabancı maddelere, virüs, bakteri, maya ve parazitlere karşı ilk savunmayı başlatır.

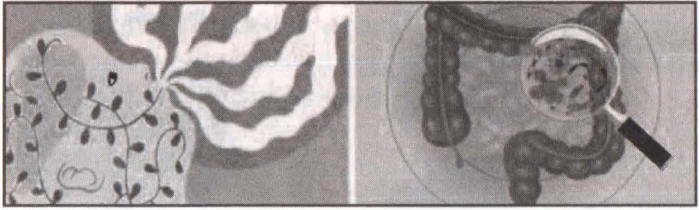
Vücudun iç kısmını kapsayan içderinin (mukoza) yüzölçümü, yaklaşık 350 m²'lik büyük bir alandır. Örneğin solunum yolları 90 m²'dir ve her nefes alışta akciğerlerimize aldığımız hava içinde çok sayıda minicanlı göndeririz. Sindirim sistemimiz yaklaşık 250 m²'lik bir alandır. Yediğimiz her besinle içimize yüklü miktarda minicanlı almaktayız, mide asidi ise hepsini değil ama birçok minicanlıyı öldürmektedir. İnce bağırsağımız oldukça temiz olsa da kalın bağırsağımız minicanlı yuvasıdır ve bunları biz besliyoruz. Bu bakımdan bağırsaklarımız en tehlikeli yerdir; bunun için de etrafı binlerce beyaz kan (lenf) bezleriyle örtülüdür. Bir düşünün, bağırsaklarımızda sayıları 100 trilyonu bulan, 1000 çeşit minicanlı barındırıyoruz. Bu yüzden ayrı bir bağırsak bağışıklık sisteminden söz edilir.

Deri: 2 m²**Böbrek: 12 m²****Akciğer: 12 m²****Bağırsak: 250 m²****Endotel: 3600 m²**

Görsel 13. Bağışıklık sisteminin korumak zorunda olduğu vücudun dış ve iç alanlarının toplamı yaklaşık 4000 m²'yi bulur.

Bir an için bağırsaklarımızdaki tek bir katlı epitel hücrelerin bizi büyük bir mikrop kitlesine karşı nasıl koruduğunu düşününüz. Yoğun minicanlı topluluğu ile aramızda duran bu ince hücre katmanı, bir yandan besinleri emerken, diğer yandan dost ve düşman minicanlıları nasıl ayırt ediyor? Bazen, vücudumuzdaki en becerikli hücreler bunlardır diye düşünürüm. Birlikte yaşadığımız mikrop örtüsünün (mikrobiyotanın) içinden bir düşmanın çıkmayacağını nereden bilebiliriz? Mikroplar her an bir savaş başlatabilir. Bunun için bağırsaklarımız çok donanımlı olmak zorundadır.

Bağırsaktaki en önemli savunma öğelerinden biri Goblet denilen hücrelerden salınan sümüksü sıvıdır (mukus). Bağırsak epitelini kaplayan bu sıvının içinde bakteri öldürücü maddeler bulunur. Mukusun içinde ayrıca minicanlıları balık ağı gibi yakalayan tuzaklar vardır. Bağırsakta besinlerin içeri alınımını tümür (villus) hücrelerinin sağladığını biliyoruz. Ayrıca Paneth hücreleri bakteri öldürücü peptitler salgılar. Son olarak, bakteri virüslerini (bakteriofajları) unutmayalım.



Görsel 14. Anne sütü bebeğini beslemekle kalmaz, ono ortakçı minicanlılar verir. Onu antikorlar (IgA) aracılığıyla korur. IgA akciğerlerden ve bağırsaklardan içeri bakteri girmesini engeller. Anne bebeğine ayrıca, tamamlayıcı ortakçı (commensal) bakteriler verir. Minicanlı örtüsünü oluşturan bu minicanlıların çocuğu ileri yaşlarında astım ve alerjiye karşı koruduğuna inanılıyor. Kaynak: *The Scientist Magazine*.

Bu arada epitel hücreleri sadece fiziksel bir engel olmakla kalmaz, mikropların çok yaklaştığını algılayınca, etrafa haber veren maddeler, sitokinler salgılar (IL6, TNF, IL8 gibi). Bu maddelerin varlığını algılayan nötrofiller, yutucu hücreler, hemen yöreye göç eder savunmaya geçer. Burada şunu sormak gerekir: Bu kadar mikroplu bir yerde, onlarla savaşan bu kadar bağışıklık hücresi varken, ortalığın bir savaş alanına dönmesi gerekmez mi? Dönmediğini biliyoruz. Bağırsaklarımızda süren bu bilek güreşinden bizim nasıl haberimiz olmuyor bilmek isterdim doğrusu. Bu yüzden Fransız Dr. Leriche'nin 1936'da söylediği "Sağlık, organlarımızın sessizliğidir" cümlesine katılıyorum.

Bağırsak içderisinin (mukoza) hemen altındaki tabakada hazır bekleyen dallı (dendritic), CD4 ve CD8 T hücreleri ve IgA tipi antikor salgılayan olgun B hücrelerini ve düzenleyici T hücrelerini (Treg) unutmamak gerekir. Aslında burada yerleşik Peyer benekleri denilen bir organcık bulunur. Bunlara yerel karakollar (lenf bezleri) denebilir. İşte bu karakollar sayesinde düşman hemen giriş kapısında tutulur, aksi halde mikrop kasık altı lenf bezlerine ulaşacaktır.

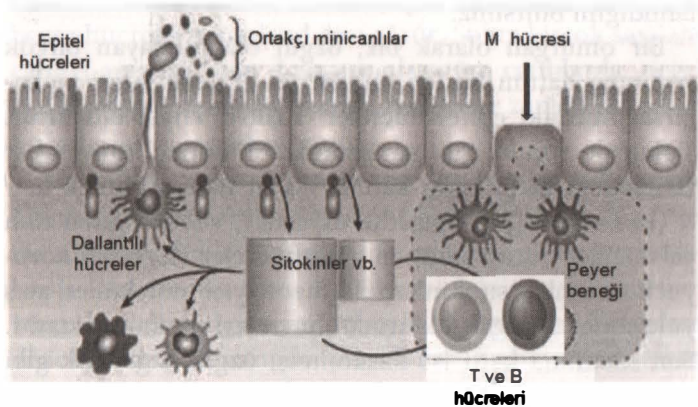
Burada adına M hücresi (microfold) denilen ilginç hücreleri unutmalıyım; epitel hücrelerinin aralarına saklanan bu hücreler bağırsak içindeki antijenlerden bağışıklık sistemini haberdar eder. Ayrıca, ortamdaki dallı (dendritik) hücreler, bağırsak boşluğunda neler oluyor bitiyor anlamak için, bağırsak hücrelerinin arasından teleskop gibi bir uzantı gönderir, boşluktan aldığı örnekleri diğer hücrelere

iletir. Böyle bir erken haber alma sistemi sayesinde bağırsak içindeki olası bir hastalık etmeni hakkında bilgi toplanır.

Memelilerin bağırsaklarında milyarlarca minicanlı bulunduğunu ve bunların bağışıklık sistemimizle birlikte evrildiğini biliyoruz. Ortakçı minicanlıların bizim sağlığımız için çalıştığını da biliyoruz. Aramızda bir denge olduğu belli. Ama bu dengenin sürdürülebilmesi kolay değil; bunun için bağışıklık sistemi sürekli çalışmak zorunda. Çünkü minicanlıların içinden her an bir oyun bozan, sınır tanımayan, “bencil” birileri, ya da gizli düşmanlar çıkabilir. Onun için sürekli denetim şarttır. Ayrıca ilişkiler tek yönlü değildir. Zararsız minicanlılar da bağırsak sistemini eğitir, uyanık kalmasını sağlar. Bu konuya kitabın sonuna doğru minicanlılarla ortak yaşam konusunda tekrar döneceğiz. Hemen belirtelim ki, bu denge bozulunca, ortaya yangısal bağırsak hastalıkları çıkabilir.

Bağırsak hücrelerimiz virüs ve bakterileri hemen tanıyacak sezici moleküllerle (bkz. toll benzeri algaçlar, 15. Soru) donatılmıştır. Bağırsak bağışıklık sistemimiz ortakçı minicanlıların “yayılımacı” olmadığını biliyor olmalı.

Görsel 15. Bağırsak bağışıklık sistemi. Bağırsak içderisinin (mukozanın) hemen altındaki lamina propria denilen tabaka başlı başına bir bağışıklık organıdır. Burada yerleşik Peyer benekleri (Peyer’s patches) denilen organcıklar, aslında yerel lenf bezleridir. Düşman hemen bu giriş kapısında tutulur. Peyer beneklerinin hemen üstünde M hücresi (microfold) denilen bir hücreler vardır. Ayrıca dallı hücreler, bağırsak içinden örnekler alır. Kaynak: Nature Rev. Immunology 2008’den esinlenilmiştir.



Hastalık yapıcı (patojenik) minicanlıların, epiteli delip, içeri sızmak için gereçleri vardır. Yayılmacıların saldırgan girişimleri yerel dallı hücreler tarafından hemen sezilir ve olay orada durdurulur. Bu durumda IgA tipi antikorların yapımı başlar. IgA, özel yapısı gereği, bağırsak epitelinden bir yandan öbür yana geçebilir.

Birazdan karmaşık yapısıyla savunma ordumuzun nasıl çalıştığının ayrıntılarına gireceğiz. Ancak, burada kısaca ilkel canlılardan bugüne savunma sistemlerinin hangi evrelerden geçtiğine kısa bir göz atmak yararlı olacaktır. Aslında kendini savunma tekhücreli canlıda başladı. Korunmanın evrimsel aşamalarını şöyle özetleyelim:

1. aşamada belki bütün canlı hücreler yabancıyı süper-oksijenle öldürmeyi denedi.

2. aşamada canlılar (solucanlar ve sonrası), yutarhücreler (fagosit) ile yabancıyı yutmayı, sindirmeyi öğrendi.

3. aşamada (balıklar ve sonrası), yabancıyı yutmak ve öldürmek için uzman hücreler geliştirildi, sonra bunlara sıvı öldürücü moleküller eklendi.

4. aşamada (omurgalılar ve sonrası), yabancıyı yutan hücre, yabancıнын antijenik parçalarını T hücrelerine sunmasını öğrendi. T hücreleri, B hücrelerine yardım etti, özgül antikor yapımı başladı, böylece özgül (edinsel) bağışıklık gelişti. Evrim sürecinde bir kez keşfedilen bütün yöntemlerin, sonraki canlılar tarafından tekrar tekrar kullanıldığını bilirsiniz.

Bir omurgalı olarak biz, özgül olan/olmayan birçok savunma hattını birden kullanırız. Örneğin, deri ve bağırsağımızdaki epitel hücreleri fiziksel engel oluşturur. Tükürük, sümük gibi sıvılarımızda bulunan kimyasallar (enzimler) savunmaya katılır. İkinci hızlı savunma hattı (ki buna doğal bağışıklık diyoruz), vücuda giren tüm yabancıları yutup sindiren yutarhücreler (fagosit), koruyucu enzimler, sitokinler ve tamamlayıcı moleküller, ateş yükselmesi, doğal öldürücü hücreleri kullanmaktadır. Son savunma hattı ise kazanılmış, özgül bağışıklık gibi çeşitli adlar verilen edinsel bağışıklık sistemidir.

Bir önceki soruda beyin-bağışıklık ilişkisinden ve görevlerinin benzerliklerinden söz etmiştim. Nobel ödüllü Kahneman, 2011'de yayımladığı *Hızlı ve Yavaş Düşünme* adlı kitabında, insan beyninin iki düşünme sistemi olduğunu söyler. Sistem I doğuştan gelir, hızlıdır hayvansal ve duygusaldır; sistem II ise yavaştır, ölçer-biçer ve mantıklıdır. Ona göre sistem I daha güçlüdür ve sistem II'nin kararlarını etkilemektedir. Bağışıklık sistemimizin de böyle çalıştığını düşünüyorum. Yani Sistem I (doğal bağışıklık) çok hızlı ve duygusal tepki veren sistemdir. Sistem II (edinsel bağışıklık) ise yavaş, olaya özgü yanıt verir. Şimdi iki sistemi de sırasıyla ayrıntılı olarak inceleyelim.

15 | Doğal (hızlı) bağışıklık bizi nasıl korur?

Bizi korumak için ilk harekete geçen birinci bağışıklığı ilk keşfeden Rus bilimci Meçnikov'dur. (Bilime çok meraklı bu genç, 22 yaşında ve kendi öğrencilerinden daha genç yaşta profesör olmuştur.) Meçnikov sonradan, Pasteur'un etkisiyle, minicanelere ve bağışıklığa ilgi duymaya başlar. Odessa ve Messina'da denizyıldızlarının tırtılları (larva) üzerine çalışırken, onlara küçük dikenler batırır. Dikenin ucunu mikroskopta incelediğinde küçük, beyaz hücrelerle kaplandığını görür. Sonra birçok saydam canlıyı araştırır; kan dolaşımı olan tüm canlılarda, nerede bir yangı (iltihap) yaratılsa, orada her zaman bu beyaz hücrelerin toplandığını görür.

Meçnikov, mikrop yutucu bu hücrelerin, mikropları öldürdüğünü düşünür. O, bu gözlemini Pasteur dahil zamanın ileri gelenlerine anlatır ama hepsi onun savını kuşkuyla karşılar. Bereket, ünlü hastalık bilimcisi Virchow, Meçnikov'un bulgularını anlamlı bulur ve bu hücrelere yiyici/yutucu anlamında yutarhücre (phagocyte) adını verir (yıl 1883) ve bulguları kendi dergisinde yayımlar.

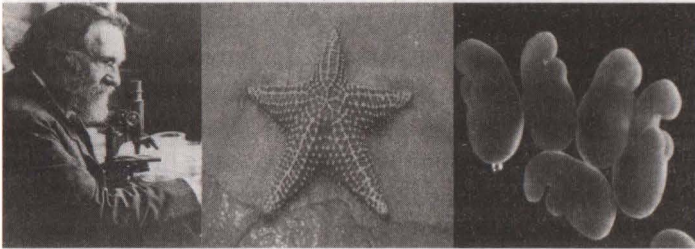
Meçnikov sonunda haklı çıkar ve 1908 yılında Nobel Tıp Ödülü'ne layık görülür.

Doğal bağışıklık, yani mikropları ilk karşılayan ve çok çabuk hareket eden bu sistem, bilim çevrelerinde hep ikinci planda kaldı, gelişmeler uzun yıllar aldı. Makrofajlara ek olarak, çekirdek şekillerine ve boyandığında aldığı renge göre adına makrofaj, nötrofil, bazofil, eozinofil, mast hücresi ve NK hücresi denilen birçok akyuvar çeşidi keşfedildi. Bunların şekillerini Görsel 20'de vereceğiz.

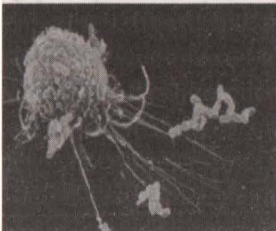
Meçnikov'un çalışmaları, bakterilerden bazı kimyasal maddelerin salgılandığını ve bunları algılayan akyuvarların onlara doğru göç ederek onları yuttuğunu ve öldürdüğünü gösterdi. Meçnikov bizim yangı (iltihap, enflamasyon) dediğimiz bu olayın vücudun ilk savunması olduğunu ve bu olayı yutar hücrelerin başlattığını savundu. Böylece Meçnikov, birinci yani doğal bağışıklığın

Görsel 16. A) İlya Meçnikov (1845-1916) ve üzerinde çalıştığı denizyıldızı kurtçukları (larvalar) gösterilmiştir. B) Tarama elektron mikroskobunda, bir makrofajın (iri yutar hücrenin) uzun kolları ile bakterileri yakalaması görülüyor. C) Bu elektron mikroskop resminde hücre içine alınmış (siyah noktalar) *Listeria* bakterileri görülüyor (10.000 kez büyütülmüş). Kaynak: Washington Univ. <http://pathology.wustl.edu/research/microscopy.php>

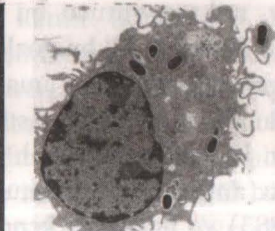
A)



B)



C)



temelini atmış oldu. Eğer, sevgili eşini kaybettiğinde giriştiği intihardan onu kurtarınasalardı, kim bilir, doğal bağışıklığın keşfi için daha ne kadar bekleyecektik... (Meçnikov daha sonra Bulgar köylülerinin uzun yaşamasını, yedikleri yoğurttaki laktik asit bakterisine bağlayacak olan Japon bilimci Shiota'yı etkileyecek ve bugünkü probiyotiklerin temeli böylece atılacaktır).

Önüne geleni hiçbir ayırım yapmadan yutan, sonra eriten yutarhücreler üzerinde uzun yıllar pek az kimse çalıştı. Onun yerine ileride göreceğimiz başka bağışıklık yanıtları (örneğin antikorlar) keşfedilince, onların özgül-lüğü ve tedavide kullanılabilir olması, bağışıklık bilimcilerinin daha çok ilgisini çekmişti. Gene de alttan alta yürüyen ve son yüzyıl içinde biriken bilgiler meyvesini verdi ve biz bugün Meçnikov'un bulduğu akyuvarların "mikrop sezen ağaçlarını" moleküler düzeyde anlamış bulunuyoruz.

Algı/sezi molekülünün keşfi:

Şimdi Meçnikov'un tırtıllarından sirkesineğine geçiyoruz. Sirkesineğinin bağışıklıkla ilgisini anlamak için üç bilimciye Nobel kazandıran aşağıdaki bulgulara göz atmak gerekiyor.

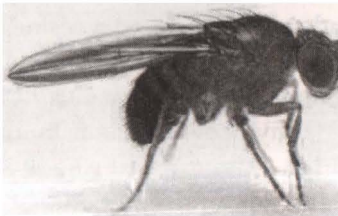
Birinci kahramanımız Alman, Nüsslein Volhard adlı bilimkadını. Kendisi, 1970-80'li yıllarda, dölütlerde (ceninde) organ oluşumunu araştırmaktadır. Bunun için model olarak, sirke(meyve)sineğini seçer. Çünkü, sinek her yerde bulunur, bakımı kolaydır, çabuk ürer ve sadece dört kromozomu vardır. O yıllarda, tek bir hücreden gelişerek, havada uçabilen karmaşık bir organizma yaratan bir sineğin kalıtları (genleri) hakkında hemen hiçbir şey bilinmemektedir. Nüsslein Volhard sinek kurtçuğu gelişmekteyken, hangi bölümün baş, hangi kısmın kık, kanat veya göz yapımını sağladığına bakmaktadır. 1985'lerde, meyvesineğinin vücut gelişim planının keşfine yol açan bu çalışmalar sırasında, beklenmedik bir buluş karşında Almanca "Das ist ja toll!" ("İşte bu harika!") diye bağırduğu için bulduğu kalıtlara Toll kalıtı adı verilir. Dölütün (cenin) kalıtsal gelişiminin denetimini ayrıntılarıyla ortaya koydukları için

Nüsslein Volhard ve arkadaşları 1995 Nobel Ödülü'ne layık görüldü. Bunun doğal bağışıklıkla ne ilgisi var diyorsanız haklısınız, zaten o zaman da hiç kimsenin aklına böyle bir ilişki gelmemişti. Lütfen biraz sabır.

Derken ikinci kahramanımız, 1996'larda meyve sineklerinin kendilerini mikrop bulaşmalarına karşı nasıl koruduğunu araştırmakta olan Fransız Hoffmann, sineklerin vücut gelişimini etkileyen ve garip adlar verilen bu kalıtlarla uğraşırken, bazı Toll kalıtlarının erişkin sinekleri mantar bulaşlarına karşı koruduğunu keşfetti. Daha sonra Toll benzerleri denilen bu kalıtların, tüm hayvanlarda var olduğu, hatta bitkilerde bile benzerlerinin varlığı ortaya çıktı. İyi de bu bulguların bizim doğal bağışıklıkla ilgisi nedir? Bunun için üçüncü kahramanımızı tanımamız gerekiyor.

Denizyıldızı tırtıllarıyla işe başladık, sonra sinekleri kullandık; ama şimdi farelere geçiyoruz. Kalıtımı (genleri) değiştirilmiş fareleri duymuşunuzdur. Bazı bakterilerin hücre duvarında bulunan ve adına lipopolisakkarit (LPS ya da endotoksin) denilen bir molekülün, hayvanlara verilince ateş yaptığı ve fazla verilince fareleri şoka sokup, öldürdüğü epeydir biliniyordu. İşte üçüncü kahramanımız Amerikalı Dr. Beutler, 1998'lerde, LPS molekülünün bu işi nasıl yaptığını öğrenmek istedi. Kendine özgü bir yöntemle sirkesineği yerine farelerin kalıtlarında değişiklikler yaratarak, fare vücudunda hangi işlevlerin kaybolduğunu araştırdı. Uzun uğraşlardan sonra LPS'nin hücreleri uyarmak için kullandığı algacı (reseptörü)

Görsel 17. Solda bildiğiniz sirke(meyve)sineği. Sağda, genetik mühendisliği ile Toll benzeri algaçları yok edildiği için mantar enfeksiyonuna yakalanmış bir sinek. Meyvesinekleri üzerinde bugüne dek altı büyük buluş yapılmış, kimileri Nobel ödülü ile taçlandırılmıştır.



buldu. Ve karşımıza yine Toll-benzeri bir molekül çıktı. Sirkesineğindeki mantar bulaşını haber veren molekülün benzeri farede de vardı ve adına Toll-benzeri algaç⁴ denildi. Bu molekül farelerde LPS taşıyan bakterilerin varlığını ilk sezen/algılayan, ona ivedi yanıt vermeyi sağlayan bir algaçtı.

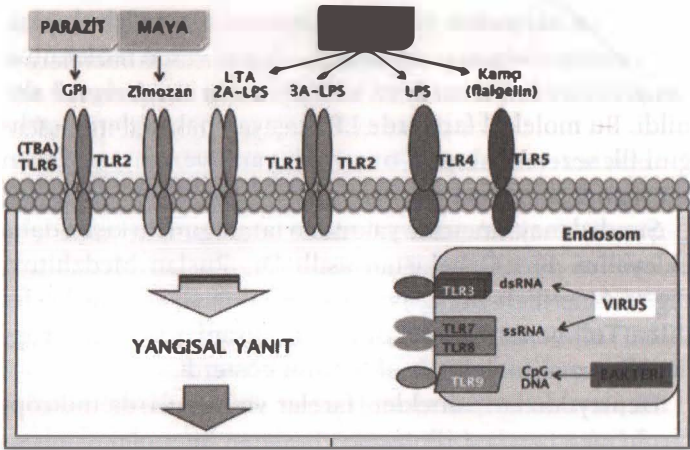
Şimdi deney zincirine yakından tanıdığım iki kişiyi daha ekleyelim. Biri Özbekistan asıllı Dr. Ruslan Medzhitov, diğeri Amerikalı Dr. C. Janeway. Bu ikili sineklerde keşfedilen Toll benzeri molekülünün, insanlarda da mikrop-ları ilk sezen molekül olduğunu gösterdi.

Denizyıldızları, sinekler, fareler ve insanlarda mikrop-ları hemen tanıyan, ilk tepkiyi başlatan bu molekül ailesini bulanlardan B. Beutler, J. Hoffmann ve hikâyesini sonra anlatacağım R. Steinman birlikte, 2011 Nobel Ödülü ile onurlandırıldı.

Yukarıdaki bulgular doğal bağışıklığın hızının nereden geldiğinin molekül düzeyde anlaşılmasını sağladı. Şöyle ki bu Toll benzeri algaçlar, mikrop-ların ayrıntılı yapılarını değil, sadece temel yapıtaşlarını tanıyordu. Bu bilgiler sayesinde yalnız birincil hızlı bağışıklığın nasıl çalıştığını anlamakla kalmadık, aşılardan nasıl güçlü hale getirilebileceğini öğrendik. Günümüzde Toll benzeri algaçları tetikleyen yeni maddeler bulunuyor ve bunlar bağışıklığı (mikrop ve kansere karşı) kamçılama/güçlendirmekte kullanılmaya başlandı bile. Bu bağlamda, 3M Şirketi'nde üzerinde epey çalıştığımız birkaç molekül kanser klinik çalışmaları aşamasında.

Bu arada şunu belirtmem gerekli: Çevresel uyarıları algılama biçimi, canlılar arasında çok değişik şekiller alır. Örneğin, yılan ısı ile görür, balıklar elektrik akımıyla; inekler ve kuşlar dünyanın manyetik alanını görür, fil çok uzaktaki sesi işitir. Köpeklerin burunlarındaki 250-300 milyon koku algacı sayesinde, çevreyi kokuyla gördüklerini biliyoruz (Bizim burnumuzda 56 milyon algaç var).

Mikrop algılayıcılarının ortak bir özelliği var: Ayrıntıya bakmadan mikrop-ların ortak yapılarını kabaca tanımak. Bunlara kalıp/örgü/ya da desen tanıyıcı algaç denilmesinin



Görsel 18. Hücre zarında veya içinde (endozom) parazit, maya, bakteri ve virüsleri tanıyıcı Toll benzeri algaçlar (TBA) vardır. Hücre zarında bulunan TBA'lar genellikle bakteri yapıtaşlarını tanır. Yabancı virüs (RNA ve DNA sı) tanıyan TBA'lar (TBA 3, 7, 8, 9) hücre içindedir. TBA algaçlarının tektiklenmesi sitokin (IL1, IL6, TNF vb.) salınımını sağlar ki, bunlar da vücut hücrelerine ve beynimize tehlikenin çeşidi hakkında bilgi iletir.

Kaynak: Ş. Alkan; Bağışıklığı Anlamak, Nobel Tıp Kitabevleri, 2019.

nedeni bu. Dolayısıyla doğal bağışıklık yanıtlarının, özgülüklerinin ve belleklerinin neden zayıf olduğunu anlıyoruz; Çabuk üreyen mikroba karşı hiç zaman kaybetmeden ivedi yanıt vermek için ayrıntıya girilmiyor. Gelen nesnenin tam olarak kim/ne olduğu o an için önemli değildir, tehlikenin bir an önce sezilmesi ve savuşturulması önemlidir. Beynimiz de bize acil durumlarda “ya savaş ya da sığın” demiyor mu?

Meçnikov'un yutarhücreleri (fagositler) keşfetmesinden yüzyıl sonra, özellikle bağırsak bağışıklık sisteminde görev yapan, yepyeni hücreler keşfedildi. “Doğal akyuvarımsı” hücreler denilen bu hücreler de yukarıda saydığımız mikrop tanıyıcı algaçlarla donanımlı oldukları için, özellikle bağırsak ve akciğerde çok ivedi bir savunma başlatır.

Doğal öldürücü (natural killer, NK hücreleri) bağışıklık sistemini, hücre yutan, Toll benzeri algaç taşıyan hücrelerden ibaret sanmayınız; milyonlarca yıl süren evrim sırasında, yabancıyı tanımaya ve yok etmeye yönelik daha birçok yollar bulunmuştur. Bunlardan en ilginçlerinden biri doğal

öldürücü hücrelerdir (Natural killer, NK hücreleri doğal bağışıklığın en önemli öğelerinden biridir. NK hücrelerini Karolinska Enstitüsü'nde, 1970'li yıllarda bir doktora öğrencisi buldu. Öğrenci, bir rastlantı eseri, normal insan kanındaki bazı hücrelerin daha önce hiç görmedikleri halde o sırada hedef hücre olarak kullanılan bir tümör hücrelerini öldürdüğünü gördü. Daha sonra NK hücrelerinin taşıdıkları keseciklerin "kimyasal silahlar"la dolu olduğu gösterildi.

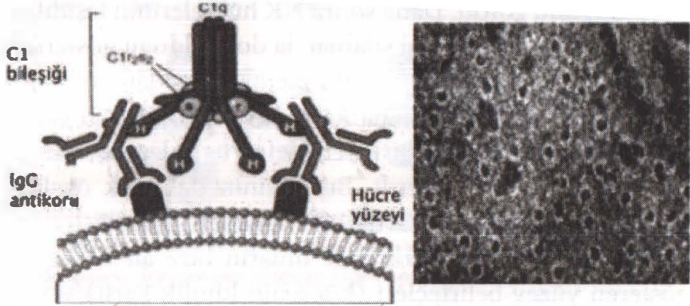
NK hücrelerinin yaşamsal önemi sonradan anlaşıldı. Bunlar, iki büyük düşmana karşı kendiliğinden en çabuk yanıtı veren hücrelerdi. Birinci hedef virüs bulaşmış, ikincisi ise kanserleşen hücrelerdi. Bu ikisinin de ortak özelliği, yüzeylerindeki kimlik kartlarını (etiketleri) gizlemeleriydi. Normalde tüm hücrelerimizde onların bize ait olduğunu gösteren yüzey belirteçleri (hücrenin kimlik kartı) vardır. Bunlara "ana doku uygunluk bileşiği" denir. Virüs bulaşmış veya kanserleşmiş hücreler, bağışıklık sisteminin saldırısından kaçmak için bu kimlikleri saklar. NK hücreleri yitik kimlikli (kendi bayrağını taşımayan) tüm hücrelere saldırıp öldürürler. Bir bakıma NK hücreleri her hücreye bir parola sorar gibidir, parolasını bilmeyeni hemen öldürür (Sonra göreceğimiz edinsel bağışıklığın öldürücü CD8 + T hücreleri böyle kimliksiz hücreleri tanıyamaz).

NK hücreleri kanser tedavisinde kullanılabilir. NK hücreleri çalışmayan hastalar uçuk virüsü enfeksiyonlarına çok duyarlı olur. Ayrıca NK hücrelerinin HIV enfeksiyonunda da rol aldığı bilinmektedir. Kovid-19 hastalığında rolleri var mı araştırılmalıdır. NK hücrelerinin gebelikteki rolü de ilginçtir.

Tamamlayıcı moleküller:

Son olarak doğal bağışıklığın bazı "sıvısal silahları" vardır ki, bu proteinlere "tamamlayıcılar" (kompleman) denir. Bu moleküller ya kendi başlarına ya da antikorlarla birlikte mikroplara yapışır ve onları eritir. (Bordet, 1919 Nobel Ödülü'nü bu molekülleri keşfiyle almıştır). İçinde 30'u aşkın üyesi bulunan bu proteinlerin kalıtları (genleri) soydan soya geçer.

Mikroplara yapışan ilk tamamlayıcıya yeni moleküller eklenir, böylece güçlenen tamamlayıcılar sonunda düşmanın zarında delikler açar ve onun parçalanmasına yol açar. Görsel 19'da tamamlayıcı moleküllerin bir alyuvar üzerinde açtığı delikleri görebilirsiniz. Uyumsuz kan aktarımından sonra yabancı alyuvarlar işte böyle parçalanır.



Görsel 19. Tamamlayıcı (komplement) moleküllerin, yabancı bir hücreye yapışarak antikorun işini tamamlaması. Sağda yabancı alyuvar üzerinde bu yolla açılan delikler görülüyor. Kaynak: Wikipedia.

Özetle, bir yabancıya karşı ilk savunma hattını oluşturan doğal bağışıklık, çeşitli hücre ve moleküllerin yardımıyla düşmanlar arasında ayrılık gözetmeksizin, yani özgüllük göstermeksizin hızla saldırıp “düşmanı” yok eder. Bu ilk ve acil savunma hattı düşmanı durdurmakla kalmaz, daha sonra gelen yavaş, ama özgül hareket eden bağışıklık sistemini bilgilendirir.

16 | Edinsel (yavaş) bağışıklık nedir, bizi nasıl korur?

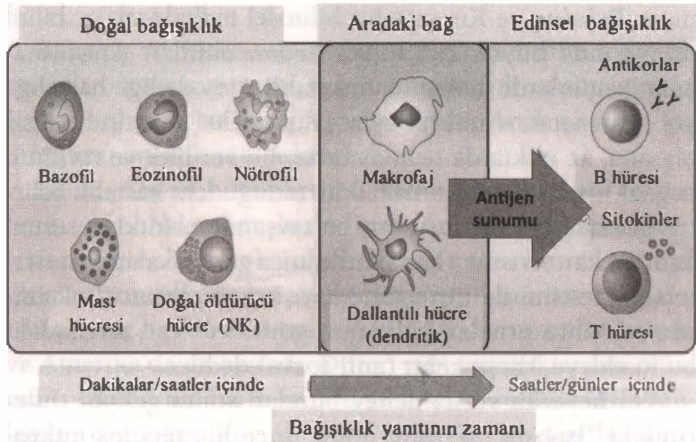
Edinsel bağışıklık, evrimde birinci yani hızlı bağışıklıktan sonra gelişmiştir; ayrıca verdiğimiz her bağışıklık yanıtında ilk/doğal bağışıklıktan sonra oluşur. Canlılar âleminde ilk kez soğukkanlı omurgalılarda 500 milyon yıl önce ortaya çıkan bu bağışıklık hızlıdoğal bağışıklığın aksine, doğrudan anadanbabadan kalıp halinde kalıtımla geçmez. Kişi böyle bir bağışıklısal yanıt verebilmek için,

anadan babadan gelen sınırlı sayıdaki kalıtları yeniden harmanlamak zorundadır. Bu da zaman alır. Bu bağışıklık türü bireye özgü olup, onunla birlikte yok olur, yani çocuklara geçmez (Bu tür bağışıklığa türlü adlar verilmiştir; edinsel, kazanılmış, uyarlı, özgül bağışıklık gibi).

Şimdiye kadar anlatım kolaylığı sağladığı için doğal ve edinsel bağışıklığı sanki iki ayrı sistem olarak ele aldık. Ancak, gerçekte vücudumuzdaki savunma sistemi böyle çalışmaz. Doğal ve edinsel bağışıklık birlikte çalışır. Kısacası, oldukça hızlı çalışan doğal bağışıklık olmadan edinsel bağışıklık gelişemez. Bunun için doğal bağışıklığa hızlı, edinsele ise yavaş bağışıklık diyesim gelir. Aşağıdaki Görsel 20 bu iki bağışıklığın zamanlama bakımından farkını ve işbirliğini göstermektedir.

Görsel 20'de özetlenen bilgilerin elde edilmesi hiç de kolay olamadı. İsterseniz edinsel bağışıklığın keşfini W. Clark'tan dinleyelim: 1891 Noel günü, ağır hasta bir kız çocuğu, Berlin'deki Berkmann Kliniği'ne getirilir. O

Görsel 20. Doğal ve edinsel bağışıklığın hücreleri birlikte çalışır. Doğal bağışıklık hızlı olmak zorundadır; mikrobu yutma, eritme, öldürme işlerini görür ve aynı zamanda, bir antijen sunucu aracı hücreyi (dallı hücreyi) kullanarak edinsel bağışıklığı olaylardan haberdar eder. Bu yüzden T ve B hücre yanıtları zaman alır, ama daha özgül yanıtlar verir, ayrıca bellek hücreleri yaratır. Kaynak: <https://www.researchgate.net/figure/Cellularcomponentsofthemammalianimmunesystem> Themammalianimmunesystemconsists_fig2_332777013



zamanlar Avrupa ve Amerika'da sık görüldüğü gibi, bu yavrucak da kuşpalazına (difteriye) yakalanmıştır. O günlerde bu hastalıktan o kadar çok çocuk ölmektedir ki, hastalığa "çocuk boğan melek" demek adet olmuştur. Hastaneye getirilsin, getirilmesin hastaların yarısı ölmektedir. Ama kliniğe getirilen bu kız çocuğunu büyük bir sürpriz beklemektedir: Uygulanan yepyeni bir bağışıklık tedavisi, yalnız onun hayatını kurtarmakla kalmayacak, aynı zamanda bulaşıcı hastalıklara karşı bir devrim yaratacak, insanlığın yaşamını değiştirecektir.

1900'lerde mikrop-hastalık kuramı, artık her yerde kabul görmüş, hastalıklara neden olan mikroplar teker teker bulunmaya başlamıştır. Bunların çoğunun bakteri dediğimiz minicanlılar olduğu anlaşılmıştır. Öykümüzdeki kız çocuğunu kurtaran yöntemin ne olduğunu anlamak için biraz geriye gidelim. O zamanlar, Paris, Berlin gibi şehirlerdeki bilimsel araştırmacılar, bakterilerin nasıl hastalık yaptıklarını anlamaya başlamıştı. Örneğin, et suyunda üretilmiş bazı bakteriler süzülerek uzaklaştırılmış, geriye kalan üst-sıvı hayvanlara verildiğinde, birçok durumda, sanki bakteri verilmiş gibi hastalık oluştuğu görülmüştü.

Demek ki bazı bakteriler (difteri, tetanos gibi), etrafa kimyasal zehirler salgılıyor, bunlar hastalığa sebep olabiliyordu. Bu maddelere dış-zehir (exo-toxin) denildi. 1890 yılında, Koch'un laboratuvarında çalışan iki genç araştırmacı, Behring ve KITASATO bir bilimsel makale yazıp, bilim dünyasında büyük çalkantıya neden oldular. Araştırmacılar o günlerde halkımızın kazıklı ateş dediği hastalığa yol açan tetanos mikrobuyla çalışıyordu. Araştırmacılar bir tavşana, az miktarda tetanos mikrobi verdiler ve tavşanın bağışıklık sistemi duruma hâkim olduğu için hastalık belirtisi görmediler. Araştırmacılar, bu tavşandan aldıkları serum denilen kan sıvısını, (kan pıhtılaşınca geriye kalan sarı sıvı) tetanos toksini ile tüp içinde karıştırınca, tetanos toksininin etkisinin ortadan kalktığını gördüler. Kan sıvısındaki bu maddeye, karşıt-zehir (anti-toxin) dediler.

Asıl heyecan verici deney bundan sonra geliyor: Ellerindeki "bağışık" serumu, daha önce hiç tetanos mikro-

buyla karşılaşmamış bir tavşana şırınga ettikten sonra, o tavşana öldürücü dozda tetanos zehiri verdiklerinde, hayvanın kaslarının kasılmadığını, ölmediğini gördüler. Daha sonraları adına “edilgin bağışıklama” (passive immunization) denilen bu olay şunu ortaya koydu: Tetanos zehiri şırınga edilen tavşanın kanında, zehirin etkisini yok eden bir madde vardı. Adı geçen iki araştırmacı, ellerindeki bağışık serumu, önceden tetanos verilip hastalandırdıkları tavşanlara, ölmeye yakın bir dönemde verdiklerinde bile, hayvanların hayatını kurtarabildiklerini gördü.

Yukarıdaki bulgular, belki de insan hastalıklarının tedavisinde kullanılabilirdi. Zaten Koch’un öğrencilerinden birisi, önceden kuşpalazı (difteri) zehri üzerinde çalışmıştı. Hemen kolları sıvayıp, tetanos deneyinin aynısını difteri zehriyle birkaç hayvan deneyinde tekrarladılar. Ve daha ileri giderek, biraz da hocalarının itelemesiyle, bu anti-difteri serumunu insanda denemeye karar verdiler. İşte 1891’de, Berlin’deki Berkmann Kliniği’nde difteri hastası küçük kız ölümden böyle kurtuldu.

Dr. Clark’ın dediği gibi, “Eğer siz de bizler gibi laboratuvarında çok uzun saatler geçirmişseniz, verilen bunca emek, bunca çabadan kimsenin haberi olacak mı; acaba bir gün bulgularım bir işe yarayacak mı, insanlığın yararına kullanılabilecek mi diye meraklanan biriyseniz, yukarıda anlattığım üstün başarı öyküsünü duyunca, tatlı bir heyecan duymadan edemezsiniz”

Behring ve Kitasato’nun hayat kurtaran difteri deneyi önemli bir soruya yanıt verdi: Hastanın kurtulmasından kanda bulunan bir madde sorumluydu. Artık onun ne olduğunun anlaşılması yakındı.

Fakat, Alman hükümeti bu “tulsımlı madde”nin tanımlanmasını beklemedi; hızla, insanda hastalık yapan bakterilere ve onların toksinlerine karşı antiserum üretimine girişti. Tüm ülkede bu antiserumların insan üzerinde denenmesine başlandı. Aynı şeyler diğer Avrupa ülkelerinde ve Amerika’da da başladı. Difteri gibi hastalıklardan ölüm oranı büyük bir hızla azaldı, ama sıfıra inmedi. Hayvanlarda (çoğu kez koyun ve atlarda) hazırlanan bu anti-

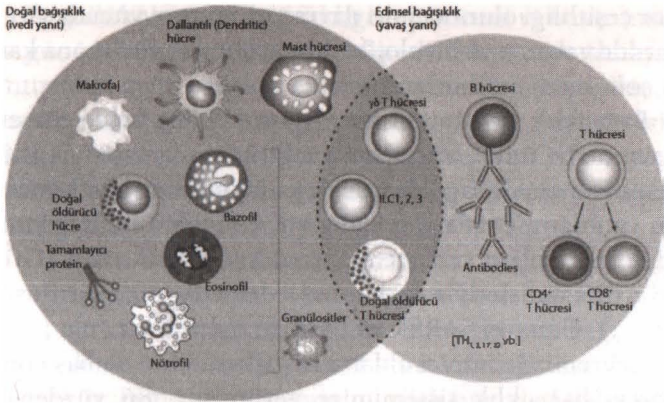
serumların insan vücudu üzerindeki etkilerinin incelenmesi sonraya bırakıldı.

Antitoksin tedavisini başlatan bu genç bilimcilerden birisi, Behring, 1901'de Nobel Tıp Ödülü'ne layık görüldü. Ordu doktoruyken bilime merak saran bu genç Alman'ın başarısı, 25 senedir süren Fransız-Alman düşmanlığını yumuşattı, kendine Fransız Tıp Akademisi Ödülü verildi. Von Behring 1917'de öldüğünde, ünlü bir İngiliz tıp dergisi, onun hakkında övgü dolu bir yazı yayımladı, o sıradaki Alman-İngiliz savaşından hiç söz etmeksizin... İşte size bilimin/ biliminsanlarının (tıpkı sanatçılar gibi) sayısız güzel yanlarından biri. Goethe'nin dediği gibi; "Bilim ve sanat tüm dünyaya aittir, onların önünde milliyetçilik sınırları yok olur"

Özetlersek, Avrupa bağışıklığı kullanmaya, çiçek aşılması yapan Türk kadınlarıyla başladı, Jenner'in aşılama deneyleri ve Pasteur ile Koch buluşlarıyla devam etti ve Behring'le son meyvesini verdi. Geline son nokta, aynı zamanda çağdaş bağışıklık biliminin başlangıcı oldu. Vücudumuzda bizi koruyan özel bir sistemin varlığı (antikor) ortaya çıkmıştı ve bu sistem kullanılarak, bulaşıcı hastalıkları önleyebilirdik. İşte bu olasılık, binlerce bilimcinin ve doktorun bu alana, bağışıklık bilim dalına girmesini sağladı. Dilerseniz, biraz sonra göreceğimiz antikorlar ve B hücrelerine geçmeden önce, bağışıklığın iki kolunun (Doğal ve Edinsel) tam bir karşılaştırmasını yapalım. Görsel xx de bu ilki kolun hücre çeşitleri, gelişim yerleri, özgülük, ve bellek güçleri arasındaki farklar özetlenmiştir.

17 | Antikor nedir ve bizi nasıl korur?

Antikorlar, özel beyaz kan hücreleri olan B lenfositleri (veya kısaca B hücreleri) denilen hücrelerce üretilir. Vücuda bir antijenin girmesinden 4-5 gün sonra kanda



Görsel 21. Üstte, doğal bağışıklık ve edinsel bağışıklık hücrelerinin çeşitleri; altta ise iki bağışıklık sistemin temel özellikleri ve farkları özetlenmiştir. Kaynak: Ş. Alkan, *Bağışıklığı Anlamak*, Nobel Tıp Kit., 2019.

beliren antikorlar kan dolaşımıyla bütün vücuda yayılır ve kendilerinin oluşumuna yol açan antijeni ararlar. Antijenlerini bulunca da yüksek çekim gücüyle ona bağlanır ve onu izleyen bir dizi olayın sonunda, antijenin vücuttan atılmasını sağlarlar. Kısacası, antikorlar akıllı füzeler gibi uzaktaki hedefleri vurabilir.

Y şeklindeki antikorlar, ikisi ağır, ikisi hafif olmak üzere dört zincirden oluşur. Antikoru üç ucu vardır. Y harfinin yukarıdaki iki uç antijene bağlanır, Y harfinin altındaki tek uç antikoru diğer bağışıklık hücrelerine bağlanması sağlar. Ortalama 150.000 daltonluk molekül ağırlığı olan bir antikoru imalatı/yapımı vücutta çok pahalıya mal olur ama bağışıklık sistemi, söz konusu anti-

kor çeşitliliği olunca cimri davranamaz, yani vücuda giren madde yabancı ve biyolojik olduğu sürece, vücut ona karşı çok çeşitli antikorlar üretir.

Bağışıklık sistemi antikor deyince neden böyle cömert davranır? Çünkü, vücudumuza girip orada yaşamak isteyen canlı çeşidi sayılamayacak kadar çoktur. Işın kötüsü, bu canlıların bazıları, o kadar sık ve hızlı kılık değiştirir ki, bizim onlara yetişmemiz nerdeyse olanaksızdır (Grip ve AIDS virüsleriyle neden baş edemediğimizi bir düşünün...). Umarım SARS Cov2 virüsü öyle olmaz.

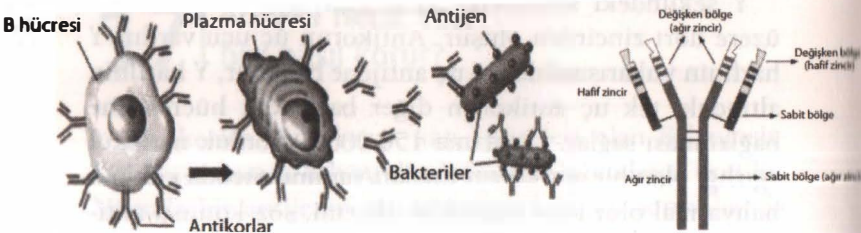
Çevremizde minicanlıların değişiklikleriyle baş etme görevi bağışıklık sistemimize verilmiştir. Bu yüzden B hücrelerimiz, sayıları 100 milyonu aşan farklı tipte antikor yapabilir. Sistem ancak bu şekilde, çevrede sürekli değişen minicanlı “antijen evreninin” üstesinden gelebilir. İşte bu “çeşitlilik yaratma” gücü bağışıklığın en önemli ve ayırcı özelliği sayılmalıdır.

Bağışıklığın ikinci ayırcı özelliği ise “özgül” oluşudur, yani antikorlar, yalnız kendilerinin yapımına neden olan antijenlere bağlanır. Örneğin, çiçek virüsüne karşı oluşmuş antikorlar, difteri toksinine bağlanmaz (Tersi de doğrudur). Yabancı moleküllere karşı B hücrelerinin yaptığı antikorların üçüncü özelliği de şudur; bunların büyük çoğunluğu, kişinin öz (self) antijenlerine bağlanmaz. Bağışıklık sistemi, zor da olsa, evrim sürecinde, kendi antijenlerine karşı “hoşgörü” geliştirmeyi öğrenmiştir.

Görsel 22. Yüzeyinde algaç olarak antikor taşıyan B hücresi, etkinleştikten sonra plazma hücresine dönüşür ve hızla antikor salgılamaya başlar.

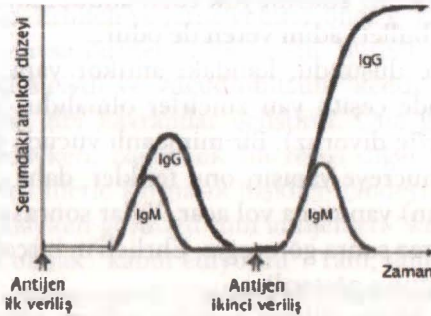
Sağda Y şeklindeki tipik bir antikor molekülünün iki hafif, iki ağır zinciri gösterilmektedir. Antikorların değişken uçları antijene, (Y’nin) alt ucu yutucu hücrelere yapışır. İçeri alınan nesneler sindirilir.

Kaynak: Ş. Alkan, *Bağışıklığı Anlamak*, Nobel Tıp Kit., 2019.



Özgüllük yaratma, bağışıklığın en önemli ve başarılması en güç özelliğidir; çünkü sistem kendi ile kendinin olmayan antijenleri ayırt etmekte en ufak bir aksaklık gösterirse, o zaman özbağışıklık (otoimmün) hastalıkları baş gösterir. Oluşan özkarşıtı antikorlar, kendi dokularını yok etmeye çalışır. Böyle hastalıklar günümüzde gittikçe artmaktadır. Bunları daha sonra inceleyeceğiz (bkz. 35. Soru).

Önceden hiç karşılaşmadığımız bir antijenin vücuda ilk girişinde ona karşı verilen yanıt biraz yavaştır (bir hafta alır) ve çok güçlü değildir. Buna birincil bağışıklık yanıtı denir. Aynı antijen ikinci kez vücuda girerse durum değişiktir: Bağışıklık sisteminin bellek hücreleri daha hızlı ve daha güçlü yanıt verir ki, buna ikincil yanıt denir. Bağışıklık sistemi aynı antijenle defalarca karşılaşır yanıt daha da hızlanır, gittikçe güçlenir. Bunun nedeni bazı bellek hücrelerinin kemik iliğine yerleşip, orada uzun yıllar yaşayabilmesidir.



Görsel 23. Birincil ve ikincil antikor yanıtlarının zamanlaması ve antikor çeşidi farklıdır. Bir antijene karşı verilen ilk antikorlar (IgM tipi) daha az özgüdür. Aynı antijen ikinci kez verilince (oluşan bellek hücrelerinden ötürü) yanıt hem daha çabuk olur, hem de antikor çeşidi değişir; IgG denilen antikorlar antijene daha güçlü bağlanır ve kanda daha uzun süre kalır. Kaynak: Şefik Ş. Alkan, *Bağışıklığı Anlamak*, Nobel Tıp Kit., 2019.

Bağışıklık sistemi dıştan gelen milyonlarca antijenin her birine özgül bir antikor yapabilir. Bu yetenek, yani antikor çeşitliliğinin nasıl yaratıldığı konusu bağışıklık bilimcilerini ve moleküler biyologları çok uzun yıllar uğraştıran bir konu oldu. Şimdi bu çetrefilli konuyu ele alalım.

18 | Antijen-antikor çiftinin çeşitliliği sonsuz mudur?

Çevremizdeki milyonlarca çeşit minicanlının milyarlarca çeşit antijen taşıdığını biliyoruz. Asıl sorun bu antijenlerin her birini özgül olarak tanıyabilecek kadar çeşitli antikorun vücudumuzda nasıl yaratıldığıdır. 1900'lerde tartışılmaya başlanan bu sorunun yanıtını bulmak bilimcilerin 80 yılını aldı. Bu konuda ilk ve son derece akıllı bir kuramı ilk ortaya atan Alman bilimci Dr. Erhlich'dir. Kendisi aslında, bulaşıcı hastalıkların kimyasal ilaçlarla tedavisini başlatan bir ilk bilimcidir. Öyle ilaçlar bulmak istiyordu ki, mikrobu seçici olarak öldürsün, vücuda dokunmasın (ilk kimyasal ilaç salvarsan bulan odur). Bilimsel kahramanlardan biri olan Erhlich, antijen ve antikoru birer kimyasal yapı olarak düşünüyordu. Zehirlerin (toksinlerin) etkisini yok eden antikorlara sihirli kurşun (magic bullet) adını veren de odur.

Erhlich şöyle düşündü; kandaki antikor yapıcı hücrelerin yüzeyinde çeşitli yan zincirler olmalıdır (Bugün bunlara antikor/Ig diyoruz). Bir minicanlı vücuda girince kendine uyan hücreye yapışır, onu tetikler, daha çok algacın (antikorun) yapımına yol açar. Yıllar sonra, yapılan çalışmalar ki biraz sonra göreceğiz, Ehrlich'in birçok noktada haklı olduğunu gösterdi.

Kanımızdaki bunca antikor nereden geliyor sorusunun tekrar ele alınması için 1955'e kadar bekledik. Şimdi ikinci büyük isme geliyoruz. Basel İmmünoloji Enstitüsü'nün kurucusu, benim de hocam olan Niels Jerne, Hollanda'da önce fizik okumuş, sonra çok geç yaşlarda tıp fakültesini bitirmiş, ama hiç doktorluk yapmamış bir bilimciydi. Jerne, Danimarka'dayken şu fikri ileri sürdü: Vücudumuz antijenleri daha hiç görmeden, onlara karşı özgül antikorları yapıyor, bunlar kanımızda dolaşıyordu. Yani vücudumuz zaten savaşa hazır bekliyordu (doğal seçim kuramı).

Jerne'nin görüşleri antikor çeşitliliği konusunu alevlendirdi ve birbirine zıt iki kuram gelişti. Birinci "kalıp

kuramı”na göre, antijen antikorun yapımı için kalıplık yapıyordu. Kan gruplarını bulan Landsteiner (1930 Nobel ödülü), çeşitli yapay kimyasal bileşikler yapmış (arsenik asit gibi) ve bunlara karşı antikor oluştuğunu göstermişti (Kaliforniya Üniversitesi’ndeysen ben de model olarak arsenik asit ve benzeri küçük molekülleri kullandım). Doğada bulunmayan bu kimyasal maddeleri bağışıklık sistemi nasıl tanıyordu? 1933’lerde Atatürk’ün davetiyle İstanbul’a gelen bilimcilerden biri olan Felix Haurowitz kalıp kuramını savunmaktaydı. Onunla 1970’de Kaliforniya Üniversitesi, San Fransisko Tıp Merkezi’nde çalışmaktayken karşılaştım. Dr. Haurowitz’in kalıp kuramının yanlış olduğunu kabullenmesine şaşırmadım. Ama, bunca yıl sonra benimle Türkçe konuşmasına şaşırdım ve sevindim.

Antikor çeşitliliğinin nasıl yaratılabildiğini açıklamaya çalışan ikinci kümedeki kuramcılar ise, genel olarak tensel değişim (somatic mutations) kuramları adı altında toplanır. Erhlich ve Jerne’yi biraz önce gördük. Üçüncü biliminsanıysa Burnet (1960) oldu. Burnet, Avustralyalı bir virüsbilimciydi ve vücudumuzun “kendisi” ve “yabancı”yı ayırması gibi kavramlar geliştirdi. Ona göre dölüt anne karnındayken, bağışıklık hücreleri diğer vücut hücreleri ve moleküllerle karmaşık ilişkiler içindeydi ve cenin anne karnındayken gördüğü tüm antijenleri “kendisi”, “öz” antijenleri olarak “kabul ediyordu” Yani, dölüt kendine karşı “bağışksal hoşgörü” (tolerance) geliştiriyordu. Bu hoşgörü bozulunca, karşımıza özbağışıklık (otoimmün) hastalıkları çıkıyordu. Burnet’e göre, eğer bir dölüt anne karnındayken, yabancı bir hücreyle karşılaşır, onu da “öz/kendinden” sayacak, hoşgörü geliştirecek ve ona tepki göstermeyecekti. Burnet, bu kuramın doğruluğunu deneysel olarak gösteremedi ama Peter Medawar ve arkadaşları gösterdi.

Dr. Medawar, bir hayvanbilimciydi (zoolog) ama savaşta derisi yanan İngiliz askerlerine deri yaması yapan bir cerraha yardım ediyordu. Yaraların üstü bir başka kişinin derisiyle örtülüyordu ama bazen verici bulamayınca aynı vericiden deri yaması kullandı. Böyle durumlarda yamanın daha çabuk vücuttan atıldığını gördü. Bu yüzden bağışıklıkla

ilgilenmeye başladı ve 1953'lü yıllarda Burnet'in kuramını test etmeye başladı; ama bu kez farelerde.

Medawar, gebe A faresine, B faresinden dalak hücrelerini damardan verdi. A faresi doğum yaptı, yavrular büyüdü. Bunlara, B faresinden deri yaması yapılıncaya yamayı sorunsuz kabul ettiler. Yani yama atılmadı/reddedilmedi. Ama, aynı A faresine, C faresinden yama yapılıncaya onu reddettiler. Demek ki doğum öncesi görülen tüm hücrelere (antijenlere) karşı dölüt hoşgörü geliştiriyordu. Bağışıklal hoşgörü yaratmanın mümkün olduğunu gösteren bu deneyler, böylece organ/doku aktarımlarının yolunu açtı. Nereden nereye...

İyi de yukarıdaki bilgilerin antikor çeşitliliği ile ilgisi neydi? Burnet'in asıl ilgisi vücudun yabancı antijenlere karşı nasıl antikor yaptığıydı. Burnet, Erhlich ve Jerne'in kuramlarını biraz değiştirerek daha uygun (ve güzel) bir açıklama ortaya koydu. "Küme seçim kuramı" denilen bu kurama göre, her bir B lenfosit, yüzeyinde bir antijene özgü algaç (antikor) taşıyordu (Erhlich'in dediği gibi). Bu hücreler antijenle tetiklenince, çoğalmaya başlıyordu. Burada antijenin görevi, seçici olarak, B lenfosit uyararak, çoğaltmaktı. Tetiklenen hücre çoğalarak bir küme (clone) oluştuyordu. Bu kümedeki B hücreleri daha sonra farklılaşarak antikor yapan fabrikalara (plazma hücresine) dönüşüyordu.

Burnet'in yukarıdaki görüşleri bugün bile (2021) ana hatlarıyla kabul görüyor ve bağışıklığın temelini oluşturuyor. Çünkü, bağışıklal hoşgörü (kendini kabullenme), özbağışıklal hastalıkları ve antikor çeşitliliğinin yaratılması gibi birçok olayı açıklayabiliyor. Burnet ve Medawar'a, bağışıklal hoşgörü yaratmanın yolunu buldukları, böylelikle organ nakline giden yolu açtıkları için 1960'da Nobel Ödülü verildi.

Dikkat edersiniz, bu güzel açıklamalara karşın, biz hâlâ ana soruya moleküler düzeyde yanıt veremedik; vücudumuz yüz milyonlarca değişik antikoru nasıl yaratabiliyor? Bu genetik bilgi nerede saklanıyor? Bu büyük bilmeceyi Japonya'da doğup, Amerika'da yetişen ve İsviçre'de çalışan

Tonegawa çözdü. 1976'da Basel İmmünoloji Enstitüsü'ne katıldığım zaman Tonegawa oradaydı. 1980'ne doğru ayrılmadan önce laboratuvar komşusu olduğum için onu yakından tanıma fırsatı buldum. Şimdi Tonegawa'nın yaptığı büyük buluşa dönelim ama bu büyük olayı anlamak için biraz daha gerilere dönmemiz gerekecek.

Biz minicanlılarla çevriliyiz ve bunlardan bazılarının bizi hasta edeceğini, hatta öldürebileceğini biliyoruz. Bu savaşta en önemli silahlardan birinin, dıştan gelen antijenlere karşı oluşan antikor dediğimiz moleküller olduğunu da öğrendik. Antikorların B hücresi denilen bir küme lenfositlerce yapıldığını da söylemiştik. Şimdi, vücudun karşılaşabileceği antijen sayısının akıl almaz boyutlarda olduğunu söyleyeceğiz. Yani antijen denizinde yüzüyoruz. Şaşılacak şey ise, bağışıklık sistemimizin, milyonlarca antijenin her birini tek tek tanıyan çeşit çeşit antikorlar yapabilmesidir.

Peki sorun nerede? Sorun, bizim DNA'mızda bu kadar antikorun (kalıt/gen) bilgisini saklayacak yer olmamasında. 1970'lere kadar toplam 100.000 genimiz var sanılıyordu. Şimdi biliyoruz ki vücudumuzdaki toplam kalıt sayısı 20.000 civarındadır. Peki bu kadarcık kalıtle (genle) nasıl oluyor da milyonlarca çeşit antikor yapabiliyoruz. İnsan vücudu henüz ortada olmayan mikroplara karşı bile hazırlıklı olmak zorunda. Bunun için de insanların milyonlarca minicanlıya karşı koyacak gücü olmalı, yani bağışıklık sistemimiz neredeyse sonuz denebilecek bir güce sahip. Ama bu bilgi nerede saklı?

İşte bu büyük gizi Japon S. Tonegawa çözdü. Tonegawa parlak bir öğrenciyken (Atatürk'ün kimi öğrencileri yurtdışına göndermesi gibi) Amerika'ya gönderilen, orada İtalyan asıllı Dulbecco adlı moleküler biyoloğun yanında yetişen bir bilimciydi. 1970'de tüm dünyadan yetenekli bilimcileri Basel de toplayan Jerne'nin kurduğu İmmünoloji Enstitüsü'ne geldi. B hücresiyle deneylere başladı.

Tonegawa'nın bildiği bir şey vardı. Herhangi bir hücre/dokunun DNA'sını enzimlerle (makas gibi) kesip parçalarsanız, hep aynı gen parçalarını elde edersiniz. Tonegawa bu yöntemi öncü ve olgun B hücrelerinde denedi ve karşısına

olmadık bir tablo çıktı; öncü B hücresiyle, antikor yapan B hücrelerinin genleri arasında büyük fark vardı. Antikor yapan olgun B hücreleri gen parçalarını olmadık şekilde yeniden birleştiriyordu. Demek B hücresi gen karışımı yapıyordu ve bunu yaparken kimi gen parçalarını kesip dışarı atıyordu. Daha önemlisi, her bir olgun B hücresinin dışarı attığı genler değişikti. İşte bu buluş M. Richter'i deyimiyile, bağışıklığın (Big Bang) büyük patlaması oldu.

Sonradan her antikorun yapımında kullanılan ve çeşitliliği artıran VDJ denilen genler bulundu. Anlayacağız B hücreleri, ana-babadan aldığı az sayıdaki kalıtları değişik şekillerde, kesip biçiyor, birleştiriyor ve böylece yeni antikorlar yaratıyordu, bazılarına şimdilik ihtiyaç olmasa da. Bu yüzden 1987 Nobel Ödülü bu yüzyıllık sorunu çözen Tonegawa'ya verildi.

Yalnız burada dikkat edilecek nokta şudur; her bir B hücresi bir tektip antikor yapabilir. Ve bu antikoru, algaç (reseptör) olarak hücre yüzeyinde, bir anten gibi sergiler ki uygun antijen gelip onu bulabilsin. Demek ki milyonlarca çeşitte antijene karşı özgül antikor yapabilmek için milyonlarca çeşit B hücresi yaratmak zorundayız. Bu açıdan bakınca bağışıklık pahalı bir sistem oluyor.

Tüm memeliler gibi biz de, bu karmaşık savunma düzeneği sayesinde karşımıza ansızın çıkabilecek bilinmedik/beklenmedik mikroplara karşı koyabiliyoruz. Tonegawa'nın buluşu, antikorlarda gördüğümüz akıl almaz boyuttaki çeşitliliğin, zenginliğin genetik temelini açıklıyordu. Bu buluş sayesinde doku aktarımı, aşılar, özbağışıklık hastalıklarının tedavisi gibi bağışıklık tedavilerde ilerleme sağlanabiliyor. Ayrıca, günümüzde yapay olarak istediğimiz antikoru yapabiliyor, tanıdan tedavide her yerde kullanıyoruz.

1980'lerde Basel İmmünoloji Enstitüsü'ndeyken Tonegawa ile T hücre algacının yapısını çözmek için kolları sıvadık. O zamanlar, T hücrelerinin algaçlarında bu kadar çeşitlilik yaratıp yaratılamayacağı bilinmiyordu. Bu soruya yanıt verebilmek için arsenikasit gibi basit bir moleküle karşı T hücre kümeleri geliştirmiştim. Tonegawa için hücreleri

üretmeye başladığım sıralarda, T hücre algaçlarının Stanford Üniversitesi'nde klonlandığını duyduk, geç kalmıştık. Evet T hücre algaç çeşitliliği de B hücreninkine benzer bir düzenekle yaratılıyordu. Hatta T hücrelerinin yüzeyindeki algaçların çeşitliliği belki daha da fazlaydı. Bildiğimiz kadarıyla, şimdilik, dünyada bu kadar antijen çeşidi yok, ama bağışıklık sistemimiz ne olur ne olmaz diye, her şeyi tanımaya/yanıtlamaya hazır beklemektedir. Bence, özellikle her an kılık değiştirebilen virüslerden çekindiği için...

19 | Tıpta devrim yaratan tektip antikorlar nasıl keşfedildi, ne işe yararlar?

Bilime büyük katkıların yapıldığı bir yer olan Basel İmmünoloji Enstitüsü'nden (BII) biraz daha söz etmek isterim. Çünkü Tonagawa'dan sonraki büyük buluş da burada yapıldı. BII'yı daha önce tanıştığımız Jerne, 1970'lerde kurdu. Dünya'da eşi olmayan bu temel bilim araştırma kurumunun birkaç özelliği var: Kurumun giderleri tamamen Hoffmann-La Roche tarafından karşılanıyordu (senede 25 milyon İsviçre Frankı ile başlamış, sonra 50 milyona çıkmıştı), yerleşke Basel'de, İsviçre-Alman sınırına yakın bir yerdedir. Kuruma tüm dünyadan 50 kadar bilimci alınacaktı, çiçeği burnunda doktora sonrası gençlerden tutun, dünyaca ünlü profesörlere kadar herkes eşit üye sayılacaktı.

BII da tam bir özgürlük vardı. Herkesin araştırma gideri karşılanıyordu. Araştırma konusunu da herkes kendi seçiyordu. Tüm dünyadan ünlü bilimciler gelip konuşma yapıyor, moleküler biyolojide yeni bilgiler tartışılıyordu. 1976'da Hacettepe'de doçentliğimi aldıktan sonra oraya kabul edildiğimde, kendimi cennette buldum. Kısacası Basel İmmünoloji Enstitüsü, genç ve hür düşünenlerin eğitim merkezi olmuştu. Tıp dünyasını toptan değiştiren tektip (monoklonal) antikorların keşfi işte böyle bir hava içinde gerçekleşti. Bakın nasıl...

Genç bilimci Alman George Köhler, Bİ'de doktora-sını bitirmek üzeredir. İlgili alanı antikordur. B hücresi, antikor yaparken, dört zinciri şifreleyen anne ve babaya ait "eşkalıt"lardan (allel) neden/nasıl sadece birini seçiyor, ötekini dışlıyor sorusunu araştırmaktadır. Yanıt için elinde sürekli antikor salgılayan ölümsüz bir B hücresine (miyeloma) gerek vardır. Tam o sıralarda, İngiltere'deki Medikal Araştırma Enstitüsü'nde (MRC) araştırmacı olan Arjantinli Cesar Milstein, antikorların kimyasal yapısı hakkında konuşma yapmak üzere BBI'ya gelir. Milstein, konuşmasında tüp içinde çabuk ve sınırsız çoğalan B hücresi tümörlerden (miyeloma) nasıl antikor elde ettiğini, miyeloma-miyeloma hücre kaynaştırmasını (fusion) nasıl yaptığını anlatır. Elde ettiği melez (hybrid) hücreler ve antikorlardan örnek verir.

Milstein'nin amacı, antikorların kimyasal yapısını incelemektir. Konuşması bittikten sonra, genç G. Köhler, yanına gider ve kendisinin de bu konuya ilgi duyduğunu ama miyeloma-miyeloma değil de miyeloma-B hücresi melezlemesi yapmaya çalıştığını ve eğer mümkünse, Londra'da onun yanında doktora sonrası araştırması yapmak istediğini söyler. Milstein hemen kabul eder ve bilmeden çok büyük bir buluşun kapısını aralamış olur.

Burada şunu eklemek isterim; Dr. Milstein, nasıl büyük bir usta/danışman olduğunu gösteren şöyle bir örnek sergiler; aslında Milstein laboratuvarı, insan B hücresi ve fare miyeloma kaynaştırmasını çok denemiş ve başaramamıştır. Ancak, hoca bu olumsuz deneyimi, şevkini kırmamak için Köhler'e söylemez. Köhler, MRC'de insan değil fare B hücresi kullanır. Köhler, farelere antijen olarak koyun alyuvarı şırınga eder, 3 gün sonra dalak hücrelerini alır ve Milstein'in laboratuvarında o gün ellerinde tüp içinde bol miktarda bulunan bir miyeloma hücresiyle kaynaştırır (fusion) ve onları yalnız melez hücrelerin üreyebileceği seçici bir besiyerine koyar. Antikor yapan fare B hücreleri, miyeloma (tümör) ile birleşince (ki bunlara melez hücre, hybridoma denir) ortaya sürekli çoğalabilen melez hücreler, yani ölümsüz hücreler çıkar. Ama hangi melez hücre, antijene (koyun alyuvarına) karşı antikor

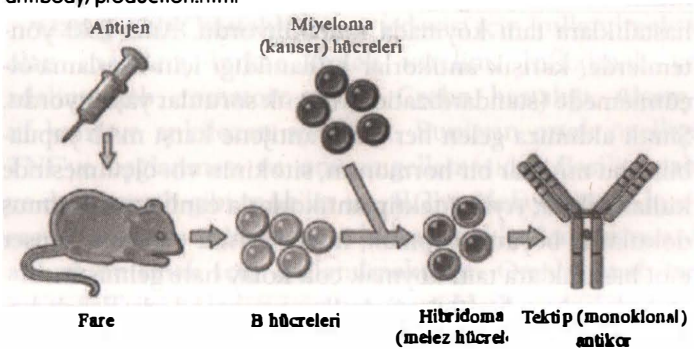
yapmaktadır? Bu nasıl saptanacaktır? İşte burada yine hocamız Jerne ve Bİİ karşımıza çıkıyor.

Köhler'e, Bİİ'deyken Jerne'den öğrendiği bir yöntem yardım eder. Bu yöntemde fare dalak hücreleri ile koyun alyuvarlarını (antijen) cam bir kap içinde agar denilen yarıkatı bir ortamda karıştırır. Jeloz ortam alyuvarlardan otürü kıpkırmızıdır. Bu karışım eğer 37 dereceye konursa, melez hücreler bol miktarda antikor yapmaya başlar ve antikorlar oradaki alyuvarlara yapışır. Üzerine "tamamlayıcı" (kompleman) eklenince (bkz. 15. Soru), koyun alyuvarları erir. Böylece kırmızı bir ortamda "plak" denilen şeffaf bir odak oluşur. Plaklar sayılabilir, yani kaç melez hücrenin koyun alyuvarına karşı antikor yaptığı saptanabilir.

Ayrıca erime noktasının (plağın) ortasındaki antikor yapan melez hücre, bir pipetle oradan alınıp başka bir kaba aktarılabilir. Bu melez hücreler hem B hücresi, hem de miyeloma (tümör) hücresi özelliği taşıdığı için, hem sınırsız olarak çoğalır, hem de antikor yaparlar. Her bir melezin yaptığı antikor bir çeşittir, tek özgüllüğü vardır, yani tektiptir (monoklonal). Bu hücreler çoğaltılırsa, elinize bol miktarda tektip antikor geçer. Görsel 24'de bu olay özetlenmiştir.

