

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>

GÜLSELİ KIRGIL
Doğanın zeki canlıları
kargalar ve evrimleri

SEDAT ÖLÇER
Dünya'nın yaşı bilmecesi
nasıl çözüldü?

HASAN GÖREN
Deli padişahlar
nasıl delirdi?

Bilim ve Gelecek

Aylık bilim, kültür, politika dergisi | Ekim 2020 | 20,00 TL (KDV Dahil)

198

İçimizdeki savaşçı

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ

- Bağışıklık sistemi nedir, nasıl evrimleşti?
- Daha iyi bağışıklık oluşturacak aşılar yolda mı?
- Kanserin bağışıklıkla tedavisi mümkün mü?
- Sistemin error vermesi: Otoimmün hastalıklar ve alerjiler
- Organ naklinde bağışıklık sistemiyle nasıl baş ediliyor?

ISSN 1304-67561-0



9 771304 675614

Kıbrıs satış fiyatı 21 TL

Dijital sömürgecilik

- Bilişim dünyasında emperyal kontrol
- Küresel gözetim kapitalizmi
- Teknik hegemonya ve ideolojik tahakküm



Ender Helvacioğlu

UYGARLIKTAN KURTULMAK

Uygarlık, Modernite, Marksizm tartışmaları

Tarihin gelişimi hangi yöndedir? Uygarlaşma yönünde mi, uygarlıktan kurtuluş yönünde mi? Uygarlaşmaya çalışarak mı uygarlaşıyoruz, yoksa uygarlıktan kurtulmaya çalışarak mı? Uygarlık kurucularının temel iddiaları (can ve geçim güvenliği) uygarlaşarak mı sağlanabilir, yoksa uygarlıktan kurtularak mı? Daha soyutlayarak ve kavramsallaştırarak soralım: “ilerlemecilik” mi yoksa “kurtuluşçuluk” mudur tarihi sürükleyen asıl dinamik? İlerleyerek mi kurtuluyoruz, kurtularak mı ilerliyoruz?

Uygarlık kurucusu ve geliştiricisi egemen sınıflar (yani ilerlemeciler) tarihin öznesi gibi görülebilirler, oysa ilerlemeciliğin öznesi, ezilenlerin uygarlıktan kurtuluş mücadelesidir. Şimdiye kadar hep yıkıcılar/kurtuluşçular, kurucuların/ilerlemecilerin aracı oldu. İnsanlık tam tersini becerdiğinde yeni bir dönem, post-uygarlık (komünizm) dönemi başlayacak. Böylece yıkıcı-kurucu, ilerlemeci-kurtuluşçu çelişkisi de son bulacak. Buna “tarihin sonu” da diyebiliriz. Bu bir hayal mi? Yoksa -bırakın hayal mi değil mi tartışmasını- türümüzün devamı için bir zorunluluk mu?

Okuyacağınız kitapta bu çelişmeli ve çatışmalı süreç ele alınıyor, Modernite’nin bu süreçteki en önemli dönemeç olduğu vurgulanıyor ve bilimsel sosyalizmin (Marksist kuram ve pratiğin) insanlığı geleceğe taşıma potansiyeli tartışılıyor.

Opening Doors "From Istanbul to Belgrade"

- Alanında en iyi bilim adamlarının araştırmalarıyla yeni gelişmelerin tartışıldığı immünoloji kongresi
- Başta Avrupa olmak üzere tüm dünyadaki immünoloji camiasıyla bağlantılar kurma fırsatı
- Genç araştırmacılar ve klinisyenler için avantajlı kayıt ücretleri ve seyahat burs imkanları
- Dinamik ve eğlenceli bir şehir olan Belgrad'a Avrupa'nın her yerinden kolayca ulaşım imkanı
- ECI 2021 sosyal programları sayesinde Türk ve Sırp kültürlerini tanıma şansı



www.eci2021.org

The Turkish Society of Immunology www.turkimmunoloji.org
and The Immunological Society of Serbia www.isos.rs



Ahmet Kerim Gültekin

KUTSAL MEKÂNIN YENİDEN ÜRETİMİ

Kemeré Duzgı'dan Düzgün Baba'ya
Dersim Aleviliğinde Müzakereler ve Kültür Örüntüleri

Bu kitap, Kürt Alevilerin kutsal toprakları Dersim'in önde gelen hac mekanlarından Kemeré Duzgı'da yapılan etnografik alan araştırmasına dayanıyor. Çalışma, yerel etno-kültürel imgeleri, sembolleri, anlatıları ve ritüel kalıpları izleyerek Kürt Alevilerde kültürün yeniden üretimine hem toplumsal hem bireysel dindarlık boyutlarıyla odaklanıyor. Sosyal akışın mekânsal yansımalarını inceleyerek bütünsel bir etno-politik analizi hedefliyor. Antropolojik bilgi üretiminin insanın yaratıcı eylemiyle kurduğu deneyimsel etkileşimden aldığı ilhamla Kemeré Duzgı'nın patikalarından başlayıp kendisi hakkında bilinen ve de üretilmiş yeni söylencelere, dağda hızla kurumsallaşan tapınak ekonomisine, resmedilen dönüşümde dikkat çeken içsel ve dışsal aktörlere ve beklentilerine, bu sosyal akışı yöneten çoklu müzakerelerin yaratıcı, manipülatif, direngen karakterine dek, okuru, Kürt Alevilerin kolektif aklında yığılarak biriken anlamlar evrenine uzanan bir yolculuğa çıkarmayı hedefliyor. Yanı sıra, günümüzde Alevilik araştırmalarında belirli kalıplara oturmuş metodolojik problemler için eleştirel tartışmalar açmayı da amaçlıyor.

Kitabın en önemli iddiası, talip çoğunluğunun Kürt Alevi kimliğinin toplumsal yeniden üretiminde belirleyici statüler ve roller kazandığıdır. Bu gelişmeye yol veren en belirgin -maddi ve sembolik- etkenlerden birisi de Raa Haqi inancına özgü jiare (kutsal mekân) kültlerinin kuvvetle beslediği bireysel dinsel alanıdır.

Şimdilerde sürgün bir antropoloğun alan notlarına dayanan bu eser, Türkiye'nin, ısrarla yok sayılmaya ve zorla asimile edilmeye gayret edilen etno-kültürel zenginliğine, bilimsel birikimine, adalet ve özgürlükler mücadelesine küçük de olsa bir katkı sunabilirse ne mutlu.



Bilim ve Gelecek
Aylık bilim, kültür, politika dergisi
SAYI: 198 / EKİM 2020

GENEL YAYIN YÖNETMENİ
Ender Helvacıoğlu

YAZI İŞLERİ
Gülseli Kırğıl

İDARI İŞLER
Deniz Karakaş / Volkan Tozan

DAĞITIM
Süleyman Altuğ

TEKNİK HAZIRLIK
Baha Okar

ADRES
Caferaga Mah. Moda Cad. Zuhul Sk. 9/1
Kadıköy / İstanbul
TEL: (0216) 345 26 14 / 349 71 72 (faks)

www.bilimvegelecek.com.tr
E-posta: bilgi@bilimvegelecek.com.tr

YURTİÇİ ABONELİK KOŞULLARI
1 yıllık: 200 TL / 6 aylık: 100 TL
(Bilgi almak için dergi büromuzu arayınız.)