Görsel 24. Monoklonal (tektip) antikor elde etmenin ilk yöntemi:

Farelere bir antijen şırınga edilir, 3-4 gün sonra dalak hücreleri alınır ve fare miyeloma (kanser) hücresiyle kaynaştırılır (fusion). Hücreler yalnız melez hücrelerin (hibridomaların) üreyebildiği bir seçici ortama konur. Ölümsüz melez hücreleri çoğaltılarak bol miktarda tektip (monoklonal) antikor elde edilir. Kaynak: https://www.kyowakirin.com/antibody/about_antibody/production.html



Sağlık bilimlerinde çok büyük çığır açan bu bulgu ünlü *Nature* dergisinde yayımlanır (1975). Köhler ile Milstein bu teknik için (bilerek) patent almaz. Bu keşiften ötürü Köhler-Milstein-Jerne 1984 Nobel Ödülü aldı. Köhler aile dostum olduğu için tıpta büyük değişikliklere yol açan bu keşfin perde arkasını da biliyordum. *Nature* dergisinin isteği üzerine tüm öyküyü 2004'de yayınladığım için burada sadece mAb dediğimiz tektip antikörlerin ne işe yaradıklarına değineceğim. Tektip antikörler (monoclonal antibody; mAb), bir tek antijeni tanıdığından, serumda bulunan çoktip (polyclonal) antikörlere göre büyük üstünlük sağlar. Çünkü, bunlar antijenin üzerinde tek bir belirteni (epitopu) tanır ve yalnız ona bağlanır.

Tektip (mAb) antikörlerin faydalarını şöyle sıralayalım:

1. Arılaştırınada kullanım: Herhangi bir karışık maddeye karşı tektip antikör yaparsanız, bu mAb'i cam boncuklara bağlayıp, karışık maddelerin içinden o maddeyi ayırabilirsiniz. Örneğin biz, interferon denilen ve kanser tedavisinde kullanılan sitokini, karışık maddelerden böyle saflaştırdık ve hastalarda deneyecek kadar arı (saf) interferon elde edebildik. Roche ve diğer firmaların piyasada sattıkları interferonlar da böyle arılaştırıldı. Interferon pazarının milyarlarca dolarla ölçüldüğünü düşününüz ve bir de buna diğer sitokinleri katınız. Bu arılaştırma işinin milyar dolarlık bir sanayi haline geldiğini görürsünüz.

2. Tanı koyma/araştırmada kullanım: Antikörler eskiden beri herhangi bir maddenin miktarını ölçmede ve hastalıklara tanı koymada kullanılıyordu. Ama eski yöntemlerde, karışık antikörler kullanıldığı için ayarlama/ölçümlemede (standardization) büyük sorunlar yaşanıyordu. Şimdi aklımıza gelen her türlü antijene karşı mAb yapılabilir, bu mAb'lar bir hormonun, sitokinin vb. ölçülmesinde kullanılabilir. Ayrıca tektip antikörlerle canlı veya donmuş dokularda boyama yapmak, hücre ayrımı yapmak, kanser gibi hastalıklara tanı koymak çok kolay hale gelmiştir.

3. Sağaltımda (tedavi) kullanım: mAb'lerle belirli hedef molekülün etkinliğini engelleyebilirsiniz. Günümüzde

mAb'lerin birçok hastalığın tedavisinde kullanılması kabul edilmiş durumdadır. Örnek olarak, çeşitli kanserler, kalp-damar hastalıkları, yangısal hastalıklar, aktarılan doku/organ yamanın atılmasının önlenmesi vb. verilebilir.

Günümüzde 350'ye yakın mAb klinik denemeler aşamasında ve bunlardan 30 kadarı FDA (Gıda ve İlaç Denetimi) tarafından kabul görmüş durumda. Tedavide kullanılan mAb için yıllık harcama 50 milyar doları aşmıştır. Bu yüzden birçok firma hızla ilerleyen benzer mAb (biosimilar) yarışına katılmaya başladı. Aslında, dünya çapında satışlara bakarsanız, en çok satan 8 ila 7'si biyolojiktir (hepsi protein, çoğu mAb). İşte size birkaç örnek: Humira, remicade, rituxan, enbrel, lantus (insülin), avastin, herceptin, neulasta/neupopen) vb... Humira başka birçok hastalıkta da kullanıldığı için yılda 20 milyar dolar getiriyor.

İlk mAb'lerin farelerde nasıl hazırlandığını yukarıda görmüştük. Fakat bunlar insanlarda sağaltım için kullanılınca ortaya sorunlar çıktı. Çünkü insan bağışıklık sistemi, hayvanların mAb'larını yabancı antijen olarak görüp, onlara karşı antikor yapıyordu. Bunun için hayvan mAb'larını "insanlaştırma" yoluna gidildi. 1980'lerde başlayan yeni yöntemlerle fare antikorunun değişken bölgesini (Y'nin üstteki iki ucu), insan antikorunun sabit bölgelerini taşıyan mAb'ler elde edildi. Daha sonra bilimciler tümü insan geninin ürünü olan mAb'lar elde etmeyi başardı. Bu yöntemle elde edilmiş 10'dan fazla mAb klinikte kullanılmaktadır.

Özbağışıklık hastalıklarının tedavisi için kullanılmakta olan mAb'lara birkaç örnek verelim: Infliximab ve adalimumab, romatoid artirit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve ankilozan spondilit. Bunların ortak özelliği TNF'ye bağlanması ve onu engellemesidir. Basiliximab ve daclizumab gibi mAb'lar ise, IL2'yi (dolayısıyla T hücrelerini) etkinleştirdikleri için böbrek naklinden sonra ani atılımı önlemek için kullanılmaktadır. Omalizumab ise insan IgE'sini önlediği için orta ve şiddetli astım için kullanılmaktadır. FDA'ce kabul edilmiş, sağaltım amacıyla

kullanılan yüzlerce mAb bulunmaktadır.

Özetlersek, Y şeklindeki antikorlar sağlık alanında çok büyük yarar sağlar ama laboratuvarlarda bol miktarda antikor üretmek zordur. İnsan vücudu iki milyonun üzerinde farklı antikor üretebilir ve bunların her biri yalnız bir antijeni tanır, ona bağlanır. César Milstein ve Georges Köhler, kendilerinden önceki Ehrlich, Jerne, Burnet bilimciler gibi antikor çeşitliliğinin nasıl yaratılabildiğini araştırırken, tek özgülükteki antikoru sınırsız miktarda üretecek bir yöntem buldu. Elde edilen tektip antikorların (mAb) birçok hastalığın tanısı ve tedavisinde kullanılabileceği başından belli idi ama mAb'lerin yaygın olarak tedavide kullanılabilmesi 20 sene aldı.

mAb başından beri en çok tanı (teşhis) koyma alanında kullanıldı. Günümüzde ise mAb'ler bazı kanser, virüs hastalıkları, bazı özbağışıklık hastalıkları için tedavi aracı olarak kullanılıyor ve bu yüzden milyarlarca dolarlık bir pazar oluştu; birçok biyoteknoloji firması tarafından gen mühendisliği ile üretilen mAb'lar bugün klinikte kullanılan gözde biyolojik "ilaçlar" haline geldi. 2020'lere doğru Amerika'da tedavi için kabul edilen mAb adedi 100'ü buldu. En çok satan 20 ilacın neredeyse yarısı mAb. Geleneksel hibridoma teknolojisiyle mAb üretmek 5-6 ay alıyordu. Son yıllarda fare yöntemi çok az kullanılır oldu; özellikle "faj sergileme" yöntemi kullanılarak bu süre bir aya indirilmiştir.

Şimdiye kadar sıvısal (antikor) bağışıklık yanıtların özgülük, çeşitlilik, bellek, esneklik ve öz hoşgörü gibi ana özelliklerini gözden geçirdik. Şimdi de edinsel bağışıklığın ikinci kolu olan T hücresi yanıtlarına bakalım, aynı özellikleri bulabilecek miyiz? Ayrıca, neden böyle ikinci bir kol savunma ordusuna gereksinim doğdu, onu da araştıralım.

20 | Hücresel bağışıklık nasıl keşfedildi ve bizi nasıl korur?

Bağışıklık biliminin temeli 16. yüzyılda bir pi-liç deneyiyle başladı desem abartılı gelebilir. Padova Üniversitesi'nden Fabricius adlı bir bilimci, hayvanların çeşitli organlarını çıkarınca ne olduğuna merak sarmıştır. Fabricius, civciv bağırsaklarının sonunda, kıçlarına çok yakın bir yerde bir kese (bursa) bulmuştur. Doğallıkla o zaman bu keseciğin insanlar dahil tüm hayvanların hayat-ta kalmasını sağlayan bağışıklık hücrelerinin eğitildiği yer olduğunu aklından bile geçirmemiştir.

Şimdi 16. yüzyıldan 1950'lere atlıyoruz. Aşağıda anla-tacağım öykü, bilimsel buluşların nasıl yapıldığını gös-termesi açısından çok çarpıcı bir örnektir. Öykünün so-nunda genç bir öğrencinin, tavuklarda yaptığı basit bir deneyin, nasıl olup da sıvısal ve hücresel bağışıklık yanıt-ların keşfine yol açtığını göreceksiniz.

Bruce Glick, 1950'lerde Ohio Üniversitesi'nde doktora öğrencisidir. Her nedense, kuşların sindirim sisteminin son kısmana yerleşmiş "Bursa of Fabricius" denilen kör-kesenin ne işe yaradığını merak eder.

Bruce merakını gidermek için, o zamanlar herkesin yaptığı gibi, civciv ve tavuklarda bu organı (keseciği) çı-karır, hayvanlarda herhangi bir değişiklik olup olmadığını izler, ama bunlarda hiçbir değişiklik bulamayınca, her şeyden vazgeçip, tavukları üniversitenin genel hayvan la-boratuvarına geri verir.

O sırada Ohio Üniversitesi'ne yeni giren öğretim yar-dımcısı Tony Chang'dan öğrencilere deney hayvanlarında herhangi bir antijene karşı antikor oluşturma yollarını göstermesi istenmiş. Bu iş için kullandığı tavuklar arasında, daha önce Glick tarafından, erken veya geç yaşta Fabricius kesesi alınmış tavuklar da vardır ama Chang'ın bundan haberi yoktur. Derken Chang'ı öğrencilere karşı utandı-racak bir sorun ortaya çıkar: Bazı öğrencilerin tavukları hiç antikor yapamaz. Chang bunun nedenini araştırırken,

bazı tavukların Fabricius keseciğinin önceden alındığını öğrenir. Bu noktada, birçok doktora öğrencisi omzunu silker, olayı unuttur, bu tavukları pişirip afiyetle yiyebilirdi (Nitekim ben Hacettepe Üniversitesi'nde deney hayvanı olarak kullandığım tavukları bir bakıcı afiyetle yemişti). Ama bu iki genç öyle yapmaz, kafa kafaya verip düşünürler. Sonunda bu iki genç, yeni bir deney yaparak tarihte ilk kez antikor yapabilmek için, en azından kuşların Fabricius kesesine ihtiyaç duyduklarını kanıtladılar. Bu olay, ki çok kolaylıkla gözden kaçırılabilirdi, Pasteur'ün o ünlü "Talih hazır kafalara yardım eder" özdeyişinin ne kadar haklı olduğunu gösterir.

İki gencimiz, deney sonuçlarını bilimsel makale haline getirip yayımlamak ister. Ama ünlü bilim dergileri, makaleyi "ilginç değil" diyerek geri çevirirler. Gençler bulgularını ancak *Tavukçuluk Dergisi*'nde yayımlatabilir. Tahmin edileceği gibi yazı orada yıllarca "gömülü" kalır, kimsenin dikkatini çekmez, taa ki birileri farkına varıncaya kadar; işte o zaman o derginin tarihinde en çok atıf alan yazısı olur. Buradan genç araştırmacılara bir ders daha çıkıyor; ünlü dergilerin makalenizi reddetmesine bakıp, geri çekilmeyiniz. Son gülen siz olabilirsiniz.

Glick ve arkadaşlarının bağışıklık bilimine "örnek" sayılacak katkılarına gelince: Fabricius kesesi alınmış tavuklar, antikor yapamıyordu ama, virüslere karşı pekâlâ direnç gösterebiliyor ve yabancı deri yamasını atabiliyorlardı. Bu çok güzel, çarpıcı bir bulguydu. Çünkü vücutta antikor bulunmasa bile, bağışıklık sağlayan başka bir şeylerin varlığına işaret ediyordu. İşte bu bulgu başka biliminsanlarını, antikorların dışında, değişik bir bağışıklık mekanizmasını bulmaya zorladı ve sonunda T hücrelerinin keşfine yol açtı. 1960'larda gerçekleşen T hücrelerinin keşfi, bağışıklık biliminde yeni bir çıkır/devir açtı. Şimdi, kuşları bir yana bırakıp, memelilere göz atalım.

Timüs bezinden daha önce söz etmiştim (bkz. 11. Soru). Memelilerin göğüs kafesinin tam ortasında, kalkan kemiğinin hemen arkasında saklı küçük bir bezin varlığı yıllardır biliniyordu. Hatta doktorlar, eğer hastanın göğsü

başka bir amaçla açılmışsa, ameliyat sırasında bu “yararsız organı” hemen çıkarıyordu. Adına kekik bezi-timüs dediğimiz bu küçük organın bağışıklıktaki öneminin keşfedilmesi çok uzun yıllar aldı.

Timüs yeni doğan çocuklarda epey büyük bir bezdir, ergenlikten sonra hızla küçülür, ihtiyarlıktaysa kaybolan “garip” bir organdır. Taa ki, 1960’larda, timüs bezi olmayan çıplak farenin keşfine ve Miller ve Mitchell’in (Avustralya) farelerde timüs bezini çıkarıp, ne olduğuna bakmasına kadar önemi anlaşılmadı. O zaman görüldü ki, timüsü olmayan hayvanların lenfoid organları ve T hücresi dediğimiz lenfositleri gelişmiyordu. 1967’lerde T hücrelerinin antijenle karşılaşınca çoğalmaya başladığı görüldü. Derken bu hücrelerin daha önce sözünü ettiğimiz B hücrelerine antikör yapmak için yardım ettikleri keşfedildi. Bu hücrelere timüsten geldiği için “T” hücreleri denildi. Sonra da işlevlerini hatırlamak için T-yardımcı hücreleri adı konuldu. Bu hücreler etkinleşince, kendilerine özgü bazı kimyasal maddeler, sitokinler (bkz. 12. Soru) salgılayarak B hücrelerini uyarıyor, onların adeta birer antikör fabrikasına dönüşmesine yardım ediyordu. Şimdi soralım, acaba T hücreleri de B hücreleri gibi milyonlarca antijeni tanıyacak güçte miydi, eğer öyle ise bu çeşitlilik nasıl yaratılıyordu?

T hücresinin de antijene özgül yanıt verebildiği gösterildikten sonra, doğal olarak birçok bilimci, T hücre algacının antikora benzemesi gerektiğine inandı. Fakat T hücresiyle yapılan antijen bağlama deneylerinde, ben dahil hiç kimse, özgül antijenin T hücresine doğrudan bağlandığını gösteremedi (1976’larda daha Basel Enstitüsü’ne gelmeden önce, Hacettepe’de T hücresinin antijenle farklı bir şekilde uyarıldığını gösteren bulgularım olmuştu).

T hücre algacının yapısı ve antijeni nasıl tanıdığı konusu bilimcilere büyük zorluk çıkardı ve çok uzun yıllar gizini korudu. Bu sorun ancak 1984’lerde çözülebildi. Dr. Davis farede ve Dr. Mak insanda T hücre algaç genlerini klonladı. Tahmin edildiği gibi bu algaçlar antikörlerden farklı çıktı. Bunun önemi nedir demeyiniz! Aradan 50 yıl

geçtikten sonra, temel bilimde edinilen T hücre algacı hakkındaki bilgiler sayesinde, bugün kanser tedavisinde mucizeler yaratılıyor. T hücrelerinin (CAR-T ve denetim noktası önleyicileri), kanser tedavisinde ne işe yaradığını ileride göreceğiz (bkz. 43. Soru). Bu karmaşık T hücre konusunu, şu şekilde kapatalım: T hücreleri karar vermeden önce “çok düşünür” Çünkü, komuta onlardadır. Işın içinde yanlışlıkla kendi vücudunu yaralamak vardır.

1986 yılında Amerikalı iki bilimci, Mossman ve Coffman, fare T yardımcı hücrelerinin salgıladıkları sitokinlere göre iki gruba ayrılabilceğini keşfetti. Th1 denilen hücreler IL2, IFN γ gibi sitokinler salgılıyordu. Th2 adı verilen hücreler ise IL4,5 gibi sitokinler salgılıyordu. Sonradan bunların, işlevlerinin epey değişik olduğu anlaşıldı. Th1 hücreleri daha çok, hücre-içi bakteri ve parazitlerin temizlenmesi için makrofajlara ve CD8 hücrelerine yardım eder.

Th2 hücrelerinin görevi ise daha çok büyük parazitlerin vücuttan atılmasına yardım etmektir. Th2 hücreleri B hücrelerinin IgE tipi antikor yapmasını sağlar; IgE tipi antikor mast hücresi ve eosinofil gibi hücrelere yapışır. Bu hücreler histamin, serotonin gibi maddeleri salgılatarak büyük parazitlerin öldürülmesine yardım eder. Bu hücreler yanlış hareket ettikleri zaman karışımıza alerjik hastalıklar çıkar. Polen mevsiminde alerjik kimselerin antihistaminik ilaçlar kullanmasının nedeni budur. T hücre çeşidi burada bitse iyiymi. Başımıza bir de baskılayıcı Treg denilen hücreler çıkıverdi, kafalar iyice karıştı. Bunun da ilginç bir öyküsü var.

Amerikalı bağışıklık bilimci Richard Gershon (1932-1983), 1970 yıllarında, çok ilginç bir fikir attı ortaya. Ona göre, bağışıklık yanıtını destekleyen T yardımcı hücreler olduğu gibi, onu köstekleyen hücreler de var olmalıydı ve bunlar, bağışıklık yanıtının zamanı gelince durmasını sağlamalıydı. Ayrıca bu baskılayıcı hücreler kendi proteinlerimize karşı gösterdiğimiz yanıtızsızlığı (hoşgörüyü) sağlıyor olabilirdi. Kendisi bunu fare deneylerinde gösterdi. Bu hücrelere “baskılayıcı T hücresi” (Treg) adını verdi.

Ne yazık ki birçok araştırmacı onun deneylerini tekrarlayamadı. Bağışıklık bilimcileri bu olaya çok uzun yıllar inanmadı. Hatta uzun yıllar baskılayıcı hücre alay konusu oldu. Baskılayıcı hücre konusunda belirsizlik 20 sene sürdü. Ancak, 1990'larda anlaşıldı ki konu sanıldığından daha karmaşık. Nedeni ise birçok hücrenin "baskılayıcı" rolünü oynayabilmesiydi. Bu hücreler, özbağışıklık yanıtlarını denetliyor, mikroplara karşı aşırı tepkileri önüyor, bağırsaklarımızda "ortakçı" minicanlılara karşı hoşgörülü davranmamızı sağlıyor ve hatta anne karnındaki yarı-yabancı dölütün anneden atılmasını önüyor olabilirdi (bkz. Soru 38 ve Soru 39). Nihayet 2000'li yıllarda görevleri bağışıklık yanıtlarını baskılamak olan ve kendilerine artık T düzenleyici (T regulatory cells, Treg) denen hücreler kuşkuyla yer verilmeyecek şekilde tanımlandı.

Treg hücresi geliştiremeyen insanlarda, özbağışıklık hastalıkları oluşuyor. Bu da yıllarca kuşkuyla bakılan ve alay edilen Dr. Gershon'ın seneler önceki görüşlerinde haklı olduğunu gösterdi. Ne yazık ki o bunu görmeden aramızdan ayrıldı (Dr. Gershon ile bir İstanbul kongresinde tanıştım. Konuyu Kore Savaşı'na getirdi. "Ben tam bir Türk dostuyum" dediğini anımsıyorum. Çünkü Kore'de cesur ve insancıl Türk askerleri tanıımıştı).

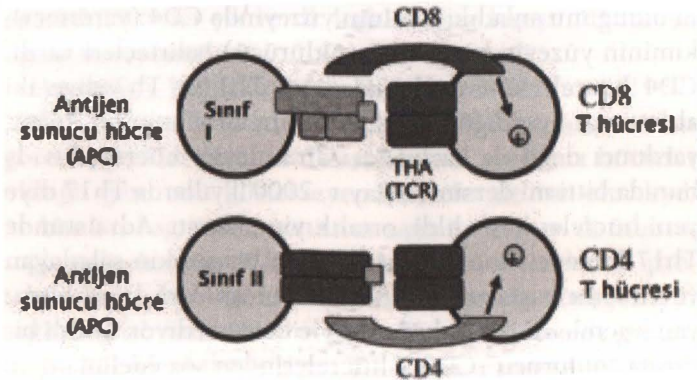
Dikkat ederseniz; önce bazı bağışıklık yanıtlarının "özgül" (spesifik) oluşlarını sadece antikorlara bağlamıştık. Sonra hücrel bağışıklık diye bir şey keşfettik. Bu hücrelere T hücreleri dedik. Daha sonra T hücrelerinin iki türlü olduğunu anladık; kiminin yüzeyinde CD4 (yardımcı), kiminin yüzeyindeyse CD8 (öldürücü) belirteçleri vardı. CD4 hücrelerinin yardımcıların Th1 ve Th2 diye iki altkümeye ayrıldığını gördük. Sonra CD4'lerin bir kısmı, yardımcı değil de baskılayıcı/düzenleyici hücre çıktı. İş burada bitti mi dersiniz? Hayır. 2000'li yıllarda Th17 diye yeni hücreler keşfedildi, ortalık yine karıştı. Adı üstünde Th17 hücreleri interleukin17 denen bir sitokin salgılayan ve vücudu hastalandırıcı kimi minicanlılara karşı koruyan hücrelerdi. Ve buluşlar böyle devam ediyor. Şimdi biraz da "öldürücü" CD8 T hücrelerinden söz edelim.

Yüzeylerinde CD8 denilen bir belirteç taşıyan hücreler, uygun buldukları hedef hücreleri öldürür. Yani vücudumuzda, gerekirse kendi hücrelerini öldüren özel hücreler mi var? Evet. Ama neden? Çünkü, birçok minicanlı, özellikle virüsler (ve bazı bakteriler), hücrelerimizin içinde saklanarak ürer. Kanda dolaşan antikorlar, hücre içinde gizlenen mikroplara karşı hiçbir şey yapamaz. Tek çare, böyle bulaşlı hücreleri öldürmek, mikrobu açığa çıkarmaktır. Böylece açığa çıkan virüsleri ve bakterileri, kanda dolaşmakta olan antikorlar yakalayıp yok edebilirler.

Dikkat edersiniz, savunmada bağışıklığın iki kolu birlikte çalışıyor; bir yandan antikorlar tüm vücuttaki açık alanları tarıyor, öte yanda T hücre kolu; hücre içinde saklanan mikropları açığa çıkarıyor, yok edilmesini sağlıyor. Böylece vücudumuzun her köşesi, tüm mikrop sığınak yerleri sıkı bir gözetim altında tutuluyor.

Hemen ekleyelim, CD8 hücreleri aynı zamanda yolundan sapmış, urlaşmış hücrelerle de (kanser) savaşır. Fark etmesek de içimizde sessiz bir savaş sürüp gitmekte. CD8 öldürücü T hücreleri, virüs bulaşmış hücrelerdeki veya kanser hücrelerindeki değişikliği görüp onları öldürmektedir.

Görsel 25. Öldürücü (CD8) ve yardımcı (CD4) T hücreleri antijeni farklı şekilde tanır. Öldürücü T hücresinin etkinleşebilmesi için karşısındaki antijen sunucu hücrenin kendi doku uygunluk (sınıf I) proteinin sunduğu antijeni ve CD8 proteinini birlikte görmesi gerekir. Benzer şekilde, CD4 yardımcı hücresi etkinleşebilmek için sunucu hücre yüzeyindeki sınıf II' nin sunduğu antijeni ve CD4 proteinini birlikte görmek zorundadır.



Peki CD8 hücre si hedefi nasıl vuruyor? Yıllarca CD8 hücrelerinde öldürücü “silahlar” arandı ama bulunamadı. Zaten hedef hücreler silahlarla patır kütür öldürölse, ortalık kan revan olurdu. Ama öyle olmuyor. T hücreleri silah kullanmıyor, hedefi sessizce ölüm e gönderiyor. Yani bunlar birer katil hücre değil. Peki hedef hücre nasıl ölüyor?

Hedefi öldürme olayının çevre dokulara zarar vermeden, sessizce cereyan etmesi için, T hücreleri hedef hücrelerini “kurgulu hücre ölümü” denilen bir süreçle intihara sürükler. Öldürücü T hücrelerin bütün yaptığı şey, hedefe yanaşıp, onun zarında bulunan bir kilide özel bir anahtar sokmak. Hedef hücre, içinde zaten var olan intihar sistemini kendisi gerçekleştiriyor. Demek ki bir hücrenin herhangi bir nedenle parçalanıp ölmesi ile (ki buna nekroz denir), kurgulu ölüm arasında büyük bir fark var.

Sonra anlaşıldı ki kurgulu hücre ölümü bütün vücutta kullanılıyor. Özellikle gelişmekte olan dölütte işlevi biten hücreler böyle ortada kaldırılıyor. Örneğin, eldeki doku hücreleri, kurgulu hücre ölümü ile ortadan kalkınca parmaklar ortaya çıkar. Bazı hayvanlarda örneğin kazlarda böyle olmadığı için parmak araları bir zarla kapalı kalır.

Madem ölümden söz ediyoruz, biraz da özkıyım olayına göz atalım. 2016 Nobel Ödölü’nün, hücrelerin nasıl kendilerini yediklerini araştıran Japon Ohsumi’ye verildiğini duymuşunuzdur. Bunun ilginç öyküsü şöyle: Her şey Ohsumi’nin mikroskop aşkıyla başlamış; tıpkı daha önce sözünü ettiğimiz Leeuwenhoek gibi. Sonunda hep kendi merakının arkasında koşan bu bilimci, fırıncıların kullandığı maya (*S. cerevisiae*) ile çalışmaya başlamış.

Yunanca “autophagy”, kendini yeme veya özkıyım terimi ilk kez 1963’te Belçikalı C. Duve tarafından kullanılmıştır. Bilimci, hücre içindeki lizozom dediğimiz, bir çeşit “çöp eritme” yerini incelerken, hücrelerin kendi/öz parçalarını da buralarda yok edebildiğini görmüştü. Derken Ohsumi 1990’larda mayalarda eskiyen kısımların yok edilmesini denetleyen genleri keşfetti. Sonradan, bu işlemin insan hücrelerinde de var olduğu bulundu ve bunun kimi kalıtsal hastalıklarda rol oynadığı

keşfedildi. Giderek, özkıyım olmadan, hücrelerimizin normal yaşamlarını sürdüremeyecekleri anlaşıldı. Kısacası, bir hücre aç kalınca, kendi parçalarını yemeye başlıyor.

Özkıyım işleminin giderek hem hasarlı proteinlerin yok edilmesine hem de hücreye saldıran bakteri ve virüslerin yok edilmesine yaradığı keşfedildi. Derken 2000'lerin başlarında, özkıyım genlerinin bazı tümörleri etkilediği meydan çıktı. Bu da yetmedi, özkıyım genlerinin Parkinson, Tip II şeker hastalığı gibi özbağışıklık hastalıklarında etkili olabileceği bulundu.

Özkıyım bağışıklıkta, özellikle birçok hücrenin katıldığı büyük savaşlarda önemli rol oynuyor. Örneğin, özyıkım sistemi, mikropla savaş son bulurken ortaya bir özbağışıklık hastalığı çıkmasını önlemektedir. Son yayınlar, ayrıca, birçok bağışıklık molekülünün özyıkımı doğrudan etkilediğini gösterdi. Anlaşılan bağışıklık ile özyıkım düzenekleri arasında tam bir çapraz konuşma var. Bütün bunlar Ohsumi'ye neden Nobel ödülü verildiğini açıklar sanırım.

21 | Doğal (hızlı) ve edinsel (yavaş) bağışıklık birlikte bizi nasıl korur?

Bu soru şu şekilde de sorulabilir: Bağışıklık ordusunun ilk kolu olan doğal ve ikinci kolu olan edinsel bağışıklık nasıl anlaşıyor, aradaki köprü nedir?

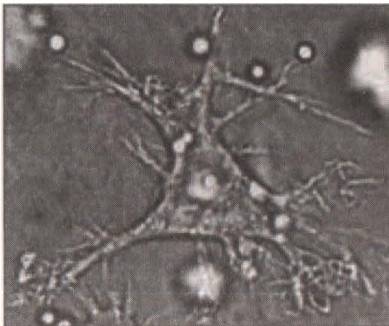
Dallı (ya da dallantılı) hücrenin keşfi

Şimdiye kadar, çok çabuk hareket edebilen, ama özgüllüğü ve belleği zayıf “doğal” bağışıklıktan ve bunun karşısında yüksek özgüllüğü olan fakat yavaş hareket eden “edinilmiş” (antikor, T hücreleri) iki bağışıklık yanıtından söz ettik. Aslında bu oldukça yapay bir ayırım; tarihsel nedenlere dayanıyor ve anlatımı kolaylaştırıyor, yoksa iki sistemin iç içe olduğunu ve birlikte çalıştığını

bilmeliyiz. Bu iki sistem arasındaki bağlantının nasıl sağlandığı konusu uzun yıllar havada kalmıştı. Bu sorunun yanıtı Rockefeller Üniversitesi'nden Ralph Steinman'ın (1943-2011) bulduğu yeni bir hücrede yatıyordu.

Kanadalı Dr. Steinman, 1973'lü yıllarda Rockefeller Üniversitesi'nde çalışırken, dallı budaklı bir hücre keşfetti ve adını dallı (dendritik) hücre koydu. Bu hücre, daha önce sözünü ettiğimiz Meçnikov'un keşfettiği yutucu akyuvarlardan farklıydı. Dallı hücreler bütün beyaz kan (lenfoid) organlarında ve vücudun iç ve dış dünya ile ilişkisi olan her yerinde bulunuyordu. Örneğin, derimizin hemen altı, dallı hücrelerin oluşturduğu bir ağla kaplıdır (Alman bilimci Langerhans 1868'de bunları deride görmüş ve onları sinir hücresi sanmıştı) (Görsel 26). Dallı hücreler, solunum yollarında ve bağırsaklarımızda yaygın olarak bulunur. Görevleri, bu giriş kapılarında nöbet tutmak, bekçilik yapmaktır. Ayrıca, T hücrelerinin eğitim gördüğü timüs-kekik bezinde de bol dallı hücre vardır.

İleri çalışmalar, dallı hücrelerin iki bağışıklık arasındaki eksik halkanın ta kendisi olduğunu gösterdi. Bu "bekçi" hücreler, bütün vücudu tarıyor bakteri, virüs ve tehlikeli toksinler gibi yabancı bir şey var mı diye gözcülük yapıyorlardı. Yabancı maddeleri içlerine alıyorlar, parçalıyor ve küçük antijen parçalarını kendi yüzeylerinde sergiliyorlardı. Bu hücreler lenf düğümlerine ve dalağa gidiyor, orada bekleyen T hücrelerine bu antijeni sunuyorlardı. Bu yüzden çağdaş bağışıklık biliminde bu hücrelerin adı "uzman antijen sunucu hücre" olarak anılmaya başladı.



Görsel 26.
Tipik bir
dallı (dendritik)
hücrenin
mikroskopta
görünüşü.
Kaynak:
Wikipedia

Dallı hücrenin bulunuşu çok önemliydi: Çünkü dallı hücreler, kendileri doğal bağışıklık hücreleri olmalarına karşın, edinsel bağışıklığın T hücrelerine ne yapacağını söylüyordu. Yani, özgül bağışıklık yanıtını verecek olan komutan T hücreleri, tüm bilgileri, olay yerine ilk koşan bu öncü hücrelerden alıyorlardı. Etkili bir savunma, dallı hücrenin olay yerinden aldığı bilgi üzerinden yapı-lıyordu.

Bu büyük buluşun sahibi Steinman, ne yazık ki kansere yakalandı. Yıllarca kendi buluşu olan dallı hücreleri kendi kanserine karşı tedavide kullandı. 2011 yılında ölmeden iki gün önce, kızının ona: “Babacığım sık dişini, eminim sen bu yıl Nobel ödülünü alacaksın” dediği biliniyor. Ama o dayanamadı. Nobel Ödülü’nü aldığı haberinden bir gün önce aramızdan ayrıldı. Nobel ödülü, ölmüş bilimcilere verilmez. Ama Nobel Ödül Kurulu kararını değiştirmede, çünkü Steinman sağken kararlarını vermişlerdi. Böylece 2011 Nobel Ödülü’nün yarısını Steinman, diğer yarısını ise Beutler ve Hoffmann paylaştı.

Anımsatayım: a) Sirkesineklerini mikrop bulaşmasına karşı uyarı TOLL benzer algaçlarının keşfi, b) farelerde kimi bakterilerin ürünlerini (LPS) tanıyan algaçların bulunması ve insanlardaki benzer “algı, sezgi” moleküllerinin bulunuşu ve c) dallı hücrelerin yabancıyı ilk “sezen” hücre olarak, iki bağışıklık sistemini birbirine bağlayan rolünün keşfedilmesi üzerine verilen çabalar, üç Nobel’le taçlandırılmış oldu.

Sonraki çalışmalar gösterdi ki, dallı hücreler, bağışıklığın en önemli hücrelerinden biridir. Çünkü, bunlar, diğer antijen sunucu veya yutucu hücreler gibi ortalık temizleyici (çöpcü) değiller; daha çok, antijeni ilk gören, merkeze getiren, bağışıklık olayları başlatan hücrelerdir. Hatta, dallı hücrelerin hem bağışıklık yanıtları yaratmada hem de bağışıklığı “susturmada” oynadığı anahtar roller vardır. Şimdi, bu hücrelerin, bağışıklığın “akıllı T hücreleriyle” nasıl konuştuklarına bakalım.

Antijenler neden T hücresine sunulmak zorunda?

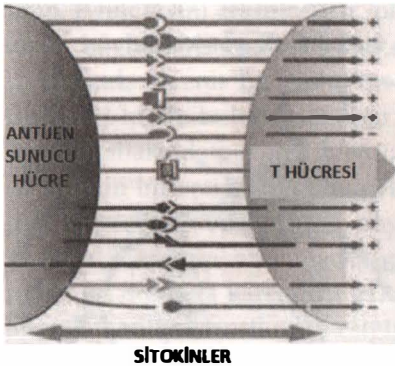
Hiçbir çözünür antijene bağlanamayan ve “kör” sanılan T hücresinin antijeni “görmesi” için o antijenin kendilerine başka bir hücre tarafından sunulması gerektiğini söylemiştik. İşte bunu en iyi başaran dallı budaklı, dallı hücrelerdir demiştik. Antijenin önce, dallı hücre gibi uzman bir hücrenin içine alınması, işlenmesi, küçük parçalara ayrılması, belli küçük peptitlerin doku uygunluk proteinlerine (MHC) yerleşip, hücre yüzeyinde sergilenmesi gerekir.

T hücresinin etkinleşmesi bu kadar kolay olsaydı, işimiz kolay olurdu. Görsel 27’den anlayacağınız gibi, T hücre antijeni doğru olarak görse bile hemen etkinleşmez. Sunucu hücre ile T hücresi arasında en azından bir düzine daha “moleküler anlaşma” olması gerekiyor. Yani T hücresindeki algaçlar, karşısında sunucu hücre bulunan uygun bağlaçlara tam uymak zorunda.

Antijeni T hücresine sunan hücrelerin tümüne (dendritik hücre, makrofajlar ve B hücreleri) antijen sunucu hücreler diyoruz. Kekik bezinde öğretimden geçip çevreye yayılan T hücreleri henüz yabancı bir antijen görmemişse bunlara deneyimsiz (veya bakir) T hücreleri denir. Bu hücrelerin deneyim kazanmaları genellikle dallı hücreyle karşılaştıkları lenf bezinde olur.

Sunucu hücreler antijenleri iki değişik yolla sunabilir:

Sınıf I yolağı: Vücudumuzdaki bütün hücreler (kırmızı hücrelerimiz hariç) yüzeylerinde doku uygunluk sınıf I



Görsel 27. Antijen sunucu hücrenin T hücresini uyarması çok karmaşık bir olaydır. Antijen sunucu hücre ile T hücresi arasında, uyarıcı ve önleyici olarak görev yapan yardımcı molekül vardır. Bütün uyarıcı molekül birbiriyle uygun şekilde bağlanınca, T hücresi etkinleşir ve ortama haberci molekül (sitokinler) salar. Kaynak: Pardol D., Medicographia, 2014’dan esinlenerek çizilmiştir.

molekülü taşır. Bu proteinler kan grupları gibi kişiye özgüdür. Bu yolak hücre içinde (virüs gibi) saklanan mikrop parçalarını sunmak için kullanılır. Böyle sunulan antijenleri sadece öldürücü CD8 T hücreleri görebilir.

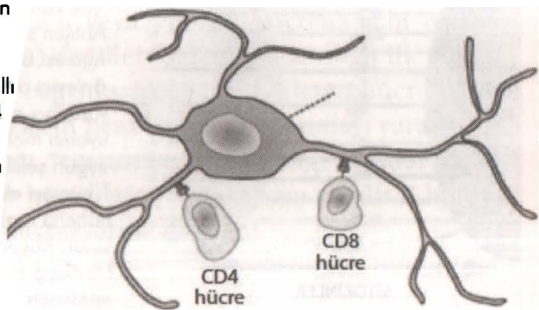
Sınıf II yolu: Hücre dışında üreyen minicanlıları içine alıp ufak parçalara ayıran sunucu hücreler, oluşturdukları mikrop parçalarını, sınıf II proteinlerine bağlar ve hücre yüzeyine yerleştirirler. Bu antijenleri sadece CD4 yardımcı T hücreleri görebilir.

Bu noktada şunu sorabilirsiniz; T hücreleri etkinleşmek için neden her seferinde kendi doku uygunluk proteinlerini+antijeni birlikte görmek zorunda? Çünkü yanlış bir hareket, ölümcül kazalara yol açabilir. Anımsarsanız, T hücreleri timüs (kekik) bezindeki “eğitimi” sırasında kendi (öz) doku antijenlerini uygun şekilde tanıyarak hayatta kalabilmiştir. Yani, bütün T hücrelerinin davranışı şu şekilde özetlenebilir: “Önce kendini bil (timüste kendi öz antijenlerini tanımayı öğrenmiştin), ona göre hareket et. Karşındaki hücreye yardım etmeden veya öldürmeden önce, önce onun kim olduğunu bil.”

Her bir kişinin kendine özgü bir doku uygunluk antijeni taşıdığını anımsarsınız. Bunun önemi yeni bir salgın sırasında ortaya çıkar; rastlantısal olarak, gerekli/uygun doku uygunluk protein kalıtlarını taşımayanlar, yeni bir mikrop antijenini T hücrelerine düzgün sunamadıkları için, kendilerini koruyamayacak, hastalanacak, ölecektir.

Görsel 28. Dallı (dendritik) hücrenin antijen sunumu ve T hücrelerini etkinleştirmesi. Dallı hücreler hem CD4 hem de CDB T hücrelerine antijen sunabilir. Kaynak: W. R. Clark, *The war within*'den esinlenerek çizilmiştir.

Dallantık (dendritik) hücre



Böyle bir mikrop salgınının yarattığı ortama uyanlar sağ kalacak, çocuk sahibi olacak, soylarını devam ettirebilecektir. Yani Darwin'nin evrim kuramında söylediği gibi doğal seçimde ortama uyabilen sağ kalacaktır.

22 | Vücutta tipik bir bağışıklık yanıtı nasıl oluşur?

Şimdi, tipik bir bağışıklık yanıtı nerede, nasıl başlıyor ona bakabiliriz. Dilerseniz bu olayı dizini yaralayan bir çocukta izleyelim. Diyelim ki mikroplar çocuğun dokularına girdi. Yara yerinde mikrobu ilk karşılayan hücreler, bir emmeli süpürge gibi çalışan, yutar hücrelerdir; kendilerine benzemeyen her şeyi içine alır ve sindirir. Ayrıca deride konuşlanmış dallı hücreler hemen harekete geçer, mikroplardan örnek alır ve oradaki lenf kanalı yoluyla en yakın lenf bezine göçer; bağışıklık yanıtı lenf bezlerinde oluşur. Antijen sunan dallı hücreler, T hücrelerini etkinleştirir.

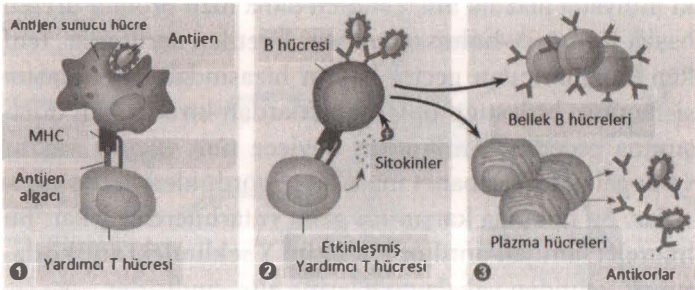
T hücreleri zaten antijen sunucu hücrelerin “ne yediklerini” anlamak için onların yüzeyini sürekli taramaktadırlar. Bu arada B hücreleri de aynı antijeni sunarak yardımcı T hücreleriyle ilişkiye geçer. T ve B hücreleri anlaşılırsa, T hücreleri sitokin dediğimiz haberleşme moleküllerini salgı, B hücrelerini etkinleştirir, plazma hücrelerine dönüştürür; böylece bir antikör fabrikası çalışmaya başlar. Öyle ki dünyada plazma hücresinden daha hızlı protein üreten başka bir hücre bulunamamıştır. Üretilen antikörler, lenf kan kanallarından geçip, boyun hizasındaki iki dolaşım sisteminin birleştiği toplardamarlardan kırmızı kan dolaşımına geçerler. Antikörler, böylece tüm vücuda yayılır ve doğal olarak yabancı maddelere gördükleri yerde yapışır. Bu noktada karşımıza gene yutar hücreler çıkar: Bu hücreler, antijen-antikör bileşimini Y şeklindeki antikörlerin alt ucundan yakalayıp içlerine alır, sindirirler.

Yutar hücreler (akyuvarlar) hem kanda hem lenf bezlerinde hem de dokularda bulunduklarından, yabancı madde çok hızlı ve verimli bir şekilde ortadan kaldırılabilir. Vücuda giren mikrobun miktarı azaltılınca, antikor yapımı durur. Ama, tipine göre kandaki antikorların yarılanma ömrü üç hafta kadar sürer. Bu arada uyarılmış, etkinleşmiş T ve B hücrelerinin bir kısmı bellek hücresine dönüşür ve bunlar genellikle kemik iliğine gidip orada uzun süre beklerler. Aynı mikrop bir daha vücuda girerse, bellek hücreleri hemen harekete geçer, çok daha çabuk ve güçlü bir bağışıklık yanıtı ortaya çıkar.

Diyelim ki bir kişinin solunum yoluna bir virüs girdi. Virüslerin çoğalmak için mutlaka başka bir hücreye gereksinimleri olduğunu biliyorsunuz. Bu durumda hücre içinde saklanan virüsü bulmak, yok etmek için CD8 öldürücü hücreleri işbaşına çağırılır. Saklanan virüsü yok etmenin bir yolu o hücreyi öldürmek, açığa çıkan virüsün antikorlar tarafından yakalanmasını sağlamaktır. Bu durumda bağışıklık sistemi doğrudan yabancıya (virüse) değil, kendi bulaşlı hücresine saldırmaktadır.

Bir yerde işi biten bellek CD8 T hücreleri kana karışır, bütün vücudu dolaşır, başka bulaşlı hücre var mı yok mu araştırır. Bunu yapabilmek için T hücrelerinin, kandan dokuya geçmesi gerekir. T hücresi nereye, ne zaman gideceğini

Görsel 29. Tipik bir bağışıklık yanıtı üç aşamada oluşur. 1) Antijenin sunumu ve yardımcı T hücresinin etkinleşmesi; 2) Etkin T hücresinin B hücresine yardım etmesi; 3) B hücresinin çoğalması, plazma hücresine dönüşüp antikor salgılaması ve bir kısmının bellek hücresine dönüşmesi. Kaynak: <https://www.quora.com/WhatfeatureofBcellsmakesthemusefulasprofessionalantigenpresentingcells inan immuneresponse>



nasıl biliyor? Çok kolay. Bulaşlı hücreler, etrafa kimyasal maddeler salar, bunun kokusunu alan T hücreleri kılcal damar yatağından dokuya geçer, sorunlu hücreleri bulur ve onları intihara zorlar. Bu sırada T yardımcı hücreleri salgıladıkları kimyasal maddeler aracılığıyla hem T öldürücülere, hem yutar hücrelere (çılgin yiyicilere) yardım eder. Virüs temizlendikten sonra doku tamiri başlar.

Burada dikkat ederseniz en azından üç hücrenin bir-biriyle sıkı işbirliği yaptığını görüyoruz (Kaliforniya Üniversitesi'nde çalıştığım, antijen sunucu hücreler, T - B hücrelerinin işbirliği konusu Hacettepe'de doçentlik tezim olmuştu).

Üçlü hücre işbirliği sırasında yangından (iltihaptan) söz edilebilir. Yangı, bağışıklık savunmanın çok önemli bir parçasıdır. Ancak bu denetimli yangı, yangın haline gelmemelidir. Burada birinci nokta bağışıklık sisteminin çok güçlü silahlar taşıması ve bunların çok sıkı bir şekilde denetlenmesi gerekliliğidir, yoksa vücutta büyük hasarlar oluşabilir. İkincisi, yardımcı T hücresinin önemidir. Bu hücre, bizi koruyan hücrelerin arasında piramidin tepesindedir, başkomutandır; çünkü birçok bağışıklık olayı yönlendirir, yardım eder, yön verir (ama bazen suç ortağı da olabilir). Neredeyse her verdiğimiz bağışıklık yanıtı, T yardımcı hücresiyle ilişkilidir. Ne acıdır ki, AIDS virüsünün (HIV) hedefi, T yardımcı hücresinin ta kendisidir. İleride göreceğimiz gibi HIV'in neden olduğu yardımcı T hücre yitimi, AIDS'lileri bakterilere, virüslere ve kansere karşı savunmasız bırakır (bkz. Soru 31).

23 | Bağışıklık bizi hücre-içi ve hücre-dışı mikroplara karşı nasıl korur?

Bağışıklık sisteminin korumakla görevli olduğu alan 4000 m²'yi bulur. Çevremiz, akıl almaz miktar ve çeşitte mikropla doludur ve minicanlıların hepsi kendi soyunu

devam ettirebilmek için vücudumuza “cennet” gözüyle bakar. Biliyoruz ki, savunmadaki en ufak bir aksaklık, ciddi hastalıklara yol açabilir. Unutmayalım ki bundan yüzyıl öncesine kadar enfeksiyon hastalıkları, insan ölümünün baş nedeniydi. Öyle ki hiçbir savaş, hiçbir silah bu denli insan kırımına yol açmamıştır.

Sağlık kurallarına uyarak ve aşılama yaparak, ölüm oranı epey azaltıldı ama bulaşıcı hastalıklar insan ölümlerinde hâlâ en önde gidiyor. WHO'ya (Dünya Sağlık Örgütü) göre günde 50.000 insan bulaşıcı hastalıktan ölüyor. Grip virüsünün yılda hâlâ 250-500 bin kişinin canını aldığı tahmin ediliyor. HIV 38 milyon insanı öldürdü. Kovid-19 salgını dünyada beş milyondan fazla insanı öldürdü. Ve nerede duracağı belli değil. İleride Kovid-19'u ayrıca inceleyeceğiz (bkz. 24. Soru ve 26. Soru).

Genelde doğru korunmanın yolu, vücudumuzun minicanlı çeşidine göre doğru bağışıklısal yanıt vermesidir; bağışıklığın sisteminin tümünün (doğal, edinsel, antikor, hücre vb. araç ve gereçleriyle) bir savaş için yerine göre seferber edilmesidir. Aşağıda hastalık yapıcı bakteriler ve virüslere karşı verdiğimiz savaşlarda bağışıklık sisteminin yararlandığı mikrop örgülerinin ve sezgi moleküllerinin ayrıntılarına bakacağız.

Dünyadaki her canlı gibi minicanlıların da kendilerine özgü yapıları/biçimleri vardır. Minicanlıların bu yapısal özellikleri, onların zarlarında, proteinlerinde vb. bulunur. Doğal bağışıklık hedef olarak bir mikrobun değişmeyen kimyasal yapılarından yararlanır. İnsanlarda bulunmayan mikropsal yapılara topluca “mikropla ilgili moleküller örgüler” denir. Biz de bu “sabit yapıları” tanımak için, ana-babamızdan bize geçen sabit kalıtım (gen) bilgilerini kullanırız. Bu kalıtların şifrelediği moleküllere de “örgü/kalıp tanıma algaçları” denir. Bu tip “sezici” moleküllerden, yani Toll benzeri algaçlardan (TBA) daha önce söz etmiş, bu moleküllerin ilk sirkesineğinde keşfedildiğini belirtmiştim (bkz. Soru 15).

Vücudumuzdaki hemen tüm hücreler, değişik oran ve biçimde, bu erken mikrop tanıma sistemine sahiptir. Bun-

lardan biri bozuk olursa, kişi enfeksiyonlara karşı duyarlı hale gelebilir. Derimizdeki bir sıyrığa mikrop girince orada erken yangısal olayları başlatan bu uyarı sistemidir. Olay yerine kanın hücum etmesinden kızarıklık ve sıcaklık; kan sıvısının birikmesinden şişlik, sinirlere yapılan baskıdan da ağrının oluştuğu eskinden beri bilinir. İşte bu yangısal olayın moleküler temelinde erken tanıma/sezgi moleküllerinin (TBA) yattığını yeni öğrendik. Kısacası mikropların yapıtaşları, hücrelerimizin yüzey veya içinde bulunan TBA'ları uyarınca, yangısal yanıt (iltihap) başlamaktadır.

Mikrop yapıtaşları tarafından uyarılan hücrelerimiz ortama bir dizi kimyasallar salar. Örneğin, prostaglandin olay yerindeki damarları genişletir. Tamamlayıcı (complement) moleküller etkinleşir, antikorlarla birlikte mikroplara saldırırlar, onların çabucak yutulmasına önayak olurlar. Etrafa saçılan tamamlayıcı moleküller, ayrıca mast hücrelerini uyarır; mast hücreleri de histamin salgırlar. Histamin kan damarlarının geçirgenliğini artırır, hücreler kandan olay yerine, dokulara göç eder. Bu arada dallı hücreler ve makrofajlar ortama kemokinler denilen kimyasalları salgırlar. Kemokinler, damardan dokuya geçen akyuvarlara (askerlere) yol gösterip, uygun yerde toplanmalarını sağlarlar. İlk gelen nötrofil dediğimiz hücrelerdir, mikropları yuttukları gibi, ortama savunucu moleküller de salarlar. Derken makrofajlar, dallı hücreler ve ardından T ve B hücreleri olaya karışırlar. Sitokinler (haberciler) salgılayarak, yangıya ilişkin olayları, beyin dahil bütün vücuda duyururlar.

Peki hücreler nasıl göç ediyor, hedeflerini nasıl buluyor ve sonra evlerine nasıl geri dönüyorlar? Öyle ya, dokuların birinde bir olay olunca, sürekli dolaşan bağışıklık hücrelerinin olay yerine gitmek için kan damarlarından çıkması gerekir. Bir askerin elindeki haritaya göre verilen yere gitmesi gibi, hücreler de yüzlerindeki taşıdıkları moleküller sayesinde, hedef dokuyu bulurlar. Ama asıl sorun hücrelerin kan damarından çıkmalarıdır. Göç etmenin ve yön bulmanın kendine özgü birçok molekülü vardır. Her keşfedildiklerinde yeni isim verilen bu moleküllere

“hücre yapışma molekülleri”, lenfosit yuvalanma/yerleşme algaçları, yönlendirme veya “hedef bulma/yuvaya dönme algaçları” gibi adlar verilmiştir. Yukarıda söylediklerimizin çoğu, bakteri gibi genellikle hücre dışında üreyen mikroplar içindir. Doğallıkla hücre içine girip orada saklanan virüslere karşı savunma çok değişik olmak zorundadır.

Hücre içinde saklanan mikropları bulmak

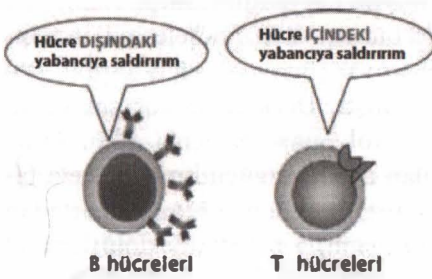
Virüsler hücre dışında üreyemez; çünkü normal bir hücrede bulunan ribozom, Golgi aygıtı ve enerji kaynağı olan mitokondriler gibi organcıkların hiçbiri yoktur. Virüslerin tüm varlığı, kılıflarının içindeki kalıtsal maddeleri, yani RNA veya DNA, biraz protein, biraz da yağdır. Ama çoğalma yeteneği açısından bakıldığında, onların dünyamızdaki en becerikli ve verimli “tıpkı-yapım” ustası olduklarını görürüz.

Virüsler tam canlı olmadıkları için bağışıklığın işi de zordur, çünkü karşısında saldırarak, öldürecek bir canlı düşman yoktur. Onun için onlara karşı çok değişik savaş biçimleri geliştirilmiştir. Birincisi “interferon”lar. Daha önce iletim molekülü olarak sözünü ettiğim bu proteinler (bkz. 12. Soru) hem bağışıklık hem de diğer vücut hücreleri tarafından üretilir. Herhangi bir hücrenin içine virüs girerse o hücre bol miktarda interferon salgılar ve komşu hücreleri virüse karşı korur. Virüslü hücre, sanki öleceğini bilir ve ölmeden önce komşu hücreleri kurtarmak ister. Interferon komşu hücrelerin yüzeyindeki interferon algaçlarına bağlanınca, o hücrede bir virüs karşıtı durum yaratır.

Kanımca, interferon sistemi (ki onlarca çeşidi vardır), evrim sürecinde hücrelerarası işbirliğinin en güzel örneklerinden biridir. Interferonların ilk yaptığı şey hücre çoğalmasını yavaşlatmasıdır. Bu yüzden, interferonlar kansere karşı kullanılmaya başlandı. Interferonlar genetik mühendisliği ile bakterilerde çok büyük miktarda ürettiğimiz ilk sitokin oldu.

Virüslere dönersek, bağışıklık sistemi virüslere karşı birçok değişik yanıt verir. Bunların başında doğal bağışıklık

yanıtları gelir. Hücrelerimizin içinde, yabancı RNA veya DNA'sını tanıyan toll benzeri algaçlar (TBA) vardır. Bunu gören hücreler bol miktarda sitokin salgılar. Bu yüzden damar geçirgenliği artar, dokuya hücre göçleri başlar. Edinsel bağışıklığın hem sıvısal (antikor) kolu, hem de hücresel kolu (T hücreleri) virüslere karşı harekete geçer.



Görsel 30. Hücre içinde veya dışında yaşayan mikroplara karşı savunma farklı olmak zorundadır. Hücre içine gizlemiş bir mikrobu ancak T hücreleri görebilir. Öte yandan hücre dışındaki bir mikrobu da T hücresi göremez, onu ancak B hücresinin ürünü olan antikorlar yakalar.

Antikorlar, virüs parçacıklarına yapışarak bir bakıma onları işaretler ve bunu gören yutucu hücreler, virüs-antikor bileşiklerini içlerine alıp sindirir. Birçok virüs hücreyi patlatır ve kan dolaşımına karışır. Antikorlar, bizi bu çeşit virüslere karşı korur. Fakat, dolaşımda gezmeyen virüsler için antikor veya yutucu hücreler fazla bir şey yapamaz; bunlara karşı kendimizi nasıl savunacağız?

Hücre içinde saklanıp, yavaş üreyen ve hücreyi patlatmadan, hücre dışına salınan virüsler, en çabuk yan komşulara bulaşır. Bu noktada öldürücü CD8 T hücrelerimiz imdadımıza yetişir. İçine virüs giren hücrelerimiz bir akıllılık edip, virüs proteinlerinden bir küçük parçayı yüzeyinde sergiler. Sanki bağışıklık hücrelerine, "Benim içimde bir virüs var, işte kimliği budur" der. Bunu gören CD8 öldürücü hücreleri, işaret veren hücreye yaklaşır, bir yandan etrafa haber vermek için sitokin salgılayarak, bir yandan da bulaşlı (enfekte) hücreye ölme emri verir. Hedef hücre "intihara" (kurgulu ölüme) sürüklenir. CD8 ayrıldıktan birkaç dakika sonra hedef hücrenin zarında kabarcıklar oluşur, zar içe çöker, ufak parçalara ayrılır. Birikmiş parçalar, yutar hücreler tarafından temizlenir, Yangı (iltihap) büyümeden olay kapanır. Çok sessiz ve temiz bir ölüm ve gömü olayı...

Önceleri bilimciler, CD8 hücresinin bir çeşit bıçak, kama gibi bir silah, ya da zehir taşıması gerektiğini düşündü. Ama hiç kimse böyle bir cinayet aracı bulamadı. 20 yıl süren araştırmalardan sonra CD8'in gizi çözüldü, onların nasıl böyle ustalıklarla hedefi vurduğu açığa çıktı. Bir kez kurgulu ölümün düzeniği açığa çıkınca, işin basitliği, bilgece donanımı büyük hayranlık yarattı.

Sonradan anlaşıldı ki bütün vücut hücrelerimizin içinde saklı, bir intihar planı var. Buna önceleri yaprak dökümü (apoptosis) denilmişti. Derken, bu olayın vücut gelişmesinde önemli bir rol oynadığı açığa çıktı. Anne karnında gelişmekte olan dölütün vücudunda görevi biten bütün hücrelerin kurgulu hücre ölümüyle ortadan kaldırıldığı öğrenildi. Örneğin, 5-6 haftalık dölütlerin el ve ayak parmak araları (ördek vb.) gibi perdelidir. Birçok hayvanda ve insanda, gelişme sırasında parmaklar arasındaki bu hücreler, kurgulu ölümle ortadan kalkar, parmaklar ortaya çıkar. Yani orada kurgulu ölüm olmasa, insan eli/ayağı kaz ayağına benzeyecekti.

Kurgulu ölümün birkaç milyar yıllık bir geçmişi olduğu sanılıyor. Canlıların tümünde bu tür hücre ölümü sık görülür ve doğada çok yaygındır. Unutmayalım ki anlattığımız bu olay yalnız virüslere özgü değildir, tüberküloz gibi tüm hücre içinde üreyen mikroplar için geçerlidir. Son olarak şunu ekleyelim: CD8 T hücreleri başka hücreleri intihara sürüklenme işini, dolaylı yoldan yapabilir. Bunu iki sitokin yardımıyla başarır: Interferon-g (IFNg) ve tümör nekrozis faktör (TNF). Bağışıklık sistemi bu sitokinlerden iki yerde daha yararlanır; yabancı yamayı atarken ve kanser hücreleriyle savaşırken. Diyelim ki bir hücrenin DNA'sında bir hasar oldu. Hücre önce bunu tamire çalışır (2016 Nobel'i alan Aziz Sancar'ın çalışmalarını anımsayınız). Ama tamir mümkün değilse, o hücre intihar eder. Yoksa, bozuk DNA, hücrenin kanserleşmesine yol açabilir.

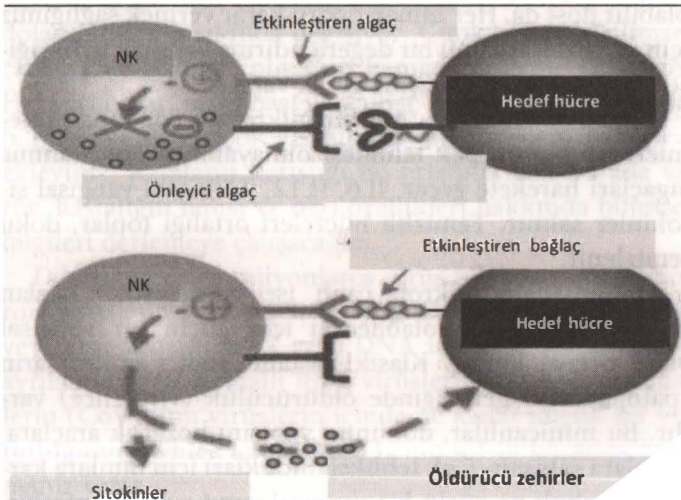
Yukarıdaki örneklerde gördüğünüz gibi evrimsel süreçte işe yarayan bir yöntem (kurgulu hücre ölümü), yeri geldikçe tüm canlılar tarafından tekrar tekrar kullanılmaktadır.

Doğal öldürücü (NK) hücreler

Virüslere karşı savunumda önemli rol oynayan CD8 T hücrelerinin yanında, doğal öldürücü (NK, natural killer) hücrelerinden söz etmek yerinde olacaktır. NK hücrelerine ne gerek var diyebilirsiniz? Yanıt çok basit; CD8'den kaçmasını beceren "çok akıllı" virüsler vardır. Bu virüsler, hücre içindeki antijen molekülerin hücre yüzeyine çıkmasını engeller. CD8 hücresi bulaşlı hücre yüzeyinde doku uygunluk proteini MHC I + virüs antijenini görmeyince ona dokunmaz.

Bazı virüslerin hücre içinde sürekli saklanabilmesi çok tehlikeli bir durum yaratır. İşte NK hücreleri, CD8'lerinin boşluğunu doldurur. NK hücrelerinin, hedef hücre içinde saklanan virüsleri nasıl meydana çıkardığı uzun yıllar büyük bir giz olarak kaldı, çünkü NK hücresinin virüs tanıyan algaçları yoktu. Peki bunlar neyi görüyordu? Bu sorunun yanıtı, çok basit ve harikaydı. NK hücreleri hiçbir

Görsel 31. Doğal öldürücü (NK, natural killer) hücresinin hedef hücresini öldürmesi. Normal vücut hücreleri yüzeylerinde sürekli olarak doku uygunluk proteinleri taşır. Bunu gören NK hücresi, böyle kimlik taşıyan hücrelere dokunmaz (üstte). Bir virüsle enfekte olmuş veya kanserleşmiş hücreler, bağışıklık sisteminin saldırısından kaçınmak için kimliklerini saklar. NK hücreleri kimliksiz hücreleri tanır ve salgıladıkları zehirlerle onları intihara zorlar (altta). Kaynak: NKcellactivation26.youtube.com



şeyi görmüyordu. Evet, NK hücrelerinin etkileşmesini sağlayan şey doku uygunluk (MHC sınıf I) molekülünün varlığı değil, yokluğuydu.

Önceden belirttiğim gibi vücudun tüm sağlıklı hücreleri yüzeylerinde her zaman MHC sınıf I antijeni sergiler. Bunlar bir bakıma kimliktir. İşte, sağlıklı hücrelerin yüzeyindeki bu özbenlik işareti, NK hücrelerini baskılar, etkisiz hale getirir, normal hücrelerimizi öldürmelerini engeller. Peki bir hücre, ne zaman MHC sınıf I doku uygunluk proteinlerini saklama gereğini duyar? a) hücre içinde virüs varsa; b) hücre kanserleşmiş ve kimliğini saklamak zorundaysa.

Özetle, virüslere ve kansere karşı savaşta NK hücresinin önemi çok büyüktür. Çünkü NK hücresi bu iki durumda da “çıplak” dolaşan hücrelere hemen saldırır, onları ölüme sürükler. Bu yüzden normal hücrelerimiz kimiksiz (MHC’siz) yola çıkmaz! Ne kadar dahiyane bir buluş değil mi? Doğaya hayran olmamak elde değil sevgili okurlarım.

Şimdi başka bir soruya geçelim. Bağışıklık mikrop tehlikesinin boyutunu nasıl ölçer? Bir yabancıyla karşılaşınca, bağışıklık dizgesi bir dizi karar vermek zorundadır. Bu kararlar çoğu kez “ölüm-kalım” meselesidir. Dıştan gelen nesne, canlı ya da ölü olabilir, düşman da olabilir dost da. Her zaman doğru karar vermek sağlığımız için şarttır. Kapsamlı bir değerlendirme yapmak için bağışıklık denetim noktalarına gerek vardır.

Dıştan gelen nesne, ölü bir mikrobun çözünür proteinleri ise bunun pek tehlikesi olmayabilir. Örgü tanıma algaçları harekete geçer, IL6, IL12, TNF gibi yangısal sitokinler salınır. Temizlik hücreleri ortalığı toplar, doku temizlenir.

Önümüzdeki mikrop canlı ise iş değişir. Çoğalan mikroplar tehlikeli olabileceği için güçlü bir yangısal yanıt ortaya konur. Klasik hastalık yapıcı mikropların (patojenlerin) genetiğinde öldürücülük (virulence) vardır. Bu minicanlılar, dokunun yapısını bozacak araçlara, silahlara sahiptir. Çok tehlikeli oldukları için bunlara karşı çok çabuk ve güçlü bir yangısal yanıt vermek gerekir.

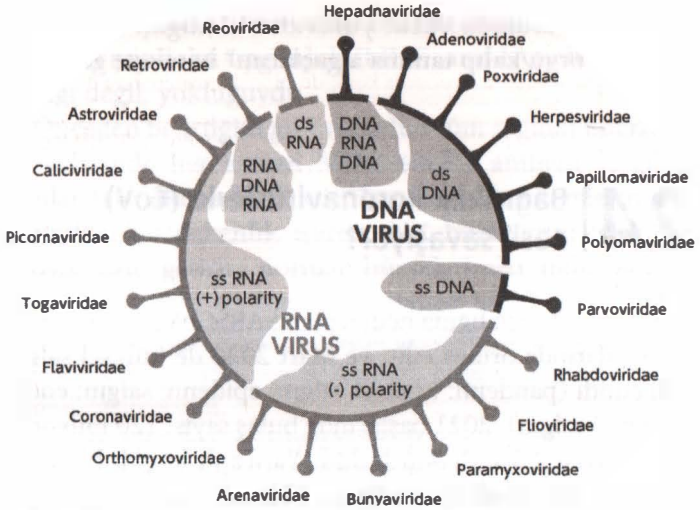
Böyle bir durumda vücut yukarıda anlattığım hızlı bağışıklığın “örgü/kalıp tanıma algaçlarını” harekete geçirir.

24 | Bağışıklık koronavirüslerle (CoV) nasıl savaşıyor?

Kovid-19 hastalığına neden olan SARSCoV2 virüsü 2019 yılı sonlarında ortaya çıktı ve Mart 2020 de küresel salgın ilan edildi (pandemi: küresel salgın; epidemi: salgın; endemi: yerel salgın). 2021 başlarında bulaş sayısı 120 milyonu, ölüm sayısı 2,5 milyonu buldu. Yarıcanlı küçük bir virüsün insanlığı nasıl esir ettiğine, yaşamı, ekonomileri nasıl çökerttiğine tanık oluyoruz. İnsanoğlunun yarattığı uygarlık nasıl bu denli kolay diz çöker, anlamakta zorlanıyoruz. Korona virüsü bir yıldır yüksek sesle konuşuyor ve onu susturmanın yolunu bulamadık. Korkarım, minicanlıları, evrimi ve yaşamın kurallarını doğru öğrenmedikçe, dolayısıyla hayatımızı ve toplumumuzu ona göre organize etmedikçe durumumuz hep böyle olacak.

Günümüzde Kovid-19 ile ilgili tanıdan, sağaltıma (tedaviye) değin pek çok yeni şey deneniyor ve ortaklıkta dolaşan bilgiler sıklıkla değişiyor. Çünkü birçok bilimsel çalışma ile bilimsel olmayan kanılar birbirine karışıyor. Her şeyi bilen “masa başı uzmanlar” her yerde konuşuyor, bilmiyoruz diyen çok az. Bunlara bir de yalan haberleri ekleyiniz. Kafaların karıştığı bu ortamda ben burada virüs, hastalığın tanısı ve bazı özellikleri hakkında bilimsel bilgileri derlemeye çalışacağım.

Dilerseniz önce milyonlarca virüs ailesinin içinde koronavirüslerin yerini belirleyelim. Doğadaki virüsleri tek veya çift sarmallı RNA veya DNA virüsleri diye kümeye ayrılabilir. Tek sarmallı RNA virüslerine ait koronavirüslerin (CoV) tüm virüslerin içinde ne kadar küçük bir yer tuttuğunu görmek için Görsel 32’nin sol alt köşesine bakmanız yeter.



Görsel 32. DNA ve RNA virüs ailelerinin içinde SARS virüslerinin yeri çok küçüktür (Sol alt köşede koronavirüsler görülmektedir).

Kaynak: <https://www.kinopharma.com/english/pipeline/strategy.html>

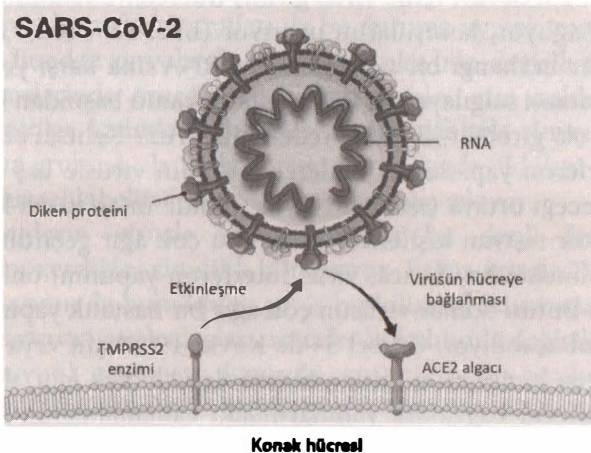
Kovid 19 hastalığı adını Corona Virus Disease 2019'dan almaktadır. Korona virüsler insanlar dahil pek çok canlıya bulaşan, hasta eden geniş bir virüs ailesidir. Bu aileye ait pek çok virüs değişik adlarda olsa da yaklaşık 40-50 yıldır bilinmektedir. Bu virüsler insanda hastalık yapmasının yanı sıra sığır, domuz, at, hindi, kedi, köpek, sıçan ve fare gibi pek çok hayvana da bulaşabilmekteydi. Aşağıdaki tablodan görüleceği gibi, aslında koronavirüslerin çok eski bir geçmişi vardır. İnsanda görülen diğer RNA virüs hastalıklarına gelince; bunların soğuk algınlığı, grip, hepatit C ve E, Batı Nil ateşi, EBOLA, kuduz, çocuk felci, kızamık olduğunu bilirsiniz.

Şimdi daha geniş bir açıdan bakarak insanda görülen grip/benzeri hastalıklardan sorumlu virüsleri ve bunların neden olduğu ölümleri karşılaştıralım: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Hastalık Denetim Merkezleri (CDC) verilerine göre, her yıl gribal bulaşların yüzde 11'ine influenza ve RSV virüsleri, yüzde 14'üne SARS ve MERS virüsleri, yüzde 29'una rhinovirüsler ve geri kalan yüzde 46'sına ise bilinmeyen virüsler neden oluyor.