Kurumsal abonelik: 1 yıllık 250 TL
YURTDIŞI ABONELİK KOŞULLARI

Avrupa ve Ortadoğu için 80 Euro
Amerika ve Uzakdoğu için 150 Dolar

e-ABONELİK KOŞULLARI
1 yıllık: 50 TL / 6 aylık: 30 TL
(Bilgi almak için: www.bilimvegelecek.com.tr)

7 RENK BASIM YAYIM FİLMCİLİK
LTD. ŞTİ. ADINA SAHİBİ

Ender Helvacıoğlu
SORUMLU YAZIİŞLERİ MÜDÜRÜ

Deniz Karakaş

BASILDIĞI YER
Ezgi Matbaacılık (Sertifika No: 12142),
Sanayi Cad. Altay Sok. No: 10,
Çobançeşme - Yenibosna / İstanbul

TEL: (0212) 452 23 02
DAĞITIM: Turkuvaaz Dağıtım Pazarlama

YAYIN TÜRÜ: Yerel - Süreli (Aylık)
ISSN: 1304-6756 DİLİ: Türkçe

BÜRO ve TEMSİLCİLERİMİZ

ANKARA BÜROSU: 100. Yıl İşçi Blokları Mah., 1540.
Sok., 32/1, Çankaya-Ankara / Tel: (0312) 806 27 75
Temsilci: Uğur Yıldırım / Tel: (0505) 710 46 03 /
uguryildirimugur@gmail.com

BÜYÜKÇEKMECE BÜROSU: Mimaroba Mah., Mustafa
Kemal Bulvarı, No: 36-A/2, Büyükçekmece/İstanbul
Temsilci: Ahmet Doğan / (0532) 333 84 15 /
ahmetdogan51@hotmail.com

BARTIN: Uğurcan Erdem / (0534) 454 55 01 /
haberlesme77@gmail.com

İZMİR: Levent Gedizlioğlu / (0532) 256 88 64
Osman Altun / (0541) 695 19 97
Baha Okar / (0535) 016 47 74

SAMSUN: Hasan Aydın / (0505) 310 47 60 /
hasanaydn@hotmail.com

ESKİŞEHİR: Cemil Can Vural / (0530) 683 29 35 /
cemilcavural@hotmail.com

TARSUS: Uğur Pışmanlık / (0533) 723 47 89 /
aratosdergisi@gmail.com

TİRE: Bahar Işık / (0533) 217 71 96 /
isikbahar@gmail.com

AVUSTURYA: Murat Naroğlu / murat.naroglu@gmail.com

BELÇİKA: Emre Sevinç / emre.sevinc@gmail.com

KANADA: Erdem Erinc / erdem_e@hotmail.com

İSTANBUL ÜNİV. TEMSİLCİSİ: Erkin Öncan
(0543) 649 9400 / erknoncn@gmail.com

ÇUKUROVA ÜNİV. TEMSİLCİSİ: Barış Ata
(0533) 499 35 53 / brsata@gmail.com

HACETTEPE ÜNİV. TEMSİLCİSİ: Selim E. Arkaç
(0506) 663 84 12 / selimbio@gmail.com

İTÜ TEMSİLCİSİ: Deniz Şahin
(0530) 655 82 26 / calideniz@yahoo.com

ODTÜ TEMSİLCİSİ: Gamze Yüksel
(0507) 067 11 06 / gamzeyuksel13@gmail.com

SINOP ÜNİVERSİTESİ TEMSİLCİSİ: Özkan Kalfa
(0541) 814 16 32 / berke_442@hotmail.com

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TEMSİLCİSİ: Mustafa Balay
(0538) 737 22 16 / mustafabalay@gmail.com

ZONGULDAK B. ECEVİT ÜNİV. TEMS.: Yağmur Bulut
(0534) 246 40 42 / bulutyağmur@gmail.com

Aydökümü

Sağlık emekçileri ve TTB toplumun gözbebeğidir

Herkes biliyor ki, hükümet tarafından açıklanan ne TÜİK verileri gerçeği yansıtmaktadır ne de COVID-19 salgını verileri. Gerçekler gizlenmektedir. Başından beri vaka ve ölüm sayılarını düşük gösterebilmek için kayıtlara “zatürree” “bulaşıcı hastalık” diye girdiler. Yaptıkları şuna benziyordu: Kafasına kurşun yiyip ölen kişiye “beyin kanaması nedeniyle...” diye rapor yazmak! Ama artık bu tür oyunlarla dahi gerçek saklanamıyor. Mızrak çuvala sığmıyor. Sadece birkaç ilin verileri, sağlık bakanlığınca açıklanan toplam rakamların üzerinde. Son olarak şunu öğrendik ki, COVID-19 verileri “devlet sırrı”dır, bunları açıklamaya çalışanlar “vatan haini”dir! İktidarın sözcülerinden biri, salgın verilerini ulaşabildiği kadarıyla açıklayan Türk Tabipler Birliği (TTB) yöneticilerini vatan hainliği ile suçlayarak tüm hekimlerin meslek örgütü TTB’nin kapatılmasını savundu.

Bu bir “akıl tutulması” değildir. Bir “yönetim aczi” de değildir. Onların akılları böyle işliyor ve ülkeyi böyle yönetiyorlar: Başta sağlık emekçileri olmak üzere emekçileri köleleştirerek, küçük bir azınlığın ve dar çevrelerinin çıkarlarını kollayarak, gerçeği saklayarak, en ufak bir itirazı tehdit ve zor yoluyla bastırmaya çalışarak. Salgını tüm yükü emekçilerin sırtına atarak yönetmeye çalışıyorlar. Bir aşı bulunduğu zaman da aynı biçimde yönetecekler; asıl vahşiliği o zaman göreceğiz.

Sağlık emekçileri salgına karşı verilen mücadelenin fedakâr öncüleridir, bu halkın gözbebekleridir. Sonuna kadar yanlarındayız. Bugün sağlık emekçilerini ve onların meslek örgütlerini hedef almaktan daha büyük bir vatan hainliği ve halk düşmanlığı yoktur.

Ekim ayı içinde Bilim ve Gelecek Kitaplığı’ndan iki yeni kitap çıkarıyoruz. Çağrı Mert Bakırcı’nın “50 Soruda Evrim” adlı kitabı ile Ender Helvacıoğlu’nun “Uygarlıktan Kurtulmak: Uygarlık, Modernite, Marksizm Tartışmaları” adlı kitabı. Hemen ardından iki yeni kitap daha çıkacak: Cem Balçıkınlı imzalı “50 Soruda Yabancı Dil Eğitimi” ile Hasan Aydın’ın “İlkçağdan Ortaçağa Nedensellik Sorunu” adlı kitabı. 50 Soruda dizimizin ve diğer kitaplarımızın baskıları bitmiş olan bazılarının yeni baskılarını da yaptık. Cem Say’ın “50 Soruda Yapay Zekâ” adlı kitabının 18. baskısını yaptığını da ekleyelim. Kitap yayımına özel bir önem vererek devam edeceğiz.

COVID-19 salgınının tüm dünyayı yüz yüze bıraktığı bilimsel gerçeklerden biri de, virüsler karşısında, bağışıklık sistemimizi aşılama yoluyla uyararak, savaşa ön hazırlık geliştirmesini sağlamaktan başka yapabileceğimiz pek bir şey olmadığıdır. Bu süreçte bağışıklık bilimine olan ilimiz büyüdü. Bizi hem koruyan, hem de hasar verebilen “iki yönü keskin kılıç” olan bağışıklık sistemini geniş bir dosyayla ele almak istedik. Bilim ve Gelecek’in bu sayısını neredeyse “bağışıklık bilimi özel sayısı” kılacak kapsamındaki dosyayı arkadaşımız Nalân Mahsereci, İstanbul Üniv. Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Müdürü ve Türk İmmünoloji Derneği’nin önde gelen üyelerinden Prof. Dr. Günnur Deniz ile birlikte kotardı. Başta Günnur Deniz’e ve dosyanın her biri konusunun önde gelen uzmanlarından olan yazarlarına katkılarından dolayı teşekkür ediyor; makalelerin ilgiyle okunacağını düşünüyoruz.

Bilim ve Gelecek dergisinin merkez bürosu taşınıyor. Salgın dolayısıyla kullanımı çok azalmış olan geniş büromuz yerine daha mütevazı bir büro tuttuk. Uzağa gitmiyoruz. Yeni yerimiz de Kadıköy’de, hatta daha merkezi bir yerde. Adres şöyle: Osmanağa Mahallesi, Osmancık Sokak, No: 9 Kat: 3 Daire: 13-14 Kadıköy/İstanbul.

Dostlukla kalın...