Tablo 1. Koronavirüslerin (CoV) kısa tarihi	
1912	Alman veteriner hekimleri kedilerde yeni bir virüs hastalığı tanımladı. Benzer virüs kuşlarda, domuz yavrularında da görüldü.
1960	İngiltere ve Amerika’da insanlarda grip yapan, yedi adet taç (korona) görünümüne virüsler bulundu.
1965/7	8814, 229E ve OC43 virüsleri, ilk kez kemiricilerde tanımlandı. “Korona” adı verildi.
1980	İlk uluslararası CoV toplantısı yapıldı.
1985	Virüslerdeki diken/başak (spike) görünümüne proteinler tanımlandı.
2000	İlk CoV tersine kalıtım etkinliği tanımlandı.
2003	Çin’de SARS salgını oldu (yarasalardan).
2004/5	NL63, HKU1 ve yarası CoV virüsleri bulundu.
2012	MERS-CoV, bulundu (ölüm oranı %37).
2015	SARS benzeri virüslerin insan epitel hücresine bağlandığı gösterildi.
2020	Wuhan’da SARSCov2 salgını başladı.

Not: Yaklaşık 1890-1990 yılları arasında milyonlarca insanın ölümünden sorumlu salgınlara hep influenza virüsünün yol açtığı varsayılıyordu. Şimdi, bunların bazılarında koronavirüsleri sorumlu tutan bilimciler var.

Görsel 33. SARS-CoV-2 virüsünün yapısı ve hücreye giriş biçimi. Virüsün diken proteini (anahtar) hücrelerimizin yüzeyinde bulunan, ACE2 denilen algaca (kilide) bağlanır. Virüs hücrelerimizde bulunan TMPRSS2 enziminin destek alarak hücre içine girer. Virüsün hücreye girişini önlemek için diken proteinine karşı antikor veya “yardımcı” enzimi etkisiz kılan ilaçlar geliştirilebilir. Kaynak: <https://consultqd.clevelandclinic.org/>’den uyarlanmıştır.

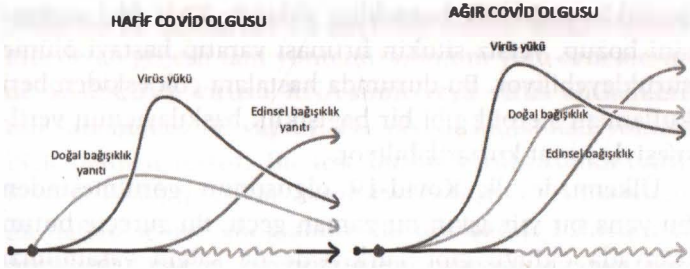


Yine verilere göre, her yıl 1000 kişiden 1'i grip ve ona bağlı rahatsızlıktan ölüyor. Bunların yüzde 5-14'ü CoV virüsleri nedeniyle. Ülkemizde her yıl gribe bağlı ölümlerin sayısı, ortalama 80 bin deniliyor ve bunlar arasındaki 4-11 bin ölüm CoV nedeniyle. Son rakamlara ne kadar güvenilir bilemem.

Virüs genelde damlacık veya hava yoluyla bulaşıyor; burun, boğaz, akciğer hücrelerinin üzerindeki ACE2 denilen algaca (kilide), diken/başak proteini denilen bir anahtarla bağlanıyor, hücre virüsü içeri alıyor. Virüs hücre içinde üremeye başlıyor ve kişi bu evrede virüsü etrafa yaymaya başlıyor. Hastalık belirtileri bundan 1-2 gün sonra ortaya çıkıyor. Kişinin virüs bulaştırıcılığı bir hafta içinde gittikçe azalıyor.

Birçok kimsenin bağışıklık yanıtı sorunsuz çalıştığı için ve gereken doğru yanıtı zamanında verdiği için virüs ortadan kaldırılıyor. Ancak, yaşlılık, cinsiyet, kalıtsal özellikler ve bağışıklık sisteminin o anki durumu gibi birçok nedenden bazı kişiler virüsün hakkından gelemiyor, virüs yükü çok artıyor, sonunda vücut panik içinde yanlış yanıtlar vermeye başlıyor, özellikle sitokin fırtınası akciğerlerde büyük hasarlara neden oluyor.

Virüs hücre içinde üremeye başlayınca yabancı RNA'ları tanıyan toll benzeri algaçlar harekete geçiyor (bkz. 15. Soru). İçine virüs girmiş hücreler etrafa interferon sağlıyor, komşularını uyarıyor (bkz. 12. Soru). Eğer kişiler herhangi bir nedenle virüs RNA'sına karşı yeterli interferon salgılayamaz ise bağışıklık yanıtı başından kötü bir yola girebilir. Bunu nereden biliyoruz? Kalıtsal olarak interferon yapamayan binlerce hastanın virüsle baş edemeyeceği ortaya çıkmıştır. Aynı şekilde interferona karşı antikor taşıyan kişilerin Kovid-19'u çok ağır geçirdiği görülmektedir. Ayrıca, virüs interferon yapımını önleyebilir. Bütün bunlar virüsün çok ağır bir hastalık yapmasına yol açabiliyor. Görsel 34'de Kovid-19'u hafif veya ağır geçiren kimselerin, virüs yükünü denetlemek için, doğal ve edinsel bağışıklık yanıtlarındaki zamanlamanın farkı çizgisel olarak gösterilmiştir.



Görsel 34. Hafif Kovid-19 olgularında doğal bağışıklık zamanında çalışmakta ve hasta virüs yükünü erkenden denetim altına alabilmektedir. Ağır olgularda ise savunmanın yükü edinsel bağışıklığa binmekte ve virüs denetlenemediği için aşırı edinsel (T ve B hücre) yanıtları ortaya çıkmakta ve ortalık iyice karışmaktadır. Kaynak: K. J. Wu ve J. Corum, *NY Times* 2020'dan uyarlanmıştır.

Virüs hücreyi patlatıp dışarı çıkınca, oradaki dallı hücre gibi antijen sunucu hücreler virüsü içine alıp, sindiriyor ve antijen parçalarını yüzdelere koyup T hücrelerine sunuyor. Yardımcı T hücreleri (CD4), B hücrelerine yardım edip antikor yapılmasına yol açıyor. Öldürücü (CD8) T hücreleri hücre içinde gizlenen virüsü açığa çıkarmak için bulaşlı hücreleri öldürüyor; böylece açığa çıkan serbest virüslere antikor bağlanıyor. Virüs-antikor bileşikler yutucu hücreler tarafından yutulup, parçalanıyor. Bu söylediklerim normalde beklenen şeyler.

Virüslerin sık sık kalıtlarını değiştirdiklerini söylemiştik. Yeni oluşan virüslerin bazıları daha hastalandırıcı olabilir. O zaman bağışıklık yanıtları da bu duruma uymak zorundadır. Bundan ayrı olarak, virüs aynı kalsa bile, değişik hasta kümelerinde, örneğin, çocuklarla gençler, orta yaşlılarla ileri yaşlılar, kadınlarla erkekler, alerjik olanlarla olmayanlar, kan grubu A olanlarla olmayanlar arasında oldukça değişik hastalık belirtileri ve sonuçları ortaya çıkıyor.

İnsanların virüsle savaşta neden bu denli farklı tepkiler verdiğini şimdilik bilmiyoruz. Fakat, içinde Türk hastalarının da bulunduğu geniş bir bilimsel çalışmada, J. L. Casanova ve arkadaşları, interferon kalıtında değişiklik (mutasyon) olan veya kanında anti-interferon antikoru taşıyan tüm insanların hastalığı çok ağır geçirdiğini gösterdi (ortak yazar T. Özçelik). SARSCoV2 bazı kişilerde

özellikle yaşlılarda bağışıklığı aldatıp, Th1/ Th2 dengesini bozup, yersiz sitokin fırtınası yaratıp hastayı ölüme sürükleyebiliyor. Bu durumda hastalara çok eskiden beri kullanılan steroid gibi bir bağışıklık baskılayıcının verilmesiyle hayat kurtarılabilir.

Ülkemizde ilk Kovid-19 olgusunun görülmesinden bu yana bir yılı aşkın bir zaman geçti. Bu süreçte bütün dünyada olduğu gibi Türkiye’de de salgın yaşamımızı ciddi biçimde sarstı, çok sayıda vatandaşımızı ve özellikle sağlık çalışanlarını bu salgında kaybettik ve hâlâ bunu durduramadık. Büyük fedakârlıklarla çalışan, hastaları uğruna yitirdiğimiz yüzlerce sağlık çalışanını burada saygı ile anıyorum. Onların bu fedakârlıklarına karşılık olarak Türk Mikrobiyoloji, Türk Toraks Dernekleri ve Ankara Üniversitesi’nin ayrı ayrı hazırladığı Kovid-19 kılavuzlarının çoğuna çevrimiçi ulaşabilirsiniz.

- <https://www.toraks.org.tr/site/community/library/x6DtZsITFGaDbq3K>,
<https://www.klimud.org>, <https://www.klimik.org.tr>
 - <https://bluesyemre.files.wordpress.com/2020/05/covid19ankarac39cniversitesitc4blpfakc3bcltesi.pdf>

Daha güncel ve ayrıntılı bilgi için, D. Canatan ve Ş. Ş. Alkan’ın editörlüğünde Türkiye Klinikleri tarafından yayımlanan *Güncel Covid 19 Bilgileri*’ne çevrimiçi başvurabilirsiniz.

- <https://www.turkiyeklinikleri.com/journal/covid19/1077/trindex.html>

Ben gerekli güncel bilgileri aşağıda soru-yanıt şeklinde özetleyeceğim:

Hastalığın belirtileri nedir? Hastalığın belirti süresi ortalama 4-5 gündür. Başlangıçta, ana belirtiler yorgunluk, ateş, kuru öksürük, kas ağrısı ve nefes darlığıdır (Daha az yaygın belirtiler ise burun tıkanıklığı, akıntısı, boğaz ağrısı, kusma, ishaldir). Ağır olgularda genellikle bir hafta sonra nefes darlığı ve kanda oksijen azlığı görülür ve daha sonra kan zehirlenmesi ve ardından Şiddetli Solunum Sıkıntısı Belirtileri (ARDS) görülür.

Kovid-19 tanısında en geçerli yöntem nedir? Günümüzde en geçerli tanı yöntemi solunum yolu örneklerinde SARSCoV2 virüsü RNA'sının veya virüs antijenlerinin saptanması ile yapılır. En yaygın kullanılan yöntem PCR denilen testtir. Bu test burun sürüntüsünde virüs RNA'nı varlığını saptar. Burunboğaz sürüntüsü hastalığın ilk haftası içinde alınmalıdır. Bu test oldukça duyarlı ve özgüdür. Olumlu (pozitif) sonuç, Kovid-19 tanısı koydurur. Olumlu sonuç, belirtilerin saptanmasından sonra, haftalarca sürebilir; dalgalanmalar gösterebilir. Yalancı olumlu sonuç nadirdir. Olumsuz (negatif) sonuç, genellikle kişinin bulaşlı olmadığı anlamına gelir. Fakat, hastalık veya buluşma kuşkusu yüksekse 24-48 saat içinde test yinelenmelidir. Hastalığın iyileştiğini göstermek için ayrıca PCR testine gerek yoktur.

Kovid-19 antijen testleri nedir? Antijen testlerinde, virüse ait/özgül proteinleri aranır, duyarlılık ve özgüllük, viral RNA (PCR) testlerinden daha düşüktür. PCR testine ulaşamayan veya hızlı bir öndeğerlendirme gerektiren durumlarda kullanılabilir ama henüz Kovid-19 tanısında önerilen testler arasında değildir. Negatif olması enfeksiyonu dışlamaz; yalancı pozitiflikler de olabilir. Hastaların daha duyarlı bir test olan PCR yöntemi ile değerlendirilmesi gereklidir.

Kovid-19 antikor testleri ne zaman kullanılmalıdır? Virüse özgü antikorların saptanması, etkenle karşılaştığını gösterir. Antikorlar, genellikle bir-iki hafta sonra saptanabilir oldukları için erken tanı koymak için uygun değildir. Antikor yanıtı, enfeksiyonun şiddeti ve karşılaşmadan itibaren geçen gün sayısı ile doğru orantılıdır. Antikor testinin olumsuz olması enfeksiyonu dışlamaz. Antikor testlerinin bağışıklık göstergesi olarak veya korunma önlemlerinin gevşetilmesi amacıyla kullanılmaları doğru değildir.

SARS-CoV-2 virüsünde değişimler oluyor mu ve bu tanıyı, tedaviyi etkiler mi? SARS-CoV-2 virüsünde, diğer RNA virüslerine göre daha az olmakla birlikte, değişimler (mutasyonlar) olmaktadır. Bazı değişimler virüs açısından olumlu ya da olumsuz olabilmektedir. Bunlar içinde

çivi proteinini şifreleyen kalıtsal değişiklikler virüsün yayılımını kolaylaştırabilir.

CoV-2'den nasıl korunmalı? Bu hem çok kolay hem de çok zordur. Kolay çünkü, kalabalıktan ve kapalı alandan kaçınma, kişilerden uzak durma ve iyi maskeler korunmada çok etkilidir. Fakat insan toplumsal bir yaratık olduğundan bunların uygulanması çok güçtür. Onun için toplum bağışıklığı yaratmanın önemi büyük. Bunun için de aşılama gerekli. Ancak, aşı bölümünde birazdan göreceğimiz aşılar geliştirilse bile, bunların, çeşitli toplumlara dağıtımı güç olacaktır. Toplum bağışıklığını yaratmak için toplumun yüzde 70'inin bağışıklık kazanması gerekebilir. Bütün bunların uygulaması ise, ülkelerin toplum sağlığına nasıl baktıklarına bağlı.

Uzun solukta insanın doğayı anlaması, çevre kirlenmesini önlenmesi, yaşam çeşitliliğinin korunması gerekiyor. Onun için, korona salgını bitse bile kapıda yeni küresel salgınların beklediğini bilmek gerekiyor. Salgından en iyi korunan ülkelere bakınca, iki şey göze çarpıyor, bu ülkelerin hepsinde (Güney Kore, Japonya Yeni Zelanda) tıpkı Atatürk dönemindeki Türkiye gibi, halk sağlığına özen gösteren yetkililer var ve halkın bu yetkililere güveni var.

Kovid-19'da tedavi yöntemleri nelerdir? Koronavirüste özgül bir ilaç şimdilik yoktur. Klinikte çeşitli ilaçlar denenmektedir. Bir ilaç bulununcaya kadar belki antikor tedavisi bir köprü görevi yapabilir. Korona geçirenlerin çoğunda virüse karşı antikor oluştuğu biliniyor. Bu bireylerden alınan serum korona hastalarına aktarılmış kimi zaman olumlu, çoğu kez olumsuz yanıtlar alınmıştır. Bunun nedeni kullanılan serumun içinde ne kadar virüs karşıtı antikor olduğunun bilinmemesidir. Tektip antikorlarda kullanılabilir. Virüsün başak/diken (spike) proteinine bağlanan antikorlar onun insan hücrelerinin üzerindeki algaca (anjyotensin dönüştürücü enzim-2, ACE2) bağlanmasını önler. FDA, bir-iki tektip antikoru acil durumlarda kullanılmasına izin verdi. Yalnız bu pahalı yöntem, orta derecede hasta olanların daha kötüye gitmesini önlemek için kullanılmaktadır.

Kovid-19 tedavisi arayışı tüm dünyada büyük bir yarış halinde sürdürülmektedir. Önümüzdeki dönemde güvenilir çalışma sonuçlarına göre yeni değerlendirmeler yapılacaktır.

Kovid-19'dan korunma ve tedavisinde vitamin ve minerallerin, asetilsalisilikasidin, glutatyon ve NAC'ın etkili olup olmadığı ve hangi mekanizmayla nasıl yarar sağladıklarına ilişkin yeterli bilimsel kanıt şimdilik yoktur. Ayrıca, Kovid-19'dan korunmak amacıyla fazla miktarda alınacak vitaminlere, özellikle yağda çözünen A, D ve E vitaminlerine bağlı istenmeyen etkiler oluşabilir. Normal beslenme ve sağlıklı yaşam biçimi yeterli olmalıdır.

Kimler Kovid-19'u daha ağır geçirmeye adaydır? İleri yaşın ve erkeklerin hastalığı daha ağır geçirdiği biliniyor. Bunun yanında eşzamanlı başka kimi hastalıkları olanlar Kovid-19'u daha ağır geçirebilir: Yüksek tansiyon, diyabet, şişmanlık, süregelen akciğer sayrılık, kalp-karaciğer-böbrek hastaları, kanser, bağışıklık yetmezliği, interferon yapamama gibi bağışıklık sorunu olanlar ve gebeler gibi. Bunlara bağlı olarak ivedi böbrek yetmezliği, kan pıhtılaşmasında bozukluk ortaya çıkabilir. Hastalığın seyrini gözlemek için CRP, interlokin 6, ILb gibi sitokinler ve demir düzeylerine bakılır. Yüksek sitokin düzeyleri kötüye işaret eder. Hastalığın seyrini etkileyen diğer etmenler; ekonomik durum, diyet, yaşam biçimi, coğrafya, etnik küme, vücuda ne kadar virüs girdiği, sağaltımın ne kadar erken başladığı, bakım evinin niteliği iyileşmeyi etkileyen etmenlerdir.

Sitokin fırtınası nedir? Hastalığı ağır seyreden Kovid-19 olgularında, çok sayıda bağışıklık hücresinin etkinleşmesi, bu hücrelerden abartılı şekilde sitokinlerin üretimine neden olmakta; sonuçta meydana gelen bu gereksiz sitokin bolluğu, vücuda zarar vermektedir. Hücrelerin abartılı etkinleşmesi sonunda ortaya çıkan IL1, TNF α , IL6 gibi sitokinlerin olması gerekenden fazla salınması, ortamdaki diğer hücrelerin yoğun biçimde uyandırılmasına ve doku hasarına, damar yıkımına, çoklu organ yıkımına neden olur. Tektip anti IL6 antikorunun belli hastalara iyi geldiği bildirmektedir.

İnsanlardaki kalıtsal farklılıklar hastalığı etkileyebilir mi? Kimi insanlardaki kalıtsal özellikler hastalığın daha ağır geçirilmesine neden olabilir. Örneğin kimi kalıtlardaki değişiklik, kişinin akciğercilerinde kovid virüsüne karşı aşırı tepkiye yol açabilir. Interferon (IFNR2) kalıtındaki bozukluklar kişinin Kovid-19'a karşı zamanında ve doğru bağışıklık yanıtının başlatmasını geciktirebilir.

Kovid-19'dan şimdiye kadar kaç kişi öldü? Resmi rakamlara bakarsanız, 2021 sonlarına doğru tüm dünyada 6 milyona yakın insan Kovid-19'dan ölmüştür. Fakat, uzmanlar bu rakamın en az üçle çarpılması gerektiğini söylemektedir.

Özetle:

- Virüsleri ve Kovid-19'u anlamak istiyorsak dünyaya evrim ışığının altında bakmak zorundayız. Virüsler evrimde bizden her zaman birkaç adım önde.

- Virüs-hayvan hücresi arasında sınır anlaşmazlıkları (hastalıklar) her zaman olacaktır, anlamamanın ve önlemin tek yolu bilimsel bilgiyi artırmaktır.

- Toplumsal yaşam işbirliğini gerektirir. Uzun solukta, insanlığın sağlık felsefesi bireysel değil toplumsal sağlık olmak zorundadır (Ülkemizde R. Saydam ve N. Fişek örneklerini anımsayınız).

- Kovid-19 gibi küresel salgınlar, küresel çözümler gerektirir; bu da “ben” yerine “biz” demeyi gerektirir.

- Kovid-19 aşısı için verilen yoğun çabalar iyi sonuç vermektedir (bkz. 26. Soru).

- Yaklaşık bir yıl önce patlayan Kovid-19 salgını kendisiyle aynı hızda “yanlış bilgi” yayılmasına neden oldu. Normalde bilim yavaş ilerler, varsayımlar test edilir, deney sonuçları hakemli dergilerde yayımlanır (çoğu reddedilir). Kovid-19 bu kuralları değiştirdi. Aceleci yayınlar çoğaldı. Ancak birçok soruya çabuk ve doğru yanıt bulmak için büyük çaba gösteren bilimciler de var.

- Koronavirüslerin yarattığı korkulu ortam ancak bilimsel bilginin ışığıyla aydınlatılabilir. Bu ışık aynı zamanda kapıda bekleyen yeni küresel salgınlar, iklim değişikliği gibi felaketleri önlemek için bizim yolumuzu aydınlatacaktır.

3. Bölüm

AŞILAR

*“İnsanlar birbirlerine
yardım etmek zorundalar;
bu doğanın yasasıdır.”*
Jean de La Fontaine

25 | Aşılar nasıl hazırlanır, kaç çeşit aşı vardır?

İnsanoğlunun bulaşıcı hastalıklarla ilgili iki büyük buluşu olduğunu bilirsiniz. Birincisi, hastalık önleyici olarak aşılar, ikincisi tedavi aracı olarak antibiyotiklerdir.

Aşılanmanın amacı, kişiye hastalık yapıcı mikrobun “taklidini” vererek, onun bağışıklık sisteminin doğal enfeksiyon varmış gibi davranmasını sağlamaktır. Bir bakıma aşılar bağışıklığın öğretmenidir. Doğal bir enfeksiyonda ne olur, anımsayalım; önce doğal bağışıklık yanıt verir, sonra kişinin T ve B hücreleri uyarılır ve bunların sayısı artar. Sonra bu hücrelerin bir kısmı “bellek” hücresi haline gelir. Sayıları artmış bellek hücreleri, mikrobun ikinci gelişinde, ona karşı çok daha hızlı ve güçlü yanıt verir.

Aşılama sonucu sayıları artan bu bellek hücreleri, aşıli kişiye çok büyük üstünlük sağlar. Yani, hastalandırıcı bir mikrop vücuda girince, normalde yaptığı hasarlara başlamadan, bağışıklık sistemine yakalanmış olur.

Kitabın başında, tarihte milyarlarca insanın öldüğü enfeksiyon hastalıklarından epey söz etmiştik. Burada sadece şunu belirtelim; 1. Dünya Savaşı sonrası ortaya çıkan ‘İspanyol gribi’ dünyada 50 milyon kişinin ölümüne yol açmıştı. O günden bugüne geliştirilen çeşitli aşılar sayesinde bulaşıcı hastalıklardan ölenlerin sayısı çok büyük ölçüde azaldı. Bu bakımdan sağlık alanında yapılan en büyük buluşun aşılar olduğu kabul edilir. Ancak, tüm başarılar karşın, günümüzde her yıl 18 milyon insan hâlâ bulaşıcı hastalıktan ölmektedir. Bir de buna beş milyondan fazla insanı öldüren yeni Kovid-19’u ekleyiniz. Demek ki aşı konusunda daha yapacak çok işimiz var.

Kovid aşılarını 26. Soru’ya bırakalım ve burada aşılardan çeşitlerine ve genel olarak nasıl hazırlandıklarına göz atalım. Önce yine bir hatırlatma; hastalık iyileştiren ilaçların aksine, aşılar, genelde tedavi için değil, hastalığı önlemek için kullanılır. Aşılar, bulaşıcı bir etkeni bağışıklık kazanılması için, o etkeni taklit ederek oluşturulur. Bunun için de aşılar, hastalığa neden olan mikroplar veya bu mikropların çeşitli kısımları kullanılır. Aşıların birçok çeşidi vardır. Bunları üç kümede toplayarak inceleyebiliriz.

1) Tüm mikrop aşıları:

19. yüzyıldan beri kullanılmakta olan geleneksel aşılar, hastalık etkeni olan minicanın tümü kullanılmaktadır. Bu tip aşılar çok güçlü bağışıklık oluşturur. Ancak bu tip aşılar her minicanlı için uygun değildir. Bu tip aşılar, mikrobun hastalık yapma gücünün kırılması gerekir. Bunun için de iki yöntem kullanılır:

a) Canlı (zayıflatılmış) aşılar: Oldukça doğal oldukları için bağışıklık sistemini en iyi canlı aşılar harekete geçirir. Türklerden canlı insan çiçek aşısını öğrenip, daha zayıf inek çiçeği aşısını geliştiren, dünyaya kabul ettiren ve

milyonlarca çocuğun hayatını kurtaran Jenner aşısı bu tip aşıya ilk örnektir (yıl 1798, bkz. 4. Soru). Bundan sonraki aşı deneylerinde karşımıza Pasteur çıkar. Pasteur'un laboratuvarında tavuk kolerasıyla çalışmakta olan kişi, havaların sıcak olduğu bir dönemde, kolera mikrobu içeren tüpleri laboratuvar masasında unutmuş (normalde 37°C'de üretmesi gerekiyordu). Bu kişi, bir küme tavukta kolera oluşturmak için bu bakterileri kullandığında hayvanlar hastalanmamış. Doğallıkla, odada unutulmuş bakterilerin öldüğü düşünölmüş. Fakat, aynı tavuklara, güçlü dozda canlı kolera bakterisi verildiğinde hayvanlarda gene hiçbir hastalık belirtisi görülmemiş. Normalde "Bir yanlışlık oldu herhalde" denilip olay unutulabilirdi. Ama karşımızda "Talih hazır olan kafalara yardım eder" sözüyle ünlü Pasteur var. İki kez kolera verildiği halde ölmeyen hayvanlardan kan alınmış, bunlarda bol miktarda antikor oluştuğu görölmüş. İşte böylece Pasteur, "zayıflamış" minicanlıların aşısı olarak kullanılabileceğini düşünmüş ve bunu kolera, şarbon ve kuduz aşılarının geliştirilmesinde kullanmıştır.

Zayıflatılmış aşılara başka bir örnek Pasteur Enstitüsü'nde geliştirilen verem (BCG) aşısıdır. Bir mikrop, kendine uygun olmayan besiyerinde üremeye zorlanırsa, minicanlının kalıtımı değişikliğe uğrar ve bazen hastalık yapma yeteneğini kaybeder, ama bağışıklama özelliğini kaybetmeyebilir. Böyle mikroplar, çoğaltılıp aşı yapımında kullanılabilir. BCG (Bacillus Calmette Guérin) aşısı böyle bulunmuştur. İki Fransız Calmette ve Guérin, 1920'lerde kendi adlarını taşıyan bu aşığı bulmak için bakınız ne yapmışlar; tüberküloz bakterisini zayıflatmak için, 13 yıl boyunca 239 kez besiyerinden (gliserin, safra ve patates) besiyerine aktarmışlar (Bu nasıl sabırdır?). BCG aşısı dünyada ve Türkiye'de neredeyse yüzyıldır insanları veremden koruyor. Yeni araştırmalara göre, BCG çocukken yapılırsa daha etkin oluyor.

Çağımızda ise Sabin'in 1960'larda geliştirdiği çocuk felci virüs aşısı, canlı-zayıflatılmış aşılara en iyi örnektir; çünkü, çocuk felcini neredeyse dünyadan kaldırmıştır.

Sabin, çocuk felci yapan insan virüsünü, tavuk yumurtası içindeki dölütte üremeye zorladı. Böylece zayıflamış virüs sağlıklı kişilerde hastalık yapamaz duruma geldi. Türkiye’de hemen hepimizin çocukken aşılandığımız kızamık, kabakulak, kızamıkçık (MMR), suçiçeğiyle ağızdan verilen çocuk felci (polio) ve rota virüs aşıları bu tür aşılarla örnektir.

Zayıflatılmış virüsle hazırlanan sarı ateş (yellow fever, sarı humma) aşısı, dünyanın en başarılı aşısı sayılmaktadır. Dr. Pulendran’la yaptığımız bir çalışmada, bunun nedeninin sarı ateş hastalığını yapan virüsün insan hücrelerinde var olan birden çok sezgi algacını (Toll benzeri algaçları; bkz. 15. Soru) birden tetiklemesi olduğunu göstermiştik. Bu tip aşıların birçoğu, bir-iki kez yapılıncaya, hayat boyu bağışıklık sağlayabilir. Ancak, virüslere karşı kolay geliştirilen bu tip aşıları, karmaşık yapıli bakteri ve parazitlere karşı geliştirmek oldukça zordur.

b) Cansız aşılar: Bu aşılar, hastalık etkeni olan minicanlıların kimyasal (formaldehit), fiziksel, (ısı) veya ışınlama yoluyla öldürölmesiyle hazırlanır. Bu tip aşılar da virüs veya bakteri öldürölünce (DNA veya RNA’ları bozulur) geriye protein parçaları kalır. 1896’da başlanan tifo aşısı böyle hazırlanmıştır. 1955’lerde Salk’ın öldüröl-müş çocuk felci virüsü (polio) kullanarak geliştirdiği aşı da buna bir örnektir. Bu tip aşılar canlı aşılarla göre daha az koruma yaratır. Genellikle birden fazla doz gereklidir. Hepatit-A aşısı, bazı grip aşıları, kuduz aşısı bu tür aşılar dır. Koronavirüs için geliştirilen bazı aşılar da böyle hazırlanmaktadır.

2) Altbirim aşıları:

Bu tip aşılar da minicanlının tamamı yerine, onların en iyi bağışıklık yanıtı uyandıracak bazı parçaları (altbirimleri; bakteri proteinleri veya yüzeylerindeki polisakkarit denilen çokluşekerler) kullanılır. Minicanlının yalnızca bir kısmı (antijen olarak) seçildiği için bu aşıların hem hazırlaması kolaydır hem de yan etkileri daha az olur. Ancak bu tip aşıların tek başına uzun süreli bağışıklık sağ-

laması için aşı yardımcıları (adjuvant) denilen maddelere gereksinim vardır. Aşı yardımcıları hücremizde bulunan sezgi molekülerini (Toll benzeri algaçları) tetikler. Altbirim aşılarının birkaç çeşidi aşağıdaki gibi özetlenebilir.

a) **Safılaştırılmış antijen aşıları:** Hastalık yapıcı bir mikrobun kendisi yerine seçilmiş bir proteini kimyasal olarak safılaştırılır veya o proteinin kalıtsal bilgisi başka bir hücreye (maya) verilerek çoğaltılır. Hepatit A ve B ve menenjit aşıları böyle hazırlanıyor. 1990'dan beri yapılan insan siğil virüs (HPV) aşıları da kalıtım mühendisliğiyle elde edilmiş virüs antijenleriyle yapılmaktadır. Ayrıca her yıl salgın yapabilen grip (influenza) virüslerinin (H5N1, H7N9 vb.) tümü değil de, kimi antijenleri aşı yapımında kullanılmaktadır.

Ancak altbirim aşılarının koruyuculuğu iki nedenle zayıftır; Birincisi, altbirim antijenleri gerçek virüs kadar güçlü bağışıklık uyandıramaz. İkincisi, grip virüsleri antijenik yapılarını her yıl değiştirir. Bu aşırı değişkenlik bizim için büyük sorundur. Bilimciler, grip altbirim antijenlerinin daha iyi bağışıklık yanıtı uyandırabilmesi ve gribe karşı bizi daha iyi koruması için yeni yöntemler geliştiriyor. Bunlardan biri, evrensel grip aşısı geliştirmek. İkincisi, bu aşıları nanoparçacıklar içinde sunmak.

b) **Etkisiz-zehir aşıları:** Mikropların salgıladıkları zehirler (toksinler) ısı veya başka yollarla etkisiz hale getirilip (toksoid) aşı olarak kullanılabilir. Buna ilk örnek 1923'te kullanılmaya başlanan boğmaca (difteri) zehir aşısıdır. Çocuklara yapılan difteri, tetanos, boğmaca (DTP) karmaşık aşılarının içinde etkisiz (inaktif) boğmaca ve tetanos zehirleri ve boğmaca bakterisi bulunur.

c) **Bileşik (conjugate) aşılar:** Birçok bakteri, bağışıklık tarafından tanınmamak için, hücre duvarlarını özel çokluşeker molekülleriyle kaplar (bunlara polisakkarit denir). Özellikle bağışıklığı zayıf olan çocuklar ve yaşlılar bu tür bakterilere karşı çok duyarlıdır. Bu sorunu aşmak için yapılan bileşik aşılar da çokluşekerler bağışıklığı kamçılamak için bağışıklığı artıran bir taşıyıcı proteinle birleştirilir. Çok yaygın olarak kullanılan Hib (Haemophilus

influenzae type B) aşısı, menenjit B ve pnömokok aşıları bileşik aşılarla en güzel örneklerdir. Bu aşıların bazıları doğal bulaşlardan daha iyi koruma sağlayabilir.

Şimdiye değin altbirim aşıları daha çok belirli hastalık etmenleri için geliştirildi. Gelecekte ise bizi birçok hastalığa birden koruyacak aşıların yapılması düşünülüyor. Hedefte sıtma, zika virüs, dengue ateşi (dengue humması) vb. gibi sivrisineklerle geçen bütün hastalıklardan bizi koruyacak aşılar var. Bunun için sivrisineğin tükürüğünde bulunan antijenleri aşı olarak kullanmayı planlayan bilimciler var!

3) Çekirdek asidi (DNA, RNA) aşıları:

Aşı geliştirilmesinde yeni bir yöntem de bağışıklık yaratmak istediğiniz bir antijeni bir canlıya vermek yerine o proteini şifreleyen kalıtım (genetik) maddesini, yani DNA veya RNA'yı canlıya şırınga etmektir. Kalıtım maddesi şırınga edilen yerdeki konak hücrelerinin içine girince, hücreler o antijeni yapmaya başlar. Hücrelerden dışarı çıkan antijen yabancı olduğu için ona karşı hem hücresel (T hücresi) hem antikor (B hücresi) yanıtı oluşur. Bu tip aşlamada kalıtım maddesi iki değişik şekilde vücuda verilebilir. Birinci yöntemde çıplak mRNA doğrudan kasa verilir. İkinci yöntemde ise örneğin aşı DNA'sı uygun bir virüs veya bakteri gibi bir taşıyıcıya yüklenerek yönlendirilir. Şimdi bu iki yöntemi karşılaştıralım.

a) mRNA veya DNA aşıları: Birçok kimse RNA/DNA aşılarını Kovid-19 aşıları yüzünden yeni duymuş olabilir ama bunların 20 yılı aşkın bir geçmişi var. Haberci RNA'ların (mRNA), DNA ile protein arasında bir aracı olduğunu bilirsiniz. mRNA'yı bu amaçla kullanmak için ilk çalışmalar 2005'li yıllarda Pennsylvania Üniversitesi'nde Dr. D. Weissman ve K. Karikó tarafından başlatılmıştı. Ardından bazı kuruluşlar buluştan yararlanarak yeni aşılar geliştirmeye koyuldu. Örneğin Biontek (Şahin ve Töreci çifti) ve Moderna şirketleri, yıllardır bu yöntemle kişisel kanser aşıları geliştirmeye çalışıyordu. Bir sonraki soruda göreceğiniz gibi, her iki firma da bu yöntemi kullanarak çok hızlı bir şekilde Kovid-19 aşısı geliştirdi.

Bu yöntemin birçok artı değeri vardır. Aşının yapılışı-üretimi hem çok kolay hem de hızlı ve ucuzdur. Yöntemin tek kötü yanı ise mRNA'nın çok dayanıksız bir molekül olması ve hücre içine girmesini sağlayacak yöntemlere gereksinim duyulmasıdır. Bunun için yağlı nanoparçacık vb. kullanmak zorunda kalınır. Ayrıca bu aşılarda uzun soluktaki yan etkileri henüz bilinmemektedir. Gene de son yöntemsel gelişmeler, bu güçlükleri yenmiş görünüyor çünkü birçok mRNA aşısı hem hayvan deneylerinde hem de insanlarda iyi sonuçlar verdi. Bunun en iyi örneklerini bir sonraki soruda, Kovid-19 aşısı bölümünde göreceğiz.

b) Yöneyli (vektörlü) aşılar: Bu yöntemde aşı için gerekli kalıtım maddesini hücreye yönlendirmek için zararsız bir virüs veya bakteri kullanılır. Bu taşıyıcıya, yönlendirici (vektör) denir. Aşı proteinini şifreleyen DNA parçası plazmid denilen başka bir DNA taşıyıcısına yerleştirilir, plazmidler hücre içine girince serbestçe dolaşan ve kendi başına çoğalabilen çember şeklinde kalıtsal nesnelerdir.

Yönlendirilmiş DNA'yı içine alan hücreler DNA'daki bilgiye göre antijen üretmeye başlar. Vücutta böylece oluşan antijen, yabancı bir minicanlıya ait olduğu için ona karşı T ve B hücre yanıtları oluşur. 2019'dan beri kullanılmasına izin verilen ebola virüs aşısının (rVSVZEBOV) taşıyıcısı VSV (vesicular stomatitis virüs) denilen başka bir virüstür. Bu tip aşılar hayvanları (kuduz gibi) birçok hastalıktan korumak için de kullanılmaktadır. Zayıflatılmış "Ankara çiçek virüsü" de aşı DNA molekülleri için uygun taşıyıcıdır.

Yöneyli DNA aşılarının bir ilginç yanı da DNA'ya antijen bilgisine ek olarak sitokin bilgisi eklenebilmesidir. Günümüzde DNA-plazmid yaratma yöntemleri çok iyi gelişmiş durmadadır. Bu yüzden SARS-CoV-2, H5N1, H1N1 grip virüsleri ve zika gibi virüslerin yol açtığı küresel salgınları önlemek için aşı geliştirmede kolaylıkla kullanılabilir. Yöneyli DNA aşılarının başka üstün yanı ise birçok antijeni birlikte taşıyabilmeleri, ucuz oluşları ve çabuk hazırlanabilmeleridir.

Geleceğinin parlak olacağını sandığımız yöneyli DNA aşılamaşının hiç beklenmedik bir faydası daha vardır. Bildiğiniz gibi, elimizdeki aşılardan çoğu, buzdolabında saklanmak zorundadır. Ve bu soğuk aşı zincirinin yokluğu, gelişmekte olan ülkelerde aşının milyonlarca insana ulaşmasını engellemektedir. mRNA'nın aksine DNA'nın çok dayanıklı bir molekül olmasından ötürü, DNA aşılardan dünyanın en uzak köşelerine bile ulaştırılabilecektir. Bu tip aşılardan kötü yanı ise, bazı insanlarda kullanılan yönlendirici virüslere (örneğin, insan Adeno5, Ad6, maymun Ad ve kızamık virüsü vb.) karşı antikor bulunmasıdır. Bu durumlarda aşının etkisi azalacaktır. Bu aşılardan da uzun sürede olası yan etkileri bilinmemektedir. Aşı çeşitlerine örnekler, Tablo xx'de özetlenmiştir.

Eski aşılardan, Pasteur'ün başlattığı mikrobiyolojiyi "ayrıştır-etkisizleştir-sırınga et" temeline dayanıyordu. Bu aşılardan çok işe yaradığını ve hâlâ kullanıldığını biliyoruz. Ancak, bu yöntemlerin 21. yüzyılın çetin sorunlarına yanıt vermesi beklenemez. Örneğin, grip, HIV gibi çok çabuk şekil değiştiren veya sıtma ve diğer parazitler gibi çok karmaşık antijenler içeren parazitlere karşı yepyeni yöntemlerin bulunması gerekiyor. Yukarıda aşı antijeni hazırlamanın yeni yöntemlerinden (RNA, DNA aşılardan) kısaca söz etmiştim. Ancak bu aşılardan yalnız çıplak antijenden oluşuyor. Şimdi aşılardan oluşturan diğer öğelere bir göz atmamız gerekiyor. Aşılardan üç öğeden oluşur; Antijen, aşı yardımcıları/ güçlendiricileri (adjuvant) ve antijenin verilme yolu. Bu üç aşı öğesi hakkında son bilgiler şöyle özetlenebilir:

Antijen mühendisliği: Son yıllarda antijen hazırlanmasında büyük teknolojik ilerlemeler oldu. Artık, antijenler, gen mühendisliği yoluyla hazırlanabilmektedir. Birçok hastalık etkeninin antijeni şifreleyen kalıtlar tıpkı klonlanmış (genleri klonlanmış), kalıt dizini belirlenmiştir. Son olarak yapay zekânın bu konuda da bizlere büyük katkıda bulunacağı belli olmuştur. Google'ın DeepMind'i proteinlerin aminoasit dizinine bakarak, onların üç boyutlu şeklini ortaya koyabilmektedir.

Yeni aşı yardımcıları: Bunların çeşitli etki mekanizmalarını özetleyelim. Antijenin hücre içine alınımını artırmak; hücre içi ve dışı algaçları tetiklemek, hücre içindeki yangı başlatan molekülleri uyarmak; sitokin ve kemokin salınımı aracılığıyla çevreye bağışıklık hücre toplanmasını sağlamak ve antijen sunumunu artırarak Th1 veya Th2 uyarımına erişmek ve yararlı/güçlü antikorlar yaratmak.

Geçmişte kullanılan canlı aşılar (Örneğin, BCG, kızamık, kabakulak ve kızamıkçık) ve bazı cansız aşılarda, yapay/dışardan eklenecek bir yardımcı moleküle gerek yoktu; çünkü antijen ile yardımcı etkisi yapacak olan moleküller zaten minicanlının kendisinde vardı. Daha çağdaş aşılarda ise çok arı (saf) antijenler veya antijenin alt birimleri (subunit) kullanıldığından, aşının etkili bir bağışıklık yanıtı uyandırabilmesi için yeni yardımcı moleküllere gereksinim arttı. Böylece alüminyum tuzları gibi yapay yardımcılar ortaya çıktı. Son yıllarda ise daha önce sözünü ettiğimiz Toll benzeri algaç (bkz. 15. Soru) uyaran aşıların sayısı artmaktadır.

Aşı yardımcıları bağışıklık yanıtlarını başlatma, büyütme ve yanıt çeşidini etkileme yeteneğine sahiptir. Aşı yardımcıları bağışıklık yanıtının birçok aşamasında yardımcı olabilir. Şöyle ki:

- Zayıf antijenlere karşı bağışıklık yanıtı uyandırır,
- Aşıdaki antijen dozunun azaltılmasını sağlar ki, bu da aşının fiyatını düşürür,

- Tekrar aşısı yapma gereğini azaltırlar,

Bağışıklık yanıtın daha çabuk oluşmasını ve daha uzun sürmesini sağlarlar,

- Çeşitli antikor tiplerinin oluşmasını sağlarlar,

- Hücresel yanıtı kamçılar,

- Bağışıklık sistemi gelişmemiş kişilerin, özellikle çocukların bağışıklığını artırır.

Bütün bunlar iyidir de, aşı yardımcıları aşılanan kimse- nin hoşuna gitmeyen bir durum yaratır; bu moleküller bağışıklığı kamçılادıkları için, kızarıklık, ateş, ağrı gibi yan etkilere neden olurlar. Ama bilinçli kişiler bu küçük rahatsızlıklara katlanmasını bilir. Aşı tedavi için değil, önlem

için normal insanlara verildiği için aşıda güvenirliliğin en yüksek düzeyde olması gerekir.

Antijen taşıyıcılar ve aşının veriliş yolları: Çağdaş aşılar altbirimlerden oluşuyor, bu yüzden daha zayıf bağışıklık yaratırlar demiştik. Bunların bağışıklayıcı etkisini arttırmak için yeni yollar aranmaktadır. Bunlardan biri, mini yapay parçacıkları (nanoparticle) aşılama kullanmaktır.

İğnesiz aşılar: Ağrısız aşılama yolları geliştirmek üzerinde çoktan beri çalışılan bir konudur. Arada bir araç kullanılmadan, deriyi aşma girişimleri olmuştur. Deri, bağışıklık açısından zengin bir organdır. Aslında, üstderiden aşılama çifte değer taşır. Uzmanlar, “mini tanecik mühendisliği” ile deriden aşılama büyük umutla bakmaktadır.

Aşı dağıtımı: Gelişmekte olan ülkeler aşı bulmakta, dağıtımında, soğuk zincir yaratmada zorluk yaşayabilir.

Tablo 2. Kullanılan ve geliştirilmekte olan aşı çeşitlerine bazı örnekler.		
TÜM MİKROP AŞILARI	ALTBİRİM AŞILARI	ÇEKİRDEK ASİDİ - (DNA, RNA) AŞILARI
a) Canlı (zayıflatılmış) aşılar: 1. Verem (BCG) 2. Suçiçeği 3. Çocuk felci (ağızdan) 4. Kızamık/kabakulak/kızamıkçık 5. Sarı ateş 6. Zoster	a) Safılaştırılmış antijen aşıları 1. Hepatit A ve B 2. Menenjit 3. Siğil virüsü (HPV) 4. Grip virüsleri	a) mRNA/DNA aşıları 1. Kovid-19
b) Cansız (inaktif) aşılar: 1. Boğmaca (bakteri) 2. Çocuk felci 3. Grip 4. Hepatit A 5. Kuduz	b) Etkisiz zehir aşıları (toksoid) 1. Boğmaca 2. Tetanos	b) Yöneyli (vektörlü) aşılar: 1. Ebola (VSV vektör)
	c) Bileşik (conjugate) aşılar: 1. Hib (H. influenzae type B) 2. Menenjit B 3. Pnömonokok 4. Hepatit B	c) Deneysel aşılar: 1. Taşıyıcı: bakteri 2. Taşıyıcı: antijen sunucu hücre

Ayrıca, iğnelerin defalarca kullanılması, koruma yerine, hastalıkların yayılmasına yol açmaktadır. WHO'nun tahminlerine göre, kirli iğnelerden ötürü dünyada 20 milyonu aşkın yeni hepatit B olgusu yaratılmıştır. Kısacası, iğnesiz aşılama yollarına, havalı silah ve deriye yapıştırma gibi yöntemlere çok büyük gereksinim vardır.

Dizgesel aşibilimi: Aşılama, bağışıklık biliminin en büyük zaferi olmasına karşın, günümüzde hâlâ, başarılı aşıların nasıl çalıştığını, yani koruyucu bağışıklığın nasıl sağlandığını moleküler düzeyde tam olarak bilmiyoruz. Son yıllarda aşının vücutta uyandırdığı tepkilerin hepsinin “resminin çekilmesine” çalışılıyor. Günümüzde bunu yapamadığımız için, yeni bir aşının koruyuculuğunu anlamak için binlerce kişi üzerinde denemek zorunda kalıyoruz.

26 | Koronavirüs aşıları nasıl hazırlanıyor?

Bugüne dek en hızlı geliştirilen aşılar koronavirüs RNA/DNA aşıları oldu. Bir yıl içinde birkaç çeşit aşı geliştirilebilmesinin nedenlerine girmeden önce bir anımsatma yapalım; yakın zamanlarda en hızlı geliştirilen kabakulak aşısı dört sene sürmüştü, siğil virüs (HPV) aşısını geliştirmek kabaca 15 sene almıştı. Eski aşılar bakarsak; Tifo aşısını geliştirmek için kabaca 100 sene, menenjit aşısı 90 sene, EBOLA aşısı 40 sene almıştı. Pfizer-BioNTech ve Moderna'nın Kovid-19 aşısını geliştirmesi ve topluma sunulması sadece bir yıl sürdü. Günümüzde (2021 sonu), 300 kurumun Kovid-19 aşısı geliştirmeye çalıştığını ve bunlardan 40 tanesinin ileri aşamada olduğunu biliyoruz. Kovid-19 için bu kadar hızlı aşı geliştirilebilmesinin nedenleri şöyle sıralanabilir:

a) Korona salgınında çok kişinin ölmesi, yaşanan panik, ilacının bulunamaması ve bir aşının tek çare olarak görülmesi.

b) Birçok yeni bilimsel yöntemin varlığı (mRNA, yöneyli aşılar vb.),

c) Kovid-19 başladığında koronavirüsler hakkında epey bilgimizin olması.

Uzun zamandır insanlara her sene bulaşan dört koronavirüs biliniyordu. 2002'deki SARS ve 2012 MERS bulaşları (enfeksiyonları) ortaya çıktıktan sonra koronavirüsler üzerine ciddi araştırmalar başlamıştı. Çin'de ilk Kovid-19 olgusunun açıklanmasından 10 gün sonra virüsün kalıt dizini (çekirdek asidi nükleotid sıralaması) belirlendi (Anımsayalım; AIDS belirtileri 1981'de tanımlanmıştı ama ilk tam HIV kalıt dizini 18 yıl sonra gerçekleştirilmişti). Kovid-19 deneyleri, hücre kültürleri zaten senelerdir yapılıyordu; onun için hemen deneylere başlamak çok kolay oldu. Böylece Kovid-19 hasta örneklerinden virüs yalıtımı (izolasyonu) çok kolay gerçekleşti. Bütün bunlar çağdaş bilimsel yöntemler sayesinde oldu. Görsel 35'de korona aşılarının çeşitleri özetlenmiştir.

Kovid-19 küresel salgınına karşı neler yapılabilir diye sorunca akla şunlar geliyor:

- Aşılama ile toplumda yaygın bağışıklık sağlanabilir, Virüsün değişikliğe uğrayarak hastalık yapma etkisi artabilir ya da azalabilir,
- Doğal bulaşma yoluyla toplumsal bağışıklık oluşabilir,
- Hastalığa karşı önleyici veya sağaltıcı ilaçlar bulunabilir,
- "Kişiselleştirilmiş tıp" uygulamalarıyla toplumda koronaya karşı kalıtsal yatkınlığı olanlar bulunabilir (interferon noksanlığı vb.)

Bunlar arasında kısa sürede gerçekleşme ve toplumu koruma olasılığı en yüksek durum aşılamadır. Bu yüzden aşı yarışları çok hızlı başladı ve halen sürmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından kayıt altına alınmış ve klinik çalışmalarda denenmiş 52 aşı adayı vardır. (Tüm dünyada koronaya karşı 300 aşı geliştirme girişimi vardır.) Bu arada klinik öncesi ilaç çalışmalarında binlerce molekülün denenmekte olduğunu belirtelim.

Tahmin edeceğiniz gibi, yeni aşı geliştirme çalışmaları, yeni ilaçlar da olduğu gibi çeşitli evrelerden geçer. Önce klinik öncesi çalışmalar yapılır; bu çalışmalarda aşının dozu, güvenilirliği, bağışıklık yanıt uyandırması ve varsa yan/zehirli etkilerine bakılır. Normalde bir ilaç geliştirilirken; a) ilaç vücuda ne yapıyor, b) vücut ilaca ne yapıyor diye bakılır. Aşılar da böyle kinetik çalışmalara gerek yoktur. Önemli olan aşının denemekte olan dozlarda yan etkili olmaması ve gerekli bağışıklık yanıtını uyandırmasıdır. İnsandaki klinik çalışmalar dört evrede (faz) gerçek-leştirilir:

Evre I. Genellikle 50-100 kadar sağlıklı gönüllü üzerinde deneme yapılır; her biri yaklaşık 10'ar kişilik kümelere artan dozlarda aşı verilince oluşabilecek ciddi yan etkiler gözlenir. Güvenli, dayanılabilir ve yararlı en yüksek doz belirlenir. Ayrıca aşının bağışıklama yeteneği yani bağışıklık yanıtı uyandırıp uyandırmadığı saptanır.

Evre II. Bu çalışmada gönüllü sayısı kabaca 400-1000 arasındadır. Bazı kimselere gerçek aşı ve diğerlerine yalancı (plasebo) aşı verilir. Evre I'de saptanan etkili (bağışıklayıcı) ve güvenli dozda aşı farklı yaşta sağlıklı kişilere verilir. Burada değişik izlenceler uygulanarak insanların aşıya verdikleri tepkiler saptanır. Gözlemciler kime ne verildiğini bilmez.

Evre III. Burada Evre II'de olduğu gibi ağısal (toksik) etkileri, bağışıklama gücü, yan etkiler, çok daha büyük sayıda (binlerce) insan üzerinde denenir; etkinlik, güvenilirlik izlenir. Bu çifte kör bir çalışmadır; yani aşılamanı yapanlar ve aşılananlar gerçek aşırı mı yoksa yalancı aşırı (plasebo) mı aldıklarını bilmez. Bu aşamada aşının genel toplumda, doğal koşullarda kişilerin yüzde kaçını hastalıktan koruduğu hesaplanır. Doğal hastalık koşullarında etkili ve emin olan aşilar için yetkili kurumlardan aşırı kullanma izni (ruhsat) almak için başvuru yapılır.

Evre IV. Aşırı ruhsat alındıktan sonrası yapılan çalışmalar Evre IV olarak adlandırılır. Yetkililerin izin verdiği aşiların genel toplumda kullanmaya başladıktan sonra da yan etkileri, koruması ve uyandırdığı bağışıklığın niteliği ve niceliği hakkında vb. sürekli bilgi toplanır.

Kovid-19 aşı tipleri

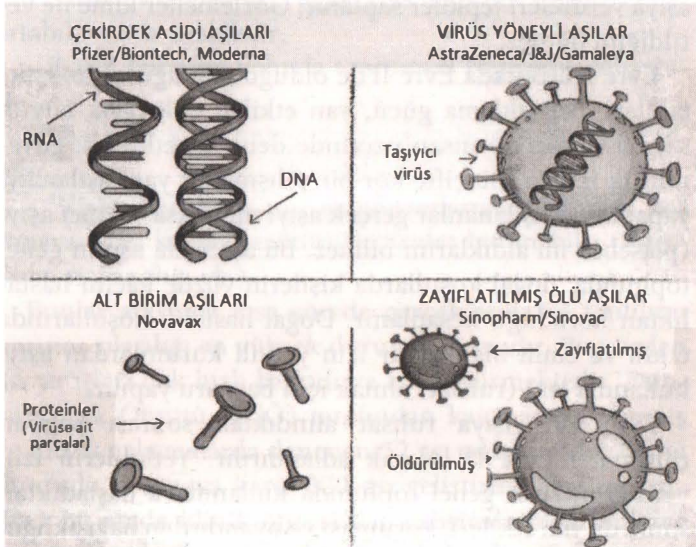
1. **Cansız aşilar:** Koronavirüs bir hücre içinde (maymun böbrek hücresi gibi) üretildikten sonra kimyasal bir maddeyle etkisiz hale getiriliyor. Çoğalma yeteneğini kaybeden virüs aşıda kullanılıyor.

2. **Altbirim aşiları:** Koronavirüsün diken proteinini nanoparçacıklar içinde sunmaktadır.

3. **mRNA aşiları:** SARS-CoV-2 virüsünün diken proteinine ait kalıtsal bilgiyi (mRNA) içermektedir. mRNA vücuda verince, kendi hücrelerimiz bu bilgiyi kullanarak virüsün diken proteini üretmektedir. Ortama salınan bu protein vücuda yabancı olduğu için ona karşı bağışıklık oluşur.

4. **Yöneyli (vektör) aşilar:** Bu aşılarda SARSCoV2 kalıtsal bilgisini taşıyacak başka zararsız bir virüs "yönlendirici" olarak kullanılmaktadır. Vücuda verince hücrelerimiz aşıdaki bilgiye göre SARSCoV2 proteini yapmakta ve buna karşı bağışıklık salınmaktadır. Bu aşılardaki

Görsel 35. Önde giden bazı koronavirüs aşiları ve nitelikleri dört kümede gösterilmiştir. Kaynak: <https://abcnews.go.com/Health/covid19vaccineswork/story?id=73796121>'den uyarlanmıştır.



sorun birçok insanın taşıyıcı/yönlendirici adenovirüslere (soğuk algınlığı virüslerine) karşı antikor taşıma olasılığıdır. Bu da aşının etkisini zayıflatabilir. Yukarıdaki bilgilere ilişkin bazı örnekler Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3. Aşının adı/ülkesi	Aşının çeşidi
1. Pfizer/Bionthec ABD/Almanya	mRNA
2. Moderna/NIAID ABD	mRNA
3. AstraZenecaOxford Üniv./İngiltere	Yöneyli-DNA-Şempanze Adenovirüsü
4. Cansino BIB Çin	Yöneyli-DNA-Adenovirüs Tip 5
5. SputnikV Gamaleya Inst. /Rusya	Yöneyli-DNA-2 Tip Adenovirüs
6. Janssen J&J AdVac. ABD	Yöneyli-DNA-Adenotip 26
7. Novavax ABD	Altbirim (çivi proteini)+aşı yardımcısı
8. Anhui Zhifei Longcom BP/Chinese Academy of Sciences/Çin	Altbirim (protein)
9. Medicago Inc./ Kanada	Nanoparçacık+ AS03 aşı yardımcısı
10. Sinovac Çin	Cansız (inaktif virüs)
11. Wuhan IBP/ Sinopharm Çin	Cansız (inaktif virüs)
12. Bharat Biotech Hindistan	Cansız (inaktif virüs)

Aşıların karşılaştırılması: Halen kullanılmakta olan aşıların hangilerinin daha üstün veya güvenli olduğunu gösteren çalışmalar henüz başlamıştır. Buna göre mRNA aşılarının koruyuculuğu şimdilik üstün görülüyor. Ayrıca kimi yeni bulgular iki değişik aşının (Oxford-AstraZeneca ile Pfizer-BioNTech) uygulanınca daha güçlü bağışıklık uyandırdıkları söylenmektedir.

Halen kullanılmakta olan tüm aşıların etkinliğinin ne kadar devam edeceği tam olarak bilinmemektedir. Ortaya çıkan yeni virüs mutantları yüzünden, güçlü mRNA aşılarının bile bir-iki kez yinelenmesine karar verilmiştir.

Etkin bir toplumsal bağışıklığın ancak toplumun en az %70'inin hastalığa karşı (aşı veya doğal bağışıklık yoluyla) bağışıklık kazanması sonucu sağlanabileceği düşü-

nölmektedir. Ancak bu kadar büyük bir nüfusu aşılamanın önünde birçok engel vardır. Ayrıca aşı korkusu veya reddi gibi durumlar da yaygın bağışıklık sağlamaya engel olmaktadır.

Koronavirüs aşılarıyla ilgili akla gelen sorular

- mRNA kişinin DNA'sını değiştirebilir mi? Kısa yanıt hayır. mRNA'lar hücre sitoplazmasında etkindir, mRNA hücre çekirdeğine girmez. mRNA'nın DNA'ya dönüşmesi için RT denilen enzim gereklidir. Bu enzim vücutta ve aşıda yoktur (RT enzimi sadece bazı virüslerde bulunur). Bir de şunu düşünmeliyiz; koronavirüs vücuda girince, kendi hücrelerimize milyarlarca mRNA molekülü yaptırıyor. Biz bundan değil de aşidaki küçük bir miktar mRNA'dan mı korkacağız? Ayrıca mRNA'lar çok dayanaksız moleküllerdir; hücre içinde bir-iki saat içinde parçalanırlar.

- mRNA aşılarının içinde neler var? Etkin madde, nükleotid dizini değiştirilmiş (modRNA) SARSCoV2 virüsünün diken proteininin şifresini taşır. Ayrıca, aşıda bazı özel yağlar, basit tuzlar vardır. Her iki aşıya da polietilenglikol (PEG) denilen, su sever bir madde eklenmiştir. Bu madde tıpta ve kimyada birçok yerde kullanılır. PEG aşidaki kabarcıkları kaplar ve korur. Nadir de olsa bazı kimselerde PEG'e karşı alerjik tepki görülür.

- Yeni aşılar neden gerek vardır? Çünkü şimdiki aşılarından daha etkili, koruculuğu daha yüksek ve uzun süren, daha ucuz, daha az yan etkili, dağıtımı daha kolay aşılar yapılabilir. Acil gereksinim yüzünden şimdiki aşılar çok çabuk izin verildi. Bilim daha iyilerini yapabilecek düzeydedir. Örneğin koronadan korunmak için yapılan aşılar vücutta klasik IgG antikor yaratmak yerine, burun boğaz salgılarında virüs yakalayan, etkin koruyuculuk yapan IgA tipi antikor yapımını sağlayabilir.

- Korona aşısı bağışıklığı ne kadar sürer? Yapılan araştırmalardan öğrendiğimize göre korona geçiren kimseler en azından altı ay korunmaktadır. Bu kişilerin serumunda birkaç ay antikorlar saptanmıştır. Fakat bu antikorların daha ne zamana kadar koruyucu olacağı henüz bilinmiyor.

İki kez yapılan çağdaş aşılardan bir yıl koruması beklenmektedir. Öte yandan şuna dikkat edilmelidir: Kan almak çok kolay olduğu için antikor testleri çok kullanılmaktadır. Halbuki asıl bağışıklık olayları kanda değil dokularda, özellikle lenf bezlerinde oluşmaktadır. Ama özellikle insanda doku parçası almak çok güç olduğu için antikora bakarak tanı koymak adet olmuştur. Bu da vücutta oluşan bağışıklık olayları hakkında çok sınırlı bilgi verir.

- Aşılar değişen koronavirüslere karşı bizi koruyabilir mi? Koronavirüsler de öteki virüsler gibi çoğalma sırasında çok küçük kopyalama hataları yapar ve biz bunlara değişmiş (mutant) virüs diyoruz. SARS-CoV-2 virüsünün de 2020 yılının Ocak ayından bu yana yaklaşık ayda bir kez mutasyona uğradığı gözlemlendi. Bu beklenen bir şeydi. Virüsün değişik şekilleri iki yönden tehlikeli olabilir. Virüsün hücrelerimize bağlanmak için ACE2 denilen bir algacı kullandığını biliyorsunuz; değişimler sırasında bu algaca daha iyi bağlanabilen virüsler oluşursa bunların bulaşkanlığı artabilir (son örnek: omicron). Bazı değişiklikler aşılarla kullanılan virüsten çok farklı olursa, o zaman aşının etkisi azalabilir. Ancak, günümüzdeki verilere göre, aşıların verdiği bağışıklık bugüne kadar oluşan üç-dört önemli mutant virüse karşı insanları kısmen de olsa hâlâ korumaktadır. Ancak, ileride büyük bir antijenik sürüklenme de söz konusu olabilir. Kısacası, virüsün mutasyonlarının izlenmesi, salgının ve klinik verilerin doğru olarak paylaşılarak daha sağlıklı değerlendirmelerin yapılması etkin önlemler alınmasını sağlayacaktır.

- Koronavirüs ve aşılarla ilgili bilgi kirliliği neden artıyor? Koronavirüsün yarattığı fırtına yüzünden, korku, belirsizlik, yaşanan acılar, endişe ve toplumların sergilediği güçsüzlük insanları hâlâ etkisi altında tutuyor. Bu durum, yanlış/uyduruk söylemler için çok uygun bir ortam yaratıyor. Dolayısıyla insanlarımızın bilimsel korkulara karşı da eğitilmesi gerekmektedir. Yanlış bilgileri daha çabuk düzeltecek yöntemler bulmak zorundayız. Daha iyi akıl ve ruh sağlığı ortamı yaratılmadıkça, uyduruk/kompo kuramları da eksilmeyecektir.

Küresel salgın yapabilecek virüsleri önceden kestirebilir miyiz? Havada, suda, toprakta ve yaşayan her canlının içinde saklanan virüsler, bizi çepeçevre sarmış durumda ve sayıları çok fazla. Gökyüzündeki her yıldız için yeryüzünde en azından 10 milyon virüs olduğu hesaplanıyor. 2020 ve 2021'de bunlardan sadece bir tanesinin SARS-CoV-2'nin insanlığa nasıl diz çöktürdüğünü görüyoruz. Felaket tellallığı yapmak istemem, ama *New Scientist* dergisinden (26/11/2020) David Adam'ın sorusunu yabana atmak istemiyorum: Bundan sonra, hayvanlardan insanlara geçip salgın yapabilecek virüsleri önceden kestirebilir miyiz? Tehlikeli virüs taşıyan hayvanları belirleyebilir miyiz? Bu çok zor bir hafiyelik işidir. O halde ne yapmalı?

- Küresel salgınlar nasıl önlenabilir? Bence yapılacak şeyler şunlar:

1) Toplum sağlığı sistemine büyük yatırımlar yapılmalıdır. 1928'lerde Atatürk döneminde başlanan koruyucu halk sağlık hizmetleri üreten (Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü gibi) kurumlar kurulmalıdır.

2) Toplum sağlığı, özellikle aşı konusu, politikacılar- dan ve diğer çıkarı olan taraflardan uzak, uzmanlar tarafından idare edilmelidir ki halka güven versin.

3) Uzun solukta, insan-doğal yaşam-ekosistemlerinin birbiriyle iç içe olduğu kavranmalıdır.

- Kovid-19 günlerinde beslenme nasıl olmalıdır? Herhangi bir yiyeceğin fazla tüketilmesi, bağışıklığı kamçılادığı savunulan ürünlerin satın alınıp kullanılması, antiviral olduğu iddia edilen gibi ürünlerin alınıp tüketilmesinin hastalığı önlediğine dair hiçbir kanıt yoktur. Yeterli ve dengeli beslenme özellikle de Akdeniz tipi beslenme, eksik mineral ve vitaminlerin yerine konması, bunu yaparken mümkünse doğal besin ürünlerinin kullanılması önerilmektedir.

- Son olarak Kovid-19 aşılı konusunda en güncel bulgular nelerdir? Bilimsel yanıtlar için size Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği'nin (<https://www.klimik.org.tr>) hazıladığı yanıtları izlemenizi öneririm.

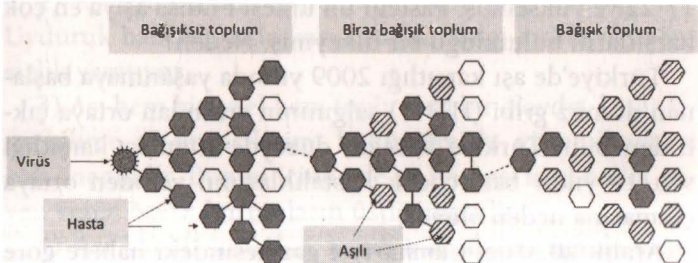
(<https://www.klimik.org.tr/2021/06/17/covid-19-asilariyla-ilgili-cok-sorulan-sorular-ve-yanitlari/>)

27 | Toplum bağışıklığı nedir ve aşı-karşıtları neden yanlış yolda?

Toplum bağışıklığı, bir toplumda belirli sayıda insanı aşılayarak, halkın tümünü veya büyük çoğunluğunu hastalıktan kurtarmak demektir. Bulaşıcı etmenin bulaşma zincirini kıran aşı, aşısız kimseleri de korumuş olur. Fakat toplum bağışıklığının işe yaraması için toplumda belli sayıda kişinin aşılanmış olması gerekir. Peki bunun oranını nasıl bileceğiz? Salgınbilimciler, hasta kişinin o hastalığı kaç kişiye bulaştırabileceğini hesaplamak için R denilen sayıyı belirler. R sayısı bulaşıcılık, bulaşlı ve sağlıklı insanlar arasındaki temas sıklığı, hastalığın bulaşıcılık süresi vb. birçok etmen hesaba katılarak hesaplanır. Örneğin kızamıkta R_0 : 12-18, çocuk felcinde 5-7 deniyor. Bu durumda bir hastalığın yayılmasını önlemek için toplumun yüzde kaçının aşılanması şart olduğu hesaplanabilir.

Eskiden sağlam bir insana zayıflatılmış olsa bile bir hastalık etmeninin verilmesi öyle kolay kabul edilebilecek bir şey değildi. Özellikle bu tip bağışıklamayı toplum düzeyinde yapmak istenince büyük dirençle karşılaşılırdı.

Görsel 36. Toplum bağışıklığı, bir toplumda belirli sayıda insanı aşılayarak büyük çoğunluğu hastalıktan kurtarmayı amaçlar. Kaynak: <https://www.bloomberg.com/toaster/v2/charts/956c7a89f21e4ff4a050ccfa42dd1d3b.html?brand=business&webTheme=default&web=true&hideTitles=true>



Ama bugün, birçok mikroba karşı ya öldürülmüş ya da zayıflatılmış aşılardan kullanıyoruz. Gene de günümüzde aşılarla karşı olanların seslerini zaman zaman yükselttiklerine şahit oluyoruz. Her konu gibi aşılar da tartışmaya açık olmalıdır. Örneğin aşıların içine konulan kimi yardımcı maddeler, yan etkileri vb. tartışılabilir. Ancak, tümünden aşı düşmanlığının bilimsel, mantıksal bir yönü yoktur. Nedenlerini aşağıda göreceğiz.

Bağışıklığın, çiçek virüsü aşısı ile etkin olarak kamçılanması, bugün çiçek hastalığının yer yüzünden silinmesini sağlamıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün çabalarıyla çocuk felci de ortadan kalkmak üzeredir. Kızamık, gelişmiş ülkelerde ortadan kalkmıştır. Ama gelişmekte olan ülkelerde, hâlâ günde binlerce çocuk kızamıktan ölmektedir. Bu farkın nedeni koruyucu aşı yokluğu değil, o ülkelerin koşullarına "dayanaklı aşı" yokluğudur. Ancak, gelişmekte olan ülkelerde yeterli aşılama oranlarına erişilememesinin başlıca nedeni hem parasal hem de duygusal sorunlardır. Örneğin tüm dünyada bugüne dek 4 milyarın üzerinde kovid-19 aşısı yapıldı. Yan etkilerin çok nadir olduğu ve tedavi edilebilir görüldü.

Aşı karşıtlığı katlanarak artıyor

Bağışıklık biliminin gelişimini anlatırken, ilk aşılarla, okumuş/okumamış birçok insanın nasıl karşı geldiğinden söz etmiştim. Aşıların çok yeni olduğu dönemlerde ona karşı çıkanlar bir dereceye kadar anlayışla karşılanabiliyordu. Ama, bugün, milyonlarca insanın hayatını kurtardığı kanıtlanan aşılarla karşı çıkanlar var. Buna ne demeli? Günümüzde kimi Avrupa ülkelerinde aşı karşıtlığı yüzde 17-22'ye yükselmiş. Pasteur'un ülkesi Fransa aşıya en çok karşıtların bulunduğu bir ülkeymiş. Neden?

Türkiye'de aşı karşıtlığı 2009 yılında yaşanmaya başlanan domuz gribi (H1N1) salgınının ardından ortaya çıktı denebilir. Türkiye'de rekor düzeyde artan aşı karşıtlığı son 10 yıldır bazı çocuk hastalıklarının yeniden ortaya çıkmasına neden oluyor.

Aralık 2020'de, *Cumhuriyet* gazetesindeki habere göre

aşı karşıtlığı çocukları daha çok vurmaktadır. Hacettepe Üniversitesi tarafından her beş yılda bir yapılan çalışmaya göre Türkiye'de tam aşıli çocuk oranı 2018'de, değişik yaş kümelerinde yüzde 50 ile 67 arasında gerilemiştir. Toplu haberleşme ortamında yayılan yanlış bilgilerle ve bazı siyasetçilerin yanlış tutumları ile birlikte ülkemizde aşı karşıtı aile sayısının 100 binlerin üzerine çıktığı sanılıyor.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2019 yılındaki sağlık risklerini içeren bir rapor yayınladı. Buna göre 2019 yılında insan sağlığını tehdit eden 10 önemli riskin başında aşı karşıtlığı geliyor. Avrupa'da aşı karşıtlığına karşı artan bir tepki de büyüyor. İtalya çocukların okula kaydedilmeleri için temel aşılardan yapılmasını şart koydu. Batı toplumlarında bu akıl dışı tutumun kırılmaya başladığı söylenebilir mi? Kovid-19 aşılı başarıları bu durumu değiştirebilir mi?