Bilim ve Gelecek

■ ■ KAPAK DOSYASI

Nalân Mahsereci	
İçimizdeki savaşçı: Bağışıklık Sistemi	4
Prof. Şefik Şanal Alkan	
Evrin ve bağışıklık	5
Prof. Dr. Günnur Deniz	
Bağışıklık sistemi nedir?	14
Prof. Dr. Selim Badur	
Aşılar ve bağışıklık sistemi	17
Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu	
Bağışıklık sisteminin doğuştan kusurları veya primer immün yetersizlik	29
Prof. Dr. Murat İnanç	
Bağışıklık sisteminin kendi hücrelerine yanıtı: Otoimmün hastalıklar	32
Doç. Dr. Vuslat Yılmaz / Prof. Dr. Erdem Tüzün	
Nöroimmünoloji nedir? Nöroimmünolojik hastalıklar nelerdir?	38
Prof. Dr. Aslı Gelincik	
Alerjik hastalıklar ve bağışıklık sistemi	44
Prof. Dr. Dicle Güç	
Kanser ve bağışıklık sistemi	48
Prof. Dr. H. Barbaros Oral	
Doku, organ nakli ve bağışıklık sistemi	54
■ ■ BİLİŞİM DÜNYASINDAN / İzlem Gözükeleş	
Dijital sömürgecilik	60
Gülseli Kırıl	
Yaşam ağacındaki yerleri ve evrimleri ile Doğanın zeki canlıları kargalar	69
■ ■ GENİŞ AÇI / Prof. Dr. Sedat Ölçer	
Dünya'nın yaşı bilmececi nasıl çözüldü?	78
■ ■ RİVAYET MUHTELİF / Hasan Gören	
Beni siz delirttiniz	82
■ ■ MATEMATİK SOHBETLERİ / Ali Törün	
Çelişkiyle kanıt ve bilmece	86
■ ■ BULMACA / Hikmet Uğurlu	88
■ ■ KİTAPÇIL / Özer Or	89
Irmak Gültekin	
Has(r)et	90
İlayda İnan	
Neanderthal	91
Batuhan Saç	
İyi söyleşi: 'Kendi yağıyla kavurmak'	92
Melis Mine Şener Aşar	
Demir pranga, kör bıçak	93
■ ■ NAUTİLUS / Özer Or	
Okuyunca ne oluyor?	96

KAPAK DOSYASI

4

İçimizdeki savaşçı:
Bağışıklık Sistemi

- Evrin ve bağışıklık
- Bağışıklık sistemi nedir?
- Aşılar ve bağışıklık sistemi
- Bağışıklık sisteminin doğuştan kusurları
- Bağışıklık sistemi ve otoimmün hastalıklar
- Nöroimmünoloji ve nöroimmünolojik hastalıklar
- Alerjik hastalıklar ve bağışıklık sistemi
- Kanser ve bağışıklık sistemi
- Doku, organ nakli ve bağışıklık sistemi

Yazılarıyla:

Nalân Mahsereci, Prof. Şefik Şanal Alkan, Prof. Dr. Günnur Deniz, Prof. Dr. Selim Badur, Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu, Prof. Dr. Murat İnanç, Doç. Dr. Vuslat Yılmaz / Prof. Dr. Erdem Tüzün, Prof. Dr. Aslı Gelincik, Prof. Dr. Dicle Güç, Prof. Dr. H. Barbaros Oral

Dijital sömürgecilik

60

Dijital teknolojilerin otomatik olarak bizim gibi Küresel Güney ülkelerine de yarar sağlayacağı görüşü gerçekçi değil. ABD, dijital ekosistemdeki sahiplik ve kontrol gücünden yararlanarak yeni bir sömürgecilik biçimi geliştiriyor. Başka türlü düşünmeye ihtiyacımız var.

Yaşam ağacındaki yerleri ve evrimleri ile Doğanın zeki canlıları kargalar

Gülseli Kırıl

Kimileri onları saldırganlıkları, "korkunç" sesleri ve görüntüleri ile biliyor. Oysa onlar doğanın en zeki canlılarından. Doğada buldukları araçları besinlere ulaşmak için kullanıyor, gerekirse yeni aletler üretiyorlar. Besinlerini depoluyor, depolarının yerlerini hatırlıyor, depolarını koruyor, depodaki besinlerin ne zaman bozulacağını kestirebiliyorlar. Yüzleri hatırlıyor, sosyal gruplar içerisinde yaşıyorlar. Hayal gücü, keşfetme, nedensel akıl yürütme gibi bilişsel özelliklere sahipler ve onlar, bizlerin aksine özgürce uçuyorlar!

69



GENİŞ AÇI / Prof. Dr. Sedat Ölçer

78

Dünya'nın yaşı bilmecesi nasıl çözüldü?

Dünya'nın yaşının belirlenmesi, modern bilimin en önemli kazanımlarından biri olmanın ötesinde, bir devrim niteliğindedir.

Dünya'nın yaşının tespiti öyküsü, heyecan verici olmanın yanı sıra bilimsel ilerlemenin nasıl cereyan ettiğini göstermek bakımından da hayli ilginçtir.



RİVAYET MUHTELİF / Hasan Gören

82

Beni siz delirttiniz

Osmanlı tahtında delilik deyince akla gelen ilk isim, her ne kadar öyküsü diğerlerinden farklı da olsa, şüphesiz Padişah İbrahim'dir. Ancak İbrahim tahtta otururken akıl sağlığının sınırlarını zorlayan tek örnek de değildir.



İçimizdeki savaşçı: Bağışıklık sistemi

Nalân Mahsereci

Büyük afetler toplumu bilimle yakınlaştırıyor. İster deprem, ister pandemi olsun; doğayı, dünyayı anlayabilmek ve onlarla birlikte yaşamının yollarını geliştirebilmek için elimizdeki tek aracın bilim olduğunu döne döne kavratıyorlar. COVID-19 salgını da virüslerle baş edebilmekte aşılardan/aşılamanın önemini gösterdi. Yaşamın başlangıcından bu yana evrimi şekillendiren, dünyanın en eski sakinlerinden olan virüsler karşısında, aşılama yoluyla bağışıklık sistemimizin savaşa hazırlanmasını sağlamaktan başka yapabileceğimiz pek bir şey olmadığı kavrattı.

Peki bu içimizdeki savaşçı (bağışıklık sistemi) neyin nesi? Bizi yabancı istilacılardan koruyan öz savunma sistemimiz nasıl çalışıyor? İstilacılarla nasıl, hangi araçlarla mücadele ediyor? Yabancıyı kendinden, dostu düşmandan nasıl ayırıyor? Bu ayrımı yapamadığında vücutta neler oluyor; nasıl hasarlar, hastalıklar ortaya çıkıyor? Tümörler bağışıklık sistemini atlatmayı nasıl başarıyor? Organ/doku nakli yapabilmek, vücuda yabancı olanı bağış-

ıklık sistemine dost olarak tanıtabilmek için yollar var mı? Alerjiler bağışıklık sisteminin yetersizliğinden mi kaynaklanıyor, yoksa aşırı çalışmasından mı? Bağışıklık sistemimizi olumlu/olumsuz etkileyen etmenler neler? Daha iyi bağışıklık sağlayacak aşılarda yolda mı? Hastalıklar karşısında bağışıklık sistemini hedefleyerek tedavi sağlayan yeni yaklaşımlar var mı? Neler vaat ediyorlar?

Bu sorulara ve daha fazlasına yanıt bulacağınız, *Bilim ve Gelecek*'in bu sayısını neredeyse "bağışıklık bilimi özel sayısı" kılacak kapsamdaki dosyamızı, IÜ Aziz Sancar Deneyel Tıp Araştırma Enstitüsü Müdürü ve Türk İmmünoloji Derneği'nin yöneticilerinden Prof. Dr. Günnur Deniz ile tarttık. Günnur Hanım'ın çerçevenin oluşturulması, altbaşlıkların belirlenmesi ve özellikle konunun önde gelen uzmanlarına ulaştırılmasında büyük katkısı oldu. Çok değerli yeni yazarlar kazandık. Başta Günnur Deniz'e ve dosyamızın tüm yazarlarına katkıları için teşekkürlerimizi iletiyoruz. Makalelerin her birinin ilgiyle okunacağını düşünüyoruz.