Örneğin tüm dünyada bugüne dek 4 milyarın üzerinde Kovid-19 aşısı yapıldı. Yan etkilerinin çok nadir olduğu ve tedavi edilebilir olduğu görüldü.

Aşı karşıtlığının nedenleri

Aşının insanlara ürküntü vermesi doğaldır. İnsanların endişelerini gidermek için ne yapmamız gerekir? Halk açısından daha çok duygusal olan bu konuyu bilim ve mantıkla yenebilir miyiz? Aşağıda fikirlerimi tartışmaya açıyorum:

1) Şırınga 1850'de keşfedildi. Hap içmenin aksine, iğneyi bize başkası yapar ve bu acı verir. İğne korkusunu bir yana bıraksak bile, vücuda yabancı bir maddenin sokulması kimilerinin hoşuna gitmez. Yan etkiden korkulur.

2) Aşı konusunda eskiden beri çok bilgi kirliliği var. Uyduruk haberler kafa karıştırıcıdır. Bilgi kirliliği güvensizlik yaratıyor.

3) Aşı hem bireysel hem toplumsal bir olaydır. İnsanların bilime, aşı üreticilerine, hükümete vb., güven duyması çok önemlidir. Bunun içinde de en iyisi aşı işini halka güven veren özerk kurumların üstlenmesidir.

4) Aşı karşıtı insanlar, kendi vücutlarını içinde yaşa-

dıkları topluma karşı bir hastalık taşıyıcı olarak görmüyor. Bu yanlış bir tutumdur. Gerçekte, vücut sahibi olmak hem hastalığa karşı duyarlılık hem de bulaştırıcı olmak anlamına gelir, kimileri bunun farkında değil.

5) *Bağışıklık Üzerine* adlı kitabın yazarı Biss'in dediği gibi "Biz, vücutlarımızı birbirimize borçluyuz." Tıpkı bir sürücünün çevresindeki araçlara dikkat etme zorunluğu gibi.

6) Çoğu bulaşıcı hastalığın bıraktığı bellek kısa ömürlüdür. Aşılar bellek tazeler. Tıpkı toplumsal bellek gibi. Çocuk felci ve çiçek hastalığını kim anımsıyor? Salgınların açtığı felaketleri anımsayan kaç insan var? Çeşitli salgınlarda milyarlarca evladını kaybeden insanlığın, Kovid 19 salgını karşısında sergilediği şaşkınlık ve becerisizlik neyin göstergesi? Unutkanlık ve bilgisizlik...

7) Çoğu toplum, sebep-sonuç (etki-tepki) yasası ile bağıntı (correlation) yasasını birbirine karıştırır. Otizmin aşıyla bağıntılı-ilişkili görünmesi gibi. Aşı otizme neden olmuyor. Her tıbbi işlemin bir faydası ve az veya çok riski olduğunu bilmek gerekir. Her ilaç gibi aşıların da kişiden kişiye değişen yan etkileri olabilir. Olaya fayda-zarar açısından bakmak gerekir. Olası küçük bir yan etkiye kat'anmak mı, yoksa ölümcül bir hasatlığa yakalanmak mı?

8) Bir inanişâ göre doğal olarak hastalanmak, bağışıklık için aşıdan daha iyidir. Birçok bilimciye bile sorsanız bu görüşte olabilir. Bu tutum hem yanlıştır hem de tehlikelidir. Evet doğal kızamık ve çiçek gibi kimi hastalıklar ömür boyu bağışıklık yaratır ama bunlar tehlikeli hastalıklardır. Bunların dışındaki hastalıklar için insanoğlunun geliştirdiği aşılar doğal bulaşlardan daha güçlü bağışıklık yaratabilir. Örnek: Menenjit önleyen *H. influenza* (Hib) aşısı; zonayı önleyen varicella zoster aşısı; dölyatağı vb. kanserlerine yol açan papillomavirüs (HPV) aşıları.

9) Aşı bir bakıma, bağışıklık bankasına yatırımdır. Bu bankaya yatırılan parayla hem kendinize hem de aşısızlara, aşısı tutmayanlara veya herhangi bir nedenle aşılanamayacaklara yardım etmiş olursunuz. Aşıyla yaratılan toplum bağışıklığı, toplum içinde aşıli kimselerin o toplumu

koruması demektir. Bir salgın çıkınca, aşıli insanlar arasındaki birçok aşısız kişi hastalanmaz; ama aşılanmamış bir toplumda aşısız kişiler (bağışıklığı zayıf olanlar, kanserli kişiler, organ nakli yapılanlar, yeni doğanlar ve yaşlılar) korunamaz.

10) Dünya Sağlık Örgütü'nün saptadığı gibi, aslında aşı karşıtlığı iki kavramdan oluşuyor: Biri "aşı kararsızlığı", diğeri ise "aşı reddi" dir. Yeni Kovid-19 aşılarna güvensizlik ve kuşku bir dereceye kadar anlaşılır bir durumdur. Ancak, tehlikeli olan topyekûn aşı reddidir.

11) Aşırı zorunlu tutmak insan özgürlüklerine aykırı mıdır? Bu, duruma bağlıdır. Tarihte bazı özel koşullarda uygulanmış ve yararlı olmuştur. Ancak, her konu gibi aşı konusunun da bilimsel tartışmaya açık olması gerekir. Genelde çok katı biçimde baskı uygulamak ve zor kullanmak aşı karşıtlığının bir nedeni haline gelebilir. Onun için, aşılardan insanlığın en büyük buluşu olduğunu ve çoğumuzun aşılardan sayesinde hayatta kaldığımızı ve yaşam süremizin neredeyse iki katına çıktığını toplumumuza anlatmak, öğretmekten başka çaremiz yoktur.

12) Prof. A. Saltık'ın çok iyi belirttiği gibi "Dünya bir aşı savaşı yaşıyor, rekabet çok acımasız ve Türkiye'de bunun içinde. Küresel toplumla dürüst işbirliği, eşgüdüm, dayanışma ve bilimsel akılcılık çözüm masamızın dört ayağı olmalıdır"

Aşı tartışmalarında grip aşılarının özel bir yeri vardır. Yıllarca aşı güçlendiricileri/yardımcıları üzerinde çalışmış bir bilimci olarak şunu söyleyebilirim: Aşı, bir halk sağlığı konusu olarak, fazla kâr getirmediği için yıllarca bir-iki şirket dışında ilaç firmalarının ilgisini çekmedi. Çünkü aşı geliştirmek çok uzun sürüyor, gideri çok yüksek, çok riskli, getirisi az bir işti. Grip aşıları bu durumu değiştirdi, bazı firmaların iştahını kabarttı çünkü milyonlarca doz aşı satışından kâr edilebilirdi. Ancak, grip aşılarının koruyuculuk oranının düşük olması tartışmalara yol açtı. Virüs her yıl kılıf değiştirdiği için bunun şaşılacak bir yanı yoktu, ama tartışmalar büyüdü ve öbür aşılar aşıya sızdı. Aşı karşıtlığı öyle ileri gitti ki, aşı bilimi de tartışmanın içine

sokuldu. Bu konuda doğru yaklaşımı ayrıntılarıyla öğrenmek isteyenler, Prof. Dr. M. Çertiner'in konuyu enine boyuna işleyen yazılarını okumalarını öneririm (*Herkese Bilim ve Teknik* dergisinin 23 Aralık 2019-9 Ocak 2020 tarihli sayıları).

Kısacası, aşılar sağlık alanında bugüne kadar bulunan en iyi ilaçlardır. Tıpkı diğer ilaçlar gibi herkesi aynı derecede etkilemez. Yan etkileri olabilir ve koruma derecesi kişiden kişiye değişebilir. Grip aşısında olduğu gibi. Aşılanmamış veya aşısı tutmamış olanlar, toplum bağışıklığı ile korunur ve bu korumayı aşılanmış komşularına borçludur.

Son olarak, aşı karşıtlığı mantıksal değil duygusaldır; bunu tarihte de çok gördük. Biz elimizden geleni yapmalıyız ama inanç değiştirmenin güçlüğüne hiç unutmayalım.

28 | AIDS, sıtma, verem vb. aşılarındaki sorunlar nelerdir?

Yukarda sözünü ettiğimiz aşılarda bulunması, kullanılmaya başlaması aşağı yukarı yüzyıllık bir çabanın ürünüdür. Bu arada aşıyla hâlâ koruyamadığımız hastalıklar da var; tifo ve grip gibi. Bu iki hastalığa karşı kullanılan aşılar, şimdilik istenen düzeyde koruma sağlamamaktadır. Ama, üç büyükler dediğimiz üç hastalık daha var ki (verem, sıtma ve AIDS), bunlara karşı aşı hazırlamak çok güç görünüyor. Dünyada, yılda 6 milyonun üzerinde insanın ölümünden sorumlu bu üç hastalığa karşı aşı hazırlamanın güçlüklerini teker teker incelemek isterim.

Verem (tüberküloz) aşısı: BCG aşısıyla denetim altına aldığımızı sandığımız verem, hâlâ insanlığın büyük bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Hatta, olgular gittikçe artmaktadır. Dünya nüfusunun %30'unun tüberküloz bakterisiyle enfekte olduğu tahmin ediliyor ve her yıl veremden ölenlerin sayısı 3 milyon dolaylarında. Gelişmiş ülkelerde, verem ilaçlarla denetim altına alınmıştır, çünkü,

buralarda hem parasal hem de karmaşık ilaç tedavisini uygulayabilme olanağı vardır. Avrupa ve Amerika'da tüberkülozdan ölümü azaltan aşı, 100 yıl önce geliştirilmişti. Aynı aşı bilinmeyen nedenlerden ötürü, gelişmekte olan ülkelerde aynı neticeyi vermedi. Aşının çocukları iyi koruduğu, ama 10 yaşın üstündekilerde ve erişkinlerde aynı aşının pek işe yaramadığı söyleniyor. Bir sonraki bölümde göreceğimiz gibi AIDS salgını sonucu, tüberküloz hastalığı tekrar hortladı. Ayrıca, ilaca dirençli tüberküloz sorununuz var. Yeni bir tüberküloz aşısının daha güçlü ve uzun süren bir bağışıklık bellek bırakması gerekiyor.

Sıtma (malaria) aşısı: Sıtma bulaşıcı bir hastalıktır ama, etkeni ne bakteriye ne de virüse benzer; *Plasmodium falciparum* bir protozoondur. Protozoalar tekhücreli yaratıklardır ve kendileri daha iri, yapıları daha karmaşıktır. Uyku hastalığından sorumlu *Trepanasoma*, ansefalit ve düşüğe yol açabilen *Toksoplazma gondii* ve şark çıbanına neden olan *Leishmania major* hepsi birer protozodur.

Dünya Sağlık Örgütü, dünyada *P. falciparum* (veya benzerleriyle) enfekte insan sayısının 500 milyon civarında olduğunu tahmin etmektedir. Her yıl, 2 milyon insan sıtmadan ölmektedir. Ölümün çoğu Afrika'da meydana gelmektedir; neredeyse beş çocuktan biri sıtmadan ölmektedir. Ve bu ölüm yavaş yavaş gerçekleşir, yani bu insanlar sıtmadan çok acı çeker. Gerçi sıtma ilaçlarla denetim altına alınabilir, ama, hem uzun süre ilaç alma zorunluluğu, hem ilaçların pahalılığı, gelişmekte olan ülkeler için baş sorundur. Ayrıca, bazı bölgede parazitler örneğin klorokin gibi ilaçlara direnç kazanmıştır. Burada şunu sorabiliriz: Sivrisineğin gelişmesini önleyecek bataklık kurutma çalışmaları çok daha ucuz, çabuk ve etkili olduğu halde neden uygulanmıyor? Sorun yine ekonomi mi?

Sıtmaya karşı neden aşı geliştiremiyoruz? Öğrenciliğimde beni en çok hayrete düşüren şeylerden biri, sıtma etkeninin yaşam döngüsünün karmaşıklığı olmuştur. Bu parazit, değişik zamanlarda hem alyuvarları hem de karaciğer hücrelerini enfekte eder, hatta bazı durumlarda sinir

sistemine de atlar. Bağışıklık sistemi de parazitin her evresi için değişik yanıt verebilmek için sürekli koşturur. Kendi yavrularını beslemek, yetiştirmek zorunda olan dişi sivrisinek demir ihtiyacını kanımızdaki alyuvarlardan elde eder. Kan emerken, iğnesini soktuğu yerdeki pıhtılaşmayı önlemek için tükürük salgılar. Sineğin tükürük bezinde saklanan parazit kana geçer, karaciğer hücrelerinin içine girer. Parazit karaciğer hücresinin içinde saklanırken üremesini sürdürür. CD8 öldürücü T hücreleri, enfekte hücreleri fark edince onları parçalar. CD8'den kurtulan karaciğer hücreleri de sonunda fazla parazitten patlar ve parazitler kana saçılır. Bu parazitler hemen ikinci saklanacak yer olarak alyuvarların içine girer. Ve orada ikinci gelişmelerini başlatırlar. Sıtma hastasında oluşmuş antikorlar kandaki parazitleri etkisiz hale getirir ama aynı zamanda alyuvar yüzeyindeki antijenlere bağlanıp, delikler açarak onları eritir. Açığa çıkan parazitler alyuvarlarca yutulur. Fakat, parazit kandayken bir sivrisinek kan emerse, parazit onun tükürük bezine yerleşir. Bu sivriler yeni bir kurbanlar bulunca döngü devam eder.

Çocuklarda, sinek ısırmasıyla yinelenen parazit bulaşmalarında, çoğu kez, antikorlar ve öldürücü CD8 T hücreleri, vücudu parazitten (*P. falsiparum*) hepten temizleyemez. Hatta, parazitin karaciğere, kan hücrelerine verdiği doğrudan zararın üstüne, vücutta oluşan süregen (kronik) yangı konağa zarar vermeye başlar. Sistem enfeksiyonu tamamen ortadan kaldıramadığı için, yangısal tepkiler sürer de sürer ve konağın dokuları bu süregen yangıdan zarar görür.

Vücudun sıtma enfeksiyonundan temizlenemeyişinin bir nedeni de parazitin, tıpkı grip virüsünde veya HIV de olduğu gibi, antijenik yapısını sürekli değiştirmesidir. Bu kılık değişikliğinden ötürü, hastada güçlü bir bağışıklık belleği oluşamaz. Son görüşler, CD8 yanıtı uyandıracak bir aşı geliştirme yönündedir. Çünkü, sıtma parazitinin ilk gittiği yer karaciğer hücresidir ve bu erken dönemde CD8 hücreleri önemli rol oynamaktadır. Genelde hücre içine giren etkenlere karşı aşı geliştirmek güçtür, çünkü

mikroplar bağışıklık sisteminin göremeyeceği yere saklanmıştır.

Aşı yapımcıları bu yüzden dallı (DC) hücre üzerinde çalışmakta. Bilimciler bu güçlükleri yeninceye dek, virüsler ve diğer hücre içi asalaklarına karşı ellerimiz bağlı bekleyecek miyiz? Elbette ki hayır, ama bu savaş uzun sürebilir. O yüzden, sivrisineklerin genetiğini değiştirerek, sıtma etmenlerinin üremesi ve dağılmasını önlemek için yepyeni bir yaklaşımlar söz konusu. 2020’de iki Nobel kazandıran CRISPR yöntemi çoktan kullanılmaya başlandı bile. Ama biz sıtma aşısı konusunu son iyi bir haberle noktalayalım. Her yıl 200 milyon insanı hasta eden sıtma etkenine karşı, 37 yıllık bir uğraştan sonra, R21 denilen bir aşının çocuklularda yüzde 77 bir koruma sağladığı bildirilmektedir (Mayıs 2021).

HIV aşısı AIDS hâlâ dünya çapında büyük bir sorun; 40 milyon insan HIV taşıyor. Türkiye’de yaklaşık 30.000 AIDS’li kişi var ve sayı hızla artıyor. HIV aşı çalışmaları 35 yıldır başarısız. HIV aşısının önünde de büyük engeller var. Zayıflatılmış virüsü aşı olarak kullanma yöntemi HIV için uygun değil. Onun için virüsün kendisi yerine, hepatit B aşısında olduğu gibi, yapay virüs proteinleri kullanılması düşünüldü. Ancak, bu “altbirim” aşılardan AIDS için bir çare olup olmayacağı çok tartışmalı bir konudur. HIV grip virüsünden daha sık kılıf değiştirdiği için aşı geliştirme büyük bir sorundur.

Tüm güçlüklerle karşın, HIV aşısı için umut ışığı yok sayılmamalı. HIV taşıdığı halde uzun süre AIDS hastalığına yakalanmayan nadir kişilerin varlığı biliniyor. Bunun iki nedeni olabilir: 1) HIV’in T hücrelerine girmek için kullandığı CD4’e ek olarak CCR5 adı verilen ikinci bir algaç kullanır. Bazı kişilerde CCR5 algacı doğal olarak değişime (mutasyon) uğradığı için, HIV bu kişilerin T hücrelerinin içine giremiyor. 2) Bazı kişiler HIV’in gp120 proteinine karşı çok özel antikorlar üretmekte ve bunlar virüsün T hücrelerine bağlanmasını önlemektedir. Bu antikorlara kısaca “üstün antikorlar” denir. Bu cins antikorlar, kalıtım mühendisliği yöntemleriyle üretilebilirse, çok büyük bir tedavi aracı

olabilir. Bu arada, son yıllarda HIV aşısı için de mRNA aşı denemeleri yapıldığını da belirtmeliyiz.

Bulaşıcı olmayan hastalıklarda karşı da aşı geliştirilebilir mi?

Kanser aşıları ve yeni bağışıklal tedavileri: 50 yıldır sürdürülen yoğun çalışmalar, verilen emekler nihayet meyvelerini vermeye başladı. Kanser tedavisinde artık etkin bağışıklık yaratma yöntemleri sıklıkla kullanılmaya başlandı. Örneğin, hastaları kansere karşı aşılama için tümör antijenleri, aşı yardımcılarıyla (adjuvant) veya dallı hücrelerle birlikte kanser hastalarına verilmektedir.

Aşı olmasa da yeni bir bağışıklal kanser tedavi yöntemine burada kısaca yer vermek isterim: Son zamanlarda kanser tedavisinde bağışıklık dizgesinin eşbaskılayıcı ya da eşuyarıcı molekülleri kullanılmaktadır. Bağışıklık yanıtlarının kendi başına bırakılamayacağını, özdenetim olmazsa, kendi vücuduna çok zarar verebileceğini biliyoruz. Bu yüzden bağışıklık dizgesinin kendi içinde birçok “denetim noktası” (checkpoints) vardır. Bunlar, bağışıklık yanıtını, zamanı gelince frenlerler (CTLA4 ve PD1 molekülleri gibi). Ne yazık ki kanser hücreleri bunu bizden önce öğrenmiştir; birçok kanser hücresi, bağışıklığı erkenden frenler ve böylece bağışıklık yanıtından kurtulur. Yeni kanser tedavilerinden biri, anti-PD1 antikolarıyla T hücrelerinin üstündeki baskının kaldırılması temeline dayanır. Sanki, T hücresinin freninden ayağın çekilmesi gibi. Böylece serbestleşen T hücreleri kanser hücrelerini kolayca öldürebilmektedir. İkinci olarak, hastadan alınan T hücrelerinin algaçları tüp içinde değiştirilmekte ve hastaya geri verilmektedir. Son yıllarda böyle yaratılan “melez algaçlı T hücre: (chimeric antigen receptor, CAR-T)” yönetiminde büyük ilerleme kaydedildi (bkz. Soru 43).

Şişmanlık aşıları: Şişmanlık [kalp hastalıkları, kanser, tip 2 şeker hastalığı, artrit, inme (felç) ve ağır çökkünlük (depression) gibi hastalıklarla birlikte] milyonlarca insanın hayatını tehlikeye atmaktadır. Vücut yağlanmasını denetlemek için yeni yöntemlere gereksinim vardır. Aşılama,

artık alışılmış enfeksiyon hastalıklarının dışında örneğin, ilaç bağımlılığı gibi durumlarda da denenmektedir. Bu bağlamda, vücut enerji dengesinden sorumlu moleküllere karşı aşılama düşünülmüş ve bazı aşılarda daha az yemeye, daha az yağlanmaya ve ağırlık kaybına neden olduğu gözlenmiştir.

Alzheimer aşısı: Hastalığın tam mekanizması bilinmemekle beraber, β -amiloid ve Tau proteinlerinin hastalıkta önemli rol oynadığı düşünüldüğünden, bu proteinlere karşı etkin (aşı) ve edilgin (monoklonal antikor) bağışıklık uyandırmak için yapılan ilk çalışmalar klinikte (dönem II ve III) olumlu sonuç vermedi. Çeşitli peptidlerin ve Th2 yanıtı uyandıran DNA aşılarının hayvanlarda denenmesi halen devam etmektedir.

Alerji aşıları: Çok eskiden beri kullanılan bu yöntemde alerjiye neden olan antijen hastaya düşük miktarlarda, alıştırarak verilir. Bu yöntemle kişide uzun sürede, alerjene özgü baskılayıcı (Treg) hücreler yaratılabilir. Biyoteknolojik gelişmelerle birlikte yeni alerji aşılarının yapımı hızlanmış ve daha güvenilir belirteçler kullanarak kimin ne zaman tedaviye yanıt verdiği kestirilebilir hale gelmiştir.

Bireysel aşı tasarımı: Tıptaki diğer ilaçlar ve işlemler gibi, aşılarda da gittikçe bireyselleşmeye doğru gidiyor. Bunda en büyük desteği de yüksek işlem hacimli yöntemlerinden elde edilen yeni verilerden alıyor. Dizgesel biyoloji teknolojilerinden yararlanılarak, 21. yüzyıl aşı biliminde giderek “herkes için aynı aşı” yerine, kişilere veya yaş gruplarına uyan aşı yapımı tasarlanmaktadır. Özellikle kanserde, dokular ve T hücreleri kişiye özgü olduğu için, kanser aşısının kişiye özgü olması gerekir. Dr. Uğur Şahin’in ekibi bu konuda uzun yıllardır çalışmaktadır.

Yönlendirilen aşılarda: Bu yöntemde aşı antijenleri, üreme yeteneğini yitirmiş bir bakterinin veya virüsün içine yerleştirilir. Bu taşıyıcılar, antijeni hücre içine sokar, ama kendileri üreyemez. Bu iş için üremesi kalıtsal olarak bozulmuş adenovirüsler veya “Ankara vaccinia virüsü” denilen virüs ya da tifo bakterisi kullanılıyor.

Tersine aşıbilimi: Çağdaş kalıtım dizinleme yöntemlerini kullanarak, bir minicanlının hangi antijeninin daha iyi bağışıklık yanıtı uyandırabileceği önceden kestirilebilir. Bu yöntemde, aşı adayı seçimi bilimsel olarak önceden yapılır. Birçok aşının (örneğin menengekok aşısının) yapımında bu yöntem kullanılmaktadır.

Aşılanmanın insanlığın şimdiye kadar bulduğu en iyi “ilaç” olduğunu biliyoruz. Bugüne dek milyonları öldürebilen birçok hastalık (çiçek, kızamık, boğmaca vb.) aşılar sayesinde, en azından gelişmiş bölgelerde ortadan kalkmıştır. İnsan ömrü çağdaş ülkelerde iki katına çıkmıştır. Şimdi önümüzde başa çıkılması gereken toplumsal sorunlar şunlardır: a) AIDS, tüberküloz ve sıtma gibi üç büyük hastalığa karşı aşı geliştirmek, b) Azgelişmiş ülkelerde de kullanılabilecek aşılar bulmak, c) Aşı ekonomisi üzerinde çalışmaktır.

Aşı ekonomisine bir göz atalım: Sevgili okurlarım, eskiden aşılar daha çok insani yardım çerçevesinde düşünülen bir konuydu. Şimdilerde aşı aynı zamanda büyük bir pazar ve para kaynağı oldu. Günümüzde, küresel aşı pazarı 30 milyar doları geçmektedir; 2025’lerde aşı pazarının 100 milyar doları bulacağı sanılıyor. Şimdiye kadar aşı çalışmalarının çoğu, üniversite ve vakıf araştırma ilişkilerinde yapılmıştı. Ancak, bu gibi yerler, yığınlara yetecek kadar aşı üretim ve dağıtım yeteneğinden yoksundur. Şimdilerde bu işi ilaç şirketleri üstlenmiştir.

Aşı yapımı akademi-sanayi işbirliğini gerektirir. Ancak, bu işbirliği kolay değildir. İlaç sanayisi, kar etmeden varlığını sürdüremez. Öte yandan akademik çalışmalar hastalıklara çare bulabilir, ilaç keşfedebilir, ama FDA gibi kurumlardan izin almak, klinik çalışma başlatmak, ürün pazarlamak onlara göre bir iş değildir.

Serbest pazar sisteminde, aşı veya ilaç bulunsa bile, bunların ederini ödeyebilecek hasta sayısı az ise bu aşıları geliştirmek için para nereden gelecektir? Tüm toplumların önünde yıllardır çözüm bekleyen bu açmaz (ikilem) için nihayet çözüm bulunuyor gibi. İnsanlar, nihayet başarının “işbirliğinde” yattığını anladılar: Devlet, özel sek-

tör, akademi ve yardım kurumları hep birlikte çalışırlarsa sorun çözülebiliyor.

GAVI, işte böylece kurumlardan biridir (www.vaccinealliance.org). Merkezi Cenevre'de olan GAVI'nın önemli kararlarından biri tifoya (karahumma) karşı açtığı savaştır. Hindistan'da geliştirilen yeni bir bileşik aşı için 85 milyon USD ayrılmış bulunuyor. Çocukların aşılmasına 2019'da başlandı. Tifonun etmeni *Salmonella typhi* bakterisi, yiyecek ve sularla yayılarak 10-020 milyon çocuğa bulaşıyor ve her yıl 150.000 çocuğun ölümüne neden oluyor.

4. Bölüm

BAĞIŞIKLIK HASTALIKLARI

*“Kapını yanlışlara kapatırsan,
doğru da giremez içeri.”*

Tagore

29 | Doğuştan veya sonradan bozulan bağışıklıkla nasıl yaşanır?

Şimdiye kadar, bağışıklık sisteminin nasıl çalıştığını ana hatlarıyla gördük. Artık, anahtar rolü olan T, B ve dallı hücreleri tanıdık; sistemin vücudu savunmak için neler yapabileceğini gördük. Gözle görülmeyen bunca minicanlı dünyasıyla aramıza duvar gibi dikilen bağışıklık sisteminin, evrim sürecinde insanoglunun bugüne ulaşmasında, ne denli önemli bir rol oynadığını gördük. *Homo sapiens*, günlük yaşamında, üzerinde yaşadığı toprakta, evcilleştirdiği hayvanlarda, yediği sebze ve meyvelerde, sürekli olarak, hastalık yapacak güce sahip mikroplarla çok yakın bir ilişki içinde yaşadı. Belki de bu yüzden, insan ömrü çok kısaydı. Hiç fazla geriye gitmeye gerek yok, iki-üç kuşak önce, ortalama ömür bugünkünün yarısı kadardı.

Peki bugün ne durumdayız? Sağlık için alınan bunca önlem varken bağışıklık sistemine gereksinim azaldı mı dersiniz? Bu sorunun yanıtını bulmak için laboratuvar deneylerine gereksinim yoktur; bağışıklık sistemi bozuk olan canlıların yaşamına şöyle bir göz atmak yeterlidir. Karmaşık sistemlerde, mekanik veya elektronik olsun, parçalardan tek bir tanesi çalışmayınca ne olduğunu bilirsiniz. Milyonlarca hücre ve molekülünden oluşan bağışıklık sisteminde en küçük bir parçasının bozulması çok yıkıcı sonuçlar doğurabilir mi? Evet, doğurabilir; bunu bir-iki bozuk kalıtla/genle doğan çocukların çektiklerinden biliyoruz.

İnsanda, birincil bağışıklık yetmezliği dediğimiz bozuklukların bir nedeni annesinden çocuğa geçen bozuk genlerdir. Bu tip hastalık belirtileri doğumdan hemen sonra, en geç bir yıl içinde kendini gösterir. Çocuk doktorlarının bildiği gibi, hastalığın görülme sıklığı 10.000'de birdir.

İkincil (ya da edinsel) bağışıklık hastalıkları ise, doğuştan değil, sonradan, çevredeki çeşitli kimyasal maddelerin bağışıklık sisteminde yol açtığı hasarlardan ötürü ortaya çıkar. Bu hastalıklarının genel nedenleri arasında yetersiz beslenme, stres, yanıklar, belirli özbağışıklık (otoimmün) hastalıkları ve bazı virüsler sayılabilir. Bu tip yetersizlik hastalıklarına birincilere göre daha sık rastlıyoruz. Örneğin, bir başkasından organ nakli yapılan kimseler, bazen o kadar çok bağışıklık baskılayıcı ilaç alır ki, bunları kendi elimizle "bağışıklık yoksunu" yaparız. Ayrıca, birçok kanser ilacı, kemik iliğinde yapılmakta olan bağışıklık hücrelerinin gelişmesini önler. Sonradan edinilmiş bağışıklık hastalıklarının içinde en ünlüsü kuşkusuz, HIV virüs enfeksiyonuna bağlı olarak ortaya çıkan "kazanılmış bağışıklık yetersizlik hastalığı", yani AIDS'dir. Şimdilik AIDS'i biraz sonraya bırakıp, ilk bağışıklık yetersizlik hastalıklarının nasıl keşfedildiğine bakalım.

Yıl 1952. Amerikan ordusunda görevli, Dr. Bruton'a bir asker çocuğunu getirirler çünkü çocuk sürekli yüksek ateşli akciğer enfeksiyonuna yakalanmakta, penisilisle

tedaviye yanıt vermekte ama bir süre sonra tekrar hastalanmaktadır. Doktor, pnömokok denilen bakteri aşısıyla çocuğu korumak ister ama çocuk aşıya yanıt vermez. Başka bakteri aşıları verilir, gene yanıt yoktur. Bruton ve arkadaşları, sonunda çocuğun serumunu incelemeye alır.

O zamanlar, antikörlerin kanda "gamaglobülin" denilen bir protein grubunda bulunduğu biliniyordu. Gamaglobülin, sağlıklı insanların tümünün serumunda bulunur. Ama Dr. Bruton, genç hastasında hiç gamaglobülin bulamayınca, hemen, etrafında bulunanlardan kan topladı ve elde ettiği gamaglobülinleri hastasına şırınga etti. Doğaldır ki böyle normal insanlardan toplanan gamaglobülinler o çevrede bulunan birçok minicanlıya karşı antikör içermektedir. Bu yüzden, küçük hastamız iyileşti. Ama hayat boyu, ayda bir kez, gamaglobülin almak zorunda kaldı.

Burada Dr. Bruton, tarihte ilk kez, dikkatini hastalık yapan mikroplardan ziyade, hastanın bağışıklık sistemine çevirmişti. Bugün bize çok mantıklı ve kolay geliyor ama o günlerde bunu düşünmek kolay değildi. Kim bilir 1952'ye kadar, kaç çocuk bu yüzden hayatını kaybetmişti. Bu arada belirtelim; Bruton'ın hastası okulunu bitirdi, yüksek okula gitti, başarılı bir delikanlı oldu. Ama hiçbir zaman bakterilere karşı antikör yapamadı. İşin ilginç yanı, aynı hastanın virüslerle bir sorunu yoktu. Bunun nedenini şimdi biliyoruz. Çünkü hastamızın T hücreleri normaldi. Bruton'ın gamaglobülin yoksunluğu denen bu hastalık bugün de aynı şekilde, yüksek antibiyotikle yükleme, artı normal insanlardan toplanan gamaglobülinlerle (antikörle) tedavi edilmektedir.

Kısa sürede Bruton hastalığının sadece erkek çocuklarda görülmesi dikkat çekti. Şimdi biliyoruz ki, bozuk kalıt/gen, cinsiyet kromozomu olan X kromozomunun üzerindeydi. Kız çocukları iki seks kromozomu (XX) taşıdığından, onların hasta olabilmesi için hem anneden hem babadan hasta geni alması gerekli ki bu da düşük bir olasılıktır. Ama, erkek çocuk XY olduğu için, annesinden bozuk geni alınca, durumu düzetecek ikinci bir X kromozomu olmadığı için yüzde yüz hastalanır.

Bruton zamanında bağışıklık yetmezliğinin mekanizması bilinmiyordu. Ama bu kavram bir kez ortaya çıkınca, özellikle çocuk doktorları dikkatli olmaya başladı. İşte bunlardan biri Dr. DiGeorge idi. 1965 yılında, DiGeorge, bugün kendi adını taşıyan yeni bir hastalık keşfetti. Dr. DiGeorge'un hastası, 9 aylık bir çocuktur. Doktorumuz, hastasına birkaç bağışıklık testi uyguladı. Bunlardan biri, ona başka bir çocuktan deri yaması yapmaktı. Normal de böyle yabancı bir yama hemen atılır (reddedilir). Ama bu hasta yamayı kabul etti. DiGeorge, daha ilk deneyde hastasının hücresel bağışıklığında bir bozukluk olduğunu anladı. Çünkü, o zamanın doktorları Bruton tipi bağışıklık yetmezliği olan çocukların, hücresel bağışıklıklarının normal olduğunu biliyordu. İşte bu yüzden DiGeorge, hastasının sorununun hücresel bağışıklıkta yattığını anlamıştı.

Daha önce sözünü ettiğimiz Bruce Glick'in tavuklarda yaptığı buluşlar (bkz. 20. Soru), şimdi insanlardaki bulgularla örtüşüyordu; bağışıklık sisteminin iki kolu vardı; sıvısal (antikor) ve hücresel (T hücresi). Tam bu sırada Minnesota Üniversitesi'nden Dr. Good bir çocuk hastasının kekik (timüs) bezinde tümör olduğunu gördü. Bunun üzerine Dr. Good timüs üzerinde düşünmeye başladı. Tam o sırada, klinikteki genç doktorlardan biri ona Bruce Glick'in tavuk dergisindeki yayını gösterdi. Bu genç doktorun neden *Tavukçuluk Bilimi* dergisini okuduğu bilinmiyor. Ama bu rastlantısal hareketin insan sağlığına etkisi çok büyük olmuştur. Çünkü Glick, tavuklarda Fabricius keseciğinin etkisini görebilmek için keseciğin çok erken yaşta çıkarılması gerektiğini göstermişti.

Dr. Good bu deneyleri tekrarladı: Doğumdan sonraki bir-iki gün içinde timüsü çıkarılan hayvanların, doku yamalarını atamadığını ve virüs enfeksiyonlarına çok duyarlı hale geldiklerini gördü. Aynı hayvanların bakterilerle bir sorunu yoktu ve antikor düzeyleri normaldi. Böylece, Dr. Good hastasının, timüs bezindeki kanserden ötürü T hücrelerinin işlevini yapamadığını anladı. Yukarıda öykülerini anlattığımız bulgular, bağışıklık bilimini hepten değiştirdi. Çünkü, (tavuk, fare, tavşan gibi) deney hay-

vanı sonuçları, klinikteki hasta bulgularıyla örtüşmüştü. Böylece, bağışıklık sisteminin insanda da bir değil iki kolu olduğu kanıtlanmış oldu.

Anadan bağışısız doğan bir çocuk yaşayabilir mi? Dünyada (az sayıda da olsa) böyle çok talihsiz çocuklar vardır; bu çocuklar hem B (antikor) hem de T hücreleri bozuk olarak dünyaya gelirler. Toplumda, 100.000'de bir görülen ve birçok çeşidi bulunan bu hastalıklar, bir ad altında toplanmıştır; "ağır birleşik bağışıklık yetmezliği" (severe combined immunodeficiency disease, SCID) hastalığı. SCID'li çocukları önlerine çıkan her minicanlı; bakteri, virüs, mantar parazitler vb. hepsi hasta eder. Bağışıklık açısından bu çocuklar, son dönem bir AIDS hastasından farksızdır. Anneden gelen antikorlar ve hücrelerin koruması bitince, süregen enfeksiyonlar başlar. Bu çocukları hayatta tutabilmek çok zordur ve ancak donanımlı hastaneler bunların ömrünü biraz uzatabilir.

SCID keşfedildikten sonra, bir gerçek daha ortaya çıktı; bu çocuklara genellikle zayıflatılmış (ama tamamen öldürülmemiş) aşılar verildikten sonra hastalık belirtileri ortaya çıkabilmektedir. Böyle durumlarda suç aşıda değildir, ama, SCID'in keşfinden önce kaç çocuğun yarıcanlı aşidan öldüğünü bilmiyoruz. Bereket versin ki SCID çok nadir görülen bir hastalıktır. SCID'li çocuklar, en iyi bakım altında bile iki-üç yıldan daha uzun yaşayamazlar. Bunlar için en iyi tedavi, Dr. Robert Good'un öncülük ettiği, yakın bir akrabasından yapılan kemik iliği naklidir. Bu bile çocukları ancak birkaç yıl yaşatabilir.

SCID (ağır birleşik bağışıklık yetmezliği) konusunu kapatmadan önce, başta sordüğümüz "Bağışıklık yanıtı olmasa ne olur?" sorusuna en iyi yanıtı veren hem sevinçli hem üzüntülü bir olaya değinmek isterim. Olayın kahramanı olan, 1970'li yıllarda tüm dünyada milyonlarca insanın yaşamını izlediği çadır oğlanı (bubble boy) diye anılan David'in kardeşleri ağır bağışıklık yetmezliğinden (SCID) ölmüştür. Araştırmalar, babasının normal ama annesin X-bağılı SCID bozuk geni taşıdığını göstermiştir. Anne gebe kalınca, çocuğun erkek olacağını (ve hasta

olacağını) bildiği halde riske girmiş, çocuğu aldırmamıştır.

David'in şanssızlık içindeki birinci şansı doktorun SCID hastalığını çok iyi bilen biri olmasıdır. Hekimi SCID'li David'in başına ne geleceğini bildiği için, çocuk sezeryanla alınır ve hemen mikropsuz (steril) bir ortama konulur, yeni doğan hemen hiç mikrop görmez. Çocuk yürümeye başlayınca doktor onu mikropsuz ortam sağlamak için bir çadıra koyar. Doktor'un fikri, uygun bir kemik iliği vericisi buluncaya kadar David'i çadırda büyütme-ktir. Ve bunu başarır, David en uzun yaşayan SCID'li çocuk olur. Derken David'in ergenlik çağı yaklaşır. Onu artık steril çadırda tutmak zorlaşacaktır. David daha ne kadar bu "hapis" hayatı yaşayacaktır?

Etik olarak çok zor olsa da bir karar alma zamanı gelmiştir. Hekim ve aile, David'e sağlam kız kardeşinden kemik iliği nakli yapılması yönünde karar alır (Bu arada David'in hiçbir zaman, T ve B hücreleri yanıtları veremediğini anımsatalım). Kemik iliği aktarımından birkaç hafta sonra çocuk çok iyi görünür, hatta ailesiyle bir-iki hafta geçirmesine izin verilir. Ama hastaneye döndüğünde hastalık belirtileri baş gösterir. Kardeşinden gelen ve kendine tam uymayan hücreleri, yama konağa karşı (graft versus host) hastalığı

Görsel 37. Çadır oğlu David. Ömrünün 12 yılını çadır içinde geçiren SCID'li David. SCID, yaklaşık her 100.000 doğumun birinde ortaya çıkar.



ortaya çıkar; kilo kaybı, ateş, kusma, ishal vb. Ayrıca virüs enfeksiyonu varmış gibi belirtiler baş gösterir. Önlemler alınır ama David'in durumu çabucak kötüye gider, kemik iliği naklinden 124 gün sonra David ölür. Henüz 12 yaşındadır ama en uzun yaşayan SCID hastası olmuştur.

Gelin görün ki David'in otopsi sonucu sürprizlerle doludur; kardeşinden verilen kemik iliği nakli tutmamıştır ve David yamanın konağa karşı hastalığına yakalanmamıştır. Büyük sürpriz şudur: David'in vücudunda B hücresi kökenli tümör (lenfoma) gelişmiştir. Bu lenfoma hücreleri tüm organlara yayılmıştır. Urulaşan B hücreleri David'in kız kardeşinden gelenler değil kendi az sayıdaki B hücreleridir (Bu hücreler SCID'lilerde bulunabilir ama antikor yapamaz; çünkü T hücresinden yardım alamazlar). İşte bu B hücreleri, bizim öpücük hastalığı değilimiz hastalığa yol açan EBV (EpsteinBar virüs) denilen bir virüsle enfekte olmuştur. Aslında hemen her toplumda, insanların yüzde 80'i EBV taşır. Normal insanlarda bağışıklık sistemi tarafından iyi denetlendiği için, bir soğuk algınlığı gibi belirtiler veren "enfeksiyöz mononükleosis" (ya da "öpücük hastalığı") denilen bir geçici hastalık yapar. Ama aynı EBV virüsü, SCID gibi, AIDS gibi bağışıklık sistemi çalışmayan kişilerde, David'deki gibi B hücresi kanserine neden olur.

Anlaşılan, David'in kız kardeşi, bir EBV taşıyıcısıydı. Kemik iliği aktarımı yapılırken, virüs David'in B hücrelerine atladı ve etrafta onları koruyacak T hücreleri olmadığı için, David'in B hücrelerini kanser haline getirdi. Lösemi ve lenfomalarda olduğu gibi, tümör hücreleri her yere yayıldı ve çeşitli organlarda su toplanmasına neden oldu ve anlaşılan David'in kalbi göğsünde biriken suyun basıncından atamaz oldu. David'in ölümü onu tanıyanları yasa boğdu. Ve uzun zaman çok ateşli tartışmalara yol açtı. Böyle bir "tıbbi deney" yapılmalı mıydı? "Çadır çocuğunun" başına gelenler, bilimcilere ve topluma ders oldu; SCID'in tedavisi böyle yapılmayacaktı artık. Bunun için yepyeni yöntemler düşünülmeliydi. İşte bunlardan birini, kalıt/gen tedavisini, aşağıda göreceğiz.

30 | Bağışıklığı yetersiz çocuklar için kalıt tedavisi yapılabilir mi?

1990 yılının Eylül ayında, dört yaşındaki kız çocuğu DeSilva'nın damarına giren iğne, onun ismini tıp tarihine yazdıracaktı. Çünkü o, "gen tedavisi" yönteminin ilk denendiği kişiydi. Damarına genetik mühendisliği ile düzeltilmiş bir gen veriliyordu. DeSilva da SCID hastasıydı, ama onunki David'inkinden çok farklı bir SCID idi. Ondaki bozuk gen X kromozomu üzerinde değil, başka bir kromozom üzerindeydi. Bu kızcağızın hem annesi hem babası birer bozuk gen taşıyordu ve hastalanmış üç kardeş içinde en talihsizi olarak, bu kız çocuğu hem anneden hem babadan birer bozuk eşgen almıştı.

Buradaki SCID hastalığının nedeni ise adenosindeaminaz (ADA) denilen bir gendeki bozukluktu. ADA-SCID hastaları, aynı çadır oğlanı David gibi, hiçbir bağışıklık yanıtı veremiyorlardı çünkü ADA enzimi yokluğunda T hücreleri gelişemiyordu. Hastamızın bütün tedavilere karşın T hücre sayısı yükselmüyordu. Tek çare kemik iliği aktarmaktı. Ama bu olguda, ona uygun verici bulunamadı. Zaten bulunsa bile iyileşme şansı yüzde 50'yi geçmiyordu. Bereket bu bozukluk 100.000 doğumdan birin altında görülüyordu ve SCID'lilerin yaklaşık yüzde 15'i ADA-SCID'liydi. ADA-SCID tanısı genellikle doğumdan sonraki altı ay içinde konur. Bu hastalarda daha çok akciğer enfeksiyonu, süregen ishal, yaygın deri yaraları görülür.

Öykümüze dönersek, bir gün şans hastamızın yüzüne güldü; NIH (National Institute of Health) ADA genini genetik olarak düzeltmek için ilk insan gen tedavisi denenmesine izin verdi. Çünkü yıllar süren hayvan deneyleri olumlu sonuçlar vermişti. 1990 yılında DeSilva'nın kanında bulunan az sayıdaki T hücreleri tüp içine kondu. Daha önce hazırlanmış bir retrovirüs ile enfekte edildi. Retrovirüsler normalde lösemi yapar. Ancak burada kullanılan retrovirüs bir fare virüsü idi; insanda lösemi yapmıyordu. Üstelik fare retrovirüsünün, lösemiden sorumlu

geni, gen mühendislik teknikleriyle çıkarılmış, onun yerine sağlam insan ADA geni yerleştirilmişti.

Hasta kızımızın T hücrelerine sağlam gen taşıyan retrovirüs verildi, bu T lenfositleri bir tüp içinde çoğaltıldı ve hastaya geri verildi. Bozuk geni düzeltilmiş öz T hücreleri kanına geri verildikten sonra, hastanın ateşi yükseldi ama sonra düzeldi. Bir ay sonra işlem tekrarlandı. Kanda T hücre sayısı artmaya başladı. Demek ki aktarılan ADA geni çalışıyordu. Altı şırıngadan sonra hastanın T hücre sayısı normale erişti ve kızımız kendi antikorlarını yapmaya başladı. Bu büyük başarıdan sonra, ikinci bir hastaya aynı gen tedavisi uygulandı. Her iki hasta da iyileşti, okullarına devam ettiler ve başarılı oldular. Bu çocuklar, çocuk hastalıklarına yardım için kurulan hayırsever derneklere büyük katkıda bulundular.

Bu iki hastamızın damarlarına 12-14 kez geni değiştirilmiş kendi T hücreleri verildi; çünkü bu hücreler vücutta gerekli uyarıları alamadıkları için uzun yaşayamıyorlardı ve çoğalamıyorlardı. Yeterince uzun yaşayan bellek T hücresi yaratmak için onlara sık sık aşı yapılması düşünüldü. Ama bu çok ideal bir durum değildi. Onun için, bilimciler ve hekimler daha başından, olgun T hücresi yerine kök hücre kullanmayı düşünüyorlardı. Biliyorsunuz, kök hücreler kendi kendilerini yenileyen ve başka hücrelere dönüşebilen ve bu arada tabii ki T hücresinin ata hücreleridir.

Kök hücrede ilk gen düzeltme işlemi, 1993'de yapıldı. Los Angeles'lı Andrew Gobe'a'nın kız kardeşi ADA-SCID hastalığından ölmüştü. Ve Andrew'e doğmadan önce yapılan testler onun da bozuk ADA geniyle doğacağını gösterdi. Bu yüzden doktorlar hazırlandı. Andrew doğar doğmaz göbek bağından kan alındı, kök hücreleri ayrıldı ve bu hücrelere hemen düzgün ADA geni verildi. Bu hücreler 4 günlük Andrew'e geri verildi. Aynı işlem başka çocuklarda da tekrarlandı.

Aslında gen tedavisinin birçok hastalıklarda (kistik fibrozis, musküler distrofi, Huntington hastalığı gibi) uygulanması düşünülebilir. İlk hastamız çadır oğlu David'i anımsıyor musunuz? O öldükten sonra doktorları onun

hücrelerini dondurmışlardı. Araştırmacılar, David'in hücrelerini kullanarak, hangi genin ağır bağışıklık yetersizliğine neden olduğunu öğrendi. Bu gen T hücrelerinin yüzeyindeki bir molekülü şifreliyordu. Bu molekülün yokluğunda T hücreleri timüs bezinde olgunlaşamıyordu. Demek ki binlerce molekül içinde bir tek bu molekülün bozukluğu yüzünden daha önce hikâyesini anlattığım çadır oğlanı David'in T hücreleri gelişmemiş ve onu ölüme mahkûm etmişti.

1993'te David'in hastalığına yol açan bozuk molekülün bulunmasından birkaç ay sonra, İngiltere ve Amerika'dan iki grup, Bruton'in X-bağlı gamaglobülin yoksunluğundan sorumlu genini bulduklarını açıkladı. Moleküler tıpta yapılan bütün bu keşifler, aynı zamanda insan sağlığının ne denli kırılgan olduğunu göz önüne seriyor; şimdi biliyoruz ki XLA, SCID, ADA-SCID gibi hastalıklar çok basit bir aksaklıktan doğuyor; binlerce genin arasında, bir tanesinin, on binlerce nükleotidinden biri değişiyor, hepsi bu kadar! Bu değişikliğe yol açan nedir? Kozmik ışınlar mı, yoksa çevresel kimyasallar mı ya da DNA eşleşmesi sırasında olan minik hatalar mı? Bunun nedenini şimdi bilemiyoruz; ama bu küçük değişikliğin bir çocuğun hayatını nasıl etkilediğini ve insanlara verdiği üzüntüyü yakından görmüş olduk.

İnsanlarda, gen bozukluğuna bağlı 4000'e yakın hastalık vardır. Bunlardan 50 kadarı için gen tedavisi işlemi başlamış bulunuyor. Binlerce bilimci, genleri inceleyecek, bozuklukları bulacak, sonra klinik hekimleri işin içine girecek. Daha sonra, etik ve hukuksal sorunları tartışmak için, politikacılar, din adamları, felsefeciler, yurttaşlar toplanıp karar verecekler. Bu çok zaman alıcı bir süreç, ama olması gerekiyor. Çünkü gen teknolojisinin kötüye kullanılmasının önlenmesi gerekir. Burada yapılan sonuçta insan DNA'sına müdahaledir. Çok dikkatli davranmak zorunluluğu ortadadır.

Son yıllarda DNA'yı kesip biçmek/dikmek ve tamir etmek için yeni bir yöntem geliştirildiğini söylemiştik. 2020'de Nobel alan CRISPR denilen yöntem, kalıtım mü-

hendisliğinde devrim yaratmakta [Bu yöntemin kendilerini bakteri virüslerine (bakteriyofajlara) karşı korumak için bakteriler tarafından geliştirildiğini anımsayınız]. Artık genlerdeki dizin hataları çok kolay, ucuz bir şekilde tamir edilebilecek. Bu teknikle hayatın şifresi/kodu da değiştirilebileceği için, kullanımı büyük sorumluluklar getiriyor. CRISPR/Cas9 yönteminin yakında genetik hatası bilinen kimi bağışık yetersizlik ve özbağışıklık hastalıklarının tedavisinde kullanılmasını bekleyebiliriz.

Yukarıda gördüğümüz örnekler, yaşam bilimlerinde biyoteknolojinin önemini vurgulamaya yeterlidir sanırım. Birçok genetik hastalığın tedavisi çok yakında mümkün olacak. Onun için gençlerin dikkatlerini moleküler biyolojik, biyoteknolojik gelişmelere vermelerinde büyük fayda var.

31 | Bağışıklığı içten çökerten (HIV) virüsüne karşı ne yapılabilir?

Önceki soruda, birincil bağışıklık yetersizliğine örnek olarak Bruton ve çadır oğlanı David ve diğer SCID hastalıklarını inceledik. Bu tip hastalıklar yalnız yeni doğan çocuklarda görülür çünkü onlar doğuştan bağışıklık için çok önemli bir genin bozuk şeklini taşımaktadırlar. Bu çocukların yaşamöyküsü, bağışıklığın, insanoglunun hayatta kalabilmesi için ne kadar önemli olduğunu kanıtlar niteliktedir. Şimdi erişkinlerde görülen ikincil (ya da kazanılmış) bağışıklık yetersizlik hastalıklarına göz atacağız.

Erişkinlerde görülen yetersizlik hastalıkları iki nedenden ötürü ortaya çıkar. Birincisi, insanın kendi eliyle yarattığı hastalıklardır. Buna örnek, doku/organ nakli yapmak ve yama atılmasını diye hastaya bağışıklık baskılayıcı ilaç verilmesinden sonra ortaya çıkar. Bu hastaların çoğu, enfeksiyon yüzünden kaybedilir. İkinci örnek ise, kanserli hastaya verilen ağır ilaçlardan veya

X-ışını kullanılmasından sonra ortaya çıkar. Buradaki tedavinin amacı hızla üreyen kanser hücrelerini öldürmektir. Ne yazık ki bu işlem özellikle kemik iliğinde hızla üreyen kök hücrelerini de yok eder. Böylece bağışıklık yetersizlik hastalığı ortaya çıkar.

Üçüncü bir hastalık çeşidi insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV) ile enfeksiyon sonucu ortaya çıkan “kazanılmış bağışıklık yetersizliği hastalığı” yani AIDS’dir. Bağışıklığın en değerli hücresi T lenfositlerinin yok olmasına neden olduğu için, AIDS’li bir hasta, SCID’li hasta durumuna düşer. Yani, biraz önce anlattığımız SCID’li çocuklar gibi hastalar mikropların kurbanı olur.

AIDS hastalığını, ilk kez 1981 yılında Los Angeles’ta Dr. Gottlieb fark etti. Gottlieb, beş eşcinsel erkekte *Pneumocystis carinii*’nin neden olduğu akciğer enfeksiyonunu gördü. Bu mikrop (ki fırsat buldukça hastalık yapar) az sayıda da olsa normal insanlarda bulunabilir, ama sadece kanser tedavisi gören veya organ nakli yapılmış kişilerde sorun yaratır. Gottlieb, *P. carinii* hakkında bilgiliydi ama onu asıl şaşırtan, sağlıklı görünümlü beş kişi de birden bu enfeksiyonun ortaya çıkmasıydı. Olayı hemen Atlanta’daki CDC’ye (Center for Disease Control) bildirdi. Birkaç ay içinde aynı merkeze 26 hasta daha bildirildi. Bunların hepsinin akciğerinde *P. carinii* enfeksiyonu vardı ve bazılarında ise çok nadir görülen bir kanser, Kaposi sarkomu gelişmişti.

Bir yıldan kısa bir sürede, hasta sayısı yüzleri buldu. AIDS’in CD4 T hücrelerini yok ettiği öğrenildi. Ama AIDS bize henüz, yepyeni bir şey öğretmemişti. T hücreleri yok olduğunda başımıza geleceği zaten biliyorduk. Kısa sürede AIDS’in etkeninin insan HIV (insan bağışıklık yetersizliği virüsü) denen bir retrovirüs olduğu anlaşıldı. Ama bu retrovirüs nereden geliyordu, insanlık tarihi boyunca nerede saklanmıştı? Şimdi neden birdenbire ortaya çıkmıştı? Şimdi biliyoruz ki, HIV çok eskiden beri vardı, ama biraz değişik biçimde maymunlarda yaşayan SIV (Simian immunodeficiency viruses) adı verilen bir virüstü. SIV Afrika’daki maymunlarda oldukça zararsız yaşıyor, onları

öldürmüyor, diğer başarılı parazitler gibi, konak ve konakçı birlikte dengeli bir yaşam sürüyorlardı.

Büyük olasılıkla bu asrın başında, virüs Afrika'da maymundan insana sıçradı. Bu geçiş büyük olasılıkla, bir maymunun bir insanı ısırması ile oldu; zira SIV'nin tükürükle ve kandan geçebileceğini biliyoruz. SIV, yeni ortamında yani insan vücudunda, retrovirüs niteliğini unuttu, yaşayabilmek için büyük değişikliklere uğramak zorunda kaldı. Ve ne yazık ki HIV, yeni konağıyla (insan vücuduyla) barış içinde yaşamasını öğrenemedi. Böylece, insanlık için, en büyük felaketlerden birini oluşturdu, tıpkı, kitabın başında anlattığımız orta çağdaki çiçek virüsü gibi, milyonların ölümüne yol açtı ve hâlâ açıyor.

1984 yılında AIDS'e yol açan etkenin HIV olduğu öğrenildiği zaman, herkes rahat bir nefes aldı. Çünkü virüsbilimciler retrovirüsler hakkında epey bilgi sahibiydi. Hastalık etkeni bilinince, onu durdurmak kolaydı. Ama ne yazık ki kısa sürede başka bir gerçek ortaya çıktı; hastalardan ilk saflaştırılan 19 virüsten 18'i birbirinden farklıydı. Üstelik bu değişiklik bağışıklık sisteminin tanınması gereken yerde, virüsün kabuk kısmında gerçekleşiyordu. Yani virüs, grip virüsünden daha beter bir şekilde, bağışıklık sisteminden kaçıyordu. Bu da AIDS'e karşı aşı hazırlamanın çok ama çok güç olacağını gösteriyordu. Yapılan bir aşı, hastada bir yanıt uyandırabilirdi, ama gelecek ay, hastada değişik bir HIV oluşacak, yani aşı işe yaramayacaktı.

Gribe yol açan influenza virüsü de böyle davranır. Bir grip dalgasından sonra oluşan bellek hücrelerimiz, gelecek yılın influenza virüsüne karşı fazla bir şey yapamaz. Ama arada önemli bir fark var; grip virüsü, T hücrelerimizi AIDS'teki gibi öldürmediği için bağışıklık sistemi grip virüsünün hakkından gelebiliyor, biz üç-dört günde ayağa kalkabiliyoruz. AIDS'te durum çok farklı.

AIDS'in özelliklerini halk sağlığı ve klinik açısından kısaca şöyle özetleyebiliriz:

- AIDS küresel olarak yaygın bir hastalık. Yaklaşık 30 yıl önceki keşfinden bu yana, 76 milyon insanın HIV ile

enfekte olduğu ve en az 35 milyon insanın AIDS'ten öldüğü hesaplanıyor. Olguların yarısı Afrika'da.

- Şimdilerde, tüm dünyada 40 milyon insan HIV ile bulaşlı.

- AIDS'lilerin çoğu 25-50 yaş arasında. İş kaybı büyük.

- İnfluenza virüsü tarihte 30-50 milyon insanın ölümüne yol açtı ama AIDS onunla kıyaslanamaz, çünkü çok sinsî, süregen ve hasta sayısı gizlice artıyor.

- AIDS bir tek hastalık değil, birçok hastalıkların toplamıdır. Gözlenen belirtilerin çoğu, ikincil olarak ortaya çıkan enfeksiyon, kanser vb. hastalıklar yüzündendir ve bu da kişiden kişiye değişmektedir. HIV ile enfekte olan biri, AIDS oluncaya kadar dört aşamadan geçer. T hücre sayısı gitikçe düşer: Bu evreleri şöyle özetleyelim:

1. dönemin belirtileri herhangi bir virüs enfeksiyonundan farklı değildir. Ateş, boğaz ağrısı, kırgınlık belirtileriyle hasta kendini gribe yakalanmış sanır. Bu sırada kan da bol miktarda virüs bulunmakta ve tüm organlara hızla yayılmaktadır.

2. dönemde hastanın kanında HIV'e karşı antikorlar saptanabilir. Anti-HIV antikorları serumda belirdikten sonra o kişi artık er veya geç AIDS'e doğru yol almaya başlar. Ama bu iş 10 yıl alabilir. Bu dönemde kişi kendini iyi hisseder ama bağışıklık sistemi yavaş yavaş hasar görmektedir.

3. dönem birkaç ay sürer ve bu sırada ciddi hastalık belirtileri ortaya çıkar. Özellikle boyun koltuk altı vb. lenf bezleri şişer. Ateş geri dönebilir, süregen yorgunluk baş gösterir.

4. dönemde karmaşık belirtiler görülür. Bu dönemden önceki hastalara sadece HIV bulaşlı kişiler denilirken, 4. döneme girmiş kişilere AIDS hastası denir ve bu dönemde eğer tedavi görmemişse, hastanın ömrü bir-iki yıldır.

HIV'in bulaşlı kişide CD4+ T yardımcı hücrelerinin yavaş yavaş ölmesine yol açtığı biliniyor. T yardımcı hücrelerinin sayısı yarıya düşünce, fırsatçı mikroplar harekete geçer. Son dönemde görülen belirtiler çok karmaşık olsa da kabaca üç grupta toplanabilir:

Fırsatçı bulaşlar, vücutta gizlice yaşamını sürdüren minicanlılardır. Ne zaman ki bağışıklık sistemi aksamaya başlar, bu etkenler ortaya çıkar. AIDS'lilerin büyük çoğunluğu fırsatçı enfeksiyonlardan ölür. En büyük sorun mantar enfeksiyonlarıdır (*Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans*). *Candida* normalde insanların bağırsağında ve kadınların dölyolunda bulunan ama diğer bakteriler tarafından denetim altında tutulan bir mantardır. Antibiyotik tedavisi *candida* enfeksiyonunu azdırır. AIDS'inin en büyük düşmanı ise daha önce söz ettiğimiz *Pneomocysis carrini* enfeksiyonudur.

Yukardakilere ek olarak AIDS hastası, toplumun sağlıklı kişilerinde hastalık yapmayan birçok virüs enfeksiyonuna da yakalanabilir. Bunların başında *Herpes simplex* ve sitomegalovirüs gelir. Normalde uçuk bir haftada geçer. Ama AIDS'lilerde uçuk yaraları bütün baş ve boynu kaplayabilir. Cinsel birleşmeyle geçen *Herpes simplex* tip II AIDS'lilerde büyük sorunlara yol açar. Toplumun hemen yarısında bulunan sitomegalovirus, AIDS'li veya bağışıklığı baskılanmış kişilerde çok büyük sorunlara yol açar. Son olarak veremden de söz etmek zorundayım. 1980'lerde verem hastası sayısı bir hayli azalmıştı. Ama AIDS ortaya çıkınca birdenbire veremli sayısı arttı. Yukarıdaki örnekler, AIDS'in aslında neden aynı anda birden fazla hastalık olduğunu açıklar sanıyorum.

AIDS'e bağlı kanserlerin başında Kaposi sarkomunu (KS) 1877'lerden beri bilinen KS, daha çok Akdeniz ülkelerinde, yaşlı erkeklerde görülen bir deri kanseridir. AIDS'lilerde KS çok daha azgın hastalıktır. AIDS'lilerde lenfomalar çok görülür.

HIV şaşırtıcı olarak, hücre dışında çok dayanıksız bir virüstür. Laboratuvarda üretmesi çok zordur, bu yüzden saflaştırılması çok zaman almıştır. Bu güç işi başaran F. Barré-Sinoussi ve L. Montagnier'e 2008 yılında Nobel Ödülü verilmiştir.

İnsan bağışıklık sistemi açısından, en önemli şey, HIV'in seçtiği hedeftir. HIV'in gp120 denen kılıf proteini, en çok T yardımcı hücrelerinin yüzeyinde bulunan CD4 molekülüne

bağlanır, CD4 yardımcı hücrelerini enfekte eder ve ölümüne yol açar. Bu yüzden, klinikçiler hastalığın seyrini izlemek için, hastanın kanındaki CD4 hücre sayısını saptar.

AIDS'in tedavisi hem hasta hem de doktor için bir karabasandır. AIDS'de görülen çeşitli hastalıkların her biri için ayrı bir tedavi, ayrı bir uzman gerekir; bazen iki tedavi birbirinin zıddını yapmayı gerektirir. Eğer virüs hücre DNA'sına girmiş ise bağışıklık sistemi onu göremez.

HIV taşıyan ama uzun süreçte bile AIDS olmayan nadir kişileri herhalde duymuşsunuzdur. Bu kişiler neden hastalanmıyor? Birinci neden: HIV hücreye girmek için CCR5 denilen ikinci bir algaç (receptor) kullanır. Bazı kişilerde CCR5 algacı değişime uğradığı için, HIV bu kişilerin T hücrelerini kolayca enfekte edemez (Bu arada, CCR5'i bulanlar arasında değerli öğrencim, meslektaşım Derya Unutmaz'ı unutmamalıyım). İkinci neden ise, bazı kişilerin çok değişik üstün (süper) antikor ürettikleri ortaya çıktı. Seyrek de olsa bu kimseler, gp120'nin CD4'de bağlanmasını önleyebilen antikor yapmaktadır.

Bugün, geliştirilen yeni ilaçlarla AIDS denetim altına alınmıştır. Yarın, üstün antikorlar, aşılar ve belki de gen tedavisi ile HIV'i hepten durdurabiliriz.

Özetle, AIDS'in keşfinden bu yana en az 34 milyon insan öldü. AIDS'te görülen belirtiler T hücre yokluğundan ortaya çıkar. Günümüzde 4 çeşit ilacın birlikte kullanımı ile HIV denetilebilmektedir. Bunun ne kadar pahalı olduğunu tahmin edebilirsiniz. HIV aşısı için 35 yıldır harcanan çabalar hâlâ meyve vermedi. Ancak, Kovid-19 için geliştirilen mRNA aşısı teknolojisinin bu durumu değiştirebileceği kanısındayım.

32 | Alerji nedir ve iki "kobay" doktor aşırıduyarlılığı nasıl keşfetti?

Bundan önceki bölümlerde bizi dıştan gelen tehlikelere karşı harika bir şekilde koruyan bağışıklık sisteminden

hayranlıkla söz ettim. Böyle bir sistemin bize zarar verebileceği kimsenin aklına gelmediği için başlangıçta bazı bulgular, önyargıyla göz ardı edildi. Öyle ya, anayurdunu koruyan bir ordunun kendi yurduna zarar vermesi, eşyanın doğasına aykırıydı. Ama 19. yüzyıla gelindiğinde bazı antijenlerin ikinci verişte vücutta koruma yaratmak yerine şiddetli ve çoğu kez zararlı tepkiler uyandırabileceği kabul edildi. Böylesi yüksek tepkilere aşırıduyarlılık tepkileri denildi. Ama bir “koruyucu” sistemin denetlenemez duruma gelip, bir canlıyı ölüme götürebileceğini kanıtlamak epey zaman alacaktı.

Aşırıduyarlılık tepkilerinin keşfine Monaco Prensi Albert’in neden olduğu söyleyebilir. Prens Albert I, yalnız soylu ve zengin biri değil, aynı zamanda denizbilimleri alanında amatör bilimciydi ve lüks yatında kurduğu laboratuvarına zamanın bilimcilerini davet ederdi. 1900’lü yıllarda, bir Akdeniz gezisine çıkarken, Sorbon Üniversitesi’nden Paul Portier ve Charles Pichet adlı iki Fransız bilimciyi yatına davet etti. Akdeniz’e ve okyanusa açıldılar. Amaçları Portekiz deniz anasını (*physalia*) incelemektir. Bu çalışma onlara Nobel ödülü kazandırmakla kalmadı, bağışıklık sistemi hakkındaki düşünceleri toptan değiştirdi.

Prens Albert’in amacı, denizanası ağusunun/zehrinin (toksininin) denizcileri nasıl etkilediğini ve ondan korunma yollarını incelemektir. Kısa sürede epey denizanası toplandı, zehirleri laboratuvarında incelendi. Ama bu çalışmalar daha çok ilaçbilimsel uğraşlardı. Bilimciler sonunda Paris’e döndü ve orada deniz anası bulamadıkları için, çalışmalarına deniz şakayığı (*sea anemone*) zehriyle devam ettiler. O zamanlar, elde edilen bir maddenin (zehrini) nasıl bağışıklık bir yanıt yarattığını araştırmak adetti. Onlar da bu zehri çeşitli hayvanlara verdi, ama pek başarılı sonuç alamadılar. Derken, bir de köpeklerde denemeye karar verdiler.

Doğal olarak, ilk verilen zehrin ikinci kez verilen zehire karşı hayvanı korumasını beklediler (Koch’un laboratuvarında çalışan Behring ve Kıtato’nun difteri veya tetanos deneylerini anımsayınız). Ama koruma yerine şiddetli bir

tepkiyle karşılaştılar. Köpek, zehrin ikinci verilişinden hemen sonra kusmaya, işemeye ve dışkı çıkarmaya başladı; sonra ayakları titredi, yere yattı ve yarın saat içinde öldü. Portier ve Pichet gözlerine inanamadı, deneyi tekrarlayınca aynı sonucu aldılar. Bu olaya Yunanca *anaphylaxis* dediler, yani “koruma yokluğu veya karşıtı”

Çok geçmeden diğer Fransız bilimciler, aynı olayın zehir olmayan başka proteinlerle de meydana geldiğini gösterdi (Artık *anaphylaxis* terimi, ani/yaygın aşırıduyarlılık anlamına kullanılıyor). Bu sonuçlara çoğu bilimcinin inanması için defalarca tekrarlanması gerekti. Artık, yeni bir kurama ihtiyaç vardı. Zehir olan ve olmayan proteinlere karşı gelişen bu aşırıduyarlılık, antijene özgüldü, yani olayın bağışıklık olduğu belliydi. Ama, koruyucu olarak bilinen bağışıklık sisteminin aynı zamanda zararlı olacağına, hatta öldürücü olabileceğine inanmak çok zordu. Öte yandan, bu can sıkıcı gözlemler genel bağışıklık anlayışı ile nasıl bağdaştırılacaktı?

Bu tür aşırı duyarlı tepki olayları kobaylarda daha belirgin bir şekilde meydana geliyordu. Örneğin, çok az miktarda verilen yumurta akı proteini, onları aşırı duyarlılığa hazırlayabiliyordu. Aynı protein tekrar verilince hayvanlar anafaktik şoka giriyordu. İkinci doz antijen verilişinden dakikalar sonra hayvan huzursuzlanıyor, gözünü ve burnunu kaşıyor, nefes darlığı başlıyor, tüyleri diken diken oluyor, idrar kaçınıyor, vücut ısısı düşüyor, zor nefes alıyordu. Kan basıncı da düşünce beyne kan gitmediği için kas denetimi ortadan kalkıyor, hayvan yere yıkılıyordu. Eğer ilaç kullanarak bunlar önlenmezse, hayvan nefessizlikten ölüyordu. Otopside, akciğerlerin hava ve suyla dolarak genişlediği görülüyordu. En önemlisi, soluk yollarının, kasların gerilmesi sonucu, tamamen kapandığı gözleniyordu. Laboratuvarında oluşan bu olaylar, kobayların normal hayatlarında tabii ki görülmezdi. Acaba insanlarda da benzer şeyler olabilir miydi?

1927 yılına dek, bilimciler, bu olayların yapay olduğunu, insan sorunlarıyla ilgili olamayacağını savundu. Ne yazık ki bu görüş yanlıştı. Klinikte, hastaların yakından

gözlenmesi, acı gerçeği ortaya çıkardı: Bağışıklık sistemi insanda da silahlarını kendi vücuduna çevirip, ona saldırabiliyordu. Bereket versin ki bu olay öyle sık görülüyordu; deney hayvanı kobaylarda gördüğümüz çok şiddetli anaflaktik tepkiler, insanlarda çoğu kez, denetlebilen bir alerjiden ibaret kalıyordu. Gene de aşağıdaki iki örnekte göreceğimiz gibi, aşırıduyarlılık tepkileri insanlarda da ağır seyredebilmeklerdir.

1. Örnek: Bir laborant, 500.000 birim penisilin şırıngasından iki-üç dakika sonra, boğazının ağrıdığını, kafasında yanma hissettiğini, nefesinin daraldığını ve başının ağrıdığını söyledi. Hemen ardından, sık nefes almaya başladı ve gözlerinde, ağzında ve boğazında su toplandı ve yere yıkıldı. Nabızı hissedilmez oldu, kan basıncı düştü. Bereket, yanı başındaki doktor hastanın boğazında bir delik açarak soluk borusuna ulaştı, yapay solunum vermeye başladı. Doğrudan kalbin içine ilaçlar (amilofilin ve epinefrin) verdi. Bir sonda ile solunuma yardım edildi. Hastadan yavaş yavaş nabız alınmaya başladı, kan basıncı yükseldi, solunum geri döndü.