6. Avrupa İmmünoloji Kongresi (ECI2021)

Prof. Dr. Günnur Deniz 1-4 Eylül 2021 tarihlerinde gerçekleşecek olan Avrupa İmmünoloji Kongresi'nin başkanlığını da üstlenmiş durumda. Avrupa İmmünoloji Dernekleri Federasyonu tarafından üç senede bir düzenlenen Avrupa İmmünoloji Kongresi'nin altıncısı 1-4 Eylül 2021 tarihleri arasında Türk ve Sırp İmmünoloji Dernekleri'nin ev sahipliğinde Sırbistan'ın Belgrad şehrinde yapılacak. Avrupa'nın immünoloji alanında en büyük kongrelerinden biri olan toplantıya 3000'i aşkın biliminsanı ve araştırmacının katılması bekleniyor.

Dört ana bölümden oluşacak olan bilimsel programdaki 30 oturum, modern immünoloji biliminin birçok alanını kapsayacak şekilde planlanmış ve bu sene gelişen COVID-19 küresel salgınının farklı yönleriyle ele alınacağı oturumların yer alması düşünülmüş. Ayrıca her kongrede olduğu gibi genç araştırmacılara da yer vermek adına 300'e yakın sözlü bildirinin sunulacağı oturumlar ile poster sunum imkânları da planlanıyor. Kongrede yine genç araştırmacıları desteklemek amacıyla başta EFIS (Avrupa İmmünoloji Dernekleri Federasyonu) olmak üzere farklı dernekler tarafından seyahat bursları da sağlanacak. Türk İmmünoloji Derneği kongreye Türkiye'den de yoğun katılım olması için çalışmalarına devam ediyor.

Hem bilimsel olarak hem de sosyal olarak doyurucu bir kongre programı olması için çalışmalara devam eden kongre organizasyon komitesi, kongrenin Belgrad'ın Avrupa'nın dinamik ve eğlenceli şehirlerden biri olması sebebiyle oldukça ilgi çekici olacağını düşünüyor.



6. Avrupa İmmünoloji Kongresi

Evrım ve bağışıklık



Prof. Şefik Şanal Alkan

Minicanlı ve Bağışıklık Bilimcisi, Emekli
Basel, Switzerland, sefik.alkan@gmail.com

Yeryüzünde yaşamın başlangıcından beri evrimi virüsler şekillendirmiştir. Virüsler her zaman yeni salgınlara neden olabilir ve canlıların evrimini etkilerler. Bağışıklık sisteminin temelinde olan yabancıyı tanıma, kendini koruma tekhücrelerinde başlamıştır; zamanla evrilip karmaşılaşmıştır. Mikropların baskısı altındaki insan ve bağışıklık sistemi de sürekli evrimleşmektedir. Bireysel bağışıklık yanıtlarımız da sürekli evrilir. Zamanla daha özgülleşir, güçlenir. Bağışıklık sistemine, birlikte yaşayan, çoktörel hücreler-arası barışı kollayan bir ordu gözöyle bakılabilir.

Felsefi iç görüşün yarattığı bağımsızlık sıradan bir uzmanla, mutlak gerçeği arayan bilimci arasındaki farkı belirler...”

Albert Einstein

“Benim dilimin sınırları, dünyanın da sınırlarıdır.”

Ludwig Wittgenstein

Bir virüsün insanlığın yaşamını altüst ettiği, ekonomileri çökerttiği zor günlerde yaşamaktayız. İnsanoğlunun yarattığı uygarlık nasıl bu denli kolay diz çöker, anlamıyoruz. Bundan önceki üç kısa yazımda koronavirüs küresel salgınını evrimsel açıdan incelemiştim. ^(1a-d) Bu yazıda, yalnız virüslerin değil tüm minicanlıların ⁽²⁾ evrimleri sırasında bağışıklığın ve insanlığın evrimini nasıl etkilediğini incelemek istiyorum.

Önce, ilk hücrelerin, minicanlıların nasıl oluştuklarına, nasıl evrildiklerine ve giderek tüm dünyayı nasıl idare etmeye başladıklarına bir göz atacağız. Canlılar arasındaki hep var olan “yardımlaşmaya” ve “yarışmaya” değineceğiz. Canlıların kendi içlerindeki ve dışlarındaki minicanlılarla bir-

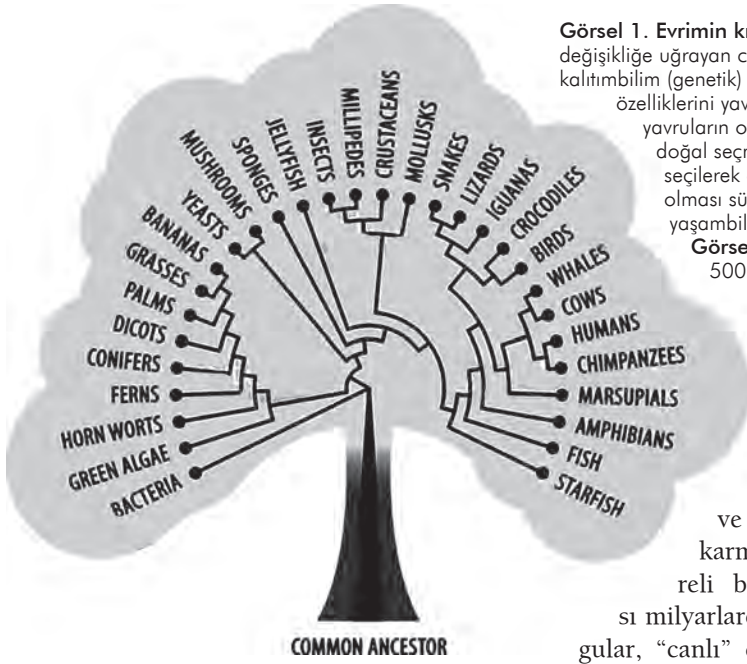
likte yaşayabilmek için ne gibi sistemler geliştirdiklerini göreceğiz. Sonra, minicanlılarla sürekli ilişki içindeki bağışıklık sistemimizin nasıl evrildiğini inceleyeceğiz. Yer yer yaşamı tümünden kavrayan “birleştirilmiş bilgiye” ulaşmak için Schrödinger’in “Yaşam nedir?” ⁽³⁾ sorusuna yanıt aramaya çalışacağız. Bunları yaparken T. Dobzhansky’nin “Evrimin ışığı olmaksızın, biyolojide hiçbir şeyin anlamı yoktur” ⁽⁴⁾ sözü hep aklımızda olacak. Bu çaba içindeyken, kendi uzmanlık alanım olan minicanlıbilimi ve bağışıklıkbiliminin dışına çıkmamaya çalışacağım. Bu arada mümkün olduğunca arındırılmış, özgün bir Türkçe kullanmayı yeğliyorum; “...dil, yurdunu yitirenlerin biricik sığınağıdır” diyen Mine Kırkkanat’a kulak vererek.

Yeryüzünde ilk yaşam

“Size öğrettiklerimizin yarısı muhtemelen yanlıştır ama maalesef hangi yarısı olduğunu bilmiyoruz.”

Harvardlı bir profesör.

İlk canlılar nerede ne zaman oluştu tam olarak bilmiyoruz. Bundan yaklaşık 4,5 milyar yıl önce olu-



Görsel 1. Evrimin kısa tanımı: Evrim, değişikliğe uğrayan canlı türlerinin kalıtımbilim (genetik) kurallarına göre özelliklerini yavrularına geçirmesi, bu yavruların olumlu veya olumsuz doğal seçme süreçleri tarafından seçilerek çoğalması veya yok olması sürecidir. Evrim, çağdaş yaşambilimlerinin temel taşıdır.
Görselin kaynağı: istockphoto-500727563-1024x1024.jpg

şan dünyamızın yüzeyi hem gökten yağın meteorlar hem de yeraltından fıskıran kızgın volkanlar yüzünden herhangi bir “canlı” barındıracak durumda değildi. Oluştuktan bir milyar yıl sonra yerkürenin kabuğu soğumaya başlayınca, ilk canlılar görülmeye başladı. İlk tekhücreli canlıların, okyanusların dibindeki sıcak su bacalarının ağızlarında olduğu sanılıyor. Eğer, insanlığın eskiden beri bilgi kaynağı olarak kullandığı üç yöntemden birincisini, “mitleri-masalları” veya ikincini 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, amino asit, çekirdek asitleri (nükleotidler) derken kalıtsal bilgi taşıyan RNA ve DNA moleküllerinin oluşmasına bir “rastlantı ve zorunluluk” gözüyle bakabilirsiniz.⁽⁵⁾

DNA gibi kendini kopyalayan ve amino asit gibi yapıtaşlarından proteinler yaratan ve sonunda üreyebilen karmaşık yapıli tekhücreli bir canlının oluşması milyarlarca yıl aldı. Yeni bulgular, “canlı” oluşumun belirli bir sıraya göre değil, kimi zaman birdenbire ve biraz daha hızlı olduğu yönünde.⁽⁶⁾

İlk ön-hücrelerin neye benzediğini pek bilmesek bile, arkadan gelen minicanlıların DNA’larındaki bilgiyi büyük bir hünerle koruduklarını biliyoruz. İlk minicanlıların yaşadıkları çevrenin etkisiyle gerekince işbirliğine, bazen de yarışa sürüklendiklerini de tahmin edebiliriz. Yaşam bilgisini taşıyan DNA’nın nasıl “bencil” bir molekül olduğunu R. Dawkins’den duymuşsunuzdur.⁽⁷⁾ Bereket versin ki doğa (güneş ışınları, kimyasallar vb.) DNA’nın “mutlak sadakatına” izin vermedi; onda ufak değişikliklere yol açabildi. İşte kalıtım maddelerindeki birazcık değişebilme yetisi, evrim yolunu açtı diyebiliriz. Doğa, bir yandan büyük bir titizlikle kalıtım malzemesinin “değişmezliğini” sağlarken, ikircikli görünse de diğer yandan “değişkenlik” (mutasyon) kapısını açık bıraktı. Bir başka deyişle, kalıtım hem “tutucu” hem de “ilerici”. Hem ya-

şam bilgisini kuşaktan kuşağa kutsuz aktarmak, hem de değişen fiziksel çevreye uyum sağlayabilecek yavrular yaratmak başka türlü nasıl olabilirdi!

İlk hücrelerarası işbirliği

“Çoğunluğun onayı, yanlış doğru yapmaz.”

Mahatma Gandhi

Doğada birçok büyük evrimsel ve devrimsel buluşlar (sıçrama) olduğunu biliyoruz. Temel “evrimsel geçişler” de diyebileceğimiz bu olaylardan birincisi serbestçe gezen, kendini kopyalayabilen moleküllerden hücrenin (cell: göze) oluşmasıdır. İkincisi, tekhücrelilerin ortak yaşamayı (symbiosis) öğrenmeleridir. Daha sonra çokhücreliler oluşmuştur. Bu arada bilgi depolama ve kuşaktan kuşağa bilgi aktarımında büyük değişiklikler olmuş- kalıtsal kodlar bulunmuş ve sonunda kalıtsal bilgiler (epigenetik) gelmiştir. Bir yanlış anlamayı önlemek için hemen belirtelim; evrim her zaman büyük sıçramalar yapmak zorunda değildir çünkü evrim sürecinde yeni bir bilgi edinildikten sonra, milyarlarca yıl tekrar tekrar kullanılır.

Evrimin en önemli adımlarından biri olan hücrelerin ortak yaşamasının (symbiosis) ilk farkına varan Amerikan bilimcisi Lyn Margulis’dir.⁽⁸⁾ İç içe-yaşam “endosymbiosis” denilen bu olay bir hücrenin diğer bir hücrenin içine girip orada ortak yaşam sürdürmesidir. Yalnız yumurtada bulunduğu için annelerimizden aldığımız mitokondriler buna en iyi örnektir; tüm hücrelerimizde bulunan ve enerji üreten bu minicanlı, milyarlarca yıldır yaşamını hücrelerimizin içinde sürdürüyor. Mitokondri DNA’sının kopyalanma-

Yerkürenin tarihi

- Yerkürenin yaşı: ~4,5 milyar yıl
- Tekhücrelilerin oluşumu: ~3,5 milyar yıl
- Çokhücreli (metazoans) canlılar: ~1 milyar yıl
- Omurgasızlar: ~650 milyon yıl
- Omurgalılar: ~530 milyon yıl
- Omurgalılar karaya çıkış: ~370 milyon yıl
- Memeliler: ~300 milyon yıl
- *Homo sapiens*: ~200 binyıl

Görsel 2. Bağışıklık için “yabancı” demek “olası tehlike” demektir.



şı, hâlâ hücre DNA kopyalanmasından ayrı bir olay olarak devam ediyor. Gelişmiş hücrelerin içlerindeki klorofil, golgi, kamçı (flagella) gibi organcıkların da bağımsız yaşamdan vazgeçip, kendisini ortak yaşama adanmış hücreler olduğu düşünülüyor. Kısacası, bugünkü tüm canlı türleri her şeylerini bu evrimsel olaya, “iç içe-yaşamaya” (endosymbiosis) borçlu diyebiliriz. Doğadaki böyle derin işbirliklerini görmezlikten gelip, evrime, hâlâ “güçlülerin kazandığı yarış” gözüyle bakanlar var mıdır bilmiyorum.

Zamanla yeni oluşan minicanlıların (bakteriler, algler, mayalar, vb.) yeryüzünü kapladığını biliyoruz ve S. J. Gould’un dediği gibi, tüm minicanlılar o günden beri, milyarlarca yıldır dünyayı idare ediyor.⁽⁹⁾ Bugün, minicanlıların yaşamın temeli olduğunu ve onlar olmasa hiçbir bitki ve hayvanın hayatta kalamayacağını da biliyoruz. Yerküremizde “oksijen devrimini” okyanuslarda üreyen minicanlılar, yosunlar (algler) yaptı ve hâlâ soluduğumuz oksijenin çoğunu onlar

üretiyor.⁽¹⁰⁾ Dilerseniz, bu mini yaratıklar içinde bizi evrim açısından en çok ilgilendiren virüslere biraz daha yakından bakalım.

İlk virüsler (Yunanca zehir, Türkçe ağı)

“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

Evrimi anlamak için virüsleri anlamamız gerekiyor. Cansız ile canlı arasında bir yerde duran RNA veya DNA virüslerinin soylarını sürdürebilmeleri için mutlaka bir canlı hücreye gereksinim duydıklarını bilirsiniz. Fakat, dünyada en çok rastlanan biyolojik varlıklar olarak virüslerin kökenleri hakkında fikir birliği henüz oluşmadı. Geleneksel olarak, virüslerin kökeni hakkında birkaç öneri ileri sürülmektedir: Bunlardan biri, virüslerin hücre oluşumundan önceki en ilkel kalıtsal maddeler olduğunu öne sürer. Baş-

ka bir görüş virüsleri, hücrelerden sonra oluşan ve hücre içinde yaşamak zorunda kalan, asalak (parazit) kalıtsal öğeler diye tanımlar. Son ortaya atılan bir “melez” görüşe göre, kendini kopyalayabilen ilk (RNA, DNA gibi) nesneler, konak hücrelerinin içine girip, oradan konak proteinlerini çalarak, bireysel “kopyalanabilen birimleri (virion)” oluşturmuştur. Ve başlangıçtan bugüne evrimsel hayatın her döneminde yeni virüs grupları oluşmuş ve hâlâ oluşmaktadır.⁽¹¹⁾

Bazı ölçüler

(1 milimetre:1000 mikron)