Hastamız 12 saat kadar baygın kaldıktan sonra iyileşti. İşte o zaman, daha önce bilinmeyen hikâye çıktı ortaya: Hastamız bir doku kültürü laboratuvarında çalışıyordu, orada penisilin dahil bazı antibiyotiklerle çalışmıştı. Ayrıca, çiçek tozu (polen) mevsiminde, alerjik nöbetler geçirmişti. Bu tarihli alerji hastası, bu olaydan sonra boynunda "Penisiline karşı çok alerjiktir" yazılı bir notu taşımak zorunda kaldı. Bu dramatik olayda, hasta çok talihliydi. Yanı başındaki doktor çok deneyimli biriydi. Hemen hastanın boğazına delik açmış, oksijen vermiş ve uyarıcı ilaçları kalbine şırınga etmişti. Her hasta bu kadar talihli olabilir mi? Görelim.

2. Örnek: Bir çiftlikte çalışmakta olan 30 yaşlarında, alerjik astımlı bir işçi, alerji kliniğine başvurdu. İlk olarak, koluna polen testi yapıldı. Hiçbir polene karşı tepki gözlenmedi. Ertesi gün sırtına, derialtına çeşitli besin alerjenleri verildi. Birkaç alerjen verildikten sonra, hasta aniden nefes alamaz oldu ve yere yığıldı. Damardan

aminofilin ve atrofin ve kalpten epinefrin verilmesine ve yapay solunuma rağmen, 15 dakika içinde öldü. Otopsi bulguları, daha önce kobaylarda görülenlerden pek farklı değildi. Ölüm nedeni akciğerlere hava götüren ve getiren soluk yollarının daralması, tıkanmasıydı. Bu hastanın ölümüne neden olan alerjinin büyük olasılıkla, kendisinin önceden yediği bir besindi. Aynı alerjen sırt derisine verিলince aniden oluşan şiddetli bağışıklık tepki hastanın ölümüne neden olmuştu.

Hayvan deneyleri, ivedi aşırı duyarlılıktan serumdaki antikorların sorumlu olabileceğine işaret ediyordu. Ama insanda henüz bir şey bilinmiyordu. 1921 yılında, iki Alman doktoru çok ilginç bir deneye imza attı. Carl Prausnitz ve Heinz Küstner'in dünyada eşi az bulunur deneylerinin ilginçliği ve hayranlık uyandıran yönü bu iki doktorun duyarca (alerji) deneyleri için birbirini "kobay" olarak kullanmalarıydı.

Dr. Küstner'in pişmiş balık etine alerjisi vardı; Dr. Prausnitz ise alerjik değildi. Küstner ne zaman pişmiş balık eti yese rahatsızlık çekiyordu. Önce kendi üzerinde bir deney yaptı: Koluna deri altına birazcık pişmiş balık eti şırınga etti. On dakika geçmeden şırınga yeri şişti, kaşınmaya başladı ve dakikalar içinde oluşan kızarıklığın çapı 10 cm'i buldu. Küstner, 20 dakika sonra, aşırıduyarlılığın daha yaygın belirtilerini hissetmeye başladı, kaşıntı vücuda yayıldı, öksürmeye başladı ve nefesi daraldı ama 40 dakikadan sonra belirtiler yavaş yavaş yok oldu.

Şimdi deneyin asıl önemli kısmına geliyoruz. Arkadaşı Dr. Prausnitz'un balık etine alerjik olmadığını biliyordu. Bu yüzden koluna ne kadar balık eti verilirse verilsin hiçbir tepki görülmedi. Sonra, Küstner'den biraz serum alındı ve Prausnitz'a verildi. Bir gün sonra deri deneyi tekrarlanınca, Prausnitz'in de kolunda Küstner'inki gibi tipik alerjik tepkiler ortaya çıktı. Bağışıklık biliminin gelişmekte olduğu günlerde gerçekleştirilen bu çok önemli deney, çağdaş alerji çalışmalarının temelini attı; çünkü insanda, alerjiden sorumlu olan şeyin, tıpkı hayvanlarda olduğu gibi, insanın serumunda dolaştığını apaçık ortaya koymuştu.

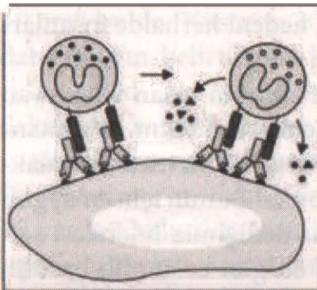
Yukarda anlatılan ve kısaca iki doktorun soyadlarının baş harfleri olan) "PK" deneyi denilen olay, çok az miktarda serumla alerjinin insandan insana aktarılabilceğini göstermesi bakımından önemliydi. Ve PK testi denilen bu test uzun yıllar alerji kliniklerinde kullanıldı. Giderek serumdaki bu faktörün, IgE denilen bir antikor olduğu anlaşıldı. Ve IgE antikorunu iki laboratuvarı birden, eşzamanlı olarak keşfedildi. 1967-69 yıllarında Ishizaka ekibi (Denver, Colorado) ve G. Johansson ve H. Bennich (Uppsala), bulunan IgE'nin serumdaki beş antikor çeşidinden biri ve normal insanların serumunda en az bulunanı olduğunu saptadılar (Serumdaki antikorların (Ig) sadece yüzde 0.05'i IgE, yüzde 75'i IgG'dir). Ama IgE, en güçlü yangısal yanıt uyandıran antikor olarak karşımıza çıkar.

IgE üreten B hücreleri, lenf bezlerinden ve dalaktan çok, birçok hastalık yapıcı etmenin giriş kapısı olan deride, akciğerlerde ve bağırsakta konuşlanır. Bazı kişiler, çevrede bulunan antijenlere karşı, her nedense IgE antikorunu yapar. Böyle bir kişiyi tekrar arı sokarsa ortaya aşırı duyarlılık tepkisi çıkar. Neden bazı kişiler arı zehirine karşı IgE antikorunu yaparlar, diğerleri yapmaz, bilmiyoruz. Ayrıca, IgE yapıcılar, neden bir antijene IgE yanıtı verir de öbür antijenlere karşı IgE yanıtı vermez, bunu da bilmiyoruz. IgE antikorunun asıl varlık nedeni herhalde insanlarda alerjiye yol açmak değildi.

Solucan, tenya vb. yapan parazitlerin insan ve hayvan vücudunda bol bol ürediği dönemlere gidelim. O zamanlar, bağışıklık sistemi minicanlı değil de bu iricanlı asalaklardan insanı nasıl koruyordu? Bunun için en uygun yol parazitlerin üzerine akyuvar dediğimiz hücreleri salmaktır. Kitabın başında sözünü ettiğim eosinofil, bazofil, mast hücrelerini anımsayınız. Bu hücrelerin içi kimyasal "bombalar"la doludur. Bu hücreler iri parazitlerin gövdesine yapışmak için IgE denilen antikorları kullanır. Parazit antijenlerine karşı oluşmuş IgE antikorları parazitin yüzeyine yapışır. Eosinofil gibi "bomba" taşıyan hücreler antikor moleküllerinin serbest kalan ucuna bağlanır. Böylece parazitin yüzeyi eosinofillerle kaplanır. Parazit

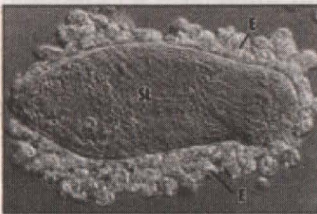
antijenleriyle IgE antikorunun çapraz bağlanması sonucu “eosinofillerin fitili çekilir”, yani eosinofiller içlerindeki kimyasal silahları dışarı atar ve bunlar parazitin derisinde delikler açar. Görsel 38’de bağırsak solucanının eosinofiller tarafından nasıl öldürüldüğü gösterilmiştir. Böyle bir savunma sistemi olmasaydı, çoğu insan bugünlere gelemezdi diyebiliriz.

Artık çoğumuz parazitlerin cirrit attığı dünyada yaşamıyoruz. Onların yerine, kimilerimizin bağışıklık sistemi çiçek tozları ve akar dışkılarına karşı IgE antikor yapıyor ve karşımıza alerji sorunu çıkıyor. Aşırıduyarlılığa yol açan, IgE antikorunun antijene bağlanmayan kuyruk (Y) kısmının özelliğidir. IgE’nin bu kısmına eosinofil, mast hücresi ve bazofil gibi doğal bağışıklık hücrelerimiz yapışır. Böylece bu hücreler uyarılır, içlerinde sakladıkları kimyasal silahları ortama salar ve bu da ivedi aşırıduyarlılık tepkilerine neden olur. Çünkü, bu hücrelerin içinde birçok tanecik (granül) bulunur, bunların içi histamin vb. gibi çok etkili maddelerle doludur. Bu maddeler alerjide gördüğümüz olaylardan sorumludur. Böylece antihistaminik ilaçların neden alerjik kimseleri rahatlattığını açıklamış olduk.



Görsel 38. Ustte, şistozoma parazitinin IgE aracılığıyla eosinofil tarafından öldürülüşü. Altındaki gerçek resim tüp içinde bir şistozoma yumurtasının tüm yüzeyini kaplayıp, öldürmekte olan eosinofiller. Sağda, bir solucanın eosinofiller tarafından öldürülüşü.

Kaynaklar: *The Immune System*, 4. Baskı, Garland Science, 2015; <http://www.dailymail.co.uk/sciencetech/article/2957265/WhenwhitebloodcellsATTACK>



Histamin kılcal damarın genişlemesine yol açarak fazla kan geçmesine neden olur. Alerjene bağlı olarak deride gördüğümüz kızarıklık bu yüzdendir. Ama derideki veya burundaki bu olay yüzeysel bir güzellik sorunu sayılır. Bir de bu damar genişlemesinin bütün vücutta olduğunu düşünün; o zaman aniden düşen kan basıncı, insanı ölümcül şoka sokabilir. Daha önce anlattığım Örnek 1 ve 2'deki alerjik kişiler böyle bir şoka girmiş ancak biri talih eseri kurtulabilmişti.

33 | İnsana özgü alerjiler nelerdir?

Saman nezlesi: Bu hastalığın yazılı tarihin başından beri var olduğunu biliyoruz. İlk ciddi bilimsel yayın ise kendisi saman nezlesinden şikâyetçi bir İngiliz doktoruna ait; Dr. Bostock 1819'da yayımladığı bir makalede, her yıl yineleyen bu hastalığın güzel bir tarifini yapmıştı. Kendisi iki şeyi doğru anlamıştı; hastalığın yıllık seyrini ve gözlerinde ve akciğerlerinde hissettiği rahatsızlığı. Ancak Dr. Bostock, hastalığın gerçek nedeni konusunda yanılmış, ilkbaharda artan güneş ışınlarını sorumlu tutmuştu. Saman nezlesinden sorumlu şeyin belirlenmesi için 1870'li yıllara kadar beklemek gerekmiştir. Kendileri de alerjik olan bazı doktorlar, hastalık belirtilerinden çiçek tozları, çayır ve hayvan kepeklerinin sorumlu olduğunu anladılar. Polenlere, bitkilerin çiftleşmek için, hedeflerine ulaşmak üzere havaya saldıkları "tohumlar" diyebiliriz. Hayvanlar gibi bitkiler de sadece mevsimin belirli aylarında çiftleşir. Bu yüzden alerjik kimseler, IgE moleküllerini bütün yıl taşıdıkları halde, alerji belirtilerini sadece polenin salgılandığı dönemde fark eder.

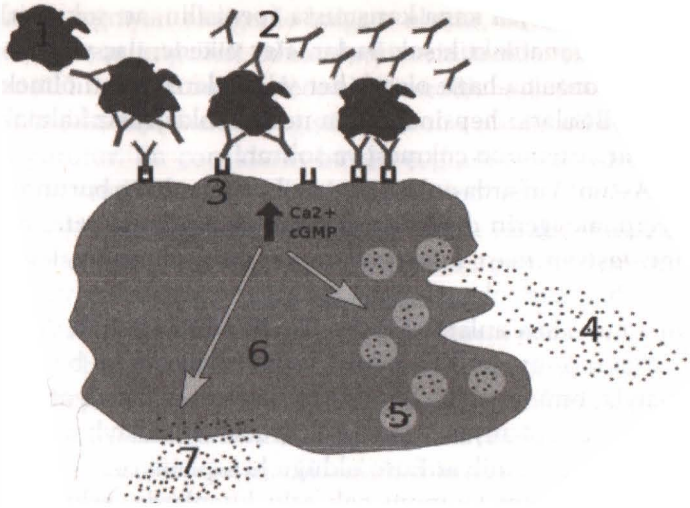
Aslında hem İngilizcedeki "hey fever", hem de bizdeki çevirisi "saman nezlesi" yanlış adlandırmadır. Birincisi, olay yalnız samanla oluşmuyor, birçok bitki ürünüyle

oluşabiliyor. İkincisi nezle değil, bir ivedi aşırıduyarlılık tepkisi; üçüncüsü, hastalığın ateşle (fever) bir ilişkisi yok (Nezle-soğuk algınlığı bir enfeksiyon hastalığıdır, ateş yapar). Bu yüzden doktorların kullandıkları alerjik rinit (burun yangısı) daha doğru bir tanımlamadır. Çünkü, havadaki her şey, polen, kimyasal, toz, spor, hayvan kepeği, böcek parçacığı, kıl, lifler vb. yangıya (iltihaba) yol açabilir.

Burun bu konuda en hassas organdır. Çünkü burunda, yüksek sayıda kılcıl damarla birlikte, birçok salgı bezi bulunur. Burnun görevi, solunan havayı süzmek, içeriğini saptamak ve nemlendirmektir. Herhangi bir alerji söz konusu olmaksızın, burun günde 100 santimetre küpe yakın sıvı salgılar. Burun içi kılları, dışarıdan gelen havayı süzer, parçacıkları, alerjenleri yakalar. Burnun iç derisinde hem (IgE antikoru yapan) B hücreleri ve hem de yüzeylerinde IgE taşıyan mast hücreleri ve bazofiller dediğimiz hücreler hazır bekler. Dolayısıyla, burundaki tepkiler hem ivedi hem de şiddetli olur.

Histamin salınımıyla, damarlar genişler, geçirgenlikleri artar. Kan damarlarından sızan sıvı dokuda şişlik yaratır. Toplanan su sürekli burun akmasına neden olur. Bu arada, boğaz ve ağız da işe karışır. Ayrıca, göz etrafındaki dokular (ki kendi IgE yapıcı B ve mast hücrelerine sahiptir) olaya karışabilir. Burun yangısı (saman nezlesi) terimi, daha çok mevsimsel alerjiler için kullanılıyor; yılın her ayında görülebilen aşırıduyarlılıklara ise, yıllık burun yangısı (perennial allergic rhinitis) Türkçe belki kısaca “yıllık alerji” tanımı daha uygun olur. Bu tip hastalık her nedense kadınlarda neredeyse üç kat fazla görülür. Yıllık alerjiye neden olan maddeler ise; hayvan kürk ve kepekleri, havadaki küf, mantar, ev tozu (ki böcek dışkısı içerir), giysilerden kopan lifler ve duyarlı kişilerde IgE antikor yanıtı uyandırabilen her şey...

İlaç alerjileri: Saman nezlesi insana çok rahatsızlık verir ama hayati tehlike oluşturmaz. Ama öyle maddeler vardır ki, onlara karşı aşırıduyarlılık tepkileri çok şiddetli olur ve daha önceki kobay denemelerinde olduğu gibi,



Görsel 39. Bir mast hüresinin içindeki kimyasal maddeleri boşaltmasının düzeneği. Alerjik bir kişi aynı alerjenle karşılaşınca neler oluyor. 1) Alerjen, 2) IgE denilen antikora yapışması, 3) Alerjen IgE antikör bileşiğinin mast hüresine bağlanması, 4) Mast hüresinin içinde hazır bulunan (histamin, proteaz, kemokin, heparin) gibi maddelerin salınması, 5) Mast hüresi içindeki kesecikler (granüller), 6) Mast hüresi, 7) Yeni maddelerin (prostaglandin, lökötrin, PAF vb.) yapımı. Kaynak: Wikipedia.

ölümle sonuçlanır. Böyle maddelerin başında bazı ilaçlar, özellikle penisilin ve türevleri, böcek zehirleri (örneğin arı veya bazı karınca zehirleri) gelir. Sanırın çoğunuz, beklenmedik bir penisilin alerjisinden veya arı sokmasından anafilaktik şoka girip ölenleri duymuşsunuzdur. Tıpkı saman nezlesinde olduğu gibi, bu maddelere karşı aşırı-duyarlılık, IgE, mast ve bazofil dediğimiz doğal bağışıklık hücreleri aracılığıyla oluşur. Tepkiler çok çabuk olduğundan ivedi önlem alınmazsa, ölüm kaçınılmazdır.

Alerjik kişilerde alerjenle karşılaştıktan sonra birkaç dakika içinde tepkiler başlar. Solunum güçlüğü, halsizlik, baş dönmesi, bulantı, deride karıncalanma olur. İleri derecede nefes darlığı ve kan basıncı düşmesinin hemen tedavi edilmesi gerekir. Tıpkı diğer alerjilerde olduğu gibi, bu belirtiler, alerjenle ilk karşılaşmada görülmez. İlk karşılaşmada alerjen sadece IgE yapımını ve kanda birikmesini sağlar. Alerjenle bundan sonraki karşılaşmada,

özellikle alerjen kana karışmışsa (penisilin, arı sokması), o zaman anafilaktik şok başlar. Her ülkede, ilaç veya böcek sokmasına bağlı olarak her yıl yüzlerce insan ölmektedir. Bunların hepsinde ölüm nedeni, oksijensiz kalmak, damar sisteminin çökmesi ve şoktur.

Astım: Yukarda anlattığımız gibi alerjenlerin burundan geçip, akciğerin diplerine gittiğini ve orada da yeterince IgE taşıyan mast hücresi bulunduğunu düşünün; karşınıza bir astım olgusu çıkar. Astım Yunancada sık ve zorlu soluk alma anlamına gelir. Türkler buna yelpik derdi. Astımın dünyada 300 milyon kişiyi etkilediği ve bu artış hızıyla, önümüzdeki 30 yılda bu sayının 400 milyona çıkacağı hesaplanıyor. Astımın doğrudan ve dolaylı maliyetinin yılda 72 milyar Euro olduğu hesaplanıyor.

Astımın tam tanımını çok eski kitaplarda, eski Mısır tabletlerinde görüyoruz. Bütün çağlarda, astım belirtileri çok iyi tanımlanmış olarak karşımıza çıkar. Ünlü doktor Galen (MÖ 130-200), soluk tıkanmasını, beyinden akan suyun burun ve akciğeri doldurmasına bağlamıştı. 12. yüzyılda Maimonides adlı İspanyali bir Yahudi, filozof, bilimci, (İbni Sina ve Al-Farabi gibi İslam bilginlerinden etkilenmişti) bugünküne çok yakın bir astım tanımı yazmıştır. Astımın bağışıklıkla ilgisinin kurulması için yaklaşık 900 sene beklenmesi gerekti.

Astım aslında tek bir hastalık değil karmaşık bir hastalıklar kümesidir ve aşırıduyarlılık dışında nedenleri vardır. Şimdilik kabaca iki çeşitten söz edelim: Birincisine, dıştan solunumla alınan alerjenin mast hücrelerinin üzerindeki IgE bağlanmasıyla oluşan astıma, “dış kökenli astım” denir. Vücuda dışarıdan bir alerjen girmeksizin oluşan astıma ise “iç kökenli astım” denir. Örneğin stresin belirli kişilerde, astım belirtilerine yol açar. Duyarlı kişilerde, jimnastik yapma bile astımı başlatabilir, artırabilir.

Dış kökenli astım, tipik alerjik burun yangısı/nezle (rinitis) gibi, vücutta mast hücrelerinden salınan histamin ve diğer moleküller yüzünden oluşur. Astımda görülen nefes tıkanıklığı, birkaç şeyin birleşmesinin sonucudur. Histamin soluk yollarının kaslarını kasarak daraltır, akyuvar is-

tilasına uğrayan akciğerde balgam oluşur, bu da havanın giriş-çıkışını engeller. Sonunda yine histamin, akciğerde sıvı salınımını artırır, böylece oksijensizlik başlar.

Gerçek, dışkökenli (bağışıklısal) astım çocuklarda daha sık görülür. Bu çocukların büyük çoğunluğunda, saman nezlesi veya ilaç alerjisi vardır. Astım nöbetleri hem çocuklarda hem ailelerde çok büyük sıkıntı yaratır [*Benden Bu Kadar (As Good As It Gets)* filmindeki çocuk ve annesinin ne çektiklerini belki görmüşünüzdür]. Soluk yolunun aniden daralmasıyla, çocuk ciğerindeki havayı dışarı atamaz. Hapsolan kirli hava kana yeterli oksijen veremeyince beyin akciğere daha çok solumasını emreder. Sonucunda nefes darlığı, hırıltılı solunum ortaya çıkar. Bereket versin ki eczanelerde, birçok soluk yolu açıcı ilaç bulmak artık kolaylaşmıştır.

Astım nöbetleri, bağışıklığın birçok koluyla ilişkili olduğu için birkaç saat sürebilir ve hastayı çok yorar. Nöbetler, her kişide biraz değişik seyredebilir. Kiminde kaşıntı, titreme, uyuşukluk, sersemlik, çok işeme gibi olur. Havayı ciğerden dışarı atmak için çok kas çalıştığından, kişi çok yorgunluk çeker. Çekilen sıkıntılar ufak tefek olmadığı için, astım çok pahalıya mal olur. Yılda 30 milyonun üzerinde doktor ziyareti ve birkaç milyar ilaç tüketimi yüzünden astım, başka bir açıdan sağlıkçıların ve ilaç şirketlerinin en büyük kazanç kaynaklarından biridir.

Çok eskiden astımın tek bir hastalık olduğu sanılıyordu. Şimdilerde ise astımın fenotip ve genotiplerinden söz ediliyor. Fenotip hastada görülen belirtiler ve şikayetlerdir; belli özelliklere bakarak (klinik, yangılar, tedaviye yanıt vb. hastalar gruplara ayrılabilir. Fakat, bu ayırım, hastalığın altında yatan gerçek neden hakkında hiçbir bilgi vermez. Genotip ise, bu belirtilerin altında yatan kalıtsal nedenler, yani genlerimizdeki bilgidir. Genotip açısından, astım birçok hastalık tipine ayrılır ve tedavinin ona göre yapılması gerekir. Yani, genotiplendirme, bireysel tedaviye kapı açıyor. Örneğin verilen bir ilaç, A hastasına hiç fayda etmeyebilir, ama B hastasına çok iyi gelebilir.

Son yıllarda, birçok ülkede astım sıklığı hızla artmaktadır. Acaba neden? Bunu çeşitli nedenlere bağlayabiliriz; insanoglu doğadan koptu, yepyeni bir yaşam biçimi sürüyor. Çocuklukta, çok daha temiz ortamda, mikropsuz yetişiyoruz. Halbuki, bir yaşına kadar belirli çevresel mikroplar, çocuğun bağışıklık sistemini eğitir, geliştirir. Bunları yok ettiğimiz gibi, topraktan, ahırlardan, hayvanlardan uzaklaştık. Ayrıca, anne sütü emen çocuk sayısı azaldı. Eskiden çok olan parazitler de ortadan kalktı. Bağışıklık dizgemiz bütün bu değişikliklere ayak uyduramıyor...

Günümüzde gittikçe artan bir alerji sıklığıyla karşı karşıyayız. Çocukların %30'unda alerji, %10'a yakınında astım ve burun yangısı var (saman nezlesi) ve %5-7'sinde besin alerjisi görülüyor. Hem bilimsel dergilerde hem de basında "alerji salgını"ndan söz ediliyor. Bilimciler şu kanıda: Doğal çevredeki minicanlılar ve insan minicanlı örtüsü, bağışıklığın denetimi açısından çok önemli. Yaşam biçimindeki değişiklik, hızlı şehirleşme, fazla antibiyotik kullanımı, insan minicanlı örtüsünü (mikrobiyotasını) çok etkiliyor ve alerji riskini artırıyor.

Alerjik bir hastalığa yakalanmamak istiyorsak yapmamız gerekenler şunlar olabilir: Doğal doğum yapmak, bebekleri anne sütüyle beslemek, toplumsal etkinliklere katılmak, spor yapmak, açık havada daha çok, ev içinde daha az zaman harcamak, doğru beslenmek ve gerekmedikçe çok antibiyotik kullanmamak. Bütün bunlar minicanlı dengesini düzeltebilir ve alerjik tepkileri azaltabilir. Ayrıca yukardaki önlemler, çocukluğun erken dönemine odaklanmalıdır.

Besin alerjileri: Ortalama bir insan, yaşam boyunca 25-30 ton yiyecek tükettiğine göre, bazı yiyeceklere karşı olumsuz tepkilerin oluşması çok şaşılabacak bir şey değil. Aşırıduyarlılıklar içinde besin alerjisi de yaşamsal tehlikeler yaratabilir. Gene de birçok besin alerjisinde, bulantı, kusma, ağrılı kasılma, ishal ve mide bağırsak dışı belirti olarak kaşıntı, kurdeşen ve astım görülebilir.

Besin alerjisi ile besin hoşgörüsüzlüğünü (intolerance) birbirinden ayırmak gerekir. Besin alerjisi, bir besine karşı

aşırıduyarlılık, yani bağışıklık bir yanıttır. Besin hoşgörüsüzlüğü ise bir besinin verdiği diğer rahatsızlıkları içerir. Yapılan çalışmalar, kişilerin kendikendine koyduğu, besin alerjisi tanılarının çoğunun yanlış olduğunu göstermiştir. Kişi, rahatsızlık hissettiği anda yediği besini suçlamaktadır. Halbuki olguların 1/3'ünden daha azı gerçek besin alerjisi çıkmaktadır. Toplumda gerçek besin alerjisi sıklığı, yüzde 2'den azdır ve bunların çoğu çocuklarda görülmektedir.

Hemen hemen tüm besin alerjileri proteinlere karşıdır. Bağırsak yarası (ülser) olanlarda büyük protein parçaları kana karışabilir ve bağışıklık yanıtı uyandırabilir. İnsanda en çok alerji yapan proteinler, sütte, yumurta akında, yerfıstığında, soyada ve balıklarda bulunur. Yerfıstığı ve diğer sert kabuklu (fındık, fıstık, ceviz..) alerjileri ölümcül olabilir. İşte size gerçek bir örnek: Tuna balığı sandviçi yedikten sonra büyük aşırıduyarlık tepkisi gösteren biri, balık etine alerjisi olduğuna inanır. Araştırmada şu ortaya çıkar; tonbalığı sandvici hazırlanırken kullanılan bıçak daha önce, yerfıstığı sandvici için kullanılmıştır. Bu kişi ölümden zor kurtarılmıştır.

Başka bir olayda, Kanadalı genç bir kız, sevgilisinin iyi geceler öpücüğünden hemen sonra soluksuz kalmış, kısa sürede ölmüştür. Genç kız, âşık olduğu gence, aşırı derecede yerfıstığı alerjisi olduğunu henüz söylememiştir. Olaydan habersiz genç, biraz önce ekmeğe yerfıstığı sürüp yemiştir. Dudaklarındaki kalıntıyla sevgilisine ölüm öpücüğü verdiğini nereden bilsin?

Besin alerjileri katkı maddelerine karşı da oluşabilir. Temel düzenek, tıpkı öbür alerjilerdeki gibidir; alerjen önce IgE yapımına yol açar. IgE mast hücresi gibi hücrelerin yüzeyine bağlanır. Hem alerjen hem de IgE tüm vücutta dolaşabildiğinden, tepkiler de herhangi bir yerde, ürtiker, kasılma, astım, yorgunluk, bulantı, ishal şeklinde ortaya çıkabilir.

Burada biraz ara verip birkaç soru soralım; Aşırıduyarlılığın bize yararı nedir? Aşırı duyarlılığın koruyucu bağışıklıkla ilişkisi nedir? Dört çeşit antikorumuz (IgA,

IgD, IgG, IgM) varken IgE'ye neden ihtiyaç doğmuştur? Bu soruların yanıtını tam olarak bilmiyoruz. Ancak, bazı parazit hastalıklarında IgE tipi antikorun korumaya yaradığı biliniyor. İnsanlığın evrimi sırasında çok eskilerde, öyle parazitler vardı da bunlar acaba, IgE sayesinde mi ortadan kalktı?

Alerjide son gelişmelere bir göz atarsak; önümüzdeki 20 yıl içinde dünya nüfusu 10 milyara erişince alerjik kişi sayısının beş milyarı bulacağı hesaplanıyor. Buna karşı son zamanlarda alerjenlere karşı başvurulmuş hoşgörü geliştirme yöntemleri kullanılabilir. Bu alerjene karşı hoşgörü sağlayacak T ve B düzenleyici (T reg, B reg) geliştirme, baskılayıcı sitokinler kullanma gibi yöntemler akla geliyor. Alerjik yanıtı, normal bağışıklık yanıtına döndürmenin bir yolu "alerjene özgü bağışıklık tedavisi" olabilir. Bu yöntem hastalığı doğrudan düzeltmeye yönelik bir çaredir. Bu arada, alerjik aşılarda geliştirilmesi ve anti-IgE antikorları konularında epey ilerleme kaydedildi. Alerji konusunda on gelişleri Davos Alerji ve Astım Kurumu'nda başarılı çalışmalar yapan, eski öğrencimiz, şimdi öğretmenimiz olan Prof. Dr. Cezmi Akdiş ve Prof. Dr. Mübeccel Akdiş çiftinden izleyebilirsiniz.

34 | Bileşik bağışıklık hastalıkları nelerdir?

Daha önce, Berlin'de ölmekte olan bir çocuğun bir antikorla hayata dönüş hikâyesini anlatmıştım (bkz. Soru 16). 1890'larda Dr. Behring, boğmaca (difteri) dış zehrine karşı hazırladığı anti-difteri antiserumunu kullanarak, ölmek üzere olan küçük bir kızın hayatını kurtarmış ve tıpta yeni bir çığır açmıştı. O zamanlar, bulaşıcı hastalıklar çok insan öldürüyordu. Bakterilerin kendilerine veya dışarı saldıkları öldürücü zehirlerine karşı hazırlanmış antikorlar büyükbaş hayvanlarda hazırlanıyordu. Edilgin bağışıklama

dediğimiz bu yöntemde kullanılan antiserumlar ölüme çok yaklaşmış durumlarda bile etkili oluyordu.

Şimdi bu yöntemin öteki yüzüne bakalım: Koyun veya atlardan, birkaç balya saman fiyatına, o kadar bol antikor elde ediliyordu ki, insanlar, o zaman için biraz tehlike içeren etkin bağışıklamayı, yani aşılamayı bir yana bırakmaya başladı. Ama edilgin bağışıklamaya bağlanan umutlar pek gerçekçi çıkmadı. Çünkü, edilgin bağışıklama ilk defasında iyi çalışıyor, hayat kurtarıyor ama, yabancı serum birkaç kez hastaya verilince, serum hastalığı denilen bir hastalık oluşuyordu. Bu yüzden edilgin bağışıklık yöntemi bugün, çok tehlikeli ve acil durumlar dışında kullanılmıyor.

Peki bu yöntemin sorunu neydi? Bir kere, koruyucu antikorların kişiyi uzun süre koruyacağı sanıldı. Bu doğru çıkmadı. Yabancı antikorların ömrü kısıydı, birkaç haftada vücuttan atılıyordu. İkinci sorun daha ciddiydi. Arthus adlı bir bilimci daha 1902'de, at serumu verilen tavşanların sırtına yerinde, kızarıklık ve ağır doku zedelenmesi görmüştü. Bazı durumlarda hayvanlar anafilaktik şoka giriyordu. Arthus tepkisi denilen bu olayın başka hayvanlarda yinelenmesi güç olduğu için bilimciler bu gözlemi unuttu. Ancak bazı klinikçiler, antiserum tedavisi gören çocuk hastalarda Arthus tepkisi görünce, işler değişti.

Gerçi antiserum tedavisi hâlâ çocukları bulaşıcı hastalıklardan korumaya devam ediyordu ama yan etkiler göz ardı edilemez duruma geldi. Nihayet 1905'lerde Viyana Çocuk Hastanesi'nde, difteri ve kızıl hastalıkları üzerinde ciddi bir çalışma yapıldı. At serumu verilen çocukların, sırtına yerinde şişme, kızarıklık, kaşınma meydana geliyor ve bu sonra vücuda yayılıyordu. Bu bulgular zaman zaman ateş yükselmesi, lenf bezi şişmesi ve kanda akyuvar sayısının azalmasıyla birlikte görülüyordu. Önemli nokta ateş yükselmesiydi (Bu bir alerji değildi, çünkü IgE aracılığıyla oluşan alerjik tepkide ateş yükselmez, düşer).

Viyana Çocuk Hastanesi'ndeki bulgular, sık sık at serumu verilen çocuklarda, koruyucu antikorların yanı sıra, verilen yabancı proteinlere karşı da antikor oluştuğunu ve

yan etkilerinin ciddiyetini ortaya çıkardı. On yıldır rutin olarak kullanılmakta olan bu yöntem, adeta sert bir şamar yedi. Olayın arkasındaki acıklı hikâye ise şuydu: Paul Langerhans Almanya'nın ünlü bir doktoruydu. [Kendisi, pankreastaki insülin yapan hücreleri bulduğu için bu hücrelerin bulunduğu kısma Langerhans adacıkları adı verilmiştir. Deride bulunduğu dallı (dendritik) hücrelere de Langerhans hücreleri denilmiştir].

Şu talihsizliğe bakın ki, Dr. Langerhans'ın iki yaşındaki oğlu difteriye yakalandı. Çocuğa atlarda hazırlanmış antiserumdan birkaç kez verildi. Hastanede son şırıngadan hemen sonra çocuk aniden öldü. Çok sevilen ve takdir edilen yaşlı Langerhans'ın başına gelen bu acıklı olay, Alman ve dünya basınında büyük yankı uyandırdı. İşte bu olay, antiserum ile yapılan edilgin bağışıklık yönteminin hızla terk edilmesine yol açtı. İnsanlar tekrar etkin bağışıklık, yani aşıyla korunmanın yollarını aramaya koyuldu.

Günümüzde, edilgin bağışıklık çok nadir olarak ve sadece acil durumlarda kullanılmaktadır. Yine de geri dönüp baktığınızda, edilgin bağışıklık yönteminin sağlık bilimlerinde bulunan çok önemli bir yöntem olduğunu kabul etmek gerekir. Serum tedavisi yöntemini bulan (1901 Nobel Ödüllü) Emil von Behring, 1. Dünya Savaşı'nın ortalarında hayata gözlerini yumunca, bir sağlık bilimi kahramanı olarak büyük övgülerle anılmıştı.

35 | Özbağışıklık (otoimmün) hastalığı nedir, kaç çeşidi vardır?

Anımsamak gerekirse, aşınduyarlılık tepkileri olarak karşımıza çıkan alerji veya astım gibi hastalıklarda bağışıklık sistemi kazara, ya da yanlışlıkla kendine yabancı olan bir nesneye karşı ölçüsüz tepki vermektedir. Şimdi göreceğimiz gibi, adına özbağışıklık dediğimiz bir dizi hastalıkta ise, bundan farklı olarak, sistem bir noktada

kendi/öz hücrelerine, antijenlerine artık sen “yabancı” diyerek, ona saldırmaktadır. Nedeni ne olursa olsun, kendi savunma sistemimiz, kendi dokularını öfkeli bir şekilde, şiddetle yok etmeye çalışmaktadır. Bir ordunun kendi halkına saldırması gibi bir şey.

Alerjik hastalıklılarla özbağışıklık hastalıkları arasındaki ikinci önemli fark, alerjiler genelde antikor aracılığıyla yapılırken, özbağışıklık hastalıklarında hem antikorlar hem de hücre (T hücre) bağışıklık söz konusudur. Üçüncü önemli fark ise, alerjik tepkiler genellikle ivedi olurken, öz karşıtı tepkiler gecikmiş, yavaş, süregen tepkilerdir. Bunlar çoklukla T hücre aracılığıyla kendine saldırı hareketleridir.

T hücre bölümünde anlattığım gibi (bkz. 11. Soru) bağışıklığın en temel özelliklerinden biri neyin “kendi/öz” olduğunu, neyin “yabancı” olduğunu bilmesidir. Peki bu bilinç nasıl oluşuyor? T hücrelerinin timüs (kekik) bezindeki “eğitimi” sırasında gerçekleşen iki seçimden söz etmiştik. Timüste yaratılan bu kendine/öze hoşgörü, herhangi bir nedenle ortadan kalkarsa, sistem yanlışlıkla değil de, bilerek kendi vücudumuza saldırabilir mi? Bu sorunu yanıtı ne yazık ki evet. İnanması zor ama uzun yıllardır yapılan araştırmalar, bağışıklığın kendi vücudunu yabancı diye algılayıp, ona saldırabileceğini kanıtladı. Bağışıklığa iki ucu keskin kılıç denmesi bu yüzden.

Sizi bir an için, bağışıklık yanıtının temel düzenine henüz keşfedilmediği 1900’lü yıllara götürmek istiyorum: O zamanlar bağışıklık sisteminin dış düşmanlara tepki verirken kendi vücuduna zarar verebileceği kimsenin aklına gelmiyordu. Durup dururken bağışıklık kendi kendine saldırabilir miydi? Bu soruya yanıt bulmak için, bağışıklık biliminde en iyi düşünürlerden biri olan Paul Ehrlich’in yaptığı basit deney şuydu: Bir keçiden kan aldı (verici) ve başka bir keçiye verdi (alıcı). Alıcı keçi, vericinin kandaki alyuvarlara karşı antikor yaptı mı diye baktı. Alıcının serumu ile vericinin alyuvarlarını tüp içinde karıştırdı, alyuvarların (antikorlar yüzünden) bitiştiğini gördü. Yani alıcı keçi, vericinin alyuvarına karşı antikor yapmıştı.

Ehrlich, daha sonra, alıcı keçinin kendi alyuvarlarını kendine verdi, onun serumunda öz alyuvarlarına karşı antikor oluşmadığını gördü. Tekrar, tekrar alyuvar verse de bir keçi kendi alyuvarlarına karşı antikor yapmıyordu. Ehrlich, daha sonra bu bulguyu, kendinin ortaya attığı “özünü zehirleme korkusu” kuramı ile açıkladı. “Bir canlının, kendine zarar verecek bir antikor yapmaya karşı doğal bir isteksizliği/ direnci olmalıdır” diye düşündü. Kendi dokusuna karşı bağışıklık yanıtları çok kötü sonuçlar doğurabilirdi. Ehrlich’in özünü zehirleme korkusu kuramı, bağışıklık bilimine yerleşti, bir denektaş (ölçü) oldu, bundan sonraki tüm yeni fikirler, onunla kıyaslanacaktı. Yani, bağışıklık sistemi kendi vücuduna karşı bağışıklık yanıtı veremezdi. İyi de bağışıklık sistemi, kendine karşı antikor yapmaktan nasıl kaçınıyordu? Bu bilgi genlerimizde yazılı mıydı? Bu sorulara yanıt veren en önemli deneyler hiç beklenmedik bir kişiden geldi.

Ray Owen, Wisconsin’li ilginç bir dirimbilimciydi (biyolog). Owen’ın 1945 yıllarında danaların kan grupları üzerinde yaptığı deneylerin sonuçları bağışıklık biliminde büyük çığır açtı. Owen deneylerinde ikiz danaları (free-martins) kullanmıştı. Bu danaların özelliği şuydu: Normalde çift yumurta ikizleri ana karnında iki değişik dölüş (plasenta) kullanır. Bu ikiz danalar ise tek bir dölüşinden beslenir. Owen, bunların kan gruplarını araştırırken, ilginç bir gözlemde bulundu: Bu danalar, birbirlerinin alyuvarlarına karşı antikor yapamamaktaydı. Bunun nedeni, farklı genetiğe sahip, çift yumurta ikizi olmalarına karşın, bu danaların ana karnında bir tek dölüşini (plasenta) paylaşmasıydı. Yani ikizlerin kanı, döl yatağında biribirine karışmaktaydı; dolayısıyla bu danalar kanlarında iki değişik kan hücresi taşıyan karışık hücreli hayvanlardı. Üstelik bu danalar, kök hücreleri de karışık olduğundan, ömür boyu bu karışık hücreliliği sürdürüyorlardı.

Owen’ın bilimci olarak büyüklüğü “ne olmuş yani” demeyip, şöyle düşünmesinde yatıyor: Demek ki bu danalar genetikleri farklı olmalarına karşın, birbirlerinin kanını yabancı değil “kendi kanı” gibi algılıyorlardı. Bunun nedeni

bağışıklık sisteminin doğumdan önce ne görürse onu “kendinden” sayması olabilirdi. Yani, bu danalar ikizinin kanına “benim özüm” diyordu ve ona karşı saldırmamayı, hoşgörü göstermeyi öğreniyordu (Anımsarsınız, kitabın başında, özü tanıma öğrenim yeri olarak T hücreleri için timüs bezi, B hücreleri için kemikiliğini söylemiştik (bkz. 11. Soru).

Freemartin olayı çok ender olarak insanlarda da görülmüştür (tüp bebeklerde daha sık). Ama normal çift yumurta ikizleri dölyatağında iki değişik dölüşinden beslenir, bu yüzden birbirlerinin alyuvarlarını yabancı sayar ve onlara karşı hoşgörü göstermezler. Bu yüzden, normal ikizler arasında bir rastlantı sonuncu aynı kan grubuna sahip olmadıkça kan aktarımı yapılamaz. Ama yukarıda sözünü ettiğimiz ikiz danalar arasında ömür boyu kan ve doku aktarımı yapılabilir. Owen’in bulgusunun doğruluğu, sonradan öbür hayvan deneyleriyle kanıtlandı ve bu “bağışksal hoşgörü kuralı” kuralı kabul gördü.

Yukarıda anlattığımız deneylerin nasıl bir pratik değeri olabilirdi? İlkın, Owen başlattığı çalışmalar sonunda bir kişiye erken dönemde doku yaması yaparak hoşgörü yaratmak fikrinin gelişmesine yol açtı. İkincisi, bağışıklığı baskılayarak organ nakli yapmanın yollarını açtı; bu çalışmaları yapan Burnet ve Medawar’ın 1960 yıllarında Nobel ödülü aldıklarını belirtmişim. İnsanda ilk başarılı böbrek aktarımı bu yüzden başlatılabildi. Bu konuyu organ aktarımı bölümünde inceleyeceğiz (bkz. 37. Soru)

Burada unutmamamız gereken nokta, her canlının kendi dokularına hoşgörülü olarak doğduğudur. Anne karnındayken veya doğumdan hemen sonra vücutta bulunan tüm antijenler “öz” olarak tanınıyor, bunlara ömür boyu bağışksal bir hoşgörü gösteriliyordu. Bunun dışındaki her şeye “yabancı” gözülle bakılıyordu. Bu “kendini kabullenme” bilgisi, vücuttaki T ve B kök hücreleri tarafından öğrenildiği için, ömür boyu, yenilenen hücreler öze karşı hoşgörülü davranır. Bu sistemde herhangi bir bozukluk olursa, işte o zaman bağışıklık hücreleri, sapasağlam

vücut hücrelerine saldırabilir ve böylece bazı özbağışıklık (otoimmün) hastalıkları ortaya çıkabilir.

Bu konuda ilginç deneylerden birini 1956 yılında Witebsky ve Rose gerçekleştirdi. Bağışıklık bilimine meraklı bir tıp öğrencisi olan Rose, tavşanlara normal tiroit bezi hormonu tiroglobulin şırınga etti. Tiroglobulin, iyot taşıyan bir protein olup tiroit bezinde yapılır ve gerektiğinde bundan tiroksin hormonu üretilir. Normal koşullarda vücut tiroglobulinini “yabancı” saymaz. Ama genç Rose, tiroit bezinden elde ettiği ve arlaştırdığı tiroglobulinini normal tavşanlara şırınga edince, tavşanlarda tiroit yangısı oluştu. Ve bu yangı (iltihap) bazı normal insanlarda oluşan hastalığa tıpatıp benziyordu. Üstelik, bu deneyde oluşan anti-tiroit antikörleri, normal tiroglobulinini tanıyordu. Witebsky ve Rose, bulgularını yayımlayarak, normal bir vücut antijenine karşı bağışıklık yanıtı oluşabileceğini ve dolayısıyla, özbağışıklık hastalığı oluşabileceğini savundu.

Dr. Hashimoto, insanda böyle bir hastalık tarif etmeseydi, yukarıdaki tavşan deneyleri belki de hiç kimsenin ilgisini çekmeyecekti. Hashimoto, 1912’lerde özellikle kadınlarda sık görülen ve şimdi kendi adı ile anılan bir tiroit hastalığı tarif etmişti. Bu insanlarda tiroit bezi büyüyor ve sonunda guatr denilen hastalık oluşuyordu. Hastalarda yeterince tiroksin yapılamamasının nedeni, tiroit bezine karşı oluşan hem antikör aracılı hem de hücresel bağışıklık tepkilerdi. Böylece, ilk kez insanda gerçek özbağışıklık hastalığı tanımlanmış oldu. Normal bir antijen olan tiroglobulin molekülü neden birdenbire “yabancı” sayılır sorununun yanıtını hâlâ bilmiyoruz. Bu hastalıkların çoğunda henüz bilmediğimiz bir virüs veya benzeri enfeksiyon etmeninin parmağı var diye düşünüyoruz.

Hashimoto’nun tiroit yangısı hastalığı’ne yazık ki insanda görülen tek özbağışıklık hastalığı değil. 1960’lı-70’li yıllarda birçok özbağışıklık hastalığı tanımlandı. Görülen o ki, hemen her organımızla ilgili bir bağışıklık hastalığı var. Ayrıca, bazı hastalıklar organa görece özgü, diğerleri genel, birçok organı birden tutuyor. Örneğin insüline bağlı tip I şeker hastaları çoğu kez başka özbağışıklık

sorunları gösterir. Bu yüzden şeker hastalığını, pankreası daha çok etkileyen bir özb bağışıklık hastalığı olarak görmek daha doğru bir yaklaşımdır.

Birçok organı tutan özb bağışıklık hastalıklarının (lupus, Sjogren, romatoid artirit gibi) genel bir özelliği kadınlarda daha sık görülmesidir. Şeker hastalığı kadın ve erkekte aynı sıklıkta görülür; ancak kadınlarda artirit iki-üç kat, lupus ise altı kat fazladır. Myestenia gravise ise neredeyse yalnız kadınlarda rastlanır. Kadınlarda bu tip hastalıkların çocuk yapma yaşlarında görülmesini, bu dönemde değişen ve daha güçlenen bağışıklık sistemleriyle ilişkilendirenler vardır.

Cinsiyet dışında kalıtımın da özb bağışıklık hastalığı gelişme sıklığını etkilediği biliniyor. En başta, özb bağışıklık hastalıkları aileler içinde çok görülür. Ama gene kalıtımın rolü sınırlıdır. Örneğin tek yumurta ikizi insanlarda hastalığın her iki ikizde de görülme sıklığına bakılınca, multipl sklerozda %33, lupusta %25, şeker hastalığında %50 olduğunu görürüz. İkizlerin otopsilerine bakıldığında, sağlam görünen ikizin dokularında da özb bağışıklık izleri bulursunuz. Bu da genetiği aynı olsa bile bu insanların yaşadıkları çevreden farklı şekilde etkilendiğini gösterir. Kısacası, genetik yatkınlık olacak ama çevre de yardım edecek. Burada kalıtı üstü olayların rolü olduğu da düşünülebilir, yani bir kalıtın okunuş farklılığından söz edilebilir.

Bu tip hastalıkların bazılarına kısaca daha yakından bakalım:

Lupus: Yaygın deri yangısı. Hedef: Deri ve iç dokular. Lupus, Latince'de kurt demektir. Bağışıklık sisteminin, bir değil birçok dokuya saldırdığı en tipik hastalıklardan biri olan lupusun en belirgin belirtisi deride nokta nokta kızarıklar oluşturması, özellikle yüzde, burnun etrafında, bu kızarıklığın kelebek şeklini almasıdır. Aslında bu kelebek şeklindeki yaralar, vücudun her yerinde hücrelerin parçalanmasıyla oluşan yaygın yaraların görünen bir kısmıdır.

Lupusta ateş, halsizlik, kansızlık ve böbrek sorunları vardır. Hastalığın bütün dönemlerinde, artirit, eklem ağrıları

görülür. Lupusta vücudun çeşitli antijenlerine karşı antikor bulunur, ama en önemlisi, her hücremizde bulunan, kalıtım bilgisini taşıyan DNA molekülüne karşı oluşan antikorlardır. Zaten lupus tanısı da bu antikor testiyle konulur. Peki bu antikorlar nasıl oluşuyor? Büyük olasılıkla, ölen hücrelerden açığa çıkan DNA yüzünden. Ama, birçok hastalıkta hücreler ölür, DNA açığa çıkar, neden onlarda anti-DNA antikoru çıkmaz, bilmiyoruz. Antikor-aracılı birçok özbağışıklık hastalığında olduğu gibi, lupusta da hasarın çoğu, antijen-antikor bileşiklerinin, bütün vücutta yaygın olarak, damar çeperlerinde birikmesi yüzünden olur. Bu olay böbrekte oluşursa, karşımıza böbrek yetmezliği çıkacak demektir. İleri aşamalarda, lupus, sinir sistemini etkilemeye başlar. Diğer özbağışıklık hastalıkları gibi lupusun da tedavisi yoktur. Prednizon gibi steroid ilaçlarla denetim altına alınabilir, ama onun da riskleri vardır.

Romatoid artirit (RA): Sulu eklem yangısı. Çok eskilerden beri var olduğu sanılan bu eklem hastalığı, ilk kez 1800'lerde Paris'te, Dr. Landré Beauvais, tarafından tarif edilmişti. Hastalığın adı eski Yunancadan gelmektedir: Sulu yangılı eklem anlamına gelir. En tipik belirtisi, şişmiş, ağrılı eklemlerdir. En yaygını, her iki tarafta da görülen el ve bilek yangılarıdır. Neyin romatoid artrite yol açtığı bilinmiyor. Bağışıklık sisteminin eklemlere saldırdığı ve eklem kapsülünde yangı yaratıp kalınlaşmasına yol açtığı ve ayrıca yakındaki kıkırdak ve kemigi de etkilediği biliniyor. Uyarılma nedeni bilinmeyen etkin T hücreleri ve yutucu hücreler sitokin salgılar ve bunlar iltihabı başlatır. Sitokinler, protein parçalayıcı enzimlerin salgılanmasına yol açar. Salgılanan bu enzimler de eklem tendonlarını, bağlantıları ve kıkırdağı tahrip eder. RA de sağaltımın amacı, ağrıyı kesmek, yangıyı söndürmek, kişinin hareketliliğini artırmaktır.

Gelişmiş ülkelerde romatoid artirit (RA) görülme sıklığı % 1'e yakındır. Hastalık kadınlarda, erkeklerden 2,5 kat daha fazla görülür. RA'lı erişkin hastaların dolaşımında, sık olarak, bireyin kendi IgG antikorlarına karşı antikorlar bulunmaktadır. Bu özkarşıtı (antiself) antikorlara romato-

id faktör (rheumatoid factor, RF) denilir. RF'den RA'nın tanısında yardımcı test olarak yararlanılır. RF'nin hastalığın gelişmesindeki rolü belli değildir. İyileşme döneminde serum RF düzeyi düşer. RA'ya yatkınlık ve hastalık tablosunun ağır seyretmesiyle doku uygunluk antijeni, HLA-D4 geni taşıyanlar arasında bir ilişki bulunmuştur. Eski tedavilerde kullanılan metotraksat ve steroidlere ek olarak, günümüzde anti-TNF (tümör nekroz faktörü) antikorları kullanılmaktadır.

Şeker hastalığı: Tip 1 diyabeti. Hedef: Pankreas. Bu hastalıkta pankreasın adacık hücrelerinde insülin üreten beta hücrelerindeki hasardan ötürü, hastalar insülin üretemez. Bu hastalar dışarıdan insülin verilerek yaşatılmaktadırlar. İnsüline gereksinim nedeniyle bu hastalığa insüline bağımlı diyabet denilmiştir. Tıp I diyabet, "Diyabetis Mellitus type 1", "T1D", "T1DM", "insülin dependent diabetes mellitus", "IDDM", "juvenil (genç) diyabeti" gibi ad ve kısaltmalar birbirlerinin yerine kullanılmaktadır.

İnsülin pankreasın içerisinde, bir grup hücrenin bir araya gelerek oluşturdukları "adacıkların" içerisindeki beta hücreleri (Langerhans hücreleri) tarafından üretilir ve vücutta enerji metabolizmasını düzenler. Şeker hastalığında yükselmiş glikoz düzeyleri, damar endotelleri, böbrek, göz ve sinir hücrelerinde ağır doku hasarlarına yol açar. Pankreas dokusuna bakıldığında adacıklarda lenfosit birikimi görülmektedir. Ana-babadan HLA-DR3 ve HLA-DR4'ün birlikte geçmesi, hastalanma riskini 7 ila 10 katına çıkarır. İnsanlarda kabakulak, kızamıkçık ve koksakivirüs, özellikle koksakivirüs B4 salgınlarından sonra, tip 1 diyabet oranının arttığı saptanmıştır. Virüslere karşı gelişen antikorların β hücrelerinin ortak yapıları ile etkileşerek onları tahrip ettiği düşünülmektedir. Bu şekilde gelişen olaylara "moleküler taklitçilik" deniliyor. Anne sütü ile beslenen bebeklerde diyabet oranının düşüklüğü, buna karşın inek sütü ile beslenenlerde bu oranın yüksekliği göz önüne alınırsa, inek sütüne erken maruz kalmış bebeklerde şeker hastalığını tetikleyen bir etmen olduğu düşünülebilir.

Multiple sclerosis, MS: Katmerli doku sertliği hastalığı. Hedef: Sinirler. Bu hastalık ilk kez J. M. Charcot tarafından tarif edilmiştir. Beyin ve omurilikteki sinir liflerinin yalıtkan maddesi olan “miyelin”in zarar gördüğü bir hastalıktır. Bu yalıtkanın ortadan kalkması, sinir sisteminin bir kısmının iletişim görevini yapamamasına neden olur ve buna bağlı olarak, fiziksel, ussal ve ruhsal bozukluklara yol açar. Belirtiler çift görme, tek gözde körlük, kas zayıflığı, algılama zorluğu ve hareketlerde düzensizliktir. MS’in nedeni bilinmiyor ama, altında yatan olayın, miyelin yapıcı hücrelerin bağışıklık hücreleri tarafından öldürülmesi olduğu sanılıyor. Miyelini yabancı olarak gören T hücreleri, kan-beyin bariyerini geçer, miyeline saldırır. Salınan sitokinler, oluşan antikolar, makrofajları davet eder. Orada oluşan yangı daha çok doku hasarına yol açar. Sinirler arası iletişim aksar. Hatta bazı sinirler yok olur. Dünyada 2,5 milyon MS’li hastanın var olduğu sanılıyor. MS 20-50 yaşlarında ve kadınlarda iki misli fazla görülüyor.

Behçet hastalığı: Hedef: Göz, damar, sinir vb. Bu hastalık Dr. Hulusi Behçet tarafından 1937’de ilk kez tanımlandığı için onun adıyla anılır. Genelde deri altı, göz ve beyindeki damarların iltihaplanmasına yol açan, nedeni bilinmeyen, nadir görülen, bağışıklık bir hastalıktır. Sık görülen ağız yaraları, üreme organlarında yaralar ve göz damarlarının yangısı (uveitis) gibi belirtileri vardır. İç organlarda ağır damar hasarları oluşunca hastalık ölümcül olabilir. Öbür özbağışıklık hastalıklarının aksine, 30-40 yaşlarındaki erkeklerde daha çok görülür. Dünyada en çok Japonya, Türkiye ve İsrail’de görülmektedir. Behçet hastalığı esas olarak bir damar iltihabıdır. Ancak, genetik olarak yatkın insanlarda hastalığı tetikleyen bir dış etki olarak virüslerden kuşulanılmaktadır. Behçet hastalığının tedavisi için kortizon, siklofosfamid ya da siklosporin, azatioprin gibi bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar kullanılabilir.

Myasthenia gravis (MG): Ağır kas hastalığı. Hedef: Asetilkolinin algacı. Asetilkolin, sinirler arasında ileti taşıyan

kimyasal bir bileşiktir. Özkarşıtı (antiself) antikorlar, asetilkolinin bağlandığı algaçlara bağlanınca sinirden gelen uyarılar kas dokusuna iletilemez. Hasta çiğneme, yutma, konuşma, nefes alma ve göz kapaklarını açık tutabilme gibi işlevleri gerçekleştiremez. Hastalık özellikle 20-50 yaş arasındaki kadınlarda sık görülür.

Yangılı bağırsak hastalığı (Inflammatory bowel disease, IBD). Hedef: Bağırsak. Crohn hastalığı ve yangısal kalın bağırsak hastalığını (ülseratif kolit, ulcerative colitis) içine alan bu hastalıklar, kalıtım, çevre, minicanlılar ve bağışıklık sisteminin katıldığı çok karmaşık olgulardır. Yangılı bağırsak hastalığında (IBD) bağırsak minicanlı örtüsünün (mikrobiyotasının) bileşiminde ve metabolizmasında bir dengesizlik olduğu kabul edilir. Ancak, bu dengesizliğin neden mi sonuç mu olduğu henüz belli değil. Gene de dengesizliği düzeltmek için dışkı mikrobiyota aktarımı tedavisine başlandı ve bazı olumlu sonuçlar da alınıyor.

Çölyak hastalığı (Celiac disease, CD). İnsanlığın en büyük devrimlerinden biri olan tarım devriminin ne getirdiği ne götürdüğü tartışılabilir. Avcı-toplayıcı toplumlar, yaklaşık 150 kişilik küçük obalar halinde yaşarken, dengeli beslenme ve çok hareketlik yüzünden sağlıklı bir yaşam sürüyorlardı. Anadolu'yu da içine alan Ortadoğu'da ilk kez keşfedildiği sanılan buğdayla, insanlık yerleşik konuma geçti. Yeni hayat biçimi her şeyi değiştirdi. Kalabalık topluluklarda bulaşıcı hastalıklar ve çocuk ölümleri çok arttı. Ama asıl önemlisi, beslenme tek yanlı tahıla dönünce, diğer olumsuzluklar yanında yeni bir hastalık ortaya çıktı. Belirli bir doku grubuna sahip insanlar buğday ürünleri yiyince, buğdayın içindeki glüten denen madde insanlarda bir özbağışıklık hastalığı yarattı. Çatalhöyük civarlarında büyük olasılıkla birçok çocuk gelişimini tamamlayamadı ve çölyak dediğimiz bu hastalık yüzünden öldü.

Günümüzde tüm dünyada 15 milyon kişinin çölyak hastası olduğu biliniyor. Bugün Türkiye'de ve dünyada sadece yüzde bir oranında görülmesinin nedeni, eski zamanlarda belirli doku uygunluk (HLA-DQ) proteini taşıyan çocukların daha üreme yaşına gelmeden ölmeleridir.

Bunun düzenneği karışıktır; glüten bağırsakta bir dizi öz-bağışıklık yanıtı başlatır. Sonunda çocuğun ince bağırsakları, özellikle de besinleri emmekle görevli ince kıl-sal çıkıntılar (tümür) büyük hasara uğrar, dolayısıyla, bağırsaktaki besinler emilemez. Çölyak hastalığının bir nedeninin (veya sonucunun), bağırsak epitel hücrelerinin sıkı bağlantılarının (tight junctions) gevşemesi olduğu sanılıyor. Çölyak hastalığının tedavisi için yoğun çabalar sürüyor. Bu arada benim araştırma ekibimin bulduğu bir peptid, klinikte III deneme aşamasında. Bu hastalığın şimdilik tek tedavisi, ömür boyu glüten içeren yiyeceklerden kaçınmak. Bu da hiç kolay değil, çünkü yalnız ekmeklerimiz değil, buğday, arpa, çavdar vb. içeren pasta, pizza gibi birçok yiyeceğimizde glüten bulunur.

36 | Bağışıklık öz-vücuduna düşmanlık yapabilir mi?

Bağışıklık sistemimiz kendi vücuduna neden saldırıyor? Bu işte bir yanlışlık yok mu? Düşünelim biraz: Eski çağlarda bizi mikroplara karşı koruyan tek ordumuz bağışık sistemimizdi. Bu sistem her an, durmaksızın çalışarak bizi saldırgan mikroplardan koruyordu. Bugün, yaşam koşulları değişti; temizlik, aşılar, antibiyotikler gibi değişiklikler sayesinde hastalıkların çoğundan kurtulmuş durumdayız. Ama günümüzde, aşındırıcılıklar, alerjiler ve biraz önce özetlediğimiz özbağışıklık hastalıkları, bize ciddi sağlık sorunları çıkarıyor. Acaba arada bağlantı var mı, varsa nedir?

İnsanlık, varoluşunun 99% zaman diliminde bu yeni hastalıkların farkına bile varamadı, çünkü, azgın mikrobik salgınlar, kitabın başında sözünü ettiğimiz gibi, insanlığı kırıp geçiriyordu. İnsanlığın uzun evrim sürecinde, onu ayakta tutmasını bilen bağışıklık sistemine, bugün bize verdiği baş ağrıları yüzünden, “kusurlu” damgasını vurmak yerinde midir?

Yaklaşık 10.000 yıl önce gerçekleşen tarım devrimi, insanlığı toplumsal, fiziksel ve ekinse (kültürel) açıdan en çok değiştiren devrimdir desek yeridir. Toplayıcı avcı insan toplulukları ilk kez Anadolu ve güneyinde buğdayı keşfetti. İnsanlar yavaş yavaş yerleşik hayata geçti. Hayvanları evcilleştirmeye başladı. Önceleri en fazla 150'şer kişilik topluluklar halinde yaşayanlar, kalabalık kentler kurdu. Kalabalık, mikropların işine yaradı. Özellikle, toplumdaki çocukların büyük çoğunluğu hastalandı, öldü. O sıralarda bağışıklık sisteminin yükü ağırlaştı, sürekli çalışmaya başladı. Yeni korunma yolları bulunmak zorundaydı. Yoksa, sağ kalanlar kalıtsal (ve ekinse) bilgilerini çocuklarına aktaramazdı. Bizler bu yüzden, çok çalışkan ve etkili bir bağışıklık sistemine sahibiz.

Fakat, şimdi yaşam koşullarımız çok değişti. Doğadan koptuk, çevremizdeki minicanlıları çok azalttık. Bazı parazitleri hepten yok ettik. Böyle "az mikroplu" bir ortamda, bağışıklık sistemimiz sanki şaşkınlık geçiriyor. Bağışıklık sisteminin büyük başarısı (çeşitli etmenlerin de katkısı olmakla beraber), ortalama insan ömrünü uzatmak oldu. Son yüzyıl içinde, özellikle bulaşıcı hastalıklara bağlı çocuk ölümlerinin azalması yüzünden, insan ömrü ortalama iki katı uzadı.

İnsanın yalnız biyolojik değil aynı zamanda ekinse (kültürel) bir varlık olduğunu hepimiz biliyoruz. Çok yavaş işleyen biyolojik evrimin aksine, kültürel evrim çok daha hızlı yayılır. Aşılama, hastaların yalıtımı, ilaç kullanma gibi yöntemler ekinse/kültürel evrimin meyveleridir. Hayatta kalabilme ve üreme açısından, insanlar kültürel evrim sayesinde hastalandırıcı minicanlı evriminin önüne geçebiliyor; salgınlarda doğru bilgiye sahip kişiler/ toplumlar "doğal seçilime" karşı koyabiliyor. Ama bunun da bir semeresi olmalı değil mi?

Şimdi anlıyoruz ki yukarda özetlediğimiz başarıların bir bedeli varmış; onsuz yapamadığımız bağışıklık sistemimizin tek bir yüzü yok. En azınsan bir iyi, bir de kötü yanı var. Buna önce öğrencim, şimdi öğretmenim olan Sevgili Derya Unutmaz bir üçüncüyü ekledi, çirkinlik (bkz. Görsel 40).

BAĞIŞIKLIĞIN ÜÇ YÜZÜ



Görsel 40. Bağışıklığınızın hep iyi yüzünü görmeye alışınız. Bu genelde doğru bir yaklaşım, çünkü bağışıklıksız yaşam sürdürülemez. Ancak bağışıklığın hem kötü (alerji, özbağışıklık hastalıkları), hem de çirkin (kansere yardım etmesi) yönlerini de görmemiz gerek. Kaynak: D. Unutmaz.

Günümüzde özbağışıklık (autoimmune) hastalıkları çok sık görülmeye başladı. Sanki bağışıklığın dikkati içe döndü, kendi dokularına saldırmaya başladı. Birçok kendine saldırı hastalığı, dışarıdan hiçbir kışkırtma olmaksızın ortaya çıkıyor gibi görünüyor. Bunu açıklamak için çeşitli görüşler var. Bunlardan biri “antiijenik benzerlik”tir. Diyelim ki bir minicanlının bir proteinin bir parçası, bizim organlarımızdaki bir proteine çok benziyor. Bu olasılık öyle çok uzak değil. Böyle bir virüse ve bakteriye bağışıklısal yanıt verilince, yaratılan antikor veya T hücresi yanıtı, vücudun o “benzeyen” organına saldırabilir. Bunun böyle olabileceğini gösteren durumlar var. Örneğin romatoid kalp yangısında, kalp dokusuna karşı antikorlar böyle oluşur. Bu hastalık baş göstermeden önce, streptokok denilen bir bakteri enfeksiyonu geçirildiği gözlenmiştir. Demek ki bizim özkarşıtı dediğimiz bazı hastalıklar, yabancı cisimlere verilen normal bağışıklısal yanıtların etrafa “taşması” olabilir.

Birçok özbağışıklık hastalığının dışilerde daha çok görüldüğü bir gerçek. Bunun nedenlerine burada gireme-

yeceğim. Ama, erkek ve dişinin bağışıklık dizgelerinde farklılıklar olduğu belli. Burada bir başka gariplikten söz edeyim. Bazı virüs enfeksiyonları erkeklerde daha ağır hastalık yapıyor (tıpkı koronavirüsler gibi). İnsan papilloma virüsü bulaşmış erkeklerin ur (kanser) geliştirmesi, kadınlara göre beş kez fazladır. Epstein-Bar virüsü bulaşmış bir erkeğin Hodgkin lenfoması geliştirme olasılığı kadının iki katıdır. Kısacası, dişilerin bağışıklık sistemi, onları kimi özbağışıklık hastalıklarına karşı duyarlı yaparken, kimi bulaşıcı hastalıklardan koruyor olabilir.

Özetle: Bağışıklık yanıtlarının bir dengede olması gerekir. Aşırı yanıtlardan ötürü oluşan bağışıklal hastalıklar üç kümede toplanabilir: a) Aşırıduyarlılıklar, alerjiler, astım vb. b) Yoğun antijen-antikor bileşiklerinin neden olduğu, bağışıklık bileşik hastalıkları ve c) Özbağışıklık hastalıkları. Bunların ilk ikisinde sorun yaratan antijen dıştan geliyor, bağışıklık yanlış yanıt veriyor denebilir. Özbağışıklık hastalıklarında ise bağışıklık kendi öz, iç antijenlerine karşı tepki gösteriyor.

Gelişmiş ülkelerde aşırıduyarlılıklar, alerjik hastalıklar ve astım ciddi sağlık sorunu haline geldi. Bunun nedeni artık eski "temizlik kuramı" ile açıklanamıyor. Bağışıklık dizgesi, aklınıza gelen hemen her şeye karşı alerjik tepki verebiliyor. Eskiden parazitlere verilen antikör (IgE) yanıtı, şimdi çiçek tozlarına, bitki tohumlarına, böcek dışkılarındaki proteinlere yöneldi. En uygun alerji tedavisi alerjene karşı duyarsızlaştırma veya alerjene özgü bağışıklık tedavisidir. Derialtı veya dil altından azar azar alerjen verilerek uygulanan bu yöntem, alerjik yanıtı normal bağışıklık yanıtına döndürmeyi amaçlıyor.

Özbağışıklık hastalıklarının (hashimoto, lupus, romatoid artrit, şeker hastalığı, multiple sclerosis, Behçet hastalığı, myestenia gravis, çölyak hastalığı vb.) tedavisi şimdilik bağışıklığı baskılamaktan geçiyor.

37 | Yabancı organ/dokular vücuttan neden ve nasıl atılır?

Eski tıp kitaplarına bakınca, organ nakillerinin çok eskiden beri denendiğini görüyoruz. Eskiden Hindistan'da verilen cezalardan biri, suçlunun burnunun kesilmesiymiş. Onun için Hintliler, vücudun başka yerinden deri aktararak, burun onarımı yapmış. 16. yüzyılda yaşamış bir İtalyan cerrah, Tagliacozzi, kolu yukarı doğru sabitleyerek, kol derisinden, burun yaması yapmak için güzel bir teknik geliştirmiştir. Bu başarılı yöntem günümüzde hâlâ kullanılmaktadır. Bir vücutta bir doku parçasının yerinden alınıp başka bir yere aktarma işlemine “öz-yamalama” denir. Teknik sorunlar çözülmüşse, öz yamama hep başarılı olur. Fakat kalıtımı farklı bireyler arasındaki doku aktarımına “tür-içi yamalama” denir ve bu hep başarısız olur. Cerrahlar böyle dokuların/organların vücuttan atıldığını çok eskiden beri bilmektedir.

1950'lerde böbrek uzmanı Dr. Merrill, Boston Brigham Hastanesi'nde insanlara böbrek aktarımı yapmaya başlamış, ancak takılan böbreklerin hepsi, birkaç gün sonra vücuttan atılmıştır. Merrill, yabancı böbreğin yeni bir vücutta tutunması nasıl sağlanabilir diye düşünmekteyken, 1954'de kendine yeni bir hasta getirilir. R. Herrick adlı genç hasta, böbrek yetmezliğinden hastanede epey tedavi görmüştür. İlk kez Hollanda'da 2. Dünya Savaşı sırasında geliştirilen ve adına süzdürüm/diyaliz makinesi denilen alet, artık onun işine yaramamaktadır.

Dr. Merrill, tam bu sırada, hastasının tek yumurta ikizi kardeşi olduğunu öğrenir. Daha önce sözünü ettiğimiz Ray Owen'ın ikiz danalar (bkz. 35. Soru) deneyini anımsar. Dr. Owen, ana karnında tek bir dölüşini (plasenta-yı) paylaşan ikiz danalar arasında her türlü organ aktarımı yapılabileceğini göstermiştir. Dr. Merrill, aynı şeyi insanda denemeye karar verir ve böylece tıp tarihinde yeni bir sayfa açılır.