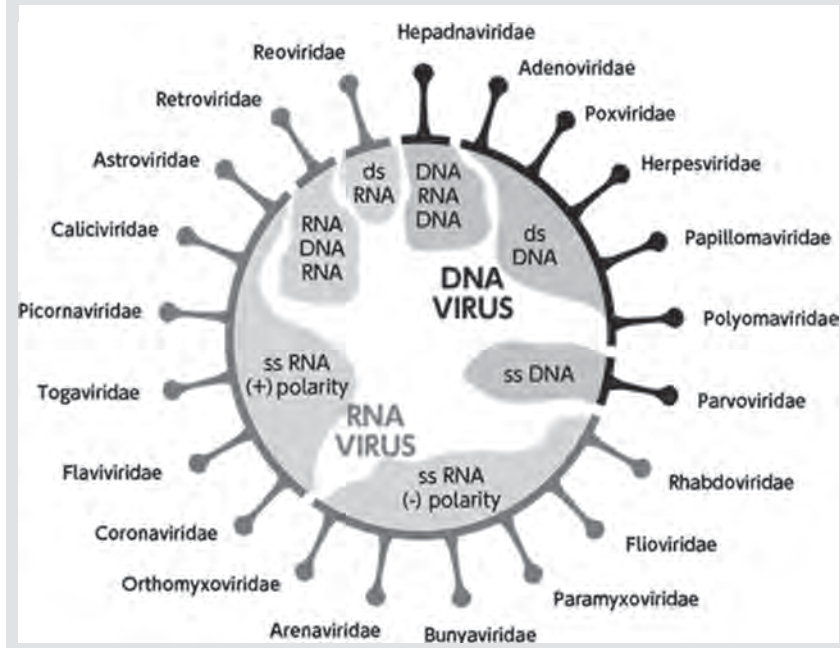
- Maya hücresi: 4-40 mikron
- Minicanlılar: 0,5-5 mikron
- Hayvan hücresi: 10-30 mikron
- T / B hücresi: 8 mikron
- Virüsler: 0,02- 0,25 mikron
- Koronavirüs: 0,125 mikron
- Antikor: 0,01 mikron

Virüslerin kökeni hakkındaki ilk savlar doğru ise, birer “kopyalanma ustası” olarak virüsler, gerçek anlamda “yaşamın” başlamasına ve evrime önyak olmuşlardır diyebiliriz. Kökenleri ne olursa olsun, virüslerin en belirgin özellikleri çok hızlı çoğalmaları ve çok çabuk kalıtsal değişikliğe (mutation) uğramalarıdır.⁽¹¹⁾ Bu denli bir değişkenlik, doğal seçim ortamında, virüslerin ortama çok çabuk uymalarını sağlar (adaptation). Bu gerçeklerin ışığında şu da söylenebilir: Virüsler olmasa evrim olmazdı, belki de *Homo sapiens* bile ortaya çıkamazdı. (Çok mu ileri gittik?)

Kimi virüsler, hücreler arasında kalıtsal bilgi taşıyan, plazmid denilen DNA parçalarından ibaret olabilir. Yani virüslerin bazıları bakterilerden köken almış olabilir. Öyle veya böyle, 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 başarmış, yani, kalıtımda çeşitliliğe (genetic diversity) yol açmışlardır.⁽¹²⁾ Bu da evrimi hızlandırmış olmalıdır. Bütün bunların bağısıklıkla ilgisini birazdan göreceğiz.

Görsel 3. Virüs ne demek; kısaca “bilgi” ve “üremeye” indirgenmiş bir çeşit yaşam biçimi! Virüsler çağımızda Covid-19, HIV/AIDS ve 1918-20 gripi gibi birçok küresel salgına yol açtı. Ama daha eskiden, çiçek hastalığı gibi salgınlarda milyonlarca insanın ölümüne neden oldular. Bugün, milyonlarca virüsün çoğunun zararsız olduğunu; sadece birkaç yüzünün hastalık yaptığını biliyoruz. Ancak, virüslerin yeryüzündeki hayata etkisinin, bu dramların çok ötesine geçtiğini bilmek zorundayız. Son araştırmalar, virüsleri kalıt (gen) savaşlarının merkezine koymaktadır. Gittikçe daha iyi anlaşılıyor ki virüsler, evrimde doğal seçimin güçlü, kör ve acımasız temsilcileridir. Yeryüzünde yaşamın başlangıcından beri, her yaratığın evrimine virüs şekil vermiştir denilebilir. İnsanlık için virüsler hem tehdit hem de şans olmaya devam ediyor. (Bu not için *The Economist*, 20 Ağustos 2020’den yararlandım).

Görselin kaynağı: KinoPharma Research and Development | KinoPharma, Inc.





Görsel 4. Tüm canlılar bedenlerinde belki trilyonlarca minicanıyla yaşıyor.

Aslında tam olarak ne olduklarını bilmesek de bilimciler, milyonlarca yıldır, virüslerin çeşitli hayvanlardan insanlara nasıl bulaştığını göstermiştir. İnsanlar hâlâ virüslerle iç içe yaşadığına göre, önümüzdeki yüzyıllarda da virüslerin kaderimizi nasıl etkileyeceğini bilmek zorundayız.⁽¹³⁾

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⁽¹²⁾⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ ve bunların çok az bir kısmı hastalık yapabilmektedir.

Unutmayalım ki bağırsaklarımızda beslediğimiz milyonlarca bakterinin kendi virüsleri var (bacteriophage). Bütün bu bakteri virüslerinin insan sağlığına etkisi nedir, bilmiyoruz. Yalnız, antibiyotiklere dirençli, süregelen bakteri bulaşlarının (chronic bacterial infections) sağaltımı (tedavisi) için bakteri virüslerini kullanma çabalarının olduğunu biliyoruz.⁽¹⁶⁾

Şimdi sormanın zamanı geldi: Virüsler bağışıklık evrimi nasıl etkiliyor olabilir?

Önce bir saptama yapalım; hücrelerin çoğunun kalıtım maddesinin (genome) içinde virüslere ait hem

sabit hem de yer değiştirebilen, oynak, evrik parçalar (transposable elements) bulunur. İlk direnç sistemini geliştiren bakteriler işte bu evrik kalıt parçalarından yararlanmışlardır. Bakteriler içlerine bir virüs girince, ikincisinin girmesini (superinfection) önlemek için “CRISPR” sistemini geliştirmişlerdir. Bu sistem daha sonra çekirdeksiz hücreler (prokaryotes) tarafından kullanılmaya başladı. Omurgalıların ise buna benzer “RAG1/2” sistemini geliştirdi. Birazdan göreceğimiz gibi, bağışıklığın T ve B hücre algaçlarının çeşitliliğinin yaratılmasının temelinde de işte bu evrik kalıtsal parçalar rol oynar.⁽¹⁷⁾ Kanıta dayalı bu görüşler doğru ise virüsler olmasa, bugünkü gelişmiş bağışıklık sistemi ne sahip olamazdık diyebiliriz.

Bağışıklık sistemlerinin evrimi

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

Richard Feynmann

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, evrimini çalışmak/anlamak hiç de kolay değildir. Bağışıklık sisteminin hücre ve dokuları fosilleşemediği için onun evrimi,

fosilbilimi (paleontology) yöntemleriyle araştırılmaz. Tek yapabileceğimiz şey, evrimde yerleri belli olan yaratıkların, “kendini” ve “yabancıyı” nasıl tanıdığını araştırmak ve kıyaslamak yapmaktır. Bağışıklığın evrimiyle ilgili güvenilir bilgi ancak böyle dolaylı yoldan edinilebilir.

Evrimsel açıdan bakınca, kendini savunmanın, tekhücreli canlıda başladığını görüyoruz. Her hücre, önce ortamdaki değişikliklere karşı (sıcaklık, pH, oksijen veya tuz dengesi değişmesi, mikrop girmesi gibi...) yanıt vermeyi öğrendi. Bakteri gibi çekirdeksiz hücreler ise kendilerini bakteri virüslerine (bakteriyofajlara) karşı, biraz önce değindiğimiz CRISPR sistemini kullanarak korur.