Dr. Merrill, hastasını hayatta zor tutuyordur ama emin olmak için ikiz kardeşinden hastasına bir deri yaması ya-

par. Hasta ikizinden gelen deri yamasını kabul eder. Bunun üzerine iki kardeş ameliyata alınır, böbrek aktarımı yapılır ve ölüme çok yaklaşmış bu gencin hayatı kurtarılır. Hasta iki hafta sonra hastaneden çıkar, eski gücü yerine gelmiştir. Böbrek vericisi kardeşin tek böbreği yükü arttığı için biraz büyür ama sorun çıkmaz, iki kardeş uzun yıllar yaşarlar. İşte, insanda başarılı organ aktarımı böyle başlamıştır.

Peki insanoglu bu mucizeleri nasıl gerçekleştirdi? Doku/organ aktarımlarında en büyük teknik sorun, yama ile alıcının damarlarının sızıntıya yer vermeyecek şekilde dikilmesidir. Her organ genel dolaşım sistemine sıkıca bağlıdır, atardamarlardan beslenir. Organ-dolaşım ilişkisinin birkaç dakikadan fazla kesilmesi, dönüşü olmayan hasarlara yol açar. Bu işin ayrıntıları, 20. yüzyılın başında, Carrel adlı bir cerrah tarafından yerine oturtulmuştur. Dr. Merril böbrek aktarımı yaparken Carrel'in yöntemlerini kullanmıştır.

Bilimsel yönden, organ aktarım alanındaki en büyük adım, doku uygunluk proteinlerinin keşfedilmesi olmuştur. Bu keşif de kanser alanından gelmiştir. Yüzyılın başında, araştırmacılar tümör oluşumunu anlamak için, bir hayvandan ötekine tümör aktarmak ister. Çalışmaların çoğunda üretimi kolay ve ucuz olduğu için fareler kullanılır. Ancak, tümörler farede çabuk büyüyor ve hayvanı kısa sürede öldürüyordu. Bu yüzden fare ölmeden tümörü başka bir fareye aktarmak gerekiyordu. Ama bu her zaman mümkün olmuyordu; kimi zaman aktarılan tümör, birkaç günde büzülüyor, sonunda ölüyordu. Kimse bazı tümörlerin neden tuttuğunu, çoğunun neden tutmadığını bilmiyordu. Günün birinde adını bilmediğimiz dikkatli bir deneyci, fareler kalıtsal olarak ne kadar yakınlarsa, tümör aktarımının o kadar başarılı olduğunu fark etti.

1900'lerde Almanya'da araştırmacılar, aynı evde yakalanan fareler arasında tümör aktarımının, doğadan yakalanan yabanıl farelere oranla daha başarılı olduğunu gördü. Aynı evde yaşayan hayvanlar kalıtsal olarak birbirine benziyordu. Bu durum insandaki yakın akraba ile çiftleşmenin

faredeki karşılığı sayılabilir ve önemli derecede kalıtsal benzerlik sağlar. Ara sıra bazı erkek fareler, komşudaki bir dilberi gözlerine kestirip ondan çocuk peydahlayınca, yeni evde yeni bir akraba topluluğu oluşuyordu. Aynı dönemlerde, çocukları eğlendirmek için, değişik, süslü evcil fare üretmek adet olmuştu. Çiftçilerin asırlar boyu bildiği yöntemlerle yetiştirilen bu sevimli yaratıklar epey para ediyordu. “Vals yapan Japon fareleri” de böyle seçici çiftleştirmeyle elde edilmişti. Zavallı hayvanlar, iç kulaklarındaki bir arıza yüzünden, kafeslerinin içinde (vals yapar gibi) dönüyorlardı. İşte bu tip fareler, tıpkı aynı evde yaşayan fareler gibi birbirinden aktarılan tümörleri kabul edebiliyordu.

Yukardaki bulgular bir gün bağışıklık bilimcilerin kafasında bir ışık yaktı; hayvanlar birbirine kalıtsal olarak ne kadar yakınsa, aralarında tümör ya da diğer doku aktarımları o kadar başarılı olabilirdi. Böylece doku uygunluk proteinlerinin yani doku tiplerinin farkına varıldı. Ayrın-tılarını biraz sonra göreceğimiz bu konu hem uygulama hem de bilimsel kuram açısından yapılan en önemli keşiflerden biridir. Şimdi biliyoruz ki, doku uygunluk proteinleri vücudumuzdaki hemen hemen bütün hücrelerimizin yüzeyinde bulunan özel proteinler/antiijenlerdir.

Bir kişinin vücudundaki bütün hücreler aynı doku antiijenlerini taşır. Ama her insanın doku tipi değişiktir. İnsanlarda, rasgele seçilen iki kişinin doku uygunluk proteinlerinin aynı olması olasılığı 20 milyonda birden azdır. Bu antiijenler gerçekten dokunun “kişilik belirtecidir” denebilir. Bağışıklık hücreleri, yabancı doku uygunluk antiijenlerine karşı çok duyarlıdır, görür görmez saldırır, dokuyu hemen reddeder. Aynı doku antiijenlerine sahip olma olasılığını çok düşük demiştik ama bazen doku tipleri birbirine yakın olabilir. Bu yüzden doku tiplemesi yapılarak alıcı ve vericinin antiijen yakınlığı saptanır. Dokuları birbirine yakın, “uyan” kişiler arasında yapılan organ aktarımlarının “tutma” ve uzun yaşama şansı daha yüksektir.

Yabancılar arasında doku aktarımının neden başarısız olduğunu bilimsel yönden en iyi açıklayan İngiliz doktor-araştırmacı Peter Medawar oldu. Medawar, Londra’da

savaşta yaralanan askerlere yanık tedavisi yapan bir cerraha yardım etmekteydi. Medawar, bazı hastalara aynı vericiden ikinci kez deri yaması yapılıncı bunların neden daha çabuk atıldığını merak etti. Eğer ilk yama bir bağışıklık yanıtı yaratıyorsa bu ikincinin atılımını çabuklaştırıyor olabilirdi. Medawar, klinik sonuçlarını 1943'de yayımladı ve olayın düzenegini çözmek için hayvan deneyleri yapmaya başladı ve bu alanda çalışan herkesi ikna edecek sonuçlar elde etti; evet yama atılımından bağışıklık yanıtı sorumluydu.

Medawar'ın ünlü deneylerini şöyle özetleyebiliriz: Eğer A faresine genetiği farklı B faresinden deri yaması yaparsanız, yama en geç iki hafta içinde atılır. A faresine birkaç hafta sonra B faresinden ikinci bir yama yaparsanız, bu kez yama daha çabuk atılır. Medawar'a bu çalışmalardan ötürü (bağışıklısal hoşgörüyü tarif eden M. Burnet'le birlikte) 1960'da Nobel armağanı verildi.

Medawar'dan yıllarca sonra, doku atılım (red) olayının antikorlar değil, hücresel bir yanıtın ötürü meydana geldiği gösterildi. Şimdi biliyoruz ki, doku atılımından sorumlu hücre, yama üzerindeki doku uygunluk antijenlerini tanıyan T hücresidir. Bu hücreler iki çeşittir: Birincisi daha önce gördüğümüz, CD4 yardımcı T hücresidir. İkincisi CD8 öldürücü T hücresidir. CD8 hücrelerinin yanıtı çok çabuk ve şiddetlidir.

Burada önemli soru şuydu: Bu T hücreleri tam olarak yabancı yamanın nesini tanıyordu? Yine temel bilime dönmek zorundayız. 1936 yılında Peter Gore, kardeş fareleri çiftleştirerek safkan/eşsoylu fareler elde etmişti. Çeşitli safkan fareler arasında yapılan tümör aktarım deneyleri, farelerin hücre yüzeylerinde (bir çeşit kan grubu gibi) doku uygunluk antijenlerinin bulunduğu işaret ediyordu. Daha sonra George Snell, iki çeşit fare soyunu seçici olarak çiftleştirerek, yeni bir nesil elde etti. Bu yeni nesil, atalarından sadece doku uygunluk antijenleri bakımından farklıydı. Yaptığı deneylerde hücre yüzeylerinde aynı doku antijenleri taşıyan farelerin, doku yamalarını kabul ettiklerini, farklı olanları reddettiklerini gösterdi. Böylece ana doku uygunluk bileşiği (major histocompatibily

complex, MHC) denilen antijenlerin önemi ortaya çıktı. George Snell (ve bu konuda kobay ve insanlardaki benzer buluşlar yapan Baruj Benacerraf ve Jean Dausset) 1980 Nobel Tıp Ödülü'nü kazandı. Ana doku uygunluk antijenlerinin ikinci bir ismi vardır; insanda, önce akyuvarlarda keşfedildiği için bunlara hâlâ insan akyuvar antijenleri (human leukocyte antigens, HLA) denilmektedir.

Hücre yüzeyinde bulunan ana doku uygunluk antijenlerinin keşfinden sonra, dikkatler, bunları şifreleyen genlere yöneldi. Doğrusu burada birkaç gen bulunacağı sanılıyordu. Fakat bunun tersine, doku uygunluk genlerinin beklenenin çok ötesinde, çok karışık bir konu olduğu anlaşıldı. Konunun aydınlığa kavuşması için binlerce araştırmacının, 50 yıl çalışması gerekti. Sonunda doku uygunluk genlerinin karmaşık yapısı ortaya çıktı.

Tüm memelilerde olduğu gibi insandaki doku uygunluk genlerinin çok çeşitlilik göstermesi nedendir? Herhalde bunlar yamaların atılması için yaratılmış olamazdı, çünkü doğada organ/yama aktarma diye bir şey yoktu. Bağışıklık sistemi, milyarlarca yıllık evrim boyunca neden böyle karmaşık antijenleri tanıma üzerine geliştirilmiş olabilirdi? Bu antijenlerin asıl görevinin ne olduğu 1990'lı yıllarda, Avustralya'da, iki bilimci tarafından şans eseri keşfedildi. R. Zinkernagel ve P. Doherty doku uygunluk proteinlerinin asıl görevinin, antijenleri T hücresine sunmak olduğunu gösterdiği zaman büyük bir sorun çözülmüş oldu. Kendileri bu başarıdan ötürü 1996 Nobel Ödülü'ne layık görüldü.

Toplum içinde kişilerin farklı doku tipleri (HLA, MHC) taşıması neden bu kadar önemlidir? Bir toplumda aniden (Kovid-19 gibi) azgın bir salgının ortaya çıktığını düşünün. Böyle bir durumda doku uygunluk proteinlerindeki bu çeşitlilik sayesinde, yabancı antijenleri daha iyi sunabilen kişiler daha iyi bağışıklık yanıtı verebilecek, canını kurtaracak, antijeni kötü sunanlar ölecektir. Kısacası doku tiplerindeki çeşitlilik, yeni ve azgın bir hastalık yapıcı mikrop salgını durumunda toplumun toptan yok olmasını önler. Kişilerde görülen doku tipi çeşitliliği ana

ve babadan alınan değişik eşgenlerin harmanlanmasıyla oluşur. Doğa doku tiplerinde çeşitlilik yaratarak işi sağlama sağlamaktadır.

Yama atılımı işine dönersek, alıcı kişinin bağışıklık sistemi vericiden gelen doku tipini yabancı olarak görür ve öldürür. Alıcı ile vericinin doku tipleri arasındaki benzerlik (yani doku uygunluğu), ne kadar çoksa, alıcı organa o kadar hoşgörülü davranır yani yamayı o kadar uzun kabul eder.

Bu arada beklenmedik bir buluş doku tiplerinin (uygunluk proteinlerinin) başka rolleri olabileceğine işaret etmektedir. Yeni bulgular, doku tipiyle vücut (ter) kokusu arasında ilişki bulunduğunu gösteriyor. Yani, bu kokular eş seçiminde rol oynuyor. Aslında bu konu farelerde çok iyi biliniyor. Fareler eş seçerken kardeşlerini değil, hep yabancıları tercih ederler. Bunu onların sidik kokularından anlar. İnsanda da eş seçiminde vücut (ter) kokusunun rolünü gösteren bulgular var.

Birçok organ aktarımının yakında ölmüş birinden sağlandığını bilisiniz. Burada önce alıcı ile vericinin doku tiplerinin birbirine benzerlik derecesi saptanır. Doku benzerliği dokunun yaşama şansını (tutmasını) artırır. Ne yazık ki "en uygun" görünen organlar bile, yavaş da olsa, atılmaktadır. Ancak, böyle yavaş doku atılımları, birazdan göreceğimiz siklosporin, rapamisin gibi bağışıklığı baskılayan ilaçlar sayesinde uzun ömürlü olabiliyor, hastalar 10-15 yıl yaşayabiliyor. Ama bunun da bir bedeli var: T hücrelerini baskılayan tüm ilaçlar, hastayı enfeksiyonlara ve kansere karşı duyarlı kılıyor.

Son olarak şunu belirtelim: Organ aktarımı yapılanlarda beliren fırsatçı enfeksiyonların çoğu, AIDS hastalarında veya SCID hastalarında (bkz. 29. Soru) gördüğümüz enfeksiyonlardır. Bunlardan kurtulmak için bağışıklık baskılayıcı ilaçlara biraz ara verilir ki T hücreleri ortalığa hâkim olsun. Sonuçta, organ aktarılan kişi, ne yazık ki kendisini hasta eden mikroplarla, kendisine yaşam veren aktarılmış organ arasında bir denge kurarak yaşamak durumunda.

38 | Bağışıklık baskılayıcı ilaçlar nelerdir, ne işe yarar?

1960'ların sonlarında, klinikçiler ve bilimciler, organ aktarımını artık yapılacak iş listesine almıştı ama bağışıklığın sorun çıkardığını biliyorlardı. Aktarılan organlar, hastalık yapan herhangi bir etmen gibi, çok çabuk ve şiddetle vücuttan atılıyordu. Aslında bu işe bağışıklığın bir kusuru gözûyle bakmak yanlış. Evrim, vücuda yabancı bir yedek parça konmasını hesaba katmamıştır. Bu insanın kültür evriminden gelen yapay bir olaydır. Nedeni ne olursa olsun sormak gerekiyordu: Acaba, bağışıklığın enfeksiyonlara karşı savaşına zarar vermeden, yapılan organ/yama ile ilgisi seçici olarak kesilebilir miydi?

Başlangıçta, bağışıklığı baskılamak için birkaç şey denendi. En iyi bilineni ışınlama idi. Xışınları 1950-1960 yıllarında denendi. Fakat, baskılamayı sağlayan ışın dozu, özellikle kemik iliğinde hiç istenmeyen yan etki yarattığı için terk edildi. Bu konudaki en büyük atılım hiç beklenmedik bir alandan geldi. 1950'lerde kanser tedavisi için, kimyasal bileşiklere başvurulmuştu. Amaç, normal dokuya dokunmadan, kanser hücrelerinin en çok kullandığı kimyasal yollara engel koymaktı.

1950'lerde kimyacılar, DNA yapımını engelleyen ilaçlar yapmaya başladı. Altı merkaptopürin (6-MP) denen bir ilaç, DNA'yı oluşturan yapıtaşlarından birine benzediği için DNA kopyalamasını düzenleyebilir diye düşünüldü. 6-MP, kanser ilacı olarak orta derecede bir başarı gösterdi ama bu arada, ilacın antikör yapımını engellediği keşfedildi. Bu, bağışıklığın bir kimyasalla etkilemenin ilk örneğiydi. İnsanların, vücut içine yolladıkları bir madde ile, bağışıklık yanıtlarını düzenleyebilme yeteneği, bağışıklık biliminde yepyeni bir alanın kapılarını açtı. Organ nakilleri konusundaki beklentilerden ötürü, bu ilacın keşfi büyük heyecan yarattı. 1960'larda, iki değişik köpek arasında yapılan böbrek aktarımı deneyinde 6-MP'nin yabancı böbreğin atılımını önlediği gözlemlendi. Sonuç o kadar iyiydi ki 6MP bir yıl içinde klinik kullanıma girdi.

İlk hasta, 24 yaşlarında bir erkekti, kadavradan alınan böbrek tuttu, fakat hasta 27 gün sonra başka bir nedenden öldü. Artık korku aşılmıştı, bundan sonra nakil yapılan böbrek hastaları birkaç sene yaşamaya başladı. Bu başarılar, çağdaş organ aktarımının yolunu açtı.

Bütün bu ilerlemelerin bir bedeli vardı. İlaçların yan etkileri ciddi boyutlardaydı. Zaten bunların çoğu kanser hücrelerini öldürmek için geliştirilmişti ve etkileri bağışıklığı baskılayanın dışına taşıyordu. Özellikle kemik iliğine verdikleri zarar büyüktü. Ama ikinci büyük yan etki daha önemliydi. Bu ilaçlar yalnız öldürücü T hücrelerini değil, tüm bağışıklık sistemini baskılıyordu. Bunun sonucunu tahmin edersiniz; ortaya bir edinilmiş bağışıklık yetmezliği çıkıyordu, yani AIDS'ten pek farklı olmayan bir durum. İç ve dış mikroplarla enfeksiyona ve kansere yakalanma sıklığında artma oluyordu. Fırsatçı mikroplar, AIDS'te gördüklerimizin aynıydı: *C. albicans*, *P. carini* gibi çeşitli mikroplar...

Ayrıca, organ naklinden sonra görülen kanserler genellikle kan kanserleriydi. Demek ki, bağışıklık sistemi normalde birçok kanserin ortaya çıkmasını engelliyordu; sistem uzun süre baskılanınca, oluşan kanserler denetimden kaçıyordu. Böylece hem sevinçli hem de acıklı bir durum ortaya çıkıyordu; nakledilen yabancı bir organla uzun süre yaşayan insanlarda kanser çıkıyordu ve en sık görüleni Kaposi sarkomuydu, tıpkı AIDS'lilerdeki gibi.

1960'larda, kalıtımı farklı kişilerden organ nakli yapıyor, hayat kurtarılıyordu; ama ödenen bedel ateş pahasıydı. 1970'lerde durum değişti. İsviçre'deki Sandoz ilaç şirketinde çalışan bilimciler, mantar hastalıklarına karşı ilaç geliştirmek için topraktan yeni mantarlar üretiyorlardı. Buna "gelişigüzel" yöntemi denir. İlaç firmaları, kendi kimyacılarının yaptığı akılcı ilaç taslaklarının yanında (6MP gibi), gelişigüzel yerlerde, örneğin toprakta, ormanda, denizde üreyen minicanlılardan doğal ilaç bulmaya çalışır. Sandoz bilimcileri, bir mantarın, aynı yeri paylaşan başka mantarların üremesini durduracak bir madde, bir "antibiyotik" üretebileceğini düşünüyorlardı.

Başlangıçta şansları hiç de iyi gitmedi. Çünkü, elde ettikleri maddeler, insanda hastalık yapan mantarlara karşı pek etkili olmadı.

Bir gün Norveç'e seyahat eden bir Sandoz'lu, adet üzere, oradan biraz toprak parçası getirdi. Toprakta bir mantar üretildi. Bu mantarın yaptığı maddelerden biri, molekül ağırlığı yüksek (11 aminoasitli) halkasal bir bileşikti. Bu bileşik yine adet olduğu gibi birçok tarama testlerine tabi tutuldu. Bir rastlantı eseri bu testlerden biri, farelerde yapıyordu. Fareye koyun alyuvarı veriliyor, eldeki maddenin, antikor yapımını nasıl etkilediğine bakılıyordu. Sonradan siklosporin (CSA) denen ilacın antikor yapımını tamamen engellediği görüldü. Daha sonra CSA'nın, T hücrelerinin çoğalmasını engellediği gösterildi. Ve daha önemlisi, ilacın deney hayvanlarındaki organ aktarımlarında başarılı olduğu görüldü. Gerçi ilacın geliştirilmesi çeşitli, karmaşık nedenlerle çok uzun yıllar aldı, ama sonunda insanda denendi.

1983 yılında CSA kliniğe girdiğinde, sonuçlar ilacın (keşfini değil de) avukatlığını yapan Dr. Borel'in hayal edemeyeceği kadar güzeldi. O yıllarda, kadavradan yapılan uygun böbrek aktarımlarının yüzde 50'si bir yıl içinde vücuttan atılıyordu. CSA kullanılınca bu sayı yüzde 15'e indi. Kalp nakillerinde de aynı sonuç alındı; yapılan kalp aktarımlarında da başarı oranı yüzde 50 arttı. İmüran ve 6-MP'in aksine, CSA tüm bağışıklık sistemini değil sadece T hücrelerinin etkinleşmesini baskılıyordu. Bir antijen vücuda verildikten hemen sonra CSA verilirse, o antijene karşı T hücresi yanıtı oluşmuyordu. CSA'nın yukarda sayılan özgül etkilerinin üstünlüğü yüzünden genel bağışıklık baskılanmasının getirdiği sorunlar ortadan kalkmıştı; ama o da yan etkilerinden yoksun değildi, böbrekleri zehirliyordu.

CSA'den altı yıl sonra, Japonya'da bir firma, toprakta bulunan bir bakteriden yeni bir bileşik, FK-506 elde etti. FK-506 da (*Takrolimus*) T hücrelerini baskılıyordu. Hızla (1994'lerde) kliniğe girdi. Böbrek, kalp, ince bağırsak, pankreas, akciğer, deri, kemik iliği aktarımlarında kullanılmaya başlandı. Rapamisin (*Sirolimus*) denilen başka

bir kimyasal bileşik ise T hücresi büyüme etmeni IL2'yi önlediği öğrenilince, hemen organ aktarımlarında kullanılmaya başlandı.

Günümüzde bu ilaçlar, birinin yan etkileri azaltmak için bazen birlikte kullanılıyor. Özetle, 1950'li yıllarında sadece tek yumurta ikizleri arasında yapılabilen, böbrek nakli ile başlayan bu iş, günümüzde, eskiyen, bozulan organların kolayca değiştirilebileceği bir iş haline gelmiş bulunuyor. Bu başarıyı, temel bilimlerdeki buluşlara borçluyuz.

Bağışıklığın, kimyasal yoldan baskılanmasının ardından gelişen organ aktarımları, bütün dünyaya yayıldı, hemen her büyük şehirde bu işi yapan hastaneler var. Ama, işin başında hiç düşünülmeyen yeni bir sorun çıktı ortaya: Organı değiştirmek zorunda olan hasta sayısı çoğaldı ama onlara yetecek sayıda organ verici bulunamaz oldu. Organ nakillerinin önündeki en büyük engel, verici azlığı, günümüzde de sürmektedir.

Sorunun büyüklüğünü yalnız böbrek aktarımlarına bakarak anlayabiliriz: Örneğin Türkiye'de, 28.000-30.000 kişi organ bekliyor. Bunlara yılda binlerce kişi katılıyor. Haftada üç kez diyaliz makinesine bağlanarak yaşamak kolay değil. Çoğu kişi kendi dokusuna uygun böbreği kadavradan almak zorunda. Bu durumda bile yılda yüzlerce kişi organ yokluğundan ölüyor. Böbrek dışındaki organlar için durum daha kötü.

Organ bulma soruna çözüm belli: Organ adedini artırmak. Ama nasıl? Yaşayan insanlardan mı? Kadavradan mı? Organ satışlarına ne demeli? Batı ve Doğu toplumlarının değişik etik anlayışları olduğuna göre bu sorun nasıl çözülebilir? Konu uzun, ama buradaki ikilemi anlayabilmek için iki örnek verelim: Birincisi Hindistan'dan. Batı'nın organ satışlarına karşı çıkması üzerine, bakınız Hintli doktor KC Reddy ne diyor: "Parası ödenerek yapılan organ aktarımını ayıplayanlar, bunu fakirin aşağılanması, bedenlerini bir fahişe ya da köle gibi satmasına benzetiyorlar. Şunu hatırlatmak isterim ki "fakirlik" Hindistan'ın çok acı bir gerçeğidir. Gerçek bir zorunluluktan doğan ve

tarafların karşılıklı tam oluruyla gerçekleşen bir organ naklinde, organ için para ödenmesi hiçbir etiğe ve ahlak kuralına karşı değildir”

İkinci örnek, bir Türk babanın dramıyla ilgili. Bir Türk işçisi tek böbreğini Londra'daki bir hastaya verip, karşılığında 3300 dolar alıyor. Çünkü, küçük kızı hastadır, ameliyat olmazsa ölecektir. Aldığı parayla kendi çocuğunun hayatını kurtarıyor. Baba, kendi çocuğuna değil de, başka bir çocuğa parasıyla böbrek veriyor, iki çocuğun birden hayatını kurtarıyor. Bunun neresi etik dışıdır? Öte yandan yasaklanmış olmasına karşın, binlerce böbrek satılıyor, bu işin ticaretini yapıp, fakirleri sömüren, haksız kazanç sağlayan insanlar var. Bu sorun nasıl çözülecek? Tartışmalar sürüyor.

Elimizdeki en iyi seçenek ölümlerden organ almak. Bunun için birçok ülkede ölmenden önce organ bağış izni alınıyor. Ayrıca, ölümlerin akrabalarından izin alınabiliyor. Başka bir seçenek türdeşinden organ aktarımı yapmak. Çeşitli maymun türleri bu iş için epey denendi çünkü maymunların insan benzeri kan grupları ve doku antijenleri var. Fakat organ aktarım sonuçları pek umut verici olmadı. Domuzlardan yapılan aktarımlarda ise daha değişik bir sorun çıktı ortaya: Ani red... Acaba moleküler biyoloji bize bu konuda yardımcı olabilir mi? Belki. Örneğin domuzlarda genetik değişiklik yapıp organları insana benzetilebilir. Bazı insan molekülleri taşıyan domuzlar elde edildi bile.

Bu arada “tüp içinde organ yaratarak tedavi” diye yeni bir alan ortaya çıktı. Buradaki amaç, kişinin kök hücrelerini alıp, tüp içinde kendi organını yeniden yaratmak. Bunun için en uygun hücre, cenindeki farklılaşmamış kök hücreleridir. Ne yazık ki bu hücreler gelişmiş insanda bulunmaz. Tek kaynak, tüp bebek için alınan hücrelerden artakalan hücreler. Son olarak, bağışıklıkla ilgisi olmasa da yapay organlar üzerinde yapılan (3D) bilgisayar çalışmaları da hızla ilerlediğini belirtmekte yarar var.

Şimdiye kadar, bağışıklık sisteminin yabancı organ/doku yamalarına karşı tepkisinden söz ettik. Peki aktarılan bir yama/organ konağı hastalandıramaz mı? Aktarılan doku,

canlı olduğuna göre içindeki bağışıklık hücreleri alıcıya karşı tepki gösterecektir. Kısacası, organ nakillerinde, konak yamayı istemeyince konağın yamayı reddinden söz ederiz; aksi durumda yamanın konağı reddini anlıyoruz. Siz, artık bu olayın da temelinde doku uygunsuzluğu yatığını biliyorsunuz. Aradaki fark, yama konağa saldırınca neredeyse bütün vücudu etkileyen bir bağışıklık hastalığının ortaya çıkmasıdır (GvH hastalığı). Bunu önlemek için hastaya önceden metotreksat, siklosporin ve takrolimus gibi baskılayıcı ilaçlar verilebilir. Günümüzde DNA kullanılarak yapılan doku tiplendirmesi, daha uygun alıcıverici seçimini sağladığından, yamanın konağa tepkisi hastalığının gittikçe azalması beklenir.

39 | Anneler yarı-yabancı dölütlerini neden vücutlarından atmıyor?

Çocuk sahibi olmak, anne-baba için eşi bulunmaz bir mutluluk kaynağıdır. Ama, bağışıklık açısından bakınca karnındaki çocuk, anne için hâlâ tam anlayamadığımız karmaşık bir sorundur. Dölet (cenin) kalıtlarının yüzde 50'si babadan geldiği için, onların şifrelediği dölet antijenleri anneye yarı yarıya yabancıdır. Annenin bağışıklık sistemi, bu yarı yabancıya saldırıp atmamak için, kendini değiştirmek zorunda kalır. Aynı şey dölet için de söz konusudur. Daha önce sözünü ettiğimiz Nobel ödüllü Medawar (bkz. 18. ve 37. Soru) taa 1953'lerde bunu merak etmişti: Bir gebe kadın nasıl oluyor da aylarca kendine yabancı bir antijeni vücudunda taşıyabiliyor. Bugün bile bu soruya tam olarak yanıt veremiyoruz ama epey yol almış durumdayız.

1960'lardan bu yana anne-dölet arayüzeyinde görev yapan birçok hücre keşfedildi. Günümüzde döleti, annenin bağışıklık sisteminin saldırısından koruyan birçok etmen biliniyor: Birincisi, döleşinin (plasenta) içinde iki değişik dolaşımı barındıran yapısal engel vardır. İkincisi, dölete

bakan yüzeyindeki trofoblast denilen hücreleri çok düşük miktarda doku uygunluk antijeni taşıyor. Üçüncüsü, dölyatağının içinde bağışıklık baskılayıcı bir durum yaratılmıştır. Dölyatağının bağışıklık tepkileri, döleti orada tutabilmek için çok zayıflatılmıştır.

Birçok etmen, gebe annenin hem tüm bağışıklık sisteminin hem de yerel bağışıklığın, yavaş davranan Th2 ağırlıklı olmasını sağlar. Burada, annenin cinsiyet hormonları östrojen ve progesteronun etkileri önemlidir. Ayrıca, trofoblast denilen hücrelerin üzerinde bulunan değişik doku uygunluk antijenleri, bebeğe zarar verebilecek olan öldürücü NK hücrelerini ve CD8 T hücrelerini kısıtlamaktadır.

Bu arada döletin bağışıklık sistemi hakkında birçok yeni şey keşfedildi. Anlaşılan, daha 13. haftada bile döletin bağışıklık sistemi gelişmeye başlamıştır ama bu erişkinlerinkinden farklıdır. Aslında, anne karnındaki döletin bağışıklık sistemi, annenin yarı yabancı antijenleri dahil, dölet suyundan yutulan antijenler, besin maddeleri ve az sayıda bazı minicanlılarla karşı karşıyadır. Bu kadar uyarıya döletin nasıl tepki verdiği yakın zamana dek bilinmiyordu. Yeni çalışmalar, döletin dallı hücrelerinin antijenleri tanıdığı, lenf bezlerine götürdüğünü hatta Toll benzeri uyarılara yanıt verdiğini gösteriyor. Ancak, bu dallı hücreler, erişkinlerdekinin aksine, lenf bezlerinde yardımcı T hücreleri yerine, baskılayıcı T hücreleri oluşmasına yol açıyor. Demek ki, gelişmekte olan ceninin dallı (DC) hücrelerinin işlevi, döletin bağışıklığını baskılayarak, anne ile denge içinde yaşamı sürdürmek.

Burada şu sorulabilir: Yenidoğanın bağışıklığı farklı mıdır? Doğumdan hemen sonra birçok organ gibi, bağışıklık dizgesi işlevini tam yapamadığı için, yeni doğan çocuğun bulaşıcı hastalıklara yakalanma riski çok yüksektir. Yenidoğan, anne karnında mikroptan arınık yaşarken, doğum sırasında ve hemen sonrasında birçok mikropla karşı karşıya gelir. Bebeğin riskini azaltmak için anne sütündeki antikolar yardıma koşar. Herhangi bir yangısal olaya yol açmamak için, yeni doğanın bağışıklığı hâlâ yavaş davranır. Bu yüzden aşılarla da zayıf yanıt verir. Dünyamızda bir

yaşına basmadan ölen çocuk sayısı hâlâ 5 milyondur ve bunun 1,5 milyonu enfeksiyon hastalığından ölür. İshal, ölüm nedenlerinin başında gelir. Ne yazık ki bu dönemdeki aşılar pek işe yaramaz.

Yenidoğan, kendi bağışıklık sistemini geliştirinceye kadar (özellikle timüsteki kendi T hücrelerini seçinceye/ geliştirinceye kadar) anne çocuğuna yardım eder. Yardımın büyük kısmı antikör vererek gerçekleşir. İlk antikörler, anneden döleşine oradan FcRn (neonatal Fc receptor) aracılığıyla çocuğa geçer. Sonra anne sütündeki IgA ve bağırsaktaki mukus sıvısı hastalık yapıcı mikropların epitelden içeri girmesini engeller. Çocuğa gerekli tamamlayıcı proteinleri de anneden geçer.

Yenidoğanın bağışıklık sistemi, bağırsağına yerleşen minicanlı örtüsüne nasıl davranıyor? Yani, yeni doğan bebek, vücuduna yerleşmek için can atan o kadar çok ve çeşitli minicanlılarla nasıl sağlıklı bir ilişki kuruyor?

Bir bebeğin anne karnından dışarı çıkarken döl yolundan, havadan aldığı bakteri ve mantarların miktarı ve çeşidi akıl almaz boyutlardadır. Eğer bebeğin bağışıklık sistemi erişkin bir insanınki gibi davransaydı, “yeni” minicanlılara verdiği yanıt öyle yüksek olurdu ki, o bebek yangısal hastalıklara tutulur, yaşayamazdı. Peki, bebeğin bağışıklık sistemi ne zaman, neye yanıt verileceğini; ne zaman, kime yanıt verilmeyeceğini, nasıl biliyor? Fare bebeklerinin alyuvarlarında bulunan CD71 denilen bir molekülün, ilk hafta içinde bebek farenin bağışıklık dizgesini baskıladığı gösterilmiş. İnsanda göbek bağı kanında CD71 taşıyan hücreler var ama etkileri bilinmiyor. Anne sütünde bol miktarda bulunan epidermal büyüme etmeninin (EGF), hem farede hem insanda bağırsak minicanlı örtüsü ile ilişkide bir rolü olduğu sanılıyor.

Kemirgenlere doğar doğmaz antibiyotik verilirse, büyüdüklerinde astıma ve alerjiye daha duyarlı hale geldikleri biliniyor. İnsanlarda da çiftlikte büyüyen çocuklarda alerjiler ve yangısal bağırsak hastalıkları daha seyrek görülüyor. Bu bulgular, minicanlı ordusunun yaşamımızdaki rolünü açıkça ortaya koyuyor, ama olayın düzenegi nedir hâlâ

bilmiyoruz. Yeni doğanın bağışıklığı -önceleri varsaydığımız gibi- zayıf değil de erişkinlerden çok farklı olabilir; minicanlı örtüsünü değişik amaçla kullanıyor olabilir. Yeni doğanda minicanlı örtüsü (mikrobiyota) ve bağışıklık, bir bakıma birbirlerini eğitiyor olabilir. Doğumdan hemen sonra başlayan bu kritik öğrenme dönemi, farede 1-2 hafta ama insandan daha uzun sürüyor. Bu yüzden, eğer bebek doğum kanalından geçmeden (sezeryanla) doğmuşsa, kritik dönemi kaçırmamak için, bebeğe anne dölyolundan minicanlı ekimi yapanlar var; bu işlem için sezeryandan önce anne dölyoluna (vajina) sargı bezi yerleştiriliyor. Sezeryandan sonra bu bez çocuğun vücuduna sürülüyor.

Yeni araştırmalar, vücudumuzdaki mini canlı örtüsüyle daha yaşamın başlangıcında sağlıklı ilişki kurmanın yollarını anlamamızı sağlayacak. Zamanla, doğumdan önce ve hemen sonra hangi önlemleri alacağımızı daha iyi bileceğiz.

5. Bölüm

KANSER BAĞIŞIKLIĞI

*“Doğa en iyi doktordur;
dört hastanın üçünü iyileştirir ve
meslektaşlarını hiç kötülemez.”*

Louis Pasteur

40 | Kanser oluşumunun basamakları nelerdir?

Üstün bir yapıya ve güzelliğe ve akıl almaz bir düzene sahip vücudumuz var. Kanser hücreleri içimizdeki bütün düzene kafa tutar. Hem de bunu özkaynaklarımızı kullanarak yapar. Acı gerçek şu ki, urlar (tümör) dış düşmanlar/ yabancı değiller. Onlar, kendi hücrelerimizden oluşuyor. Bu hücreler, Weinberg’in deyimiyle kendi yurduna ihanet eden “dönekler” gibidir. Tehlike de burada yatar; onların saptanması hiç de kolay değildir, bağışıklık sistemi için bile. Çok değil, bundan 30-50 yıl öncesine kadar, urbilimciler (onkologlar) epey şaşkın bir durumdaydı. Çünkü, vücutta var olan hücre çeşidi kadar kanser çeşidi

vardı ve her biri ayrı tedavi gerektiriyordu. Bir beyin kanseri, deri kanserine benzemiyor, o da akciğer kanserine hiç benzemiyordu.

Son yıllarda kanser hakkındaki düşüncelerimiz daha “akılcı” olmaya başladı. Artık, kanserlerdeki farklılığa değil, ortak yanlarına odaklanıyoruz. Dış etken olarak bazı kimyasalların, ışınların ve bazı virüslerin kanser yaptığını biliyoruz. Ayrıca, hücrelerin çoğalması sırasında DNA’da bozukluklar ortaya çıkabildiğini biliyoruz. Gerçekten her tür hücreden kanser çıkabiliyor, ama biliyoruz ki bunların tümünde bir DNA bozukluğu söz konusudur. Yani bütün kanserlerin biricik ortak noktası, DNA kopyalanmasının ve hücre bölünmesinin denetim dışı kalmasıdır. Öyle ise bu denetimi yapan genler nerededir diye sormamız gerekir.

Normal hücrelerimizde DNA tıpkı yapımı ve hücre bölünmesini çok sıkı denetim altında tutan genler vardır. Kanser hücresinde bu genler bir değişime (mutation) uğramıştır, görevlerini yapmamaktadır. Böyle denetimden sorumlu genlere urgenleri (oncogene) denir. Bugüne dek onlarca urgeni keşfedilmiştir. Sonradan anladık ki verilen bu urgen ismi yanlış, çünkü bu genler normal hücrelerde de vardır ve normal bölünmeyi de şifreledikleri proteinler aracılığıyla yönlendirirler.

Bu genlerin görevi, hücrenin bölünme işlemini adım adım denetlemektir. Bir hücre durduk yere çoğalmaz. Genelde, ona başka bir yerden bir haber gelir, haberci, hücre zarındaki kendi algacına bağlanır, böylece hücre bölünme işlemine başlar (Buna benzer olayları, daha önce T ve B hücrelerinin birbirleriyle sitokinler aracılığıyla nasıl haberleştiğini anlatırken değinmiştik). Haberci molekül ortadan kalkınca, hücre içindeki urgen (oncogen) ürünü başka proteinler hücreye, “tekrar dinlenme durumuna geç” der.

Eğer bu ur genlerinde bir değişim olursa, hücreye dışarıdan herhangi bir “çoğal” işareti gelmediği halde, hücre çoğalmaya devam eder. Bu hücre bölünmesi, biraz ileri giderse, bir tümörün başlangıcı olabilir. Hücrelerimizin

yenilenmeye, özellikle bağışıklık hücrelerimizin bölünmeye ne kadar gereksinimi olduğunu biliyorsunuz. Bu durumda urgenlerinin önemi ortadadır. Bunların çok sıkı denetlenmesi gerekir. İşte bu yüzden, ikinci bir denetim yolu olarak, ur baskılayıcı genler ortaya çıkmıştır. Bu genlerin görevi sürekli olarak DNA'yı izlemektir. Çoğalan hücreler DNA tıpkılanması sırasında hata yapabilir, eğer bu hatalar hücrenin "yavrularına" geçerse, çok tehlikeli durumlar ortaya çıkabilir. Eğer DNA hasarı çok büyükse, tamiri mümkün değilse, o zaman ur baskılayıcı genler harekete geçer ve hücreye hemen "intihar et" emri verir ve o hücre daha önce anlattığım "kurgulu ölümle" (bkz. 23. Soru) kendini ortadan kaldırır.

Özetle, bir tümörün oluşması için hücrede birden çok değişime gereksinim vardır. Birinci değişimin hücre bölünmesiyle ilgili bir gende olması gerekir. İkinci değişim ur baskılayıcı genlerde olmalıdır. Çünkü, DNA'daki birinci değişikliği gören/sezen ve onaran onlardır. Gelelim üçüncü aksaklığa; normalde her hücrede bölünmenin hesabını tutan, bir yerde durması gerektiğini söyleyen sistem vardır. Konuyu biraz daha açalım: Varsayalım ki hücrelerimiz ortalama 50-70 bölünmeye ayarlanmıştır. Bu sınıra yaklaşan, yaşlanmış hücre sonunda bölünemez olur. Peki hücre bölünme sayısını nasıl saptayacak? Hücre bunu, kromozun en uç kısmındaki uçsayaç (telomer) denilen bir yapının kısalmasıyla anlar. Uçsayaçın kısalmasıyla hücrenin bölünme adedini sayabileceği görüşünü ilk kez Rus bilimci A. Olovnikov 1973 yılında ortaya atmıştı ve haklı olduğu 1984 yılında kanıtlanmıştır (2009 Nobel Ödülü). Daha sonra telomerleri tamir eden, kısalan yerlere ek yapan, "uç ekleyici" (telomerase) denilen enziminin varlığı ortaya çıktı. Kök hücreleri ve etkinleşmiş lenfositler hariç, bütün normal vücut hücrelerinde "uç ekleyici" (telomerase) enzim suskundur, yani etkin değildir. Özetlersek, bir kanserin oluşabilmesi için, yukarıdaki üç bozukluğa bir dördüncüyü eklemek gerekiyor; DNA'nın sağlam olduğunu anlayan/denetleyen uç ekleyici de (telomerase) bir değişim olması gerekiyor.

Bu bulgular ışığında birçok kanserin neden ileri yaşlarda ortaya çıktığını anlayabiliriz. Çünkü, kanserin oluşabilmesi için DNA'da birkaç değişimin birikmesi gerekiyor. Yukarıda sıraladığımız değişikliklerin hepsinin aynı hücrede, aynı zamanda meydana gelmesi olasılığı düşüktür. Ama, unutmayalım ki vücudumuzda milyarlarca hücre var: Bu yüzden, olasılık düşük görünse de, bir hücrede üçlü/dörtlü değişim olabiliyor.

Bazı hücrelerimizin değişime daha yatkın olduğunu biliyoruz. Örneğin, bütün dokularımızda bulunan ve sessizce yaşayan kök hücrelerimiz. Bu hücreler, yaşlanmış veya hasara uğramış hücrelerimizin yerine yenisini yaratır. Bu yüzden, kök hücrelerinin bölünme ve başkalaşma gereksinimi öbür hücrelerden yüksektir. Bu da onları değişimlere (ve dolayısıyla kanserleşmeye) daha yatkın duruma getirir. Son yıllarda, kök hücre araştırmalarının hızlanmasının bir nedeni de budur.

41 | Bağışıklık kanserle nasıl savaşıır?

Urbilimin (oncology) ilk yıllarında urbilimciler şöyle düşünüyordu: Normalde içine virüs giren hücreyi hemen tanıyabilen bir bağışıklık sisteminin, kanserleşen hücredeki değişikliği hemen fark edip, ona saldırmaması gerekir. Yoksa, kanser hücreleri, bağışıklık yanıtından kaçmanın bir yolunu mu buluyor? Eğer bağışıklığı kamçılamanın bir yolunu bulursak, sistem, urları daha çabuk tanıyıp, yok edebilir mi?

Çok eskiden, bazı deneysel sonuçlar bilimcilerin kafasını karıştırmıştı. Örneğin, deney hayvanlarında, bir tümörü başka bir hayvana aktarınca, tümör, bir haftaya kalmadan, öldürölüp, vücuttan atılıyordu. Ancak, 1930'larda anlaşıldı ki, bu atılımın tümörün doğasıyla hiçbir ilgisi yoktu, tümör tıpkı bir başkasının böbreği gibi,

alıcıya “yabancı” olduğu için atılıyordu. 1950’lerde, kimi kimyasal bileşiklerin kanser yaptığı ortaya çıkınca urbağışıklığı bilimi gelişmeye başladı. Örneğin, metilkolentran denilen bir kimyasal bileşik, ne zaman bir farenin derisine sürülse, orada sarkoma adlı kanser yaratıyordu. Bu deneylerde kullanılan fareler ise, safkan/eşsoylu farelerdi (Bir fare cinsi, yaklaşık 20 kez kardeşleriyle birleştirilirse, doğan yavrular, neredeyse, tek yumurta ikizleri gibi, aynı kalıtıma sahip olur. Bu yüzden, bu eşsoylu fareler arasında tümör aktarımında bir “yama atılım” sorunu çıkmıyordu).

Safkan farelerde yapılan deneyler sırasında çok ilginç bir olay dikkati çekti. Bir safkan A faresinde büyümekte olan bir ur çıkarılıp yeni bir safkan B faresine aktarılınca, alıcı farede ur sorunsuz büyüyor ve fareyi öldürüyordu. Ama, verici A faresine aynı ur tekrar verilince tümör büyümüyordu. Bu olay ura özgüldü. Demek ki urun kendi antijeni vardı ve bu antijen farelerde kendine özgül bağışıklık yanıtı uyandırıyordu. Kısaca, farelerde ur antijenlerine karşı özgül bağışıklık yanıtı gelişmekteydi.

Bağışıklık bilimcilerinin henüz T hücrelerini keşfetmedikleri zamanlarda, özgüllük demek “antikor” demekti. Bu yüzden, farede oluşan özgül tümör bağışıklığını, serum ile başka farelere aktarma denendi. Fakat sonuç şaşkınlık yarattı; tümör direnci serumla aktarılamıyordu. Yani, tümöre karşı bağışıklık antikordan başka bir şey olmak zorundaydı. Sonradan, tümör bağışıklığının, bağışık farenin kanından alınan hücrelerle (lenfositlerle) başka bir soydaşına aktarılabilceği gösterildi.

1970’lere geldiğimizde hemen herkes, kansere karşı koymanın en iyi yolunun tümöre özgül lenfosit hücreleri yaratmak olduğu görüşünü kabul etti. Burada öldürücü T hücrelerinden söz ediyoruz. Hatta, CD8 öldürücü T hücrelerinin varlığının asıl nedeninin tümör tarama/gözetleme olduğu savunuldu. Şimdi biliyoruz ki, geçekten de tümörlere bağışıklık yanıt T hücrelerinde yatıyor ve antikorların rolü varsa bile çok az.

CD8 T hücreleri tümöre karşı iki şekilde savaşır. Birincisi, fas ve perforin dediğimiz, iki molekülle, tümör hücrelerini

intihara sürüklemek. İkinci yol, CD8 hücrelerinin salgıladığı sitokinlerdir. Bunlardan biri interferon-gamadır (IFN γ). Bu sitokin tümörlerin çok ihtiyacı olan yeni damar yapımını engeller. Kanser hücresi, çabuk çoğalabilmek için, çok besin ve oksijene ihtiyaç duyar, bunun için yeni damar oluşumunu arttırması gerekir. CD8 (ve CD4) den salınan IFN γ damar yapımını durdurur, besin ve oksijen alamayıp, aç kalan tümör hücreleri ölmeye başlar. Biraz sonra bu hücreleri tümöre karşı nasıl kullanacağımızı göreceğiz. Ama, daha önce hiç beklenmeyen yeni bir hücreden söz etmem gerek.

Doğal öldürücü (NK) denilen hücreler nasıl bulundu ve bunlar tümörleri nasıl öldürür? Doğuştan timüs (kekik) bezi olmayan bir fare cinsinden daha önce söz etmiştik. Bu farelerin etkin T hücreleri olmadığı için, belirli hastalıklara (özellikle virüsler) duyarlı olması beklenir. Ayrıca, bu farelerde CD4/CD8 hücreleri olmadığına göre onlarda daha sık kendiliğinden tümör çıkması gerekirdi. Ama durum böyle değildi. Acaba bu farelerde tümörle savaşan başka bir hücre mi var diye düşünürken, insanlarda yapılan bir dizi deney, tümör öldürücü yeni bir hücrenin keşfine yol açtı: Bunlara doğal öldürücü (natural killer, NK) hücreleri diyoruz. Önceleri bu hücrelerin hiç görmedikleri tümörleri öldürdüğüne kimse inanmadı. 1973 yılında herkesi inandıran çok büyük bir çalışma yapıldı. Kanserli ve kansersiz yaklaşık 1000 kişiden alınan akyuvarlarla yapılan deneyler, insan kanında öldürücü NK hücrelerinin varlığını kanıtladı.

Işın ilginç yanı, bu NK hücreleri de CD8 + T hücreleri gibi hedef hücreyi intihara sürükleyerek ortadan kaldırmasıdır. Fakat aralarında büyük farklar vardır. CD8 öldürücü hücrelerinin, karşısındaki hücrenin doku anti-jenlerinden (MHC) sınıf I proteinlerine bakarak harekete geçtiğini anlatmıştım. Halbuki NK hücreleri, bunun tersini yapıyordu; yüzeyinde doku uygun proteinini (hücre kimliğini) sergilemeyen hücrelere saldırıyordu. İşte bu da CD8 hücrelerinden kaçmayı beceren tümörlerin NK hücrelerine yakalanmasını sağlıyordu. Özellikle kan kanserlerinde bu doku antijeni (MHC sınıf I) sergilenme-

mesi olayı daha çok görülür. İşte bu yüzden kan kanserleriyle savaşımında NK hücreleri önce çıkar.

NK hücreleri kan kanserleri dışındaki kanserlere de saldırabilir. Hücre bölünmesi sırasında kopyalama hatası olunca, bu hataları giderecek, düzeltme (editing) yapan aygıtlar vardır. Bu değişimlerden biri MHC sınıf I bileşiğinde olursa, bu kanser hücresinin çok işine yarar. Çünkü CD8'ler, sınıf I doku uygunluk kimliğini görmedikleri hücrelere dokunamaz. İşte bu gibilerin hakkından NK hücreleri geliyor. Burada dikkat ederseniz, NK hücreleri “kanser” hücresini “kanserli” diye tanımıyor, fakat karşıdaki hücrede kendi doku antijeni sınıf I'in yokluğuna bakıyor. Bu şu demek; eğer tümör sınıf I doku antijenini kaybetmezse, NK hücresi onlara dokunmaz; sınıf I proteinlerini yüzeyinde sergilemeye devam ederse o zaman CD8 öldürücü hücrelerine hedef olur. Yani kanser hücresi bu iki ateş arasında kalmaktadır. CD8 hücrelerinin kanser hücresini tanıyıp öldürmesi için yalnızca kanserli hücreye ait bir antijeni tanınması gerekir.

Bugüne dek 70'den fazla insan tümör antijeni bulundu. Bunları üç gruba ayırmak olası: 1. kümeye, normal hücrelerde çok düşük düzeyde yapılan, fakat kanserli hücrelerde çok yüksek düzeyde dışavuran antijenler girer. 2. kümedeki antijenler, yine normal hücrelerde de vardır ama bunlar döletin (ceninin) gelişmesi sırasında sadece belli bir dönemde belirip, sonra görünmeyen antijenlerdir. Bazı kanser hücreleri bu gibi antijenleri çok yüksek düzeyde yapar. Örneğin urdaki dölet antijeni (karsinoembriyonik antijen, CEA), dölet bağırsağında yüksek düzeyde bulunur ama erişkinlerde güçlkle saptanacak kadar azdır. Ama, kalın bağırsak kanserinde yine çıkar karşımıza. Başka bir örnek, alfa fetoprotein, dölet karaciğerinde yüksek miktarda yapılan bir proteindir. Erişkinlerin karaciğer kanserinde düzeyi yükselir. Tümör antijenleri içinde 3. kümeye girenler daha ilginç antijenlerdir ve bunlara “ura özgün antijenler” diyebiliriz.

Bağışıklık açısından bakınca, vücudumuzda “değişime uğrayan” her yapı “yabancı” sayılır. Bu yüzden, urgenleri

ve urbaskılayıcı genlerin ürünü olan her antijen, bağışıklık yanıtı uyandırabilir. Bu da aşı yapımında kullanılabilirse, belirli kanserlere karşı aşı geliştirilebilir demektir. Bunu birazdan göreceğiz. Şimdi şu soruyu soralım: Bağışıklığın tüm hücre ve molekülleri kansere karşı savaşta yerini alır ama özellikle kansere karşı savaşım veren hücrelerimiz olan dallı hücreler, NK hücreleri, NKT hücreleri, B hücre antikorları, CD4 yardımcı, CD8 öldürücü hücreler gibi bütün bu silahlı kuvvetler gücüne karşın neden hâlâ kansere yakalanıyoruz?

Son 60 yıldır yukarıdaki soruya yanıt arıyoruz. Elimizde bazı iyi düşünülmüş kuramlar var. Bunlara, gerçek olarak değil de sadece “kuram” olduğunu bilerek göz atmakta yarar var. Birinci görüş şu: Kimi tümörlerdeki tümör antijenlerinin seviyesi çok düşüktür, bağışıklık sistemi bunları göremez. İkinci düşünce ise, kimi urların bağışıklığı baskılayıcı maddeler salgılıyor olmasıdır. Bunlar, gebe bir annenin, kendine yarıyabancı döletini karnında tutabilmek için kullandığı doğal baskılama yöntemlerine benzeyebilir. Üçüncü bir olasılık, antijen sunumuyla ilgilidir: Ya tümör hücresi antijenlerini iyice işlemeden doku uygunluk bileşiğine (MHC) yerleştiriyor ya da doku uygunluk bileşiğinin düzeyinde çok ince bir ayarlama yapıyor. Böylece, hem doku antijeninin (MHC) yokluğuna odaklanan NK hücresi susturuluyor, hem de MHC sınıf I varlığına odaklanan CD8 hücresi etkinleşemiyor. Akıllı bir tümör hücresi, yerine göre, bu üç yöntemin karışımını veya henüz bizim aklımıza gelmeyen bambaşka bir yöntemi kullanıyor olabilir.

42 | Kanser bağışıklık ve kalıtsal tedavileri var mıdır?

İnsanlık, yüzyıllardır kanser ve bağışıklık hakkında fazla bir şey bilmeden de çeşitli tedavi yöntemlerini denemiştir. Hipokrates’in fikirleri Galen’i etkilemiş, Galen’in fikirle-

rinden Razi ve İbni Sina yararlanmışlardır. Ama Bergama'da doğup yetişen (ve sonra İzmir, Kıbrıs ve Roma'ya giden) büyük Galen'in her dediğinin doğru olmadığını ilk anlayan Razi ve özellikle İbni Nefis olmuştur. Bugünkü bilgilerin ışığı altında, eskisinden çok daha başarılı olacağımız açıktır.

Biraz sonra anlatacağımız yöntemlerin ortak amacı "suskun" olan bağışıklık sistemini harekete geçirmek ve güdümlü mermi gibi çalışan T hücrelerini kullanmaktır.

Yeni yöntemlerin başında sitokinlerin ur tedavisinde kullanılmasını sayabiliriz. Bağışıklık hücrelerinin birbirleriyle sitokinler aracılığıyla iletişim kurduğunu biliyoruz. Onun için, ilk önce sitokinlerin bağışıklığı kamçileyebilmesi düşünüldü. Bunların başında interferonlar (IFN) gelir. Vücudu virüs enfeksiyonlarına karşı koruyan IFN-alfa, 1957'lerdeki keşfinden sonra kanser tedavisinde kullanılmaya başladı çünkü IFN-alfanın hücre üremesini yavaşlattığı biliniyordu. İlk kez bol miktarda IFN'a Finli Dr. Cantell tarafından insan akyuvarlarından elde edildi. İnsanda IFN-alfanın en az 13 çeşidi vardır ve bunlardan birikisi, bugün milyarlarca kazanç getiren bir ilaç olmuştur. Işınlama ve kimyasal tedavi ile birlikte bazı kanserlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Bunların başında kan kanserleri, miyeloid lösemi, lenfoma gelir.

IFN-alfa ayrıca melanoma, hepatit B ve C tedavisinde başarıyla kullanılıyor. Interferon-b multiple sclerosis hastalığında kullanılıyor ve hastalığın ilerlemesini önüyor. Öte yandan bağışıklık Interferonu olarak da bilinen IFN γ 'nin yardımcı CD4+ Th1, CD8 öldürücü T hücreleri ve NK hücreleri tarafından salındığını, bağışıklık yanıtlarını kamçileyen en iyi sitokinlerden biri olduğunu biliyoruz. Ama, bu sitokini, öteki IFN'ler gibi, dışarıdan kas içine vererek, herhangi bir tedavi aracı olarak kullanmakta zorlanıyoruz: yan etkiler ve ters etkiler/beklenmedik davranışlar yüzünden.

Özetle, IFN'ler birçok kanser türünde denendi ve birkaç kansere iyi geldiği anlaşıldı. Onun için kabul görmüş öbür ilaçlara ek olarak kullanılıyor. Kanser tedavisinde

tüp içinde çoğaltılan T hücrelerini hastaya verme deneyleri veya IL2 gibi sitokinlerin kullanılması, yoğun olarak NIH'de Dr. Rosenberg tarafından başlatıldı. Ama, çoğu kez sonuçlar düş kırıklığı yarattı.

Kanser tedavisinde 30-50 yıldır bağışıklık yöntemlere bel bağlayanların son 20-10 yılda yüzü gülmeye başladı. Bağışıklık tedavide devrim açan bazı buluşlara kısaca değinmek istiyorum. Örneğin, sitokinleri hastaya şırınga etmek yerine, çok daha akıllı bir şey denendi ve bilimcileri hayretler içinde bırakan sonuçlar elde edildi. Kanserli hastanın tümör hücreleri ameliyatla çıkarılıyor, ısınlıyor ve sonra bunların içine sözünü ettiğimiz sitokin genleri yerleştiriliyor ve bu hücreler hastaya geri veriliyor. Değişikliği sezen CD8 hücreleri, genetiği değiştirilmiş tümöre yaklaşıncı, tümörün salgıladığı sitokinlerle deli gibi etkinleşiyor ve geri kalan tümör hücrelerini öldürüyor. Son bir çalışmada, akciğer karsinoması olan hastalardan kanser hücreleri alınmış içlerine GMCSF denilen bir sitokin geni konulmuş ve hastalara geri verilmiş. Daha önceki tedaviye cevap vermeyen birçok hastanın ömrü böylece önemli derecede uzatılmıştır.

Kanserin bağışıklık tedavisinde bir başka yöntem de özhücreyle bağışıklık tedavidir (adoptive immunotherapy). Bu yöntemde, hastanın kendi T hücreleri alınıp, tüp içinde çoğaltılıp, tekrar hastaya verilmektedir. CD8 öldürücü hücrelerinin tümörlere saldırdığını biliyoruz ama bunların birçok hastada sayıca yetersiz kaldığı sanılıyor. Bu yüzden çok sayıda CD8 hücresi, kanserle savaşta dengeyi hastadan yana çevirebilir. Peki tedavide kullanılacak T hücrelerini nerede bulacağız diye sorabilirsiniz. Bunun en güzel kaynağı hastanın tümörüdür. Tümörde saklı T hücreleri açığa çıkarılır. Bunlara ura sızmış lenfositler (tümör infiltrating lymphocytes. TIL) denir. Zaten etkin durumda olan lenfositler, sitokinler aracılığıyla çoğaltılabilir.

CD8 hücrelerinin en sevdiği şey, kendilerine antijenin uygun şekilde sunulmasıdır; bunun için de hastadan alınan uzman antijen sunucu dalı hücreler kullanılır. Eğer has-

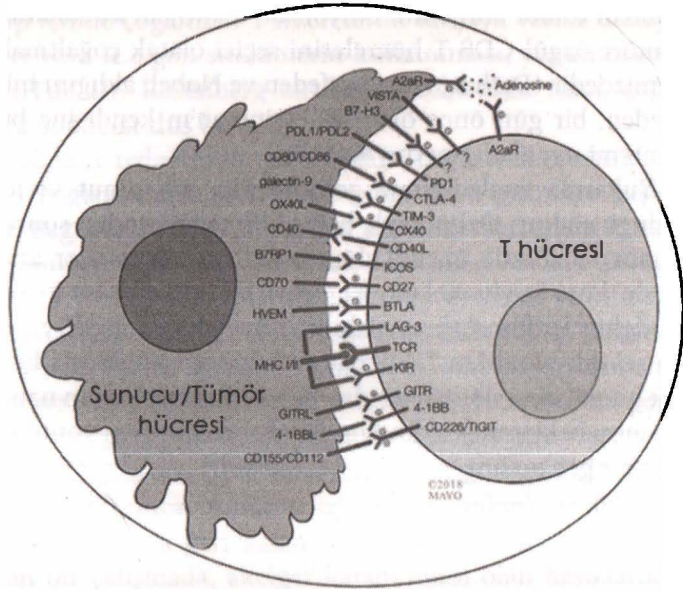
tamızın tümör antijenini biliyorsak, o antijeni kullanarak tümöre özgül CD8 T hücrelerini seçici olarak çoğaltmak elimizdedir (Dallı hücreyi keşfeden ve Nobeli aldığını bilmeden, bir gün önce ölen, R. Steinman'ın kendisine bu yöntemi uyguladığını duymuştum).

Yukarıda sıraladığımız gelişmelerin çok umut verici olduğu açıktır. Özhücreyle bağışıklık tedavisinden sonra, tümör hacminde önemli düşme sağlanan kanserler arasında, kötü huylu melanoma, belirli lösemiler ve bir kısım Hodgkin lenfomaları sayılabilir. Işın daha da güzel yanı, bu şekilde aktarılan T hücrelerinin hasta vücudunda bellek hücrelerine dönüşmesidir. Bu yüzden etkilerinin uzun sürmesi beklenmektedir. Şimdi daha ileri ve yeni yöntemlere bir göz atalım.

43 | Bağışıklığın kanserle savaşı nasıl yönetilebilir; T hücre mühendisliği nedir?

Bağışıklık yanıtlarında T hücrelerinin önemini ne kadar vurgulasak azdır. Kanser tedavinde de son yıllarda T hücresi kullanımında başarılı yeni yöntemler geliştirildi. Aşağıda buna bir örnek vermek istiyorum. T hücresinin etkinleşmesi için iki uyarıya ihtiyacı vardır: Bunlardan birincisi, T hücresinin kendine sunulan antijeni gören algaçlarının (THA) tetiklenmesidir. İkincisi, T hücresinin karşısındakine yardım etmeden veya onu öldürmeden önce, emin olmak için, yardımcı/ek molekülleri tanınmasıdır. Bu iki iletiyi birden, eşzamanlı olarak alan T hücresi hiçbir işlev yapamaz. Yoksa, en ufak bir yanlış anlamada T hücresi ortalığı birbirine katabilirdi.

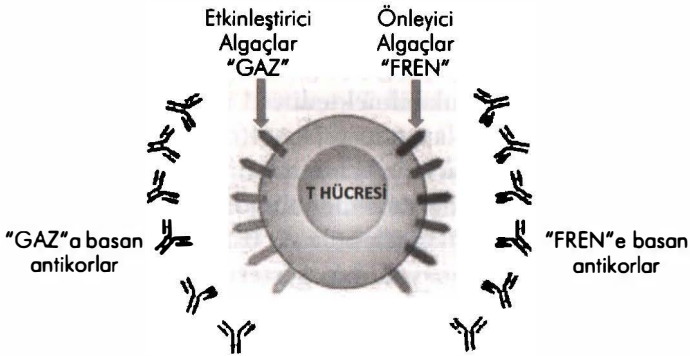
T hücresinin yardımcı moleküllerinin ikiye ayrıldığını söylemiştik. Birinci gruptaki moleküllere, etkinleştirici algaçlar denir ve bunlar tetiklenince hücre etkinleşir.



Görsel 41. T hücresinin tümör hücresini tanınması ve öldürmesi çok karmaşık bir olgudur. T hücresi, doğru hücreyi öldürdüğünden emin olmak için karşısındaki hücrenin yüzeyinde bulunan onlarca antijeni/proteini tanımak zorundadır (Tıpkı antijen sunucu hücre-T hücre ilişkisinde olduğu gibi). İşte bu yüzden kimi tümör hücreleri T hücresinin frenine basıp, onu aldatabilmektedir. Kaynak: <https://link.springer.com/article/10.1186/s1304501805828/figures/1>

Örneğin CD8 hücresi hedefindeki hücreyi öldürür. İkinci gruptaki yardımcı moleküller, önleyici algaçlardır, bunlar tetiklenince hücre yapmakta olduğu işi bırakır. Bu moleküllerin tümüne birden bağışıklık denetim noktaları (immune check points) deniliyor. Bağışıklık bilimcileri, T hücresinin üzerindeki hem uyarıcı (gaz verici) hem susturucu (frenleyici) moleküllere karşı tektip antikorlar (mAb) geliştirmeyi başardı. İşte bu mAb'leri kullanarak, T hücresini istediğimiz tarafa yönlendirebiliriz artık.

T hücresinin gaz pedalına veya frenine basarak istediğimiz gibi yönlendirebiliriz diye sevinirken bir de bakıyoruz bu işi kanser hücreleri bunu bizden önce keşfetmiş. Birçok kanser, T hücresinin frenine basarak (önleyici molekülleri kullanarak) onların kendisini öldürmesini engelliyor (Bu arada, madem T hücrelerimiz var, neden kanser hücrelerini



Görsel 42. Antikorlarla T hücresi denetlenerek kanser tedavisi yapılabilir. T hücresinin kendi antijen tanıyıcı algacına ek olarak onu harekete geçiren "etkinleştirici" ve "engelleyici" moleküller vardır. Birçok tümör T hücresinin frenine basabilmektedir. Geliştirilmiş birçok tektip antikor T hücresini harekete geçirip tümöre saldırmasını sağlar. Kaynak: Mellman ve arkadaşları, *Nature* 2011'den uyarlanmıştır.

öldürmüyor sorusuna da yanıt vermiş oluyorum). Bu durumda biz de etkinleştirici (uyarıcı) antikorları kullanarak, T hücrelerinin gaz pedalına basabiliriz. Ya da duruma göre basılmış freni ayak çektirebiliriz.

Klinikte öldürücü T hücresini frenleyen moleküllerden biri olan CTLA4 ve PD1/PDL1 molekülleridir. İşte bunlara karşı geliştirilmiş antikorları kullanarak, kimi melanoma, mesane ve akciğer kanser hastaları tedavi edildi ve yıllardır kansersiz yaşıyorlar. Bu bağışıklığın en büyük zaferlerinden biridir. J. P. Allison ve T. Honjo bu katkılarıyla 2018 Nobel Ödülü aldı. Ayrıca, son yıllarda yepyeni bir yöntem daha bulundu; melez algaçlı T hücresi yaratıldı ve bunlar, hiçbir tedaviye yanıt vermeyen, ölmekte olan kanser hastalarında denendi ve inanılmaz iyi sonuçlar alındı.

Ara özet olarak, bağışıklık sistemi, özellikle T hücreleri, urları tanır ve yok edebilir. Fakat T hücrelerinin hareketleri, sınırlayıcı algaçlar ve bağlaçlar aracılığıyla kanser hücreleri tarafından denetim altında tutulmaktadır. Bu sınırlayıcı denetim noktaları ve yolakları, normalde, T hücresinin kendi vücut hücrelerine olan hoşgörüsünü devam ettirmek ve bir enfeksiyon sırasında mikroplara karşı verilen savaşta, sağlıklı komşu hücrelere istenmedik bir

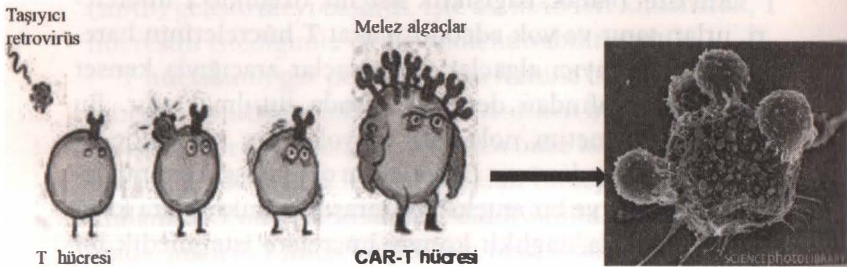
zarardan kaçınmak için kullanılmaktadır. Kanseri hücreleri bu sistemi, kendilerini bağışıklığın saldırısından korumak için (kötüye) kullanılabilmektedir.

Geliştirilmekte olan anti-CTLA-4, anti-PD-1 ve anti-PDL-1 gibi yeni ilaçlar, T hücrelerinin önünü açarak, kanserin gerilemesine yardımcı oluyor. Bu ilaçların de-ri kanseri melanoma, akciğer, böbrek, başboyun kan-serleri, Hoçkin lenfomalarına yararları gösterilmiştir. Günümüzde, diğer tedavi yöntemleriyle birlikte, bu ilaçlardan tam olarak yararlanabilmek için çalışmalar tüm hızıyla devam etmektedir. Şimdi, biraz daha ileri gidip, bağışıklık bilimcilerinin uzun süredir düşünüyordukları aşılama yöntemine göz atabiliriz.

Kanser tedavisinde T hücre mühendisliğinin (CAR-T) yeri nedir?

Son yarım yüzyıldır, kanser tedavisinde, cerrahi, ışınlama, kimyasal tedavilerine ek olarak kanserin değişmiş genlerini hedef alan ilaçlar oluştuğunu görüyoruz [Örnekler: imatinib (Gleevec®) ve trastuzumab (Herceptin®)]. Bunlara ek olarak, yukarıda sözünü ettiğimiz T hücre tedavileri başladı. Yine de kansere karşı daha yeni ve kişiye özgün tedavilere gereksinim vardı. Hastanın kendi T hücresiyle kendi kanserini tedavi etmek için geliştirilen bu yeni yöntemle “melez/yapay algaçlı-T” (chimeric antigen receptor) kısaca CAR-T yöntemi diyoruz.

Görsel 43. Öldürücü CDB T hücresinin doğal algaçları yerine melez algaçlar yerleştirilerek “üstün askere” (CAR-T’e) dönüştürülmesi, kanser tedavisinde yeni bir çıkış açtı. Sağda bir tümöre saldırıyan dört adet CAR-T hücresi görülmektedir. Kaynaklar: Facebook.com/pedromics ve Royal Stock Photo/Getty Images



CAR-T yönteminin özü şudur: Hastadan alınan T hücrelerine tümör antijenini tanıyan yapay bir algaç kazandırmak. Bunun için hastanın T hücrelerine istenilen bir tektip antikör (mAb) geni aktarılır. Böylece melez algaç oluşur; çünkü yeni algaç zincirinin bir kısmı antikordan diğer kısmı T hücre algacından oluşmaktadır. İlk kuşak CAR-T'ler Weizmann Enstitüsü'nde 1990'larda geliştirildi. Bu algaçların hücre dışına bakan kısmına tektip antikör (mAb) hücre içine bakan kısmına ise T hücre algaç parçaları konulmuştu. Daha sonraki 2. ve 3. kuşak CAR-T'ler gen mühendisliği ile hücre içine uyarı ileten başka moleküller konuldu. Hastanın kendi CAR-T hücreleri tüp içinde çoğaltılıp, hastaya geri verilince şimdiye dek görülmemiş başarılar elde edildi. Amerika'da bazı kanserlerinin bu yöntemle tedavisine hemen izin verildi.

İyi haber: CAR-T tedavisi dünyada yayıldı. Çünkü, birçok hasta tedaviye çok iyi yanıt vermektedir. Bu yöntem, çocuk veya erişkin, hiçbir tedaviye yanıt vermeyen, ölümü bekleyen kişilere hayat vermiştir. Yıllardır sürdürülen çileli çalışmalardan sonra bağışıklık tedavisi nihayet başarılı olmuştur. Kötü haber: Bu yöntem uygulanan kimi hastalarda çok ağır yan etkiler görülmektedir. Onun için bu hastalar yakından izlenmektedir.