Çekirdekli hücreler ve onlardan oluşan bitkiler ile omurgasız canlılar (eukaryotlar), minicanlı yutmaeritme, minicanlı karşıtı peptitler, savunaçlar (defensins) ve tamamlayıcı (complement) molekülleri gibi mekanizmalarla kendilerini korur. Minicanlıları kabaca tanıyan örgü/kalıp tanım algaçları (pattern recognition receptors) denilen proteinler, bitkiler dahil hemen hemen tüm organizmalarda bulunur. Bitkilerde bulaşlı hücreler intihar edip (kurgulu ölümle), mikroplara karşı bir “ölü hücre duvarı” öreerek sağlıklı kısımları korurlar.

Omurgasızların bağışıklık yeteneğine gelince; protozoa ve denizlerdeki zarlı hücreler (tunicates), kendilerini yabancıdan ayırt edebilmektedir. Bir grup süngere, başka bir gruptan doku yaması yapılırca o dokuyu atmaktadırlar. Denizyıldızının, yabancı maddeleri yutan hücreleri vardır. Bunlar bizim hücresel bağışıklığın yutarhücrelerine (phagocyte) benzemektedir.

Böceklerde yabancı maddeyi yutup, sindiren hücreler vardır. Ayrıca vücut sıvılarında yabancı maddeye bağlanıp onları kümeleştiren maddeler bulunur.

Omurgalıların artık gelişmiş lenfositleri ve antikorları (immüno-globulinleri) görüyoruz. Ama basit omurgalıların (bafa balığında, lamprey) gelişmiş lenf dokuları (timüs, dalak vb.) bulunmaz. Bu dokuları daha gelişmiş omurgalıların (köpekbalıklarında) buluyoruz.

Tüm bağışıklık sisteminin [kemik iliği, lenf bezleri, timüs, dalak, IgM, IgG gibi immünoglobulin (antikor)] çeşitlerini ancak yüzer/gezerler (amphibian), sürüngen, kuş ve memeli gibi hayvanlarda görüyoruz.

Bağışıklık sisteminin kalıtsal (genetik) kökenine gelince; bilimciler, antijen (yabancı proteinler) tanıyan moleküller ile, evrim süreci içinde hücrelerin birbirlerini tanımak için kullandıkları moleküller arasında büyük bir benzerlik olduğunu ortaya çıkardı. Bu proteinler; hücre yüzeyindeki antijen tanıyıcı algaçlar, doku uygunluk antijenleri (MHC), eş algaçlar (CD4, CD8, CD28) ve Y şeklindeki antikorları bağlayan hücre yüzeyi Fc algaçları gibi.

Araştırmacıların "Ig gen ailesi" dediği bu kalıtlar (genler) büyük olasılıkla evrim sürecinde, başka amaçlar için kullanılan kalıtların (genlerin), zamanla kalıt ikilenmesi/çiftlenmesi (gene duplication) çapraz geçiş (crossing over) ve değişim (mutation) gibi mekanizmalar sayesinde yeni görevler üstlendiklerini gösteriyor.⁽¹⁸⁾

Virüs ve minicanlıların evrimsel baskısı

"Her canlının deneyimleyebileceği şey, evrimin izin vermesiyle sınırlıdır."

David Eagleman

İçinde bulunduğumuz memeli grubundan insansı bir yaratığın ortaya çıkması bundan 200 bin yıl öncesine rastlıyor. O günden beri biz, minicanlıların baskısı altında yaşıyoruz ve bundan sonra da yaşayacağız. Bunu şuradan biliyoruz: Minicanlılar, inanılmaz derecede dayanıklılar; kaynar sularda, kızgın çöllerde, polar buzullarda, atmosferin kilometrelerce yukarısında ve okyanusların kilometrelerce derinliklerinde yaşayabiliyorlar. Bu şu demek: "Biz minicanlılara mahkûmuz."

İnsanlık tarihi boyunca, hastalık yapıcı mikroplar (pathogen), insan ölümlerinin başlıca nedeni oldu. Bu yüzden minicanlılar, insan kalıtlarının (genome) seçimi üzerine çok büyük bir baskı uyguladı. Biz, şimdiki insanlar, geçmişte doğanın iyileştirdiği ve "seçtiği" insanların çocuklarıyız. Geçmişte hastalık etmenlerinin insanlara yüklediği baskı o denli ağırdı ki, ortalama ömür 20-25 seneyi geçmiyordu. Bu durum Pasteur'un mikrop-hastalık ilişkisini göstermesine, temizlik, sağlık bilgisinin gelişmesine ve aşıların bulunmasına kadar devam etti.⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾

İnsanın evrimi, sürekli olarak hastalık yapıcı (pathogen) minicanlıların etkisinde kaldı. Dolayısıyla, insanların birçok kalıtı (geni), hem bağışıklığın işlevi hem de özbağışıklısal (autoimmune) hastalıklarla ilgilidir. Bir örnek olarak, farklı yerlerde evrimleşen toplumlar, aynı bulaşa karşı farklı yanıt verir.⁽²¹⁾

Tarihte sık yinelenen grip, kızamık, difteri, kolera, veba ve çiçek gibi hastalıkların toplumların büyük bir kısmını yok ettiğini biliyoruz. Örneğin çiçek virüsünün tarihte, çoğu çocuk olmak üzere, 500 milyondan fazla insanı öldürdüğü hesaplanmıştır. Yani bu çocukların taşıdığı kalıt havuzu (gen pool) yok olmuştur. Bundan 150 yıl önce insanlar hastalıkların nereden geldiğini bildiklerini sanıyordu ama yanlış içindeydiler. Örneğin sıtma kötü havadan geçiyordu (İtalyanca'da "mal aria"). Bilim insanlığa gerçeği gösterdi. Özellikle ilk bulunan çiçek ve diğer aşilar sayesinde şimdi çok değişik bir dünyada yaşıyoruz. Sıtma ile hâlâ cebelleşiyoruz ama artık, altı ölümden sadece biri bulaşıcı bir hastalık yüzünden oluyor. Bilim ve aşilar sayesinde, yaş ortalaması tüm dünyada 73'e yükseliyor.⁽²²⁾

den sadece biri bulaşıcı bir hastalık yüzünden oluyor. Bilim ve aşilar sayesinde, yaş ortalaması tüm dünyada 73'e yükseliyor.⁽²²⁾

İnsan bağışıklık sistemine kısa bir bakış

Şimdi bütün canlıları bir yana bırakalım, kolaylık olsun diye, insan vücudunu örnek alalım. Ve insan vücudunda her gün her saniye birlikte yaşayan hücrelerin (minicanlıların, virüslerin) birbirlerini nasıl etkilediklerine, birlikte nasıl evrildiklerine bir göz atalım.

Bir insanın vücudundaki tüm hücre sayısı kabaca 137 trilyon civarındadır ama bunun sadece üçte biri kadarı kendi hücreleridir, gerisi birlikte yaşayan minicanlılara aittir.⁽²³⁾ Yani insan vücudu bir "değişik hücreler topluluğundan" (holobiont) ibarettir. Her yanımız, hele bağırsaklarımız tam bir mikrop yuvasıdır. İşin tuhafı bu mikrop örtüsü (mikrobiyota) olmasa sağlıklı kalamayız. Ama, minicanlıların içinde çok az da olsa her fırsatta bizi hastalandıracak olanlar da vardır. Bağışıklık sistemi bizi korumaya hayatta kalamayız.

Bireysel bağışıklık yanıtının mini-evrimi⁽²⁶⁾

"Doğa, en iyi doktordur; 4 hastanın 3'nü iyileştirir ve meslektaşlarını hiç kötülemez."

Louis Pasteur

Milyarlarca yıllık evrim sırasında, biyolojik bir mayın tarlasının or-

Görsel 5. İnsan vücudunun 1/3'ü kendi hücresidir. Vücutta bulunan DNA'nın yaklaşık 1/50'si kendine aittir. Beslediğimiz minicanlılar bizi hastalık yapıcı (pathogen) diğer minicanlılara karşı koruyor, bağışıklığı eğitiyor ve ayakta kalmamızı sağlıyor. Minicanlısız bağışıklık sistemi gelişmiyor. Çok az miktardaki minicanlı hastalık yapacak silahlara sahip. Aslında "dost" ve "düşman" tanımını da sorgulamak gerekiyor.⁽²³⁾⁽²⁵⁾

İnsan vücudu: ~137 trilyonluk çoktörel bir topluluk.