İlerisi için birkaç düşünceden söz etmek isterim. Örneğin CAR-T tedavisi ile denetim noktası (CTLA-4 ve PD-1) önleyicilerinin birlikte kullanılması düşünülebilir. Ayrıca, CRISPR/Cas9 ile gen-düzeltilme yöntemleri ile CAR-T hücrelerinin hasta vücudunda kalış süresi uzatılabilir. Daha ileri gidip, çift özgülüklü CAR-T hücreleri yaratılabilir.

44 | Kanserlere karşı aşı geliştirilebilir mi?

Bulaşıcı hastalıklar bölümünde, aşılarda sağlık bilimlerinde yapılan buluşlar ve ilaçların tümünden daha yararlı

olduğunu ve milyonların hayatını kurtardığını görmüştük. Kanseri için de aynı şeyi yapmak bizim en büyük amaçlarımızdan biridir. Ancak bu amaca ulaşmak kolay değil. Bir kere, kanserin pek çok çeşidi var; vücudumuzda ne kadar hücre çeşidimiz varsa o kadar kanser olduğunu söylemiştik. Bu yüzden, daha hastalık ortada yokken, koruyucu aşı uygulamak elverişli değildir. En uygunu, kişisel aşı geliştirip, kanserin farkına varılır varılmaz, aşırı tedavi amaçlı kullanmaktır.

Gün geçtikçe hem aşılamanın hem de kanserin oluşumunun moleküler temelini daha yeni öğrenmekteyiz. Ama insanlar, haklı olarak, bu bilgilere erişilmesini beklemekten çok basit yöntemleri denemeye başladı. İlk aşılama, kanserli dokuyu çıkarıp, bir şekilde ezip, ısıtılıp, içine bağışıklığı kamçılayan yardımcı madde (adjuvant) koyup hastaya geri vermek şeklindeydi. Ara sıra olumlu sonuçlar alındıysa da bu yöntem tutarlı sonuçlar vermediği için çabucak terk edildi.

Şimdi biliyoruz ki kanser aşısı, hücre içi parazitlerin aşısına benzeyecek. Yani, aşı seçici olarak CD8 öldürücü hücreyi uyandırmalı. Bunun için kanserle ilgili hangi antijenin en iyi CD8 yanıtını uyandırdığını bilmek zorundayız. Bu yöntem önce farelerde denendi ve cesaret verici sonuçlar alındı. İnsan urlarında yaygın olarak bulunan ve aşıda kullanılabilecek en uygun antijeni/peptidi bulmak için çok çaba sarf edildi ve hâlâ ediliyor. Şimdiye kadar en iyi netice kötü huylu melanoma çalışmalarından elde edildi.

Melanoma, bir kez özgül yerinden başka bir yere göç etmeye, sıçramaya başladı mı (metastaz) tedavisi çok güçleşen bir kanserdir. Birkaç yıldır, yeni geliştirilen melanoma aşısı klinikte kullanılmaya başladı. Kimyasal tedaviyle birlikte iyi sonuçlar alındı. Klinikte kanser aşı deneyleri meme, döllyatağı ağzı ve pankreas kanserlerinde de denenmektedir ve olumlu sonuç görülmeye başlamıştır. Zaman geçtikçe, aşı için daha uygun peptitler bulunacak, başarı oranı yükselecektir.

Kanser tedavisinde hâlâ ilk yöntem, kanser kitlesinin yerinden çıkarılmasıdır. Ama kimi urlar ameliyat edile-

meyecek bir yerde olabilir. Asıl büyük sorun ise tümörün başka bir yere sıçramış olmasıdır. Bütün bunların bilinmediği yıllarda Amerika'da kanserle savaşın en ünlü silahşörlerinden birinin hikâyesi bize ders verebilir. Dr. Halsted parlak bir cerrahdır, 1880'lerde meme kanseri üzerinde uzmanlaşmıştır ve kanseri cerrahiyle yeneceğine canı gönülden inanmaktadır. Memenin kökten alınmasına inanan doktorumuz o kadar ileri gider ki bazı hastalarının kaburga kemiklerini bile çıkarır. Çoğu hastada kanser geri dönünce, çılgına döner, sonunda kendisi morfin bağımlısı olur. Halsted, o günlerde kanserin sıçrama özelliğini bilseydi, başarısızlıklarından ötürü bu denli ileri gitmezdi.

Yakın bir gelecekte, kanser tedavisinde DNA aşılması, öbür tedavilerin yerini alabilir mi dersiniz? Kısa sürede hayır. Günümüzde ameliyatın temizleyemediği kanser hücreleri, ışınlama, kimyasal tedavi gibi yöntemlerle denetim altına alınıyor. Bu yöntemlerin, kanserin sıçramasını, göç etmesini engellemesi bekleniyor. Aslına bakarsanız, bugün kanser tedavisi büyük oranda, göç eden kanser hücrelerinin yakalanıp, öldürülmesi demek.

Kanserin bağışıklal tedavisine yönelik her geçen yıl yeni bir yöntem geliştiriliyor. Örneğin virüsleri kullanarak kanser hücrelerini parçalamak fikri meyvesini vermeye başladı bile. Bunun için bildiğiniz uçuk virüsünün kalıtsal yapısı değiştirildi, "kısırlaştırılmış virüs"ün tümör hücrelerinin içine girip onları içten patlattığı gösterildi. "TVEC" adlı böyle bir ilacın melanoma tedavisi için kullanımına izin çıkmıştır.

Bireysel kanser tedavisi yapılabilir mi? Kanser hücrelerinin genetik yapısını inceleyen bilimciler, öyle yeni bilgiler edindiler ki, bunlardan kısaca söz etmeden konuyu kapatmak istemem. Akciğer ve deri kanseri hücrelerinin karmaşık genleri incelenince, kanser hücreleri başlangıca göre çok değişmiş ve vücuda yayılmış olsalar bile, öncül kanserin tanınmasına yardım edecek bazı "belirteçleri" taşıdıkları gözlenmiştir. Bunlar kanser hücrelerinin yüzeyinde bulunuyor ve çok "seçkin hedef" teşkil ediyor.

Araştırmacılar, hastaların bağışıklık hücrelerinin kanserin içine girdiğini, bu antijenlere yanıt verdiğini, fakat sayılarının az olduğunu ve yanıtın çok cılız kaldığını gördüler. Bu seçkin hedef olabilecek antijenler, laboratuvarda klonlanıp, çoğaltılabilir. Aynı şekilde, tümörün içinden alınan parçalardaki T hücrelerinin çoğaltılmasında da kullanılabilir. Tedavi iyi giderse, bu antijenler o kişi için aşı olarak kullanılabilir. Burada dikkat edilecek nokta sözünü ettiğimiz sağaltımın kişisel olması. Siz şimdiden bu yöntemlerin çok pahalı olacağını kestirebilirsiniz.

Yukarda özetlediğim gibi, kanserin bağışıklık tedavilerinde son yıllarda, akıllara durgunluk verecek gelişmeler oldu. Şimdi de kanserin mini çevresindeki karmaşık olayların inceleniyor, kanserli hücrelerin kendilerini T hücre hücumundan korumak için kendi çevrelerine ördükleri duvarı delmenin yolları araştırılıyor.

Kanser aşılarının daha etkili olması için yapılan çalışmalar hızla devam etmektedir. Koronavirüslere karşı ilk mRNA aşılardan tanıdığımız iki şirket BioNTech (Almanya) ve Moderna (Amerika) aslında 20 yıldır kişiye özel kanser aşıları üzerinde çalışıyor. Bağışıklık sistemini bir tür cilt kanseri olan melanomaya karşı savaşa hazır hale getirilmek için mRNA aşıları geliştirildi ve oldukça iyi sonuç alındığı söyleniyor (İlk Kovid-19 mRNA aşısını başarıyla geliştiren Şahin ve Töreci çifti yıllardır bu konuda çalışıyor). Ancak kanser aşısı hazırlanmasında zaman önemli; şu an için tasarlanan kişisel aşılar yaklaşık üç ayda üretilebiliyor ve bu çoğu kanser için geç olabiliyor. Uzmanlar bu zamanın altı haftaya indirmeyi amaçlıyorlar. Şimdilik kesin olan bir şey var; kanser aşılarının yolu açıldı ve Kovid-19 için çok başarılı olan mRNA teknolojisinin kanser için de kullanılmasını bekleyebiliriz.

6. Bölüm

MİKROPLARLA BİRLİKTE YAŞAMAK

“Önemli olan kimin
doğru olduğu değil, neyin
doğru olduğudur.”
Thomas Huxley

45 | Bilimde “kalıplaşmış” düşünceler nasıl değişir?

Kitabın başından beri verdiğim örneklerde gördüğünüz gibi, yeni bulgular eski düşünce kalıplarımızı değiştirmeye zorlar. Şu sıralarda minicanlı ve bağışıklık biliminde böyle bir dönemdeyiz. Bilim felsefesi yazarı T. Kuhn 1962 yılında yayımlanan *Bilimsel Devrimlerin Yapısı* adlı kitabında, a) bilimsel buluşların düz bir çizgi gibi düzenli şekilde ortaya çıkmadığını ve b) yeni buluşlara karşı önyargıyla karşı konulduğunu savunmuştu. Bir kuramla çelişen yeni buluşlar, o kuramı hemen çökertemez. Kimi bilimciler, kuramı yıkıcı deliller ortaya çıktıktan sonra bile ona inanmaya devam eder.

Bilimde yeni buluşlar ve kanıtlar herkesin gözüne batacak şekilde su yüzüne çıkınca, çoğunluk eski görüşten

ayrılmaya başlar. İşte yeni görüşün kabulüne, Kuhn'ün ünlü deyişiyle “düşünce değiştirme” (paradigm shift) denir. Düşünce kalıbındaki bir değişiklik, mantıksal bir yol izlemekten ziyade, insanların duygularını ve toplumsal ruh halini içine alır. Bu durumu Kuhn'dan önce, 1918 Fizik Nobel'inin sahibi, büyük Alman fizikçisi Max Planck çok daha basit ve güzel bir şekilde ifade etmişti: “Bilimsel kuramlar, yaşlı bilimciler fikir değiştirdiklerinde değil, onlar öldükleri zaman değişir.”

Şu sıralarda, minicanlı ve bağışıklık bilimlerinde, böyle köklü bir düşünce değişikliği içinde olduğumuza göre, sizi büyük değişikliği başlatan Amerikalı, cesur, evrimci, devrimci ve “isyancı” bir kadınla, Lynn Margulis'la tanıştırmak istiyorum. Evrim deyince nasıl ki aklımıza Charles Darwin geliyorsa, minicanlılarla ortak yaşam (symbiosis) denince akla Margulis gelir. Evrimbilimci Ernst Mayr'in deyişiyle, “çekirdekli hücrelerin evrimini anlamak, belki de tarihteki en önemli ve en çarpıcı olaydır” ve bunu büyük ölçüde Dr. Margulis'e borçluyuz.

Dr. Margulis'in buluşu neydi? İç içe ortakyaşam (endosymbiosis) kuramını ortaya atarak, minicanlıların, tüm canlılar âlemini sanıldığından çok daha derinden etkilediğini, yaşamın yaşama aşırı derecede bağlılığını gözler önüne serdi. Margulis, hücrelerimizin içindeki mitokondri, kloroplast, temel gövdecikler ve kamçı vb. organcıkların, aslında bir zamanlar bağımsız minicanlılar olduğuna, evrim sırasında, bunların başka hücreler tarafından yutulduğuna, hücre içinde ortak yaşamaya başladıklarına ve önemli görevler üstlendiklerine ilişkin güçlü deliller ileri sürdü. Margulis'in o zamanlar yazdığı makale, 15 dergi tarafından reddedildi. Nihayet 1967'de yayımlandı ama bir 10 yıl daha dikkat çekmedi. Çalışmalarını sürdürebilmek için yaptığı başvurular hep geri çevrildi. Ama sonunda “Kendimiz ve mikroplarımız takımyıldızıyız” görüşünü savunan Margulis haklı çıktı; 1983'de Amerikan Ulusal Bilim Akademisi'ne üye seçildi, 1999'da Ulusal Bilim Madalyası aldı.

Son 10-20 yılda yapılan araştırma sonuçları Margulis'in haklı olduğunu göstermektedir. Doğal dünya daha iyi

anlaşıldıkça, yaşamın ne denli başka yaşamlara bağlı olduğu apaçık görülüyor. Margulis kimi hücrelerin bakteriyile kaynaşıp, ortakyaşama başladığını öne sürmekle, İngiliz kimyacı James Lovelock'un ünlü eseri *Gaia* (Eski Yunan'da bütün tanrıların anası) ile aynı adı taşıyan kuramına öncülük etmiş oldu; dünyamız kendi kendini denetleyen canlı bir sistemdir. Sevdiğim bilimci-yazar Dr. Lewis Thomas, *Bir Hücrenin Yaşamları* (1974) adlı eserinde, tüm dünyayı canlı bir hücreye benzetmişti. Madem düşüncemizde devrim yaratanlardan söz ediyoruz, son olarak *Planet of the Bacteria*'nın (1996) yazarı Dr. Gould'u (1941-2002) unutmamak gerekir. "Biz mikropların dünyasında yaşıyoruz" ve "dünyayı mikroplar idare ediyor" diyen bilimci, evrimci yazar. Şimdi, minicanlılarla iç içe yaşamımıza daha yakından bakabiliriz.

46 | Çevresel ve bedensel minicanlı örtüsünün (mikrobiyotanın) önemi nedir?

Eskiden çevremizdeki mikropların varlığını, sayısını, cinsini, onları besiyerinde üreterek saptardık. 1970'lerde bile Hacettepe'de minicanlı uzmanlığı için çalışırken mikrop diye bildiklerimiz sadece besiyerlerinde üretilenlerle sınırlıydı. Bugün bile minicanlıların birçoğunu hâlâ üretmiyoruz. Gel gelelim kalıtımbiliminde (genetik) öyle yeni buluşlar yapıldı ki, artık herhangi bir yerde ne kadar minicanlı varsa tümünü saptayabiliyoruz. Böylece, çevremizde ya da vücudumuzun herhangi bir yerindeki mikrop adedi ve çeşidi hakkında eski bilgilerimizin çok yanlış olduğu meydana çıkmış bulunuyor.

Yeni tümkalıtsal (metagenomics) yöntemler sayesinde, dünyaya bakış açımız hepten değişti. Örneğin vücudumuzdaki trilyonlarca kendi hücremize ek olarak trilyonlarca minicanlı taşıdığımız ortaya çıktı (trilyon 12 sıfırlı

bir rakam). 2016'da yapılan dikkatli çalışmalarla, insanın kendi hücre adedi 16-37 trilyon arasında hesaplanıyor ve vücuttaki yerleşik hücre/minicanlı oranının 1:3 olduğu belirtiliyor.

Vücudun çeşitli bölgelerinde bulunan, o yöreye uymuş, ortak yaşamaya alışmış bu yabancılarla (minicanlılar) aramızda hassas bir dengenin var olduğu anlaşılıyor. Normalde, onlar bize, biz onlara zarar vermeden ortak bir yaşam sürdürmekteyiz (ve birlikte evrilmekteyiz; yani biri değişince, öbürü de bu değişikliğe uymak zorunda). Birlikte yaşadığımız bu canlılara ortakyaşar (symbiotic) diyoruz. Bağırsaklarımızda 300-1000 çeşit (çoğunluğu oksijensiz, anaerobik yaşayan), ağızımızda 600 çeşit, derimizde 500 çeşit, kadınların döl yolunda 500 çeşit minicanlı yaşadığını öğrendik. Bunların sayısı ya da cinsi değişince denge bozulur. Örneğin, anne sütüyle beslenen çocukların bağırsak bakterileri bileşimi bellidir. Bu doğal bileşim, çocuğun, bağışıklık (ve beyin) gelişmesini bile etkileyebilir.

Son zamanlarda çeşitli nedenlerle normal doğum yerine sezaryen doğumları arttı. Bu yöntemin sakıncaları yok değil (çocuklarda sonradan alerji, astım ve süregelen hastalıklar çıkabiliyor). Bunun nedeni bebeğin doğum kanalından geçerken annenin normal minicanlılarını alamamasıdır. Birkaç yıl önce Viyana'da hijyen ve aşılar üzerine bir toplantıda oturum başkanlığı yaparken, tartışma sırasında İskandinav bir doktorun ettiği bir sözü hiç unutmadım. Bu doktor, Afrika'da kadınların yeni doğan bebeklerin ağızına kendi dışkılarından bir parmak sürdüklerini gördüğünü söylemişti. Ünlü Cell dergisinde 2020'de çıkan yeni bir haber olmasa bundan söz etmezdim. Dergiye göre Amerika'da "anne dışkı minicanlı aktarımı" kullanılmaya başlamış. Bu yöntemde sezeryanla doğum yapan annenin dışkısı, kendi sütü içine karıştırılıp, bebeğe veriliyormuş. "Bok yemek" normalde mide bulandırır ama bu yöntemin uygulandığı bebeklerin sağlık durumlarının anne karnından normal doğumla çıkanlar kadar yerinde olduğu saptanmış.

Artık biliyoruz ki sağlığımız, hastalığımız, hatta tüm yaşamımız minicanlılarla olan düzenli ilişkilere bağlı.

Canlılar arası ilişkileri bundan 2000 yıl önce sezen bir şairin şu sözleri hayranlık uyandırıyor: Bakınız Evrenin Yapısı adlı eserinde (*De Rerum Natura*) Lucretius ne diyor: “Ortaktır çoğu ögeler varlıkların çoğunda / Tıpkı ayrı sözcüklerdeki harfler gibi / Hepten yok olamaz gözle görürünür varlıklar / Birbirlerinden onarır onları çünkü doğa / Ve bir ölümün yardımı olmadan / Kesinlikle izin vermez bir doğuma.”

Bir hücre topluluğunun varlığını sürdürebilmesi için o vücuttaki tüm hücrelerin o toplumun belirli kurallarına uyması ve bölgesel sınırlara saygılı olması gerekir. Karmaşık organizmaların bütünlüğünü kim sağlıyor? Değişiklikleri kim denetliyor? Sınırları kim kontrol ediyor? Yeni bir görüşe göre bütün bu görevleri bağışıklık sistemimiz üstlenmiş bulunuyor. Eski “dost-düşman” anlayışından çok farklı olan bu görüşe birazdan daha geniş yer vereceğim.

Farklı bireylerden oluşmuş her toplumda olabileceği gibi, trilyonluk bir hücresel toplulukta da (vücudumuzda) kurallara uymayan, “bencil hücreler”, haksız kazanç peşine düşüp, yalancılığa, hırsızlığa başvurabilir. Ayrıca, kimi hücreler kendi görevlerini bırakıp sadece yemek ve çoğalmak isteyebilir (kanseri hücreleri gibi). Bu tip davranışlar toplumun (vücudun) yapısını bozar. İşte bu noktada, bağışıklık sistemini, uyum içinde işleyen bütün bir sistemi hem içten hem dıştan gelen ve yasalara/sınırlara uymayan, kural dinlemez hücrelere karşı düzeni koruyan bir sistem olarak düşünebiliriz. Aslına bakarsanız, hastalık yapıcı minicanlılar, toplam minicanlıların içinde çok ama çok küçük bir azınlıktır.

Dr. Thomas’a göre, mikropların hastalık yapması kural değil, ender bir durumdur. Gerçekten de, bakterilerin çok yüksek sayılarına karşın hastalık yapma durumu çok az türde, çok seyrek oluşan, acayip, sıra dışı bir olgudur. “Hastalık, genellikle canlıların ortakyaşam için yaptıkları girişimlerin iyi bir sonuca bağlanamamasıdır; belirli bir sınırın şu veya bu tarafından aşılmasıdır; kısaca sınır çizgisinin yanlış değerlendirilmesidir.”

Bu görüşleri kavramanın en iyi yolu epey gerilere gidip, dünyanın oluşumuna, ilk canlıların tarihine bir göz atmaktan geçiyor. Dünyamızın yaşının yaklaşık 4,5 milyar yıl olduğu hesaplanıyor. Tekhücreli minicanlılar, başlangıçtan 1,5 milyar yıl sonra ortaya çıktı ve 3 milyar yıl süreyle yeryüzünün tek hâkimi oldu. Çokhücreli hayat, sadece son 1 milyar yıldır var. Bu çokhücreli yaratıklar, birlikte evrilerek, kendilerinden önce var olan minicanlılarla birlikte yaşamının yolunu bulmak zorundaydı. Bu durum canlılar âleminde ilkin işbirliğini zorunlu kıldı. Her yeni yaratık, eski bir yaratıkla işbirliği yapmak zorundaydı. (Sağ kalabilmek için yarış, sonradan, besinlerin kısıtlı hale geldiği durumlarda ortaya çıkacaktı).

Dikkat ederseniz bu kitabın başından beri bağışıklık dizgemizi, yaygın bir bakış açısını kullanarak, salt mikroplara karşı geliştirilmiş bir savunma dizgesi, bir ordu olarak ele aldık. Ancak, son yıllardaki tüm kalıtsal bulgular yüzünden, yerküredeki tüm yaşama bakış açımızı değiştirmek zorundayız. Yeni bulgular, dünyadaki tüm organizmaların hayatta kalabilmeleri için, önce, birbirleriyle karşılıklı yarar temeline dayanan bir ortak yaşam ilişkisi içinde olduklarını gösteriyor. Bu tip ilişkiler her canlının çevresine “evrimsel uyumunu” artırıyor. Diyeceğim o ki, bağışıklık sisteminin tek görevinin, bizi mikroplara karşı korumak olduğunu düşünmek doğru değil. Bağışıklık, bizim mikroplarla birlikte yaşamamızı sağlıyor demek daha doğru bence. Doğaldır ki hücreler arasında sınır anlaşmazlıkları ortaya çıkınca bağışıklık bizim lehimize çalışıyor...

Mademki vücudumuzda çeşitli canlılar birlikte yaşıyor, bunların ilişkilerine yakından bakmamız gerekiyor. İnsan vücudundaki yabancı hücreler bizimle olan ilişkilerine göre adlandırılmıştır. İki farklı cinsten canlının birlikte yaşamasına genel olarak “ortakyaşam” denir. Ortakyaşarlar bizimle üç türlü ilişki içinde olabilir: Birincisi bu minicanlılar bize zarar ya da fayda vermeksizin bizimle birlikte yaşar. Biz bunlara sofra arkadaşı (commensals) zararsız minicanlılar diyoruz. Birlikte yaşayanlar, birbirine karşı-

lıklı fayda sağlıyorsa bunlara yararlı ortakçılar (mutualist) diyoruz. Bunun tersine, birlikte yaşayan biri konağı sömürüyorsa buna asalaklık (parasitic) diyoruz.

Bir canlının vücudunda veya doğada herhangi bir yerde yerleşik mikrop/canlı topluluklarının tümüne birden minicanlı örtüsü (mikrobiyota) diyoruz. Eskiden buna “flora” denirdi. Bağışıklığın bir görevi, sofrada arkadaşlarının kim olduklarını bilmek, onlara hoşgörölü davranmak ve ayrıca onlara bir yaşam çevresi sağlamak ve nihayet onlara sınırlarını bildirmektir. Konak ve konakçılar, milyonlarca yıllık “birlikte-evrimleşmenin” biçimlendirdiği araçları kullanarak, karşılıklı iletişim ve çıkar ilişkilerini ömür boyu sürdürebilir.

Normal koşullarda, bu sofrada arkadaşları mikrop toplulukları konağı hastalık yapıcı mikroplara karşı korur, çünkü bu hem kendi hem de konağın çıkarıdır. Ancak, her karşılıklı ilişkide olabileceği gibi, işler her zaman iyi gitmeyebilir. Örneğin, konakta veya konakçılardaki bir değişiklik, aradaki “devingen denge”yi bozabilir. Böyle bir “uyumsuz yaşam” (dysbiosis) sonunda, yangısal hastalıklar, aşırı şişmanlık, şeker hastalığı gibi hastalıklar oluşabilir.

Vücudumuzun hemen her tarafında, bağırsaklarımız da olduğu gibi, kendine/yöreye özgü bakteri toplulukları (yörecanlar) barındığını biliyoruz. Ağız, soluk yolları ve dölet yolundaki bakteri toplulukları, bu dokulardaki kararlı dengeyi koruyarak birlikte yaşar.

Sevgili okurlarım, minicanlıbilimi başından beri bana çok heyecan vermiştir. Şimdi, tümkalıt bulguları ve minicanlı örtülerinin keşfinden sonra bu alanın önemi arttı; konuya ilişkin coşkumuzu daha da arttırdı. Minicanlılar (virüs, bakteri, mantar, yosun ve protozoa) hemen her yerde bulunur ve minicanlı çeşidi başka hiçbir organizmada göremeyeceğimiz kadar zengindir. Bunlar toprakta, donmuş yerlerde, kaynar kaplıca sularında, çöllerde ve en önemlisi de başka canlıların üzerinde veya içlerinde yaşarlar. Böylece, minicanlıların çevresel dizgenin (ekosistemin) vazgeçilemez bir parçası olduğu gerçeğine varırız.

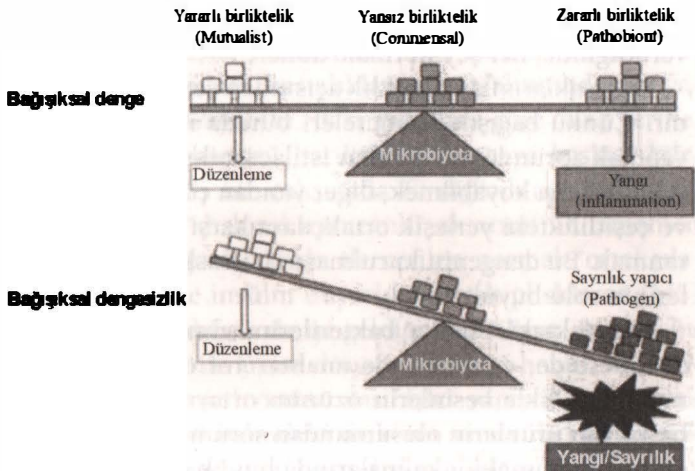
Yoksa biz mi minicanlı evreninin bir parçasıyız? Öyle ya minicanlılar, karbon, oksijen, nitrojen ve sülfürün dönüşümünü (çevrimini) sağlar ve bütün çevresel gıda zincirinin en alt katmanındaki besin kaynaklarını oluştururlar. Bunun yanında insanlar, minicanlılardan birçok şekilde yararlanıyor: Ekmek, peynir yapımı, antibiyotik üretimi, vitaminler ve daha nice önemli ürünler... Ama madalyonun öbür tarafına bakarsak, kimi minicanlıların, binlerce yıldır, insanlara ne büyük zararlar verdiklerini ve hatta zaman zaman toplum hayatını paramparça ettiklerini de görüyoruz. Günümüzde bile, mikroplar birçok hastalıktan ve ölümden büyük ölçüde sorumludur ve birkaç yılda bir (Kovid-19 gibi) yeni mikrobik hastalıklar ortaya çıkmaktadır.

Bu durumda, bu bölümde yapageldiğimiz gibi, mikrop-insan ilişkilerini tekrar gözden geçirmeye devam edeceğiz. Son yıllarda mikrobiyom üzerine yapılan çalışmalarda büyük bir patlama olduğunu gördük. Bağırsak minicanlılarını incelemekle işe koyulan bilimciler, artık minicanlıların tüm vücudun herhangi bir yerine etkisini, vücudun çevredizgesini (body's ecosystem) araştırmaya başladı. 1700'lerde Fransız çocuk doktoru Henry Tissier, anne dölvatağının, steril bir odacık gibi, döleti tüm mikroplardan koruduğunu savunmuştu. Bu inanış günümüze dek sürdü. Ama şimdi, tümkalıtsal (metagenomik) bulgular, bu çok yaygın ve kabul edilen görüşü çürütecek gibi. Anne karnındaki çocuğun içinde yüzdüğü amniyotik sıvıdan tutun, göbek bağına değin hiçbir yerin mikropsuz (steril) olmadığı söyleniyor. Bunu, geçen yıllarda bir ulusal bağışıklıkbilimi toplantısında söylediğimde, dinleyiciler "Yok artık hocam" demişlerdi.

Ağız boşluğu, dölyatağı, dölet sıvısı, memeler, süt ve dölyolundan geçen minicanlılar hakkındaki bilimsel yayınların sayısı gün geçtikçe artıyor. Ancak gene de dikkatli olmak gerek, çünkü bu varsayımların hepsi DNA analizine dayanıyor. Varlığı savunulan bu mikroplar canlı mıdır, sayıları nedir, bir işlevleri var mıdır (yoksa parçalanmış DNA artıkları mı saptanıyor) bilinmiyor.

Özetle, dirimbilimde (biyoloji), anne karnındaki döletin steril olması, önceden kabul görmüş, tartışılmaz bir varsayımdı. Şimdi tartışılıyor. Yakın zamana kadar steril sandığımız birçok dokunun minicanlı taşıyor olması kimilerimize şaşırtıcı ve inanılması güç gelebilir. Ama devlet doğmadan önce minicanlı DNA'sı taşıyor ve doğarken ve doğumdan hemen sonra çevreden yüksek miktarda minicanlı alıyor. Anneden dölete minicanlı aktarımının hayvanlar arasında da çok yaygın olduğunu biliyoruz. Bu bulgular bizi, geleneksel görüşümüzde büyük bir değişikliği yapmaya zorluyor. Şimdi, vücudumuzun çeşitli yerlerine konuşlanmış minicanlı topluluklarının bizi nasıl etkiledikleri konusuna geçebiliriz.

Görsel 44. Minicanlı örtüsündeki (mikrobiyotadaki) dengenin bozulması bağışıklığı etkiler. Sağlıklı bir mikrobiyota içinde çeşitli sınıflardan minicanlılar barındırır. Ortakyaşarlar (commensal) bu karmaşık çevredizgenin (ekosistemin) devamlı sakinleridir ve bunlar konaktan bir şey istemedikleri gibi ona (bildiğimiz kadarıyla) zarar da vermezler. Yararlı ortakyaşarların ise (mutualist) sağlığı destekleyici işlevleri vardır. Devamlı ortakyaşarlar arasındaki hastalık arttırıcıların (pathobiont) ise hastalık yapma yetenekleri vardır. Denge bozulunca (dysbiosis) hastalık yapıcılar (pathogen) bu fırsattan yararlanır. Kaynak: Round, J. L.; Mazmanian, S. K.; *Nat Rev Immunol.* 2009'dan esinlenerek çizilmiştir.



47 | Bağırsak minicanlı örtüsü tüm vücudu nasıl etkiliyor?

Memeli bağırsak uzunluğu yaklaşık 8 metre, yüzölçümü 300 metrekaredir (bir tenis kortu kadar) ve bu alanda binlerce çeşit, milyarlarca minicanlı yaşar. Bu minicanlılar, konağın bağışıklık dizgesiyle milyonlarca yıldır birlikte evrilmiştir. Bunlar konağın sağlığı için gerekli birçok işlev görür; ama konak yine de ortak yaşamın kurallarının bozulmaması için bu minicanlıları çok dikkatli izler ve sıkı bir denetim altında tutar.

Ortak/birlikte yaşam gereği vücut kararlı dengeyi tutabilmek için, zararsız birçok minicanlı kitlesine hoşgörülü davranır. Buna karşılık minicanlı örtüsü bağışıklık ordusunun eğitimini/ gelişmesini sağlar. Bu karmaşık ilişkinin doğasını, sağlık ve hastalıktaki rolünü anlamak için konuyu daha derinden inceleyelim.

Minicanlıların büyük çoğunluğu bağırsak boşluğunda yaşar ve kimi mikrop türleri, bağırsak duvarına yapışık üremeye alışmıştır. Bu yerleşim, memeli bağışıklık dizgesiyle eşsiz bir ilişki kurulmasını sağlar. Minicanlı örtüsü yalnız yerel bağışıklığı değil tüm vücut bağışıklık dizgesini etkiler. Farelerde, dörtlü antibiyotik kullanarak, mikropların hepsini öldürseniz, onların tüm bağışıklık organları bozulur. Bu farelere tekrar normal mikrobiyota verildiğinde, her şey normale döner.

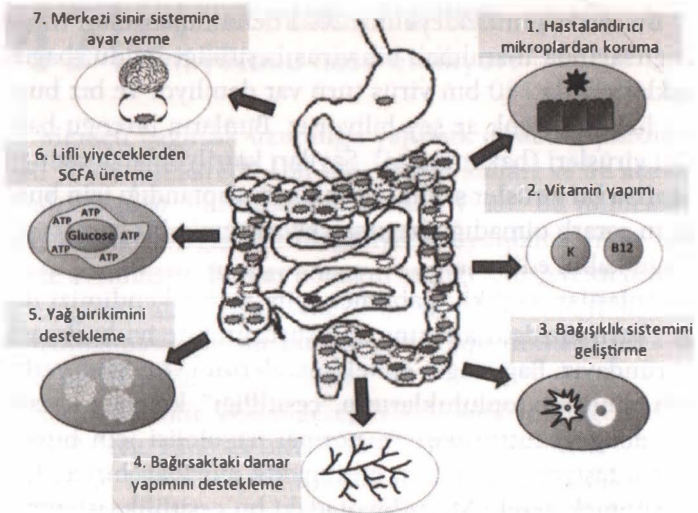
Bağırsaklarımız bağışıklık açısından çetrefilli bir organdır. Çünkü bağışıklık hücreleri burada iki zıt işi birden yapmak zorunda; bir yandan istilacı mikroplara etkin bir şekilde karşı koyabilmek, diğer yandan çok büyük miktar ve çeşitlilikteki yerleşik ortakçılara karşı hoşgörülü davranmak. Bu dengenin kurulmasında, baskılayıcı T hücrelerinin rolü büyük olmalı.

Bağırsaktaki ortakçı bakterilerin, alınan besinin sindirilmesinde, emilmesinde anahtar rol oynadıkları biliniyor; özellikle besinlerin özünün ortaya çıkmasında ve başka yan ürünlerin oluşumundan sorumlu oldukları için memelilerin sağlıklı kalmalarında büyük önem taşırlar.

Bu arada şunu ekleyelim: 2021’de biliminsanları insan bağırsağında inanılmaz bir virüs çeşitliliği buldu; bağırsaklarımızda 140 bin virüs türü var deniliyor ve biz bunlar hakkında çok az şey biliyoruz. Bunların birçoğu bakteri virüsleri (bakteriyofaj). Sayıları katrilyonlarca olduğu sanılan bu virüsler sağlıklı insanlarda saptandığı için bunların zararlı olmadığı, bağırsak ekosistemin bir parçası olduğu kabul ediliyor.

Anlaşılan sağlıklı olabilmek için, yalnız kendimizi değil, karnımızdaki aç minicanlı sürüsünü de iyi beslemek zorundayız. Bağırsağın epitel hücrelerinin yüzeyine yerleşen minicanlı topluluklarının “çeşitliliği”, konağın kararlı bir dengeyi tutturması ve normal fizyolojisi için büyük önem taşıyor. Onun için antibiyotik almadan birkaç kez düşünmek gerek. Mikrobiyotadaki bu çeşitlilik, istenmedik bir şekilde değişirse, ki buna biz “uyumsuzluk” diyebiliriz, konak çeşitli süregelen hastalıklara daha duyarlı hale gelir. İnsan bağırsağındaki minicanlılarla, şişmanlık, kalp-damar hastalıkları ve tip2 şeker hastalığı arasındaki ilişki gittikçe daha belirginleşiyor. Örneğin, beyinde doyumluluk hissinin denetimi, bağırsaktan PYY ve GLP-1 gibi hormonların salınımına bağlıdır. Görsel 45’de bağırsağımızdaki minicanlı örtüsünün vücudumuza olan çeşitli yararları özetlenmiştir.

Şimdi soralım: Mikrobiyota bilgisi kanser, aşırı şişmanlık, şeker, bulaşıcı hastalıklar, sinir sistemi hastalıkları ve bazı özbağımsızlık hastalıklarının sağaltımında işe yarar mı? Evet yarayabilir. Bazı yayınlara göre “ilaç yerine, bakteri içeren haplar” harikalar yaratmaya başladı bile. Örnek 2013’teki bir çalışmada *C. difficile*’nin yol açtığı ishal, tek doz “dışkısal minicanlı” aktarımı ile tamamen iyileşmiştir. Ağızdan dışkı ile verilen normal “ortakçıların” kısa sürede insülin duyarlılığı, multipl skleroz (MS) ve Crohn hastalığına da iyi geldiği bildiriliyor. Ancak, bu tedavi yönteminin uzun dönemli etkileri henüz bilinmiyor. Dışkı minicanlı örtüsü nasıl işlev yapıyor, tam olarak bilmiyoruz. Hap halindeki dışkının sonda ile verilmesiyle elde edilen etki, vericinin dışkıdaki normal ortakçı



Görsel 45. Bağırsaklarımızdaki minicanlıların bütün vücuda yaptıkları yararlar 7 başlıkta toplanabilir. SCFA: Kısa zincirli yağ asitleri. Kaynak: <https://ep.bmj.com/content/257/5/102>

bakterilere bağlanıyor. Halbuki aynı dışkının içinde kolon hücreleri akea, virüsler fungus, ayrıca metabolitler var. Bunların etkisi araştırılmaktadır.

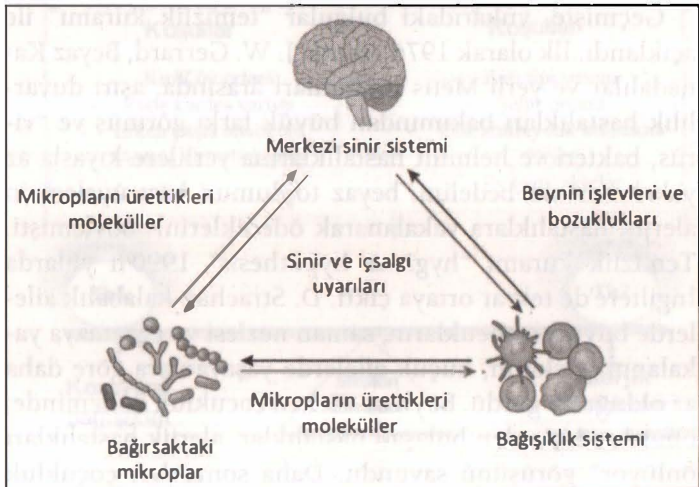
Aslında bağırsak minicanlı topluluğuna “sanal bir iç-salgı organı” gözüyle bakılabilir. Örneğin, yaptıkları kısa-zincirli yağ asitleri (butirat ve propionat) sindirimi etkinleştirir, denetler. İnsülin aracılığıyla glukagon-benzeri peptide-1, peptid -YY, açlık hormonunu (ghrelin) ve tokluk hormonunu (leptin) etkiler. Kanda triptofan düzeyini değiştirebilir. Triptofan, serotoninin öncül molekülü olduğuna göre, bağırsak ve merkezi sinir sisteminin ortak sinirsel ileticisi olarak görev yapabilir. Kısaca, mikrobiyotanın hipotalamus-hipofiz-tiroit eksenini denetleyebilir.

Son olarak, deney hayvan modellerinde, çökkünlük (depresyon) ve süregelen gerilim (stres) durumlarında bağırsak minicanlı örtüsünün bileşiminde değişiklikler görülmüştür. “Sinirli bağırsak sendromunda” görülen, sürekli çökkünlük ve endişe göz önüne alınırsa, ileride (melankolik mikroplardan) karasevda yaratan minicanlılar bulunursa şaşmayınız.

Yiyeceklerle birlikte bağırsağımıza her gün yüzlerce yabancı madde ulaşıyor. Neyin vücut içine alınacağına epitel hücre tabakası karar veriyor. Yararlı besinler özel taşıyıcı proteinlerle içeri alınıyor. Hücreler arasındaki boşluklar ise birçok maddenin geçişini engelleyen “sıkı bağlantılar” ile kapalı bulunuyor. Normalde sıkı bağlantılar bağırsak mikroplarını ve zehirli maddeleri içeri geçirmez. Bunda bağırsaktaki dost bakterilerin de rolü vardır. Mikrobiyota dengesindeki bir bozulma, bağırsaktaki hücre zarlarının bozulmasına ve bağırsaktaki minicanlıların kan dolaşımına karışmasına neden olur ve “sızdıran bağırsak hastalığı” oluşabilir. Süreğen bağırsak yangısına sahip insanların bağırsak mukozasının daha geçirgen olduğu bilinmektedir.

Son zamanlarda “geçirgen” bağırsak duvarının neden olduğu hastalıklara özbağımsızlık hastalığı lupus da katıldı. Bütün bunlar işlevsel bir bağırsak engelinin sağlığımızı açısından ne kadar önemli olduğunu gösteriyor. Aynı zamanda lupus ve benzeri hastalıklar için yeni sağaltım yolları açılmış bulunuyor.

Görsel 46. Bağışıklık-bağırsak-beyin eksen. Bağırsaktaki minicanlı örtüsü bağışıklık sistemi ve merkezi sinir istemi (beyin) ile sürekli ilişki içindedir. Bağırsaktaki minicanlı örtüsü (mikrobiyom) sanki bir organ gibidir ve vücut metabolizmasını-bağışıklığın gelişmesini ve sinirsel olayları etkiler. Kaynak: <https://www.kwonhklab.com>'dan uyarlanmıştır.



Mutluluk hormonu olarak bilinen “serotonin” eksikliğinde huzursuzluk, kaygı, sinirlilik gibi hastalıklar görülebilir. Vücuttaki toplam serotonin düzeyinin yüzde 80’i bağırsak duvarından salgılandığına göre bağırsak bakterilerimizdeki değişiklikler stres, kaygı, çökkünlük gibi durumları tetikleyebilir. Kısacası, bağırsak bakterilerimiz sinirleri etkileyen kimyasallar üreterek beynin ruh, bellek ve öğrenme durumunu da etkileyebilir.

48 | Süreğen bağışıklık hastalıkları neden artıyor?

Gelişmiş ülkelerde özbağışıklık ve yangısal hastalıkların gittikçe arttığı bir gerçek. Astım, saman nezlesi, besin alerjileri, yangılı bağırsak hastalıkları, tip I şeker hastalığı, otizm, şişmanlık, bunlardan sadece birkaçı. İlk bakışta, vücudun değişik kısımlarını etkileyen bu hastalıkları birbirleriyle ilişkisiz gibi görebilirsiniz. Ancak, bu artışın tümünü birden açıklayan ortak bir neden bulunabilir. Örneğin, yaşam biçimlerimizdeki büyük değişiklikler ve ona bağlı değişen insan minicanlı örtüsü.

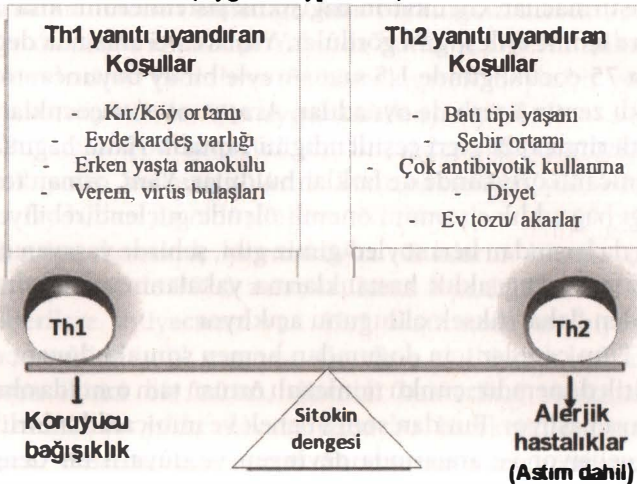
Geçmişte, yukarıdaki bulgular “temizlik kuramı” ile açıklandı. İlk olarak 1976 yılında J. W. Gerrard, Beyaz Kanadalılar ve yerli Métis toplumları arasında, aşırı duyarlılık hastalıkları bakımından büyük farkı görmüş ve “virüs, bakteri ve helmint hastalıklarına yerlilere kıyasla az yakalanmanın bedelini, beyaz toplumun bazı üyelerinin alerjik hastalıklara yakalanarak ödediklerini” söylemişti. Temizlik kuramı “hygiene hypothesis” 1990’lı yıllarda İngiltere’de tekrar ortaya çıktı. D. Strachan kalabalık ailelerde büyüyen çocukların, saman nezlesi ve egzamaya yakalanma riskinin, küçük ailelerde yaşayanlara göre daha az olduğunu gördü. Böylece “Erken çocukluk döneminde, öbür kardeşlerden bulaşan hastalıklar, alerjik hastalıkları önüyor” görüşünü savundu. Daha sonra her çocukluk

hastalığının insanları alerjiden korumadığı ortaya çıktığı için “temizlik kuramı” epey değişikliğe uğradı.

2000’li yıllarda G. Rook geliştirdiği “eski dostlar” kuramıyla şunu savundu: Çağdaş yaşamda eksik olan çocukluk hastalıkları değil, 10.000 yıl önceki yaşamda avcı-toplayıcı insanların taşıdığı minicanlıların yokluğudur. İnsanlığın eskiden beri vücudunda taşımaya alışık olduğu bu eski dostlar (minicanlılar, parazitler), çağdaş yaşam koşullarında yok oldu ve bu yüzden bağışıklık dizgemiz iyi gelişmiyor, iyi çalışmıyor. Eskiden, virüsler, hastalık yapmayan bakteriler, kurtçuklar, insan vücudunda sürekli yaşıyordu, bağışıklık sistemi onları denetleyebiliyordu; çünkü onlarla birlikte ve onlara göre evrilmişti. Bu kuram, çağdaş yaşamda alerji ve astıma ek olarak neden özbağışıklık (ve yangısal) hastalıklarının da arttığını açıklıyor.

Görsel 47. Epey kafa karıştıran “temizlik kuramı” şu şekilde özetlenebilir: Doğal çevredeki minicanlılar ve insan minicanlı örtüsü, bağışıklığın denetimi açısından çok önemlidir. Yaşam biçimindeki değişiklik, hızlı şehirleşme, fazla antibiyotik kullanımı, insan minicanlı örtüsünü çok etkiliyor ve alerji riskini artırıyor. Kaynak: <https://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/PH/RespiratoryHealth/RespiratoryHealth6.html>’den uyarlanmıştır.

TEMİZLİK KURAMI (Hygiene Hypothesis)



Şimdi biliyoruz ki bir yaşına kadar belirli çevresel mikroplar, çocuğun bağışıklık sistemini eğitir, geliştirir. Bunları yok ettiğimiz gibi, topraktan, ahırlardan, hayvanlardan uzaklaştık. Ayrıca, anne sütü emen çocuk sayısı azaldı. Eskiden çok olan parazitler de ortadan kalktı. Bu parazitlerden IgE antikorlarıyla korunuyorduk. Bağışıklık dizgemiz şaşkın ve şimdi polen gibi zararsız şeylere karşı IgE antikoru yapıyor.

Çocuklarımızın alerjik bir hastalığa yakalanmamasını istiyorsak yapmamız gereken şeyler şunlar: Doğal doğum yapmak, bebekleri anne sütüyle beslemek, toplumsal etkinliklere katılmak, spor yapmak, açık havada daha çok, ev içinde daha az zaman harcamak, doğru beslenmek ve gerekmedikçe antibiyotik kullanmamak. Dikkat: Yukardaki önlemler, çocukluğun erken dönemine odaklanmalıdır. Amaç, bir yandan hastalık yapıcı mikroplardan, diğer yandan aşırı temizlikten kaçınmaktır. Bu arada aşılarmayı unutmamalı; çünkü insanlık hâlâ, bulaşıcı hastalıklara gereğinden fazla kurban vermektedir. Hele içinde bulunduğumuz koronali günlerde.

Son iyi bir haberle konuya devam edelim: 2020'de *Science Advances* dergisindeki bir habere göre çocuk yuvalarının bahçelerine orman toprağı seren Finlandiyalı araştırmacılar, çocukların bağışıklık sistemlerinin kısa bir süre içinde iyileştiğini gördüler. Yaşları 3-5 arasında değişen 75 çocuk, günde 1,5 saat süreyle bir ay boyunca, topraklı zemin üzerinde oynadılar. Araştırmacılar çocukların ciltlerindeki bakteri çeşitlendiğini saptadı. Hatta bağırsak minicanlı örtüsünde de farklar buldular. Yani, orman toprağı bağışıklık sistemini önemli ölçüde güçlendirebiliyor. Bu da başından beri söylediğimiz gibi, şehirde yaşayan çocukların, bağışıklık hastalıklarına yakalanma risklerinin neden daha yüksek olduğunu açıklıyor.

Tüm canlılar için doğumdan hemen sonraki dönem en kritik dönemdir; çünkü minicanlı örtüsü tam o sırada oluşmaya başlıyor. Bundan sonra bebek ve minicanlılar birlikte geliyor ve aralarında devingen ve duyarlı bir denge kuruluyor; bağışıklık sistemi, kendi çevresini öğreniyor,

“öz” ve “yabancı”nın ayırdına varıyor. Sonunda, karşısına çıkan yabancılara nasıl tepki vereceğini öğreniyor. Yaşam koşulları değişince, minicanlı örtüsü değişiyor, o da bağışıklık sistemimizi etkiliyor.

Kitaba başlarken, vücudumuzun aslında bir minicanlılar dahil bir hücreler topluluğu olduğundan söz etmiştik. Şimdi taşıdığımız kalabalık minicanlı topluluğunu inceleyerek şu soruların yanıtını bulmamız gerekecek. Vücudumuzdaki minicanlı toplumu ne kadar sabit (istikrarlı)? Mikrobiyotayı tanı için kullanabilir miyiz? Mikrobiyotayı değiştirebilir miyiz ve değişiklik ne kadar sürer? Mikrobiyota davranışımızı etkileyebilir mi? Mikrobiyotayı adli tıpta kullanabilir miyiz? Bu son soru aklımıza hiç umulmadık bir uygulama alanı getiriyor.

Her yanımızın minicanlıyla dolu olduğunun tümkalıt (metagenomik) denilen yöntemlerle gösterilmesinin, birçok insanı meraklandığı açık. Bunlardan biri, meraklı bir baba, çocuğunun gittiği kreşin ne denli temiz olduğunu öğrenmeye girişmiş ve giderek New York şehrinde, özellikle toplu taşımacılığın kilit noktalarındaki minicanlı haritasını çıkartmış. Merakın ötesinde, elimizde böyle bir haritanın bulunmasının, herhangi bir genel salgın (epidemi) durumunda çok işe yarayabileceği düşünülebilir. Bulaşmanın nereden başladığı, nasıl yayıldığı izlenebilir, ona göre önlemler alınabilir. Yakında bütün şehirlerin mikrobiyom haritası çıkarılırsa şaşmamak gerek. Böyle bir yöntem koronavirüsler için uygulanabilse ne iyi olur!

Bu arada çok belirginleşen bir soruna da değinelim: Antibiyotik kullanımı. Artık kötü bakterileri yok ederken faydalıları da öldürdüğümüzü biliyoruz. 10.000 çeşit bakteriye konaklık yapmaktayız. Bunların büyük çoğunluğu (yüzde 99'u) zararsız, hatta faydalı. Kısacası bu bakterilere ihtiyacımız var. Her öksürmede antibiyotik alan kendine iyilik etmiyor. Gereksiz antibiyotik kullanımının ikinci bir zararı, dirençli bakterileri yaratması, artırması. 70 yıldır devam eden bu hareketin durması gerek. Kısacası 20. yüzyıl antibiyotik yüzyılı idi; 21. yüzyıl bakterilerle geçinme yüzyılı olmalı. Öte yandan,

özetlediğim mikrobiyota ve onun sağlık ve hastalıklar üzerine etkisi ve bir tedavi yöntemi olarak kullanılması konusunda da dikkatli davranmak zorundayız. Zira, sağlık bilimleri tarihinde birçok yeni buluş, başlangıçta büyük heyecan yaratmış, ümitler doğurmuş, ama gelişme çok yavaş olmuş, faydası da çok güdük kalmıştır. Burada, mikrobiyom biliminin bulgularından kuşku duyduğum sanılmasın; sözünü ettiğim şey, ucuz gazete haberlerinin ve çıkar gruplarının halkı bilimsel olmayan bilgilerle aldatması.

Minicanlılar hakkında olumlu görüşlere de yer vermek gerek. Örneğin kimyager Dr. Balscus (Harvard) mikrop-ları birer “kimyacı” olarak görüyor. Balscus, bağırsağımızda bulunan mini-kimyacılardan nasıl yararlanacağımızı şöyle açıklıyor: “Bağırsağımızın derinliklerinde 40 milyar kimyacı deliler gibi çalışıyor, bunlar hem yediğimiz öğle yemeğini sindiriyor hem de kendi kendimize üretemediğimiz önemli besin ve vitaminleri yapıyor ve bizi hastalıklardan koruyor” Bu becerikli yaratıklar, ya bakteri, ya mantar veya başka tekhücreli canlılar. Mikrobiyoma dahil olan bu kimyagerlerin kimyası, kişiye ve topluma göre değişiyor. Örneğin, çoğu kişi deniz yosununu sindiremez; ama birçok Japon’un bağırsak mikrobiyotasında yosun sindiren minicanlılar bulunur.

Hayatımızla iç içe girmiş minicanlılar hakkında ne kadar az şey biliyoruz. Her birimizin bağırsağındaki minicanlıların taşıdığı kalıt/gen miktarı, bizimkinden yüzlerce kat fazla ve biz, bu genlerin ne olduğunu bilmiyoruz. Dolayısıyla kendi hareketlerimizin onları nasıl değiştirdiğini ve onların bizi ve tüm gezegenimizi nasıl değiştirdiğini tam olarak anlamış değiliz. Bağırsak mikropları o kadar çok kimyasal işlem yapıyor ki; bunların bizim kimyamızı nasıl etkilediğini bilmek sağlığımızı doğrudan ilgilendirmelidir.

Başından beri vurguladığım gibi kendi dünyamızda, görebildiğimiz evrendeki yıldızlardan fazla minicanlı var. Bu şu demek: Bu mini-kimyacıların yapabileceği kimyasal tepkimelerin çapı, dünyamızı değiştirecek büyüklükte olmalı. Aslında, bugün dünyada gördüğümüz tüm yaşam, minicanlı kimyasının eseri. Örneğin oksijen, bu kimyanın

yan ürünü olarak 3 milyar yıl önce ortaya çıktı. Tam da bu yüzden, birçok mikrobiyom araştırmacısı, insan vücudunun ötesine bakıyor. Kimisi, minicanlıları kimyasal kirlenmeyi önlemede kullanmayı deniyor, mikropları çevre temizliğinde kullanmak istiyor. Diğerleri, iklim değişikliğinin toprak ve deniz mikrobiyotasını nasıl değiştirdiğini araştırıyor. Kimileri ise bitki mikrobiyotasını araştırıp, besin kaynaklarını korumayı deniyor. Yıllar önce “Dünyayı minicanlılar idare ediyor” diyen Amerikalı bilimci Dr. Gould haklı çıkıyor.

Bilimciler, tüm mikropların sadece yüzde birini laboratuvarlarında çalışmış durumda. Bu çalışmaların artması, minicanlıların çevre düzenini anlamak, korumak ve sonunda kullanmak açısından çok önemli. Amerika’da başlatılan Ulusal Mikrobiyom Girişimi ve Amerika Bağırsak Tasarısı, toplumu özellikle gençleri mikrobiyom çalışmalarına heveslendirme açısından çok olumlu gelişmeler. Bu, minicanlı arkadaşlarımızla ilişkilerimizde yeni bir başlangıç, kendimize ve dünyamıza bakışımızı değiştirecek bir olgu. Biz, bunca yıldır onlarla birlikte yaşadık ama, onların bizim büyük evrensel sorunlarımıza çözüm getirebileceklerini daha yeni kavırıyoruz. Kim bilir belki Dr. Balskus haklı çıkacak: “Artık, mikrop kimyacılar sayesinde daha iyi yaşamlar düşleyebiliriz”

Mikrobiyota deyince haklı olarak akla hep bakteri gelir ama vücudumuzda başka “kimyagerler” yok mudur? Örneğin mantarlar, mayalar ve virüsler gibi. Şimdi özel durumlarından ötürü virüslere daha yakından bakalım.

Mikroskopla görülemeyen virüslerin içinde de hastalık yapanların varlığı (çiçek, kızamık, grip, uçuk vb.) gösterildikten sonra akla şu geldi: İnsan vücudunda hastalık yapmayan birçok virüs bulunabilir miydi? Son yıllarda gelişen genomik yöntemlerle, insan bağırsak, akciğer, deri, hatta kanında “yaşayan” ve adına topluca “insan viromu” dediğimiz birçok virüsün bulunduğu ortaya çıktı (Bu arada bakterilerin içinde de yaşayan virüsleri de unutmayalım). Şimdi sıra bunların hangileri hastalık yapmıyor, hangileri fırsatçı, hangileri yararlı işler yapıyor, saptanmasına geldi.

İlleride, duruma göre, hangi virüsleri yok etmek gerektiğini, hangilerinin sayısını artırmak gerektiğini öğreneceğiz.

Birkaç yıl öncesine kadar 100'lerce tipi bulunan siğil (poliyoma) virüsünün sadece iki tipinin insanlarda kanser yaptığı sanılıyordu. Bugün bunların sayısı 13'e çıktı ve bazılarının bağışıklığı baskılanmış kişilerin deri, sinir ve böbreklerinde hastalık yaptığı öğrenildi. Demek ki fırsatçı bakteriler gibi, fırsatçı virüsler de varmış. Başka bir örnek uçuk virüsü; neredeyse herkesin sinir siteminde konuşlanıp, orada ömür boyu hiçbir şey yapmadan oturan bu virüsün sekiz türü var. Bunlardan bazılarının bağışıklık zayıfladığı zaman etkinleşip, uçuk, beyinzarı yanığı (menenjit) ve Kaposi sarkomu yaptığını biliyoruz. Bu fırsatçılarından AIDS ve bağışıklık yetersizliği hastalıkları bölümünde söz etmiştik (bkz. 30. Soru ve 31. Soru).

Genomik devrimiyle virom hakkında ortaya yayılan bilgi selinin getirdiği bir şey daha var: Sapasağlam göründüğümüz zaman bile, çeşitli virüsler tarafından süregelen olarak bulaşlı durumdayız. Peki, bu viromdan yararlanabilir miyiz dersiniz? Burada bir varsayımdan yola çıkabiliriz. "Zararsız" virüs bulaşları, bağışıklık dizgesini eğip, bükerek bizi gerçek hastalık yapıcılara ve alerjiye karşı hazırlıyor olabilir mi acaba? Bu enfeksiyonların belirtisiz geçmesi, büyük olasılıkla anneden döleş (placenta) yoluyla veya sütle geçen antikorlar yüzündendir. Bu "zayıflatılmış" enfeksiyonlar, özellikle çocukları, hastalık yapıcı virüs enfeksiyonlarına karşı koruyabilir.

Antibiyotik kullanarak yaratılan "mikropsuz" farelerde yapılan deneyler, tıpkı mikrobiyota bölümünde anlattığımız gibi, bağırsak viromunun bağırsak gelişmesini sağladığı ve enfeksiyonlara karşı korumakta olduğunu gösteriyor. Ortakçı virüsler (commensal viruses) hastalık yapıcı virüslere karşı kişiyi koruyabilir. Örneğin Flaviviridae ailesinden pegivirüs C denilen bir virüsün (Hepatit G virüs "HGV" olarak adlandırılabilir) HIV'i frenlediği görülmüştür. Son olarak, bazı virüslerin kanser hücrelerini enfekte edip, kanser hücrelerinin erimesine yol açtığı gözlenmiştir. Bu tip çalışmalar devam ediyor. Ama bu arada

bakterilerin beceremediği ama virüslerin etkili olduğu bambaşka olaylardan söz etmemizin zamanı geldi.

1980’li yıllarda Basel’deki Friedrich Miescher Enstitüsü’nde virüsbilimci arkadaşlarımla işbirliği yaparken, fare genomu içinde birçok virüs DNA’sı olduğunu öğrendiğimde şaşırmıştım. Bugün, insan genomunun yaklaşık yüzde 8’inin retrovirüslere ait olduğunu biliyoruz. Bunların kökeni yaklaşık 500 milyon yıl önceye kadar gider, yani olay omurgalıların ortaya çıkış zamanı kadar eski. Biz, DNA’mızdaki bu “yabancı” bilgiyi soydan soya aktarıyoruz. DNA’larımızda bulunan retrovirüs bilgilerinin, vücut gelişiminde ve bağışıklık yanıtlarında bize yardım ettiğini yeni anlıyoruz. Bu da virüslerle dolu bir ortamda geçirdiğimiz çok uzun bir evrim sırasında, bazı virüslerin evcilleşip, içselleştğini gösterir.

49 | Bağışıklık bir savaş ordusu mu, yoksa barış gönüllüsü ordusu mudur?

Büyük resme bakacak olursak, birlikte evrildiğimiz minicanlılarla aramızda her zaman “saklambaç” oynandığını ve bu oyunda evrim açısından minicanlıların üç üstünlüğü bulunduğunu görüyoruz: Birincisi, mikropların çok hızlı çoğalması; ikincisi onların aralarında kalıt alışverişi yapmaları ve üçüncüsü kendi kalıtlarında sık sık değişiklik yapmaları. Özetle, onların doğal seçim sürecinde evrilme hızları bizlerden çok yüksek. Bu da şu demek; yaşam koşulları değişince, minicanlıların sağ kalma şansları bizden çok daha yüksek.

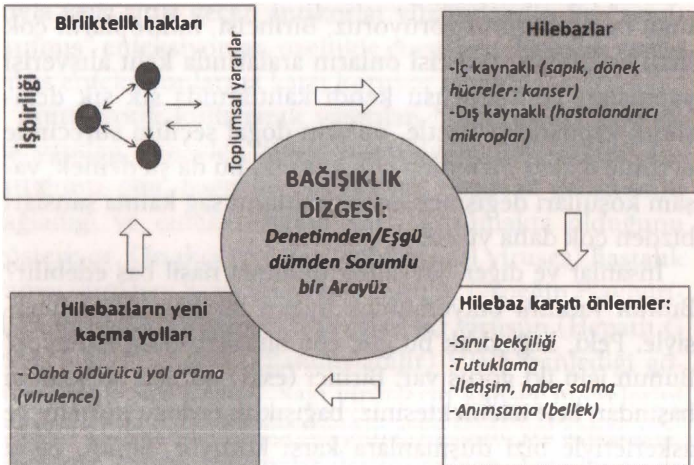
İnsanlar ve diğer hayvanlar bununla nasıl baş edebilir? Bunun yanıtını biliyorsunuz: uygun bir bağışıklık dizgesiyle. Peki, bağışıklık bu güç işin altından nasıl kalkıyor? Bunun için iki görüş var: Birinci (eski) görüşü bu kitabın başından beri izlemektesiniz; bağışıklık ordusu kurmay ve askerleriyle bizi düşmanlara karşı koruyor. Şimdi, öteki

(yeni) görüşe göz atmak zamanı geldi. İki bakış açısı arasındaki farktan ne çıkar demeyiniz: Yeni görüş birçok bilimsel sorunu çözebilir, hatta yeni tedavilere yol açabilir.

Eski görüşe göre mikroplar hep düşmandır. Kitabın başlarından beri size bu izlenimi verdik. Öyle ya konak ile mikrop arasında hep bir bilek güreşi vardır. Yabancıyla hep yarışılır. Biri kazanırsa, öbürü kaybeder. Dikkat ederseniz bu görüş kapalı bir sistemin varlığına dayanır, bireyseldir. Halbuki yeni görüşe göre insanlar da diğer canlılar gibi mikroplarla birlikte karşılıklı etkileşime dayalı toplumsal bir yaşam sürdürür. Bağışıklık sistemi mikropla-konak arasında işbirliğinin pürüzsüz sürmesi için bir arayüzdür. Bu sistem karşılıklı bağımlılık temeline dayanır.

Yeni görüşe göre, bağışıklık hücrelerinin asıl görevi, vücut dediğimiz hücre topluluğu içinde “kuralları denetlemektir; mikrop ve kanser hücreleri gibi ‘ayrıkıları’ hizaya sokmaktır”. Bu bakış açısına göre, sistem açık ve devingendir. Buradaki temel görüş şudur: “Birlikte yaşam karşılıklı yardımlaşma temeline dayanır”. Bağışıklık sisteminin görevi birliğin temel anlaşmasına uyulmasını

Görsel 48. Bağışıklık için yeni tanım: Bağışıklık sistemi mikropla-konak arasında işbirliğinin pürüzsüz sürmesi için bir arayüzdür. Bu sistem karşılıklı bağımlılık (mutualism) temeline dayanır. Bağışıklığın görevi, kuralları hüküm kılma. İşbirliğini sağlamak için gerekirse silah kullanır. Kaynak: E. Muraille, PLoS Pathol, 2013’den esinlenilerek çizilmiştir.



sağlamaktır. Bunun için sürekli olarak kural dışına çıkan hilebazları ortaya çıkarmaya çalışır. Aksaklık görünce, önce olayı çıktığı yerde, bir sınır içinde tutmaya çalışır. Sonra, beyin dahil diğer organlarla iletişim kurar, hilebazların yeni hilelerini, hastalık artırıcı etmenleri keşfeder, karşıt önlemler alır ve nihayet başından geçenleri unutmamak için olanı belleğine yazar. Vücudu bir ulus-devlet gibi düşünün, burada herkes yasalara uymak zorundadır. Düzenin denetiminden bağımsızlık sorumludur; gerekirse bunun için güç kullanır, savaşır.

Yeni görüşe göre memeli bağırsağının önemi büyüktür; çünkü bağırsak, sayıları milyarları bulan çeşitli minicanlı topluluklarına ev sahipliği yapmaktadır. Bu minicanlıların birçoğu, konakçının yaşamı için önemli görevler yapar ama konak her zaman, bu minicanlı topluluğunu sıkı denetim altında tutar ki, karşılıklı yardıma dayalı bu ilişki sürebilsin. Kararlı dengeyi sürdürmek için, bağırsak sistemi, bir yandan bu mikrop yığınına hoş görüp, bağırsak içinde denetim altında tutarken, diğer yandan sınırlarını geçene ve istilaya kalkışana karşı hemen yanıt verir, karşı durur. Öte yandan minicanlı örtüsü bağırsaklığı sitemini eğitir, geliştirir. Yani vücuttaki tüm mikropları öldürürsek (bu deney farelerde yapıldı) bağırsaklık sistemi güdük kalır, gelişemez. Yeni buluşlara göre insan vücudu çeşitli yerli-yabancı hücrelerden oluşan bir “yaşarkitle”dir.

50 | Mikroplar dost mudur, yoksa düşman mı?

Yeni bulgular ışığında bağırsaklık dizgesinin görevlerini yeniden tanımladık. Bu durumda mikroplar ve hastalıklar hakkındaki görüşümüz aynı kalabilir mi? Örneğin mikroplar için dost mu, düşman mı diyeceğiz, yoksa kimi dost, kimi düşman demek daha mı doğrudur? *Mikrobiyota: İçimizdeki Mikroplar - Yaşama Büyüleyici Bir Bakış* kitabının yazarı Ed

Yong'un deyişiyle bu yanlış bir soru olduğu için vereceğimiz yanıt da yanlış olacaktır. Neden? Açıklamak için biraz geriye gitmemiz gerek: Kitabın başında anlattığım gibi, insanoğlu, mikropları başından hastalandırıcı, düşman olarak tanıdı. Bu yüzden onlardan haklı olarak korktu. Günümüzde ise onların yaşamımız için ne denli gerekli olduğu anlaşıldı. Birden mikropları sevmeye başladık. Ama bu doğru bir yaklaşım mı? Her iki tutum da yanlış. Neden? Çünkü "mikropların ahlakı yoktur"

Kitabın başlarında anlattığım gibi, 1870'lerde Koch ve Pasteur çeşitli hastalıkların mikroplardan geldiğini kesin kanıtlarıyla ortaya koyduktan sonra, insanlık için "mikrop" demek "hastalık" demekti. Tüberküloza, kole raya, kazıklı ateşe (tetanos), cüzzama, belsoğukluğuna, tifüse, difteriye, vebaya hep onlar neden oluyordu. Yani mikrop=hastalık idi. Mikroplar düşmandı ve düşmanla savaşmak gerekliydi. Derken savunmayı yapan bağışıklığı keşfettik. Böylece bağışıklığa bizim için savaşan bir ordu gözûyle bakmaya başladık. Ve bu alışkanlık hâlâ sürüyor. Ama bu görüş tüm gereceği yansıtıyor mu dersiniz?

"Düşman" mikroplardan sonra "dost" mikropların keşfi bizi yeniden düşünmeye zorluyor. "Düşman mikropların" keşfinden 160 yıl sonra artık vücudumuzda milyarlarca mikrop ile birlikte yaşadığımızı biliyor ve mikropların büyük çoğunluğunun zararsız ve bize çok faydalı olduğunu, hatta onlarsız yapamayacağımızı öğrenmiş bulunuyoruz. Artık gazetelerde bile mikropların bizim dostumuz olduğu, bize yardım ettiklerini okur olduk. Sorun şurada; bu ikinci 'dost' görüşü de ilk 'düşman' görüşü kadar yanlış olabilir.

Bir mikrobu içimizde besliyoruz diye onun bizim dostumuz olduğunu söylemek doğru mudur? "İyi" ya da "kötü" mikroplardan söz edilebilir mi? Bu görüşler, doğada gördüğümüz, karmaşık canlı ilişkilerini tarif etmekten çok uzak. Burada nedensellik, bağlamsallık birbirine karışıyor gibime geliyor. Bakınız büyük insan Ömer Hayyam, 900 yıl önce ne diyor: "Bilge yüce varlığın seyrine dalar/ Gafıl ise onda dostluk düşmanlık arar/ Deniz, deniz olduğu için dalgalanır/ Çöpe sorsan hep onun içindir dalgalar"

Gerçek şu ki mikroplar da sürüp giden çeşitli yaşam biçimlerinin ilk ve önemli bir parçası. Bize zarar verirlerse “parazit”, patojen” demek; işimize karışmazlarsa “konuk” (commensal) saymak; bize yardımcı olurlarsa, “ortak” (mutualist), dost demek iyi de, bu özellikler kalıcı değil. Bir mikrop birlikte yaşadığı canlıya ve zamana göre, “dostlukla-düşmanlık” arasında, bir uçtan öbür uca kolayca kayabilir. Konakçı (misafir), ortakçı ya da parazit gibi terimler, sıfattır (niteleyici) veya fiildir, isim değildir. Bu sözcükler daha çok iki paydaşın belli bir yer ve zaman içindeki ilişkisini anlatır.

Mikropların değişken rollerine iki örnek vereyim: *Wolbachia* bakterisi böceklerin yüzde 40'ında bulunur; bazı böceklerde erkekleri öldürür, ama diğer böcek türleri için, diyetin bir parçasıdır; o böceklerle kendi yiyeceklerinde bulunmayan vitaminleri sağlar. *Bacillus thuringiensis* (Bt) bakterisi toprakta yaşar, ama salgıladığı bir zehir, böcekleri öldürür. Bu yüzden 1920'lerden beri çiftçiler, onu başarılı bir şekilde böcek öldürücü olarak kullanmaktadır. Bu bakteri zehri böceklerin bağırsağında delik açar ve bu yüzden böcekleri 3-4 gün içinde öldürür. Ama, araştırmalar, böceği öldürenin Bt zehri değil, zehrin açtığı delikten içeri giren normal, “dostça yaşayan” bağırsak bakterileri olduğunu göstermiştir. Demek ki normalde bağırsakta yaşayan “zararsız” dost bakteriler, kana geçince böceği öldürmektedir. Yani böcekler, kan zehirlenmesinden ölmektedir. Kısacası, yararlı ve “dost” bağırsak bakterileri, kana geçince “düşman” olur. Normalde “zararsız” minicanlıkların, “fırsatçı mikrop” olarak bağışıklık sistemi zayıf veya zayıflatılan insanları nasıl öldürdüğünden daha önce de söz etmiştim (bkz. 30. Soru ve 31. Soru). Kısacası, her şey için “hangi bağlamda” diye sormamız gerekiyor.

Son bir örnek herhalde hepinizi şaşırtacak niteliktedir. Mitokondri denen organelden daha önce söz etmiştim. Tüm hücrelerimizde enerji kaynağı olan bu organcık vaktiyle bağımsız yaşayan bir bakteriydi. Evrim sırasında, milyarlarca yıl önce bir hücrenin içine girdi, bir daha çıkmadı. Bu evcilleştirilmiş eski bakteri, ortakçı yaşamın en eski ve

en güzel örneği olarak karşımızda duruyor. İşte “dostluğunu” milyarlarca yıldır kanıtlamış bu evcil bakteri, olmaması gereken bir yerde bulunursa, ortalığı karıştırabiliyor. Nasıl olur diyeceksiniz! Şimdi, bir insanın kaza sonucu büyük miktarda dokusunun zedelendiğini/ezildiğini düşünün. Parçalanmış hücrelerin içindeki mitokondri kana karışırsa, bağışıklık sistemi, hücre içinde olması gereken mitokondriyi hücre dışında görünce onun yabancı olduğunu bilir ve tepki gösterir. Yaralanma çok büyük ise, kana çok mitokondri geçmiş ise, bağışıklık tepkisi bütün vücudu yayılabilir ve ölüme neden olabilir. İşte bu saçma denecek olayın nedeni, mitokondrinin olmaması gereken yerde olmasıdır.

Demek taşıdığımız mikroplarımız, bir yandan kaçınılmazken, öteki yandan ölümcül tepkilere yol açabilir. Hele bağışıklık yetmezliğimiz varsa, bizi hemen öldürebilirler. Doğal olarak yaşamımız sona erince, bizi tekrar “sadık yârimiz toprağa” dönüştüren de kendi mikroplarımız değil midir? Doğa bu, yaşam bu. Birlikte yaşam dünyasında, dost sandıklarımız, bizi her an düş kırıklığına uğratabilir. Vücudumuzda sürmekte olan ortak yaşam öyle bir şey ki, “ortaklık” birkaç milimetre ötede bozulabilir. Şimdi soralım mikroplar, neden birlikte yaşamakla-hastalık yapmak gibi iki kutup arasında kolaylıklı kayabiliyor/yer değiştirebiliyor?

Aslında her canlı ilişki böyle değil midir? Hilebazlık başlı başına bir sorundur. İkili (vücut ve mikrop) çok iyi geçinirken, birisi daha az enerjiyle aynı çıkarları sağlayabilirse, o yolu seçer, taa ki bağışıklık dizgesi dur deyinceye kadar. Organizmalarda karşılıklı çıkar ilişkisi, rastlantısal olarak ve bilinçsizce ortaya çıkmıştır. Siz bakmayın, her şeyi siyah-beyaz görme alışkanlığımıza; açık seçik kahraman-hain tanımlama alışkanlığımıza. Evrim açısından, böyle şeyler yoktur: “O, en uyumlu ilişkilerin içine bile daha başından ‘çekışmeyi’ yerleştirmiştir” diyen H. G. Wells bu gerçeği taa 1930’larda görmüştü: “Her türlü birlikte yaşamın temelinde, belli miktar karşıtlık, düşmanlık yatar; karşılıklı çıkar yalnızca uygun ve çoğu kez özenle hazırlanmış bir ayarlamayla sürdürülebilir.”

Ortak yaşama, karşılıklı “çıkara” dayalı bir ilişki gözüyle bakılabilir. Ama paydaşlar arasında hep bir gerginlik vardır. Birlikte yaşam, ortakyaşam böyledir ama idare edilebilir, sürdürülebilir. Biyolojimizin içsel “iyi” ya da “kötü” diye bir ideolojisi yoktur. Minicanlılarla aramızdaki birçok çatışmaya çözüm bulmuş ve anlaşma sağlamış durumdayız. Onların belirli yerlerimizde yaşamalarına izin verebiliriz, ama şu sınırı geçmeyeceksin deriz. Yediklerimizle onlara “havuç” sunabiliriz ama onların sınırı aşmamaları için bağışıklık “sopa”sını göstermek zorundayız. Mikrobiyom bilgisinden çıkardığımız en büyük ders budur: “İyi ilişkiler ancak üzerinde emek sarf edilerek sürdürülebilir”

Yeni bilgiler aşığında artık bulaşıcı hastalıkları yeniden tanımlamak gerekecek. Minicanlıların çok yüksek sayılarına karşın hastalık yapmaları kural değil, ender bir durumdur. Daha önce sözünü ettiğimiz yazar Dr. L. Thomas’ın dediği gibi “Hastalık, genellikle canlıların ortakyaşam için yaptıkları girişimlerin iyi bir sonuca bağlanamamasıdır. Hastalık, sınır çizgisinin yanlış değerlendirilerek şu veya bu şekilde aşılmasıdır”

Bitirirken sözü arkadaşım Dr. R. Medzhitov’a veriyorum: “...görünüşe göre ‘zararsız’ ve ‘faydalı’ minicanlıların hastalık yapmaması, vücuttaki hücresel topluluğun yapısından ve konağın savunma sisteminin sağlamlığından kaynaklanıyor. Bu iki şeyden biri veya ikisi birden taviz verirse, toplum dışına itilen, dışlanan birkaç isyancı tüm mahalleyi altüst edebilir” Arkadaşım, sanki insan vücudundan değil de, düzeni bozulmuş bir insan topluluğundan söz eder gibi.

KAYNAKLAR

ve OKUMA ÖNERİLERİ

- Abbas, A. K., Lichtman A. H.; Editörler: Camcıoğlu Y. ve Deniz G.; *Temel Immunoloji - Immun Sistemin İşlev ve Bozuklukları*-, İstanbul, Medikal Yayıncılık, 2007.
- Akdis C. A., "Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions?", *Nat. Rev. Immunol.*, April 12, 2021.
- Alkan Ş. Ş. a) "Koronavirüs'ten mektup var", *HBT Dergisi*, 2020; 210: 1213, b) "Bağışıklık sisteminiz size sesleniyor", *HBT Dergisi*, 2020; 211:15; c) "Korona Virüsü Hâlâ Konuşuyor", *Türk J. Immunol.*, 2020; 8(2):65-72.
- Alkan, Ş. Ş., *Bağışıklığı Anlamak*, Nobel Tıp Kitabevleri, 2019.
- Alkan Ş. Ş., "İmmün Sistem ve Bağırsak Mikrobiyotası (Immune System and Intestinal Microbiota)", *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 1 (Special issue): 716, 2017.
- Alkan S. S., "TLRs as Targets to Develop Novel Adjuvants", in *Advanced Vaccine Research: Methods for the Decade of Vaccines*, Editors: F. Bagnoli and R. Rappuolli, Caister Academic Press, 2015, pp:187-217.
- Alkan S. S., "Legends of allergy/immunology: Georges Köhler and the discovery of monoclonal antibodies", *Allergy*, 2019 Jul;74(7):141-214.
- Alkan, S. S., "Monoclonal Antibodies: The story of a discovery that revolutionized science and medicine", (Review) *Nature Reviews Immunology* 4, 2004, pp.153-156.
- Biss, E., *On immunity, an inoculation*, Graywolf Press, 2014.
- Canatan D. ve Alkan Ş. Ş. (Editörler), "Güncel Covid-19 Bilgileri", (<https://www.turkiyeklinikleri.com/journal/covid19/1077/trindex.html>), 2021.
- Clark W. R., *In defense of self -How the immune system really Works-*, Oxford Univesity Press, 2008.
- Clark W. R., *The double edged sword of immunity. -At war within-*, Oxford Univesity Press, 1997.

- Coyne J. A., *Why evolution is true*, Oxford Univ., 2010.
- Dawkins R., *The selfish gene*, -40th anniversary edition-, Oxford Univ., 2016.
- Dobzhansky, Th., "Nothing in Biology Makes Sense Except in the Light of Evolution", *The American Biology Teacher*, 1973; 35: 125-29.
- Doherty P., *The Beginner's Guide To Winning The Nobel Prize*, Columbia Uni. Press, 2006.
- Eagleman, D., *The Brain: The Story of You*, 2017.
- Funkhouser L. J., Bordenstein S. R.; "Mom knows best: the universality of maternal microbial transmission", *PLoS Biol.* 2013; 11.
- Gould S. J., "The planet of the bacteria", *The Washington Post*, 1996; 11/13.
- Hekim, N. ve Alkan Ş. Ş.; *Bağışıklık Bilimi*, Nobel Tıp Kitabevleri, 2017.

Hoshi N., Medzhitov R., "Germs gone wild", *Nature Med.* 18(5):654, 2014, doi: 10.1038/nm.2767.

- Jerne, N. K. (1984), "Nobel lecture: The Generative Grammar of the Immune System", Nobelprize.org, retrieved 2010/10/20.
- Kahneman D., *Thinking, Fast and Slow*, Penguin, 2012.
- Kamps, B. S. ve Hoffmann C., "Covid Reference", www.CovidReference.com, 06/2021.

- Kipnis J., "Multifaceted interactions between adaptive immunity and the central nervous system", *Science*, 2016; 353(6301):766-71.

Krupovic M. ve ark., "Origin of viruses: primordial replicators recruiting capsids from hosts", *Nat. Rev. Microbiol.* 2019.17(7):449-458.

Kucuksezer U. C. ve ark., "Mechanisms of allergenspecific immunotherapy and allergen tolerance", *Allergol Int.* 69(4):549-560, 2020.

- Kuhn T. S., *The Structure of Scientific Revolutions*, Univ Chicago Press, 1996.
- Lewis Th., *The Lives of a Cell: Notes of a Biology Watcher*, Viking Press, 1974.
- Lovelock J., *GAIA. A new look at life on earth*, 1979.
- Mallapaty S. et all., "How COVID vaccines shaped 2021 in eight powerful charts". *Nature News*, 16 December 2021.
- Margulis, L., "Symbiotic theory of the origins of eukaryotic organelles: criteria for proof", *Symp. Soc. Exp. Biol.* 1975; 29:21-38
- Margulis L., "Origins of species: acquired genomes and individuality", *Biosystems*, 31(23):12-15, 1993.

- Miller J. F., "The golden anniversary of the thymus", *Nat. Rev. Immunol.* 2011.
- Mukberjee, S., *The emperor of all diseases. A biography of cancer*; Harpercollinspub, 2011.
- Muraille E., "Redefining the Immune System as a Social Interface for Cooperative Processes", *PLoS Pathog*, 9(3). 2013.
- Monod J., *Chance and Necessity: Essay on the Natural Philosophy of Modern Biology*, Penguin Press, 1997.
- Thomas L., *The Lives of a Cell: Notes of a Biology Watcher*, 1974.
- Unutmaz, D, Littman D.; "Expression pattern of HIV1 coreceptors on T cells: implications for viral transmission and lymphocyte homing", *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94(5):1615, 1997.
- Pat Y., Alkan Ş. Ş.; "SARS-CoV2 Bağışıklık Sistemini Nasıl Yönlendiriyor? Th1, Th2, Th17 Yanıtlarının Önemi", *Türk J. Immunol.* 2020; 8(2):100-102.
- Sagan C., *The Dragons of Eden*, Ballantine, 12. Edition 1983.
- Richtel, M., *An Elegant Defence; The Extraordinary New Science of the Immune System*; William Morrow, 2019.
- Schrödinger E., *What is life?*, Mind and Matter, 1967.
- Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, <https://www.klimik.org.tr> ve <https://www.klimik.org.tr/2021/06/17/covid-19-asilariyla-ilgili-cok-sorulan-sorular-ve-yanitlari/>
- Wells, H. G., *The Work, Wealth and Happiness of Mankind*, London: W. Heinemann, 1932.
- Weinberg, R. A.; *One renegade cell -how cancer begins-*, Basic Books, 1998.
- Weiss, S. R., "Forty years with coronaviruses", *J. Exp. Med.*, 2020; 217:14.
- Williams, S. A., "Brief History of Human Coronaviruses", *The Scientist*, June 2, 2020.
- Vyas U., Ranganathan N., "Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond", *Gastroenterol Res. Pract.*, 2012; 2012:872716.
- Yong, E., *I Contain Multitudes: The Microbes Within Us and a Grand View of Life*, Random House, 2016.
- Zhang, Y. Z. et all., "Using Metagenomics to Characterize an Expanding Virosphere", *Cell*: 2018;172: 1168-1172.
- Zimmer C., *A Planet of Viruses*, 2nd ed., 2015.

BAĞIŞIKLIK SÖZLÜKÇESİ

A

Adjuvant: Bkz. Aşı yardımcısı.

Adoptive immunoterapi: Bkz. Özhücreyle bağışıklık sağaltım (tedavi).

Ağır birleşik bağışıklık yetersizliği (Severe Combined Immunodeficiency, SCID): Kemik iliği öncü hücrelerin olgunlaşması sürecindeki bir kusur nedeniyle hem B hem de T hücrelerinin gelişmediği bir hastalık.

AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome): Edinsel bağışıklık yetersizliği hastalığı. Bağışıklık yetersizlik virüsünün (HIV) neden olduğu ve bağışıklık sisteminin çökmesine yol açan hastalık. HIV/AIDS'lide CD4+ yardımcı T hücrelerinin sayısında azalmaya bağlı olarak bağışıklıkta yetersizlik ortaya çıkar.

Alerjen (allergen): Duyargan. Duyarlılık (alerji) yaratan her madde. Alerjenler, alerjiye yatkın (atopik) bireylerde, IgE sınıfı antikor üretimine neden olan proteinler, polen ya da kimyasal maddelerdir.

Alerjene özgü bağışıklık sağaltımı (Allergen Specific Immunotherapy-AST; duyargana özgü bağışıklık sağaltımı): Alerjenin git-tikçe artan dozlarda derialtı veya dilaltına verilmesiyle alerjik yanıtı normal bağışıklık yanıtına dönüştürmenin bir yoludur.

Alerji (allergy): Duyarca/Duyarlılık. Vücudun zararsız maddelere verdiği zararlı tepkidir. Alerjiye (duyarcaya) yatkınlık (atopy), serumdaki IgE tipi antikorun varlığı veya alerjenle yapılan deri testiyle saptanır.

Alerjik rinit (allergic rhinitis): Burun yangısı. Yanlış bir adlandırma-
mayla saman nezlesi denir. Mevsimine göre değişik polen gibi du-
yarganların oluşturduğu mevsimsel burun yangısıdır.

Algaç (receptor): Hücrelerin yüzeyinde bulunan ve dıştan gelen
antijen, sitokin vb. gibi uyarıları hücre içine aktarmaya yarayan zar
proteinlerdir.

Aminoasit: En az bir amino (NH) ve bir karboksil (COO) grubu
içeren organik bileşiklerdir. Peptitler ve proteinler aminoasitlerden
oluşur.

Ana doku uygunluk bileşiği (Major Histocompatibility Complex, MHC): Bağışıklık yanıtının birçok yönünü denetleyen protein kü-
mesidir. Bileşikteki genler bütün vücut hücrelerinin yüzeyinde var
olan ve onların (kimlik belgesi gibi) bize ait olduğunu gösteren
yüzey antijenlerini şifreler. Bu antijenler her kişide farklıdır. İnsan
akyuvar antijenleri (HLA), doku uygunluk bileşiği/proteini/antijeni
gibi terimlerin hepsi aynı anlamda kullanılmaktadır.

Ana doku uygunluk sınırlaması (MHC restriction): T hücresinin
antijen tanıması sadece kendi MHC'leriyle sunulan antijenlerle sını-
rılıdır.

Anafilaksi (anaphylaxis): Alerjene tepki olarak çok hızlı gelişen
aşırıduyarlılık. Belirgin üç özelliği vardır: 1) Deri ve boğazda şişme,
solunum yetmezliği, 2) Kan basıncının düşmesi, 3) Organ yeter-
sizlikleri.

Anafilaktik şok (anaphylactic shock): Antijene karşı ani, çarpıcı
yanıt.

Antijen: Herhangi bir bağışıklık yanıtı uyandırabilen veya oluşmuş
antikorlarla tepkiye girebilen tüm molekülere antijen denir. Bakte-
riler, virüsler vb. minicaneler birçok antijen taşıyıcı.

Antijenik belirteç/belirten/epitop (antigenic determinant): Anti-
jenlerin antikora (ve T hücresi algacına) bağlanan kısmına belirteç
denilir. Antijenler değişik birkaç belirteç içerebilir.

Antijenin sınıf II MHC ile sunumu: Antijen sunucu hücreler an-
tijenleri/mikropları küçük parçalara ayırır ve bunları MHC sınıf-II
molekülleri içinde hücre zarına yerleştirir, T hücrelerine sunarlar.

Antijen sunan hücreler (Antigen Presenting Cells, APC): T hü-
resinin uyarılabilmesi için antijenlerin önce dallı hücre gibi uz-
man sunucu hücrenin içine alınması, işlenmesi (processing), belli
küçük peptitlerin doku uygunluk proteinlerine (MHC) yerleşip,
birlikte hücre yüzeyinde sergilenmesi gerekir. Dallı (dendritik)
hücre, makrofajlar ve B hücreleri gibi hücrelerin hepsi antijen su-
nucu hücrelerdir.

Antikor (antibody): Immunoglobulin de denilen bu özel proteinler,
bir antijene karşı B hücreleri tarafından yapılan özgül proteinlerdir.

Antikor aracılı hücre ölümü (Antibody Dependent Cell Mediated Cytotoxicity, ADCC): Antikorların aracılık ettiği hücre ölümleri. Antikoron değişken ve sabit uçları: Ig moleküllerinin zincirlerinin iki işlevsel bölgesi vardır. Birisi, antikordan antikora değişen, değişken (variable, V) bölgesi, diğeri de, antikorların hemen hepsinde ortak olan, değişmeyen, sabit (constant, C) bölgesidir. Bu sabit bölgenin izotip de denilen çeşitleri vardır (IgM, IgD, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, IgA2 ve IgE gibi).

Antiserum: İçinde belli bir antijene/mikroba karşı bol miktarda antikor içeren kanın sıvı kısmı (kan suyu).

Aşı (vaccine): Aşı, hastalığa yol açmayacak bir biçimde zayıflatılmış (attenuated) veya öldürülmüş mikrobun kendisi ya da ona ait proteinlerden hazırlanmış antijenlerdir.

Aşı yardımcısı (adjuvan): Bağışıklığa yardım eden, güçlendiren maddelere verilen addır. Yardımcılar, antijenden farklı organik ya da inorganik maddelerdir. Ölü mikroplar, alüminyum tuzları gibi. Aşıların yan etkisi çoğu zaman bu yardımcı maddeler yüzündendir. **Atopi (duyarca yatkınlığı):** Bir bireyin çevredeki çeşitli antijenlere karşı IgE antikorları üretebilme ve erken aşırıduyarlılık geliştirme eğilimidir. Bu eğilimi gösteren bireylere atopik bireyler denilir.

B

B lenfositleri (hücreleri): Antikor molekülü üretebilen tek hücre tipidir. Olgun B hücreleri lenf düğümlerinde, kemik iliğinde, dalakta ve düşük sayıda kan dolaşımında bulunur.

Bağışık (immun, immune): Bir hastalığa karşı dirençli olmak.

Bağışıklık yanıtı (immune response): Yabancı antijenlere karşı bağışıklığın tepkisi.

Bağışıklık yanıt kalıtları/genleri (immune response genes): Kalıtımla geçen ve bağışıklıkla ilgili molekülleri şifreleyen genler. İnsanda bunlara lökosit antijenleri (HLA) denir ve Sınıf I, II ve III diye üç kümede toplanır.

Bağışıklık yetersizliği/yetmezliği (immunodeficiency): Bir organizmanın bağışıklık dizgesinin, doğuştan T veya B hücre yoksunluğu ya da sonradan işlevinin bozulmasıdır.

Bağışıklama (immunization): Bağışıklık yanıtı uyandırmak için bir organizmaya antijen verilmesi işlemi.

Bağışıklığı baskılama (immunosuppression): Bağışıklığın ilaçlarla veya antikorlarla baskılanması. Kortikosteroidler ve siklosporin vb. ilaçlar bağışıklığı baskılar.

Birleşik/karmaşık bağışıklık hastalıkları (immune complex dise-

ases): Antijen ve antikor bileşiklerinin böbrek, eklem zarları veya deri gibi organlara yığılmasından doğan hastalıklardır.

Bağışıklık denetimi (immunoregulation): T hücreleri, B hücreleri ve makrofajlar arası ilişkiyi etkileyerek, özgül bağışıklık yanıtının denetlenmesidir.

Bağışıklık denetim noktaları (immune check points): T hücresinin etkinleşmesi için (antijen tanıyan algaçların dışında) yardımcı moleküllere gereksinim vardır. Birinci gruptaki yardımcı moleküllere, etkinleştirici algaçlar denir (activating receptors). İkinci gruptaki önleyici algaçlar (inhibitory receptors) tetiklenince, hücre yapmakta olduğu işi bırakır.

Bağışıklık hoşgörü/kabullenme (immune tolerance, self tolerance): Bir veya bir grup antijene bağışıklık yanıtı anlama gelir. Bağışıklık sistemi kendi dokularına ait özantijenlerini doğuştan kabullenmiştir.

Bağışıklık gözetim (immune surveillance): Bağışıklığın vücutta olan biteni izlemesi, taraması ve denetlemesi. Bağışıklık sürekli olarak vücutta değişime uğramış kanser hücrelerini tarar.

Bağışıklık sağaltım/tedavi (immunotherapy): Kanser gibi hastalıkların bağışıklık sisteminin desteği ile tedavi edilmesi. Bunun için tektip antikorlar, T lenfositleri vb. kullanılabilir.

Bağışıklık yeterlilik (immune competence): Bir organizmanın antijenlere bağışıklık yanıtı verebilme yetisidir.

Bağışıklık zehirler (immunotoxins): Kansere özgül antikorlara, ricin ya da difteri zehirleri bağlanarak hedef hücre öldürülebilir.

Bağıştıran (immunogen): Bir canlıya verildiğinde kendine karşı hücresel ve/veya antikor yanıtı uyandırabilen moleküllerdir. Bütün bağıştıranlar antijendir, ama tüm antijenler bağıştıran değildir.

Bakteriler: Doğada her yerde bulunabilen prokaryotik mikroorganizmalardır. Büyüklükleri 0,5-5,0 mikrometre arasında değişir. Çoğu zararsızdır ama bazıları insanlarda hastalık (tifo, verem, kolera, veba, frengi vb.) hastalık yapar.

Baskılayıcı/düzenleyici T hücreleri (suppressive/regulatory T cells): Normal T hücrelerinin etkinliğini denetler (Treg). Böylece hücrelerin aşırı çoğalması ve kendi dokularına hasar vermesi önlenir.

Bazofil: İşlevleri mast hücrelerine benzeyen bir granülosit tipidir. Mast hücresiyle birlikte alerjinin birçok belirtisinden sorumludur.

Bellek hücreleri (memory cells): Daha önce antijenle karşılaşmış T ve B hücre kümesi. Bellek hücreleri vücutta uzun süre yaşayabilir.

Bileşik aşılar (conjugate vaccines): Bakteri hücre duvarındaki bazı polisakkaritler laboratuvarında sentezlenir ve taşıyıcı dediğimiz

güçlü bağışıklık uyandıran moleküllere bağlanır. Örnek: Hib, Haemophilus influenzae type B aşısı, menenjit B ve pnömokok aşıları. **Birincil bağışıklık yanıtı** (primary immune response). Bir bireyin antijenle ilk kez karşılaşması ile ortaya çıkan özgül bağışıklık yanıtıdır.

Birincil bağışıklık yetmezliği (primary immunodeficiency): Doğal ve özgül bağışıklık sistemindeki kalıtsal yetersizliklerdir.

C/Ç

CAR-T (Chimeric Antigen Receptors, CAR-T): Bkz. T hücresi karışık (kimerik) antijen algaçları.

CD (cluster of differentiation): Farklılaşma belirteçleri. Ata hücreden farklılaşan hücreler yüzeylerinde bazı belirteçler sergiler. Örneğin T hücreleri CD3, CD4 ve CD8'dir gibi. Günümüzde 300'ü aşkın CD tarif edilmiştir.

Çapraz antijen sunumu (cross presentation): Hücre dışındaki bir mikrop antijeninin, doğrudan MHC sınıf II yerine, "dolaylı" olarak sınıf I ile sunulmasıdır.

Çapraz bağlanma (crosslinking): Antikorların değişik antijenlerde bulunan benzer belirteçlere (epitoplara) bağlanması.

Çapraz tepkime (cross reaction): Antiserumların içinde birçok antikor bulunur. Örneğin A antijeni için üretilmiş bir antikor, aynı epitopu taşıyan B antijeni ile çapraz tepkiye girebilir.

Çekim gücü/Bağlanma ilgisi (affinity): Antikor ile antijen (ya da algaç ile bağlaç) arasındaki çekim gücü, "affinite" ile tanımlanır.

Çevresel hoşgörü/kabullenme (peripheral tolerance): Lenfositlerin kendi vücut dokularına karşı geliştirdiği hoşgörü.

Çiçek hastalığı (small pox): Variola virüsünün neden olduğu bir hastalıktır. Çiçek hastalığı tıp tarihinde aşılama yoluyla önlenen ilk bulaşıcı hastalıktır.

Çölyak hastalığı (celiac disease): Buğday, arpa vb. içindeki gluten denilen madde HLA-DQ doku grubuna sahip insanlarda bir özbağışıklık hastalığına neden olur.

D

Dalak (spleen): Kanla taşınan antijenlere bağışıklık yanıtlarının oluşturulduğu bir lenfoid organdır. Dalacın kırmızı özünde, hasar gören alyuvarlar yakalanır; beyaz özünde B lenfositleri etkindir.

Dallı hücre (dendritic cell). Memeli bağışıklık dizgesinin uzman-

laşmış antijen sunucu hüresidir. Doğal ve edinsel bağışıklık sistemleri arasında “elçilik” yapar.

Değişken ve sabit bölgeler (variable region): Bütün antikorların (ve B, T hücre algaçlarının) farklı aminoasit dizilerinden oluşan ve antijen bağlayan kısımlarıdır.

Değişmeyen bölge (constant region): Bütün antikorların, B ve T hücre algaçlarının aminoasit dizisinin sabit bölgeleridir.

Determinant: Bkz. Belirteç/Belirten.

DNA (deoxyribonucleic acid): Ökaryotik hücrelerde çekirdekte, prokaryotik hücrelerde ise sitoplazmada bulunan ve hücrenin kalıtım bilgisini taşıyan sarmal molekül.

Doğal bağışıklık (innate immunity): Anne ve babamızdan aldığımız kalıtların oluşturduğu bağışıklık. İç ve dış derinin hücre örtüsü, komplemanlar, nötrofil, makrofaj ve dendritik hücreler gibi fagositik hücreler, NK hücreleri (natural killer cells) gibi öldürücü hücreler doğal bağışıklık sistemine ait doku ve hücrelerdir.

Doğal lenfisit benzeri/akyuvarımsı hücreler (innate lymphoid cells, ILCs): Bu doğal bağışıklık hücreleri T ve B lenfositleri gibi antijen tanıyan algaçlardan yoksundur. ILC1, ILC2, ILC3vb. gibi hücreler mikrop tanıyıcı (sezici) moleküllerle donanımlı oldukları için, özellikle bağırsaklarda ve akciğerde çok ivedi bir savunma başlatır.

Doğal öldürücü hücreler (natural killer, NK cells): Virüslerin enfekte ettiği hedef hücrelerini ve özellikle MHC-I molekülleri kaybolmuş hücreleri öldüren hücrelerdir.

Doku tiplemesi (tissue typing): Organ nakli yapmak için doku tiplemesi yapılarak alıcı ve vericinin doku yakınlığı/uygunluğu saptanabilir.

Doku reddi (graft rejection): Aktarılmış/yamanmış yabancı doku ya/organa karşı verilen bağışıklık tepkidir. Bağışıklık hücreleri yamanan hücreleri öldürür.

E

Edilgen bağışıklık (passive immunity): Etkin bağışıklığın karşıtı olan bu bağışıklıkta, lenfositler ve antikorlar önceden bağışıklanmış/aşılannmış bireylerden elde edilir. Minicanlılara karşı büyükbaş hayvanlarda hazırlanan antiserumlar (antikorlar) acil durumlarda insan hayatı kurtarabilir.

Edinsel bağışıklık (uyarlı/kazanılmış/ölgül bağışıklık) (adaptive, acquired, specific immunity): Bu tür bağışıklığın temel özelliğı sonradan edinilmesi ve anti jen ölgül olmasıdır.

Edinsel bağışıklık yetmezliğı: Bağışıklık sisteminin bir ya da daha

fazla bileşeninde doğumdan sonra ortaya çıkan durumlardır.

Enzim (enzyme): Kimyasal işlemleri hızlandırdıktan ve sonra kendileri değişmeden olaydan ayrılan proteinlerdir.

Eozinofil: İçinde, parazitleri öldürmek için kullanılan kimyasal maddeler ve enzimlerle yüklü tanecikler (granules) bulunan bir akyuvar çeşidi. Alerjik hastalıklarda birçok patolojik sürecin oluşumuna katkıda bulunur.

Epitel hücreleri (epithelial cells): Vücudun iç ve dış yüzeylerini kaplayan hücrelerdir.

Epitel hücre engelleri (epithelial barriers): Deri, mide, bağırsak ve solunum yoluna ait epitel hücreleri, dış çevre ile konak arasında fiziksel bir engel oluşturur.

Epitop: Antijenin bağışıklık dizgesi tarafından tanınan kısmı. Antijenik belirtecin (determinant) başka bir adı. Bir antijen birden fazla belirteç/epitop içerebilir.

Eşalgaç (co-receptor). T hücrelerinin yüzeylerinde antijen algaçlarıyla (TCR) birlikte çalışan, onlara eşlik eden moleküllerdir. Örnek: CD4 ve CD8 molekülleri.

Eşkalıt/Eşgen: (allelic gen): Benzer kromozomlarda üzerinde benzer işlevleri olan, fakat hafif farklılık gösteren genlerdir.

Eşuyarııcılar (co-stimulators): T-hücrelerinin etkinleşmesi iki basamaklıdır; ilk aşamada antijen algaçları uyarılır; ikinci aşamada eşuyarıcı moleküller tetiklenir.

Etkin hücre (effector cell): Farklılaşmasını tamamlamış "olgunlaşmış" hücreler, antijen ile tekrar karşılaştığında artık kendisinden beklenen işlevleri yerine getirmeye hazır birer "iş yapıcı" hücredir.

Etkin bağışıklık (active immunity): Kişinin enfeksiyona yakalanarak veya aşından dolayı kendi bağışıklık dizgesinin hücre ve moleküllerini kullanarak yarattığı bağışıklık yanıtıdır.

F

Fagosit (phagocyte): Yutarhücre. Minicanlıları ve yabancı parçaları yutan, sindiren beyaz kan hücreleri (akyuvarlar).

Fagositoz/(phagocytosis)/yutma: Yutucu kan hücresinin bir minicanlıyı, başka bir hücreyi veya vücuda yabancı bir maddeyi içine alma işlemidir.

Fc algaçları (Fc receptors): İmmunoglobulin (antikor) molekülünün sabit ucu Fc'yi bağlayan algaçlardır. Mikropların kolay ve hızlı yutulmasını sağlar.

Fenotip (phenotype): Görünsel. Fenotip, bir bireyin görünebilir fiziksel, yapısal özellikleridir.

Fungus (fungi): Mantar/lar. Canlıların üç âleminden biri olan ökar-yotların içinde yer alan, tek veya çokhücreli, eşeyli veya eşeysiz üre-yebilen, insan, hayvan ve bitkilerde hastalık yapabilen canlılardır.

G

Gecikmiş aşırı duyarlılık (Delayed Type Hypersensitivity, DTH): Oluşması günler alan bağışıklık tepkileri.

Geni değişmiş organizmalar: Bkz. Kalıtı değişmiş organizmalar.

Gen: Bkz. Kalıt.

Genetik: Bkz. Kalıtım, kalıtsal, soyaçekim, kalıtımbilimi.

Genetik kod: Bkz. Kalıtsal şifre.

Genetik mühendisliği: Bkz. Kalıtım mühendisliği.

Genom: Bkz. Tümkalıt/genler.

Genomik: Bkz. Kalıtlarla/genlerle ilgili, kalıtsal.

Genotip: Bkz. Kalıttip.

Ters yazım enzimi/Geri çevrimci enzim (reverse transcriptase):

Genelde bazı virüslerin kullandığı RNA'daki bilgiyi, DNA bilgisine çeviren enzimdir.

H

Hapten (pençe): Molekül ağırlığı küçük olduğu için tek başına bağışıklık yanıtı uyandıramayan, fakat, büyük bir "taşıyıcı" mole-küle takılınca (pençelenince) bağışıklık yanıtı uyandırabilen kim-yasal madde.

HIV (human immunodeficiency virüs): AIDS'e neden olan insan bağışıklık yetmezliği virüsü.

Histamin: Damar genişlemesi, düz kas gerilmesi gibi alerjilerde gö-rülen belirtilere yol açan madde.

Hücrel bağışıklık (cellular immunity, cell mediated immunity, CMI): CD4+ yardımcı ve CD8+ öldürücü T lenfositlerinin aracılık ettiği özgül bağışıklık çeşidi.

Hücre göçü (cell migration): İnsan vücudunda sadece kan hücreleri istediği dokuya göç edebilir. Örneğin lenf bezlerinden doku hasa-rının olduğu bölgeye giderler. Hücre göçü kanserde de görülebilir.

Hücre tutunma/yapışma molekülleri (cell adhesion molecu-les, CAMs): Bunlara "Lenfosit yuvalanma/yerleşme algaçları" (lymphocyte homing receptor), "yönlendirme" (adressin) veya "hedef bulma/yuvaya dönme algaçları" gibi adlar verilmiştir.

I / İ

İkincil bağışıklık yanıtı (secondary immune response): Bir birey antijenle ikinci kez karşılaştığı zaman ortaya çıkan, daha çabuk ve güçlü bağışıklık yanıtı.

İltihap: Bkz. Yangı

İmmunoglobülinler (Ig'ler, antikorlar): B hücresinden dönüşen plazma hücreleri tarafından salgılanan, adına antikor denilen, yüksek molekül ağırlıklı bir molekül ailesidir.

İmmunojen (bağıştıran): Bağışıklık yanıtı uyandırabilen moleküllere bağıştıran denir.

İmmünoterapi (immunotherapy): Bkz. Bağışıklısal sağaltım.

İmmünolojik tolerans (immunological tolerance): Bkz. Bağışıklısal hoşgörü.

İnsan akyuvar antijenleri (Human Leucocyte Antigens, HLA). İnsanda antijen sunan hücrelerin, antijeni T hücresine sunarken kullandığı moleküllerdir. Türler için geçerli olan "ana doku uygunluk bileşiği" (major histocompatibility complex, MHC) terimi, aynı anlamda kullanılmaktadır.

İntegrinler: İntegrinler farklı iki proteinin (α ve β) bir araya gelmesiyle oluşmuş hücre yüzey proteinleridir. Başlıca işlevi lökositlerin diğer lökositlere, endotelial hücrelere ve hücre-dışı destek proteinlerine yapışmasına aracılık etmektir. İntegrinler yedi alt gruba sahiptir (VLA4, LFA1 vb.).

İnterferonlar (interferons): Hücrelerde virüslere karşı direnç uyandıran ve ayrıca hücre çoğalmasını yavaşlatan proteinler.

İnterferon (IFN γ): Th1 hücreleri ve NK hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir. IFN γ 'ya bağışıklık interferonu ya da tip II interferon da denilir.

İnterlökinler (interleukins, IL): Hücreler arası iletişimi sağlayan moleküller; IL1, IL2, vb. gibi.

İvedi ve gecikmiş aşırı duyarlılıklar: İvedi aşırı duyarlılık sık görülen alerjik tepkidir. Alerjenle karşılaştıktan sonra birkaç dakika içinde başlar. Gecikmiş aşırı duyarlılıkta ise belirtiler bir-iki gün içinde ortaya çıkar. İkisinin altında yatan bağışıklık düzeniği farklıdır.

İvegen/ani (acute): Süreğen (kronik) olmanın tersi olan, hızlı başlayıp çabuk biten, kısa süreli, ateş ve hastalıkların başlangıcı anlamına gelen "acute" sözcüğü Latince keskin, sivri, acı veren anlamına gelen "acutus" sözcüğünden türetilmiştir. "Süreğen"e karşı "ivegen" demek yerinde olur.

K

Kalit (gene): Kromozomların üzerinde bulunan ve bir peptidi kodlayan belirli bir DNA dizisidir. İnsanların atalarından getirdiği kalıtsal özelliklerini kuşaktan kuşağa aktaran kalıtlar/genler, hücrelerin nasıl bir işlev göreceğini, dokuların neye benzeyeceğini belirler. **Kalit aktarımı ve kalıtımı değiştirilmiş hayvanlar:** Yabancı bir kalıtın/genin taşıyıcı bir organizmanın genomuna yerleştirilmesine gen aktarımı (transgenesis), yerleştirilen gene “aktarılmış gen” (transgen) denilir. Gen aktarımıyla “gen aktarılmış” (transgenic) organizmalar oluşturulur.

Kalit/eşey hattı (germline): Antikor ve hücre algaç kalıtlarının (genlerinin) temel dizileri kalıtımla olduğu gibi soydan soya aktarılır. Eşey hücrelerindeki (sperm ve yumurtadaki) az sayıdaki kalıt dizilerine eşey hattı (germline) dizileri denilir. Olgunlaşma sırasında B ve T lenfositlerinin algaçlarını sifreleyen eşey hattı genleri değişime uğrar. Az sayıdaki eşey hattı kalıtından, yeni, farklı ve çok çeşitli antikorlar veya T hücre algaçları yaratılır.

Kalıtımbilimi (genetic): Kalıtların (genlerin) özelliklerini, soyaçekimin kurallarını inceleyen bilim dalıdır.

Kalitım mühendisliği (genetic engineering): İnsan DNA'sındaki bir kalıt/gen örneğin, insülin geni bir plazmide yüklenebilir ve hızla çoğalan bakteri, maya gibi bir organizmanın içine yerleştirilip, çoğaltılabilir. Günümüzde interferon, insan büyüme hormonu, hemofili tedavisinde kullanılan faktör VIII gibi proteinler ve bazı yapay aşı antijenleri (hepatit B aşısı) bu yolla üretilmektedir.

Kalıtsal şifre (genetic code): Canlıların kalıtım bilgisi taşıyan DNA ve RNA'daki bir dizi şifrelenmiş bilgi protein yapımında kullanılır. Şifre (code), kodon denilen üçlü nükleotid dizisinde gizlidir.

Kalitözelliik/kalıttip (genotype): Bir kişinin, tüm hücrelerinin kalıtsal özelliği/bileşimi/yapısıdır. Bunun dışavuruşu fenotiptir.

Kalit/gendiş/üstü (epigenetic): Bir kalıtın/genin nükleotid dizininde hiçbir değişiklik olmaksızın, kalıtın ifadesindeki/okunuşundaki değişikliklerdir. Kalıtüstü değişikliklere çevre, yaşam biçimi, yaş ve hastalıklar neden olabilir.

Kan grupları (ABO sistemi): İnsan kan sınıflandırması, kırmızı kan hücrelerinin (alyuvarların) yüzeylerinde, kalıtımla geçen, A ve B antijenlerini taşıyıp taşımadıklarına göre yapılır. Buna göre kişilerin kan grubu A, B, O veya AB olacaktır. Her bireyin kanında kendi alyuvarı üzerinde taşımadığı antijene karşı antikor bulunur.

Kan zehirlenmesi (sepsis, “blood poisoning”): Mikroplar kana karışıp bütün vücuda yayılınca, mikroba karşı vücudun verdiği tepki büyük olur; yangısal maddeler kana karışır, kan basıncı düşer, do-

laşım kötüleşir, hayati organlar/dokular kansız kalır. Ölümcül olabilen bir sorundur.

Karsinoembriyonik antijen (CEA, CD66): Kolon, pankreas, mide ve meme kanseri gibi birçok kanser türünde serumdaki düzeyi artan bir moleküldür. CEA'nin serum düzeyi bir tümörün tanısında ve sağaltımın sonucuna bakmak için kullanılır.

Kemik iliği (bone marrow): Kemiklerin içindeki yumuşak dokudur. İlik, bütün kan hücrelerinin yapıldığı yerdir.

Kemik iliği nakli: Vericiden elde edilen kan yapıcı kök hücrelerin alıcıya verilmesi ile gerçekleştirilir. Aplastik anemi, lösemi gibi kan hücrelerinin yapılamadığı hastalıkların tedavisinde kullanılır.

Kemokinler (chemokines): Molekül ağırlığı küçük olan bu proteinler, "cazibeli sitokinler" ortama salınınca, oraya bağışıklık hücrelerinin, özellikle beyaz kan hücrelerinin toplanmasını sağlar. Kemokinler, hücrelerin dokuya geçişini ve daha sonra dokudan çıkışını ayarlar. Dört tür kemokin ailesi vardır.

Kemotaksis (chemotaxis): Kimyaya yönelim. Bir hücrenin kimyasal bir uyarıya doğru hareket etmesidir.

Kendiliğinden oluşum/yaratılış (spontaneous generation): Ortaçağda Tanrının istediği yerde, istediği canlıyı yaratmasına kendiliğinden oluşum denilmişti. Pasteur'un deneyleri bu kuramı tamamen çürüttü.

Komplemanlar: Bkz. Tamamlayıcılar.

Kök hücresi (stem cell): Kemik iliği tüm bağışıklık hücrelerinin atası olan, kök hücrelerini üretir. Bütün diğer kan hücreleri bu hücreden türetilir.

Kurgulu hücre ölümü (programmed cell death/apoptosis): Bir hücre kendini öldürmeye karar verince (veya intihara sürüklenince) zarının üzerinde baloncuklar belirir, DNA parçalanır ve hücre yok olur. Ölen hücrenin parçaları yutargözeler tarafından ortadan kaldırılır.

Küme (clone): Bir tek hücrenin çoğalmasıyla ortaya çıkan kalıtımı birbirinin aynı olan hücre topluluğuna küme (clon) denir. T veya B lenfositleri özgül antijenleriyle uyarıldıkları zaman çoğalarak bir hücresel küme oluştururlar.

L

Lenf/akkan (lymph): Akkan, içinde lenfosit ve akyuvarları barındıran, renksiz bir sıvıdır. Bütün vücut dokularına girer/çıkar ve akkan kanallarıyla hücreleri akkan düğümlerine taşır.

Lenf düğümleri ve kanalları (lymph nodes): Bağışıklığın, bütün vücuda dağılmış, akkanı (lenfi) süzen fasulye biçiminde küçük organcıklardır. Düğümler yabancı antijene karşı bağışıklık yanıtının kotarıldığı yerdir. Lenf kanalları bütün vücuttaki lenf sıvısını toplayan ayrı bir damar sistemi gibidir.

Lenfoid organlar (lymphoid organs): Lenfositlerin toplandığı, geliştiği organlar: Kemik iliği, timüs, lenf düğümleri, dalak ve daha birçok lenf dokusu.

Lenfokinler (lymphokines): Lenfositler tarafından salınan güçlü iletişim molekülleridir. Şimdi bu tip moleküllerin hepsine "sitokin" deniliyor. Bağışıklık yanıtına yön verir, şiddetini ayarlarlar.

Lenfoma (akkan uru): Genellikle lenfoid dokulardaki B ve T hücrelerine ait ata veya öncü hücre kökenli urlardır.

Lenfosit/akkan hücresi (lymphocytes): Lenfoid organlarda konuşlanmış, T ve B hücreleridir.

Ligand (bağlaç, bağ): Latince ligareden gelir, "bağlanmak" demektir. Algaca bağlanan moleküllere bağlaç denilir.

Lökosit (leukocytes): Akyuvar, beyaz kan hücreleri.

M

Major histocompatibility complex (MHC): Bkz. Ana doku uygunluk bileşiği.

Makrofaj/yutargöze (macrophage): Kandaki monositler dokuya yerleşip farklılaştığı zaman makrofaj adını alır. Bağışıklığın bu çok yönlü, becerikli hücreleri vücuda giren yabancı nesneleri ve mikropları yakalayıp yutan iri (macro) hücrelerdir. Bu iri yutucular, yabancı molekülün küçük parçalarını T-hücrelerine sunarak bağışıklık yanıtını tetiklerler. Merkezi sinir sistemindeki yutargözelere mikrogliya, karaciğerdekilerine Kupfer hücresi denir.

Mast hücresi (mast cell): Dokulara yerleşmiş, içi taneciklerle (granül) dolu bir hücre tipi. Taneciklerin içindeki maddeler, bazofillerle beraber ortama salınıncaya alerjik, aşındırıcılık tepkileri çıkar.

Merkezi hoşgörü (central tolerance): Timüs ve kemik iliğinde üretilen T ve B lenfosit öncülerinin kendi antijenlerini kabullenmesi ve tepki göstermemesi.

Metagenomik (yankalıtsal): Çevredeki tümkalıt, yani bütün genlere ilişkin. Metagenomik teknik çevrede bulunan tüm minicanlı sayısı ve çeşidi hakkında bilgi verir.

M hücreleri (minikivırmılı hücre): İnce bağırsaklarda, peyer plaklarını içindeki bu hücreler bağırsak boşluğundaki antijenleri yakalayıp lenfoid foliküllere taşır.

Mikrobiyom /minicanlı kalıtı (microbiome): Bir mikrop örtüsünün (mikrobiyotanın) içinde bulunan tüm kalıtsal/genetik maddedir.

Mikrobiyota/minicanlı örtüsü/topluluğu (microbiota): Çokhücreli canlıların üzerinde veya içinde bulunan, ortak yaşayan tüm minicanlı topluluğuna verilen addır. Mikrop örtüsünün içinde bakteri, virüs, fungus vb. bulunabilir.

Molekül (molecule): Maddenin en küçük birimi atom ise, atomlar, kimyasal olarak birbirine bağlanınca moleküller oluşur. Moleküller hücrenin yapıtaşlarını oluşturur.

Moleküler taklit (molecular mimicry): Bir mikrobu içerdiği bazı antijenik yapılar organizmanın kendine ait antijenlere benzeyebilir. Böyle bir durumda, antikorlar her ikisiyle de tepkimeye girebilir. Bu tür tepkimeler kimi özbağışıklık hastalıklarına yol açıyor olabilir.

Monoklonal/tektip antikör (monoclonal antibody; mAb). Bir tek hücre ve ondan türeyen tıpkıları/kopyalar/oğullar tarafından üretilen ve bir tek antijeni tanıyan antikörlerdir. Tanı, tedavi, araştırmalarda ve sanayide geniş çapta kullanılmaktadır.

Monosit (monocyte): Doku makrofajlarının henüz farklılaşmamış öncü hücreleridir. Monositler dokulara geçince makrofajlara dönüşür.

Mutasyon, mutant protein, mutajen: DNA dizilerinde görülen kalıcı değişikliklere “mutasyon” denirken, değişikliğe uğramış bir genin şifrelediği proteine “mutant protein”, mutasyonlara yol açan kimyasal ya da fiziksel etmenlere de “mutajen” denilir.

N

Nötrofil (neutrophil): Kanda çok bulunan, mikropları yutarak savunmaya büyük katkı yapan önemli beyaz kan hücre çeşidi.

O/Ö

Olumlu ve olumsuz seçim (positive selection): Timüste olgunlaşmakta olan T hücre adaylarının içinden, kendi vücuduna zarar vermeyecek olanların sağ kalması olumlu, aksi olumsuz seçimdir.

Ortak/birlikte yaşam (symbiosis): Birlikte yaşamının 3 çeşidi vardır: a) **Yararlı (mutualism):** İki canlının da yararlandığı birliktelik; b) **Yansız birliktelik (commensalism):** Birinin yararlandığı, diğ erinin etkilenmediği birliktelik; c) **Zararlı birliktelik (parasitism):** Birinin yararlandığı, diğ erinin zarar gördüğü birliktelik/ortakyaşam.

Otoimmün hastalıklar: Bkz. Özbağışıklık hastalıkları (autoimmune diseases).

Özkarşıtı/Öze karşı antikorlar (autoantibodies): Bir bireyde kendi antijenlerine karşı gelişen özgül antikorlardır. Bunlar doku hasarı ve organ yetersizliğine yol açabilir.

Ökaryotlar (eucaryotes)/çekirdekli: Grekçe'de eu "gerçek", karyon ise "çekirdek" demektir. Ökaryot, belirgin bir çekirdeği olan tüm canlılara verilen isimdir.

Öldürücü T hücreleri (cytotoxic T cells, CTL): Yüzeylerinde CD8 molekülü taşıyan ve virüsle bulaşlı vücut hücrelerini ve kanserleşmiş hücreleri öldüren T hücreleridir.

Özbağışıklık hastalıkları (autoimmune diseases): Bu hastalıklar bağışıklık sisteminin kendi dokularına saldırması sonucu oluşur. Örnekleri multipl skleroz, tip 1 şeker hastalığı, romatoid artirit ve sistemik lupus eritematosus (SLE) vb.

Özdeş yama (isograft): Kalıtımı aynı olan bireyler (tek yumurta ikizleri, safkan hayvanlar) arasında yapılan yama aktarımıdır.

Özgüllük (specificity): Bağışıklık yanıtının tek bir antijene özgül olmasıdır. Antijenler arasındaki ince farklar, antikorlar, lenfosit algaçları tarafından fark edilir.

Özhoşgörü (self tolerance): Organizma, anne karnındaki gelişimi sırasında, kendi antijenlerini tanıyıp zarar verecek lenfositleri yok eder veya etkisiz hale getirir.

Özhücreyle bağışıklık sağaltım (adoptive immunotherapy): Kanserle bağışıklık tedavisinde kullanılan bu yöntemde, hastanın seçilmiş kendi T hücreleri (CD8) alınıp, tüp içinde çoğaltılıp, tekrar hastaya verilir.

Özkıyım/özyiyim/özyeme (autophagy): Yunanca, kendini yeme demektir. Hücre içindeki lizosom denilen "çöp temizleme" yerleri, hücrelerin kendi eskimiş, hasarlı moleküllerini, organcıklarını vb. ortadan kaldırır.

Özyama (autograft): Bir kişinin bir yerinden doku alıp başka bir yerine yamanmasıdır.

P

Parazit: Bir canlının üzerinde veya içinde yaşayan, beslenen, çoğalan başka bir canlı.

Pasif immünite: Bkz. Edilgin bağışıklık.

Patojen (sayırgan): Hastalık yapan organizma.

Periferal tolerans: Bkz. Çevresel kabullenme/ hoşgörü.

Plazma hücresi (plasma cells): B hücrelerinin, antikor yapıp, salgılayan büyücek şeklidir.

Polivalan antijen (çok belirteçli antijen): Bakteri kapsülünü oluşturan polisakkaritler gibi üzerinde çok sayıda belirteç/epitop taşıyan antijenlere verilen ad. Bu antijenler B lenfositlerini doğrudan etkinleştirebilir.

Prokaryot: Çekirdeksiz hücreler.

R

Retrovirüs: Bu virüslerin genomu tek iplikçikli RNA'dır. Retrovirüsler konak hücresinde çoğalabilmek için RNA'larındaki bilgiyi geri çevirmci enzim "reverse transkriptaz" ile konak DNA'sına aktarır. Örnek: HIV.

Romatoit artrit (RA): Eklem yangısı. Eklemlerde iltihap oluşturan bir özbağışıklık hastalığıdır. Eklemlerde uyarılmış bağışıklık hücreleri birikir ve IL1, IL8, TNF, IFN γ gibi çok sayıda iltihabı alevlendirici sitokinler salgılanır.

S

Sepsis: Bkz. Kan zehirlenmesi.

Serum (kansu): Kan sıvısı. Kan pıhtılaştıktan sonra ortaya çıkan sarı su. Serum antikor (Ig) içerir.

Serum hastalığı (serum sickness): Bu durum daha çok önceden hayvan serumuyla (örneğin at serumuyla) tedavi görmüş kişilerde görülen bir antijen-antikor bileşiği hastalığıdır.

Sıkı bağlantılar (tight junctions): Sıkı bağlantılar epitel hücreleri arasındaki yapılardır. Bu bağlantılar örneğin, bağırsak mikropolarını ve zehirli maddeleri içeri geçirmez. Bağırsak hücrelerinin sıkı bağlantıları bozulunca "sızdıran bağırsak hastalığı" ortaya çıkabilir.

Sıvısal bağışıklık (humoral immunity): B lenfositleri uzantısı plazma hücreleri tarafından üretilen antikorların aracılık ettiği bağışıklık yanıtıdır. Sıvısal bağışıklık hücre dışında yaşayan mikropolar ve onların toksinlerine karşı başlıca savunma şeklidir.

Sistemik lupus eritematozus (SLE): Kadınlarda daha sık görülen, süregelen, aynı anda vücutta birçok organı tutabilen özbağışıklık hastalığıdır. Tanısında anti-DNA antikorları işe yarar.

Sitokinler (cytokines): Bağışıklık hücrelerinin birbirleriyle iletişim kurmak için salgıladığı güçlü kimyasal moleküllerdir (başka adları: lenfokin, monokin ve interlökin).

T

Tamamlayıcılar (complements): Antikorların işini "tamamladıkları" için bu ismi alan bir dizil kan proteindir. Bu proteinler bakterileri eritebilir, yangı yaratabilir ve bağışıklık yanıtlarını denetleyebilir.

Tek çekirdekli yutucu hücreler (mononuclear phagocytes): Monosit, makrofaj, dendritik hücre vb. gibi çekirdeği tek parça olan, mikropları yutarak içerisine alabilen hücrelerdir.

Th1 hücreleri: T yardımcı hücrelerinin bir altbirimidir. IL2, IL12, IFN γ gibi sitokinler salgılar.

Th2 hücreleri: IL4, IL5 ve IL10 gibi sitokinleri salgılar. IgE üretimi, eosinofil ve mast hücrelerinin aracılık ettiği alerjik yanıtlara yol açabilirler.

T hücreleri/lenfositleri (T lymphocytes, T cells): Kemik iliğinde yapılan ata hücreler timüs bezinde T hücreleri haline gelir. Bu başkalaşım sürecine olgunlaşma denilir. T lenfositleri üç kümeye ayrılır: CD4+ yardımcı T hücreleri, sitotoksik CD8+ T hücreleri (CTL) ve baskılayan düzenleyici (regülatör) Treg hücreleri.

T hücresi algaçları (T cell receptors): B hücrelerinin aksine, T hücre algaçları serbest antijene bağlanamaz. Antijenin onlara sunulması gerekir.

T hücresi karışık antijen algaçları (chimeric antigen receptors CAR-T): T hücrelerine retrovirüs taşıyıcıları kullanarak yapay olarak yeni algaçlar oluşturulabilir. Algacı oluşturan zincirler değişik kaynaklardan alındığı için karışık (chimeric) algaç denir.

Timüs (thymus): Kekik bezi. Göğüs boşluğunun üst kısmında, iman tahtasının hemen arkasında bulunan bir organdır. Timüs, kemik iliği kaynaklı T lenfosit atalarının olgun T lenfositlerine dönüştüğü yerdir.

Tip I interferonlar (IFN α ve IFN β): Yapısal olarak birbirine benzeyen çok sayıda IFN α ve tek bir IFN β proteinin oluşturduğu bir sitokin ailesidir.

Toll benzeri algaçlar (toll like receptors): Hücre içinde veya dışı-nda bulunan ve mikropları çabucak ve kabaca tanıyan "sezgi" molekülleridir.

Transplantasyon: Yama/doku/organ aktarımı.

Tümkalı/genler (genom): Eşeydeki (tohumdaki) kalıtsal bilgilerin tümü.

Tümör (ur) karşıtı bağışıklık: Bağışıklık sisteminin urlara/ tümörlere karşı oluşturduğu yanıt.

Tümörü nekroze eden etken- α (TNF α): TNF α , etkin hale gelmiş makrofajlardan salgılanan bir sitokindir. Nötrofilleri ve monosit-

leri enfeksiyon bölgesinde toplanır ve onları uyararak mikropların yok edilmesini sağlar. Ateşi, ıvegen evre proteinlerini artırır, vücut yağlarının erimesine ve aşırı iştahsızlığa neden olur.

Türdeş yama (allograft): Aynı türden fakat farklı kalıtıma sahip iki birey arasındaki yama.

Türlerarası yama (xenograft): İki farklı türden birey arasında yapılan yama.

U

Ur (tümör) baskılayıcı kalıtlar (tumor-suppressor genes): Bu genler, şifrelediği proteinlerle hücre döngüsünü engeller. Bu genlerdeki kusurlar kansere yol açar.

V

Virüsler: Sadece uygun canlı hücreler içinde çoğalabilen, bir zarf, RNA veya DNA'dan oluşun nesnelerdir.

Y

Yama atılımı/reddi, doku reddi (graft rejection): Dokusu uyumlu olmayan kişiler arasında organ nakli yapılırsa, aktarılan organ/yama ınutlaka vücuttan atılır. Bu atılım oluşum süresine göre şöyle ayrılır: a) Birkaç dakika ve saat içinde çok ivedi red (hyperacute rejection) oluşur. b) Yama yapımından sonraki altı ay içinde ivedi red (acute rejection) oluşur. En riskli zaman ilk 3 aydır. c) Süreğen red (chronic rejection) ise, çoğu kez, aktarımdan aylar ya da yıllar sonra oluşur.

Yamanın/dokunun konağı hastalandırması: (graft-versus host disease-GVHD) Aktarılan organ bağışıklık hücreleri barındırır. Eğer alıcı-verici arasında doku uyumsuzluğu varsa yamadaki hücreler konak dokusuna saldırır.

Yangı (inflammation): Yangı, dokuların her türdeki hasar karşısında verdikleri fizyolojik yanıtların bir bütünüdür. Yangı, bağışıklık hücrelerinin etkinleşmesini ve saldırganın yok edilmesini sağlar. Ama, aşırı yangılar organizmanın kendisine hasar verebilir.

Yangısal/yanıklı bağırsak hastalıkları (inflammatory bowel disease, IBD): Crohn ve ülseratif kolit gibi hastalıklardır.

Yardımcı hücreler (accessory cells): Yardımcı hücreler, antijenleri özgül olarak tanıyan lenfositlerin dışında kalan, nötrofil, eosinofil, bazofil, mast hücreleri ve antijen sunucu hücrelerin tümüdür.

Yardımcı moleküller (accessory molecules): Lenfositlerin yüzeyinde bulunan, antijen algaçlarının dışında kalan moleküllerdir. Lenfositlerin etkinleşmesinde, göçünde, bir yere tutunmasında ve uyarı iletiminde rol oynarlar.

Yardımcı T hücreleri (helper T cells): Yüzeylerinde CD4 molekülü taşıyan, antikör yapımı için B hücresine yardım eden, öldürücü T hücrelerini etkinleştiren, daha birçok bağışıklık yanıtı başlatan T hücre çeşidi.

Yönlendirme molekülleri (adressesins): Endotel hücrelerin üzerinde sergilenen bu moleküller sayesinde akyuvarlar nerede kan dolaşımını terk edeceklerini ve hangi dokuya doğru yol alacaklarını bilir.

Yutma (phagocytosis): Yutucu bir kan hücresinin bir minicanlıyı veya başka bir hücreyi içine alma işlemi.

Yutargöze/hücre (phagocyte). Minicanlıları ve yabancı parçaları yutan, sindiren akyuvarlar.

Yuvaya dönüş algaçları (homing receptors): Lenfositlerin yüzeyinde sergilenen, yollarını bulmasına yarayan ve dokulara yerleşmesini sağlayan moleküllerdir.

ÖZEL ADLAR DİZİNİ

A

- Abdülhamid I. 30
 Adam, David 152
 Ader, Robert 66, 67
 Akdiş, Cezmi 196
 Akdiş, Mübeccel 196
 Akşemsettin 29, 65
 Albert I (Albert Honoré Charles Grimaldi, Monaco Prensi) 183
 Al Razi 20
 Alkan, Şefik Şanal 54, 82, 89, 130
 Allison, James Patrick 239
 Aristoteles 30
 Arthus, Nicolas Maurice 197
 Atatürk, Mustafa Kemal 18, 93, 132, 152
 Avicenna: Bkz. İbni Sina 28, 29, 31, 65, 192, 235

B

- Balskus, Emily 263
 Baltimore, David 37
 Beauvais, Landré 204
 Behçet, Hulusi 206
 Beijerinck, Martinus Willem 36
 Bennich, Hans 187
 Benacerraf, Baruj 216
 Beutler, Bruce 80, 81, 112
 Biss. Eula 156
 Borel, Jean-François 220
 Bostock, John 189
 Bruton, Ogden Carr 169, 170, 176, 177,

- Burke, Derek C. 63
 Burnet, Macfarlane Frank 93, 94, 102, 201, 215

C - Ç

- Calmette, Albert 137
 Canatan, Duran 130
 Cantell, Kari 62-64, 235
 Caroline, Prensess (Elizabeth of Great Britain) 22
 Carrel, Alexis 213
 Casanova, Jean-Laurent 129
 Chamberland, Charles 36
 Chang, Tony 103
 Clark, William R. 62, 69, 85, 87, 114,
 Claudel, Paul 15
 Coffman, Robert L. 116
 Cohen, Sheldon 66
 Corum, Jonathan 129

D

- Da Vinci, Leonardo 8
 Darwin, Charles 115, 246
 Dausset, Jean 216
 David (SCID'li David, çadır oğlu) 171-177
 Davis, Mark 105
 Dawkins, Richard 43
 De Duve, Christian 109
 De La Fontaine, Jean 135
 Doherty, Peter 216
 Dinerallo, Charles A. 63

E

- Ehrlich, Paul 70, 92, 102, 199, 200
 Ersoy, Mehmet Akif 35

F

- Farabi (Alpharabius) 192
 Fabricius, Hieronymus 103, 104, 170
 Feeble, J. M. 27
 Feynmann, Richard 51, 245
 Fleming, Alexander 62
 Fişek, Nusret 18, 134
 Fracastoro, Girolama 31

G

- Galen 192, 234, 235
 Galilei, Galileo 29
 Glick, Bruce 103, 104, 170,
 Gerrard, J. W. 258
 Gershon, Richard 106, 107
 George I (George Louis) 22
 DiGeorge, Angelo 170
 Gobe, Andrew 175
 Good, Dr. Robert 170, 171
 Gore, Peter 215
 Gottlieb, Michael Stuart 178
 Gould, Stephen Jay 46, 247, 263
 Gresser, Ion 63
 Grist, Norman Roy 56
 Guérin, Camille 137

H

- Halsted, William Stewart 243
 Hashimoto, Hakaru 202
 Haurowitz, Felix 93
 Hawking, Stephen 71
 Hayyam, Ömer 268
 Herrick, R. 212
 Hipokrates 234
 Honjo, Tasuku 239
 Hoffmann, Jules 81, 97, 112

J

- Janeway, Charles 81
 Jenner, Edward 24-27, 34
 Johansson, Gunnar 187

I - İ

- Ishizaka, Kimishige 187
 İbni Nefis 235
 İbni Sina (Avicenna) 28, 29, 31, 65, 192, 235
 İvanovsky, Dmitri İosifovich 36

K

- Kahneman, Daniel 77
 Karikó, Katalin 140
 Kitasato, Shibasaburō 87
 Koch, Robert 33-35, 86-88, 183, 268
 Kopernik 28, 29, 34
 Köhler, George 98-102
 Kuhn, Thomas 245, 246
 Küstner, Heinz 186

L

- Landsteiner, Karl 93
 Langerhans, Paul 111, 198, 205
 Leriche, Henri Marie René 74
 Lindenmann, Jean 61-64
 Lovelock, James 247

M

- Maimonides - Musa bin Meymun 192
 Margulis, Lynn 46, 246, 247
 Mayr, Ernst 246
 Meçnikov, İlya İlyiç 77
 Medawar, Peter 93, 94, 201, 214, 215, 223
 Medzhitov, Ruslan 81, 271
 Mehmet, Fatih Sultan 29
 Merrill, John Putnam 212
 Mitchell, Graham 105
 Miller, Jacques 56, 105

Milstein, Cesar 98, 100, 102
Monod, Jacques 43
Montagu, Edward 22
Montagu, Lady Mary Wortley 18, 22
Mooser, Hermann 61
Mossman, Tim R. 106

N

Napolyon, Bonapart 26
Nüesch, Jacob 62
Nüsslein-Volhard, Christiane 79, 80

O - Ö

Ohsumi, Yoshinori 109, 110
Olovnikov, Alexey 229
Owen, Ray 200, 201, 212
Özçelik, Tayfun 129

P

Pasteur, Louis 31-35, 49, 77, 88, 104, 137, 142, 154, 227, 268, 286
Pavlov, Ivan 66
Payzın, Sabahattin 42
Pestka, Sidney 64
Pichet, Charles 183, 184
Planck, Max 246
Portier, Paul 183, 184
Prausnitz, Otto Carl Willy 186
Pulendran, Bali 138

R

Ramses V 19
Reddy, KC 221
Rıfat Hüsameddin Paşa 35
Richtel, Matt 41, 51
Rook, Graham A. W. 259
Rose, Noel R. 202

S - Ş

Sabin, Albert Bruce 137, 138
Salk, Jonas 138
Saltık, Ahmet 157

Sancar, Aziz 122
Saydam, Refik 18, 134
Schrödinger, Erwin 13
Schwartz, Michal 70
Steinman, Ralph M. 111, 112, 237
Semmelweis, Ignaz Philipp 34
DeSilva, Ashanti 174
Snell, George 215, 216
Spallanzani, Lazzaro 30
Şahin, Ugur 140, 163, 244

T

Tagliacozzi, Gaspare 212
Thucydides 16, 65
Thomas, Lewis 247, 249, 271
Tonegawa, Susumu 95
Töreçi, Özlem 140, 244

U

Unutmaz, Derya 33, 182, 209, 210

V

Van Leeuwenhoek, Antonie 29, 31, 109
Virchow, Rudolf 77
Von Behring, Emil Adolf 86-88, 183, 196, 198
Von Goethe, Johann Wolfgang 60, 88

Y

Yong, Ed 268

W

Weinberg, Robert Allan 40
Weissman, Drew 140
Wells, Herbert Georg 270
Witebsky, Ernest 202

Z

Zinkernagel, Rolf M. 216



50 SORUDA KİTAP DİZİSİ

50 Soruda insanın Tarihöncesi Evrimi
Prof. Dr. Metin Özbek

50 Soruda Aydınlanma
Afşar Timuçin - Ali Timuçin

50 Soruda Görelilik Kuramları
Prof. Dr. İbrahim Semiz

50 Soruda Deprem
Prof. Dr. Haluk Eyidoğan

50 Soruda Büyük Patlama Kuramı
Prof. Dr. Metin Hotinli

50 Soruda Yer'in Evrimi
Prof. Dr. Mehmet Sakıncı

50 Soruda Yaşamın Tarihi
Dr. Deniz Şahin

50 Soruda Arkeoloji
Prof. Dr. Mehmet Özdoğan

50 Soruda Matematik
Prof. Dr. Şahin Koçak

50 Soruda Evren
Çağlar Sunay

50 Soruda Psikiyatri
Prof. Dr. Ali Nahit Babaoğlu

50 Soruda Antropoloji
Doç. Dr. Sibel Özbudun - Dr. Gülfem Uysal

50 Soruda Bilim ve Bilimsel Yöntem
Ed. Alâeddin Şenel

50 Soruda Dil Felsefesi
Doç. Dr. Atakan Altınörs

50 Soruda Üniversite
Prof. Dr. İzge Günal

50 Soruda Endüstri Mühendisliği
Doç. Dr. Esra Baş

50 Soruda Yapay Zekâ
Prof. Dr. Cem Say

50 Soruda Maddenin Evrimi
Prof. Dr. Kerem Canköçak

50 Soruda Evrim
Çağrı Mert Bakırcı, PhD.

50 Soruda Dil Öğrenme
Prof. Dr. Cem Balçıkanoğlu

50 Soruda Bağışıklık
Prof. Dr. Şefik Şanal Alkan





bağışıklık

Şefik Alkan

Bağışıklık sistemimiz, trilyonlarca mikrop barındıran doğada sağ kalabilmemiz için her türlü düşman istilasını durdurmayı evrimsel süreçte öğrenmiş bir ordu gibi çalışır. **Prof. Dr. Şefik Şanal Alkan** bu kitapta, hastalık yapan minicanelerin her birini tanımak ve etkisizleştirmek için çok farklı silahlar geliştirmiş olan bağışıklık sistemimizi, keşif tarihi de dahil olmak üzere, tüm yönleriyle ele alıyor. Değindiği kimi soru başlıkları şöyle:

Bağışıklığın organ, hücre ve molekülleri nelerdir? Bağışıklık beyinle konuşurken hangi dili kullanır? **Minicaneler ve bağışıklık, yaşamımızı nasıl şekillendiriyor?** Bağışıklık sistemi vücudumuzun dış ve iç yüzeylerini nasıl korur? **Bağışıklık nasıl keşfedildi?** İnsan çiçek aşısı, Türkiye'den Avrupa'ya nasıl geçti? **Toplum bağışıklığı nedir ve aşı-karşıtları neden yanlış yolda?** Bağışıklık koronavirüslerle (CoV) nasıl savaşıyor? **Doğuştan veya sonradan bozulan bağışıklıkla nasıl yaşanır?** Bağışıklığı içten çökerten HIV virüsüne karşı ne yapılabilir? **Alerji nedir?** Bağışıklık öz-vücuduna düşmanlık yapabilir mi? **Bağışıklık baskılayıcı ilaçlar ne işe yarar?** Kanser bağışıklık tedavisi var mıdır? **Bağırsak mikrobiyotası tüm vücudu nasıl etkiliyor?** Bağışıklık bir savaş ordusu mu, yoksa barış gönüllüsü ordusu mu? **Minicaneler dost mu, yoksa düşman mı?**

Bilim ve Gelecek Kitaplığı

ISBN 978-605-5888-69-5



9 786055 888695