Minicanlıların evrimsel üstünlüğü

- Hızlı çoğalırlar.
- Sık kalıt (gen) değiştirirler.
- Sık kalıt (gen, bilgi) alışverişi yaparlar
- (conjugation, transformation, transduction).
- Sonuç: Doğal seçimde çok güçlü/üstün durumdalar.
- Soru: Peki biz bu minicanlılarla nasıl birlikte yaşayacağız?
- Çözüm: Bağışıklık sistemi!

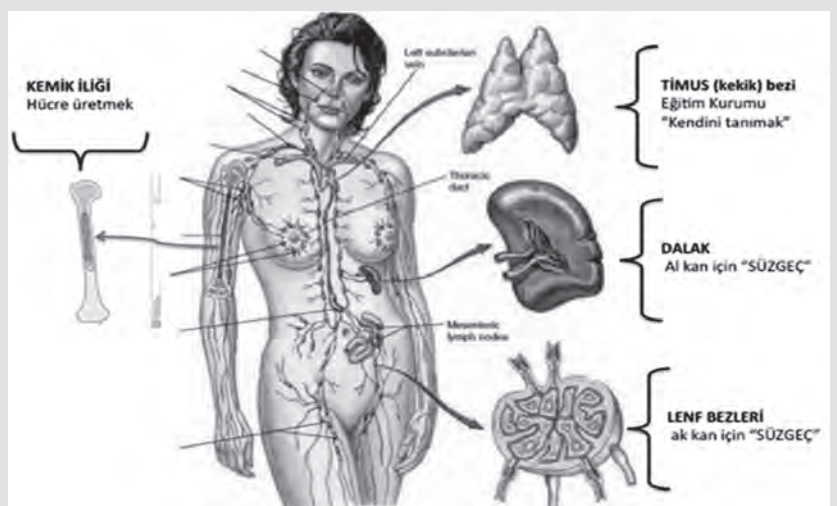
tasında, bağışıklık sistemi çok güçlü silahlar geliştirmiş ve düşmanları durdurmasını öğrenmiştir. Bağışıklığın asıl hayranlık duyulacak tarafı ise uyum yeteneğidir. Minicanlıların (mikroorganizmaların) saatler içinde kalıtsal özelliklerini (genlerini) değiştirip, karşımıza başka bir kılıkta çıkabildiklerini biliyoruz. Bağışıklık sistemi, son derece değişken/oynak ve sürekli evrilen mikroplarla nasıl yarışabilmektedir? Birazdan göreceğimiz gibi, bağışıklık sistemi doğadaki moleküllerin hemen hepsini tanıyabilecek çeşitte karşı-moleküller yaratma gücüne sahiptir. Başka bir deyişle, bağışıklık, sürekli evrilen, kılık değiştiren ve yeni taktikler geliştiren minicanlılara karşı bizi koruyabiliyor, çünkü kendisi de evrilerek mikrop oyunlarının kural-larını öğrenmektedir.

Bağışıklık tıpkı beyin gibi, kendini ve çevreyi tanımaya yarayan, sürekli bilgi toplayan ve bunu bel-geleğinde saklayan bir sistemdir. Ba-ğışıklığın organ ve hücreleri Görsel 6'da özetlenmiştir.

Bu organ ve hücrelerin yarattığı direnç (savunma) aslında kademeli-dir: 1. Fiziksel engeller (dışderi, iç-deri); 2. İvedi sistem: Doğuştan (ya da doğal) bağışıklık ("Natural Kil-ler" NK, yani doğal öldürücü hücre-ler; yutucu hücreler (phagocytes) ve dallantılı (dendritik, DC) hücreler); 3. Yavaş sistem: Edinsel bağışıklık (B hücrelerinden antikor fabrikası-na dönüşen plazma hücreleri, yar-dımcı (CD4) ve öldürücü (CD8) T hücreleri, T ve B hücrelerinin uzun ömürlü bellek hücreleri). Evrim açı-sından bizi en çok T hücreleri ve B hücreleri ilgileniyor.

Kısaca bağışıklık nedir?

- Bilgi toplar,
- Sorun çözer; hızlı (doğuştan) ve yavaş (edinsel).
- Kayıt tutar (kısa ve uzun dönemli bellek),
- İletişim kurar; beyinle ortak dil/geribildirim (hor-monlar, sitokinler vb.),
- Evrim geçirir; değişir, seçilir, zamanla olgunlaşır,
- Esnektir; uyarım çeşidine göre yanıt verir,
- İki yönü keskin kılıçtır; (korur ama kendine de ha-sar verebilir),
- Sürekli uyarılmak ister; (uyarı yokluğunda zayıflar),
- Onsuz yaşanamaz.



Görsel 6. Bağışıklık, çeşitli molekül, hücre, doku ve organlardan oluşmuş bir ağına, eşgüdümlü (co-ordinate) olarak vücudu istila etmek isteyen yabancılar karşısında savunma sistemidir.

Bademciklerde konuşlanan hücreler boğazımızı korur. Lenfatik sistem (**ak kan damarları**) beyaz kan hücrelerini tüm vücuda dağıtan ve toplayan bir çeşit ak damar sistemidir. **Lenf bezleri**, ak kanı süzen, mikroplardan arındıran, vücudu uyarır ve daha çok lenfosit yapımını sağlayan yerel savunma kaleleridir. **Timus (kekik) bezi**, öncül T hücrelerinin olgunlaştığı, (evrim geçirdiği) önemli bir "okul" dur. **Kemik iliği**, bulaşlara karşı savaşacak bütün kan hücrelerinin atalarının yapıldığı yerdir. **Dalak**, kırmızı kanın süzülmesi için organdır.⁽²⁵⁾⁽²⁷⁾

T-hücrelerinin mini-evrimi

"İnsanlar birbirlerine yardım et-mek zorundalar; bu doğanın yasası-dır."

Jean de La Fontaine

Kemik iliğinde çeşitli bağışık-lık ön-hücrelerinin üretildiğini bili-yoruz. Bunlardan bir bölümü göğüs kemiğinin arkasındaki **timüs (kekik bezi)** denilen organa gider ve orada çok sıkı bir eğitimden geçerler. As-lında biz bu eğitime hücrelerin çok **hızlı bir evrim geçirmesi** diyebiliriz. Buna birazdan geleceğim. Çocuk ve gençlerde büyük olup, yaşlandık-ça küçülen timüs (kekik) bezi, san-ki bir **Sokrates** okuluymuş gibi veya bizim **köy enstitüleri** gibi öğrencile-re (genç T hücrelerine) ileride kulla-nacakları o vücut için yaşamsal bil-gileri öğretir.

Nedir bu bilgi-ler? İlk ken-di vücudunun hücrelerini, proteinlerini, antijenlerinin ne olduğunu öğrenir. Sınav-lardan geçip (olgunlaşan) T hücrelerinin vücuda yayıl-masına izin ve-rilir. Bunlar bir

mikropla savaşırken kendi öz anti-jenlerini yabancidan ayırabilir, ken-di hücrelerine saldırmaz.⁽²⁵⁾ Şimdi ti-müsteki eğitime biraz daha yakından bakabiliriz.

GOD (Generation of Diversity)- çeşitliliğin yaratılması

Timüs bezi aslında çok sıkı ku-ralları olan bir "okul"dur; bu sınav-ları geçemeyenler hemen oracıkta yok edilir. Bunu biraz açalım: Ti-musa gelen öncül T hücrelerinin DNA'sında anne ve babadan vücut savunmasıyla ilgili aktarılan kısıtlı sayıda kalıt (gen) vardır.⁽²⁵⁾ Bu kalıtlar T hücrelerinin yüzeyinde-ki antijen tanıyıcı algaçları (recep-tor) şifreler. Kalıtımla gelen bu gen parçaları, genç timüs hücrelerinin her birinde değişik karışımlar ha-linde birleşir. Bu yeni yaratılan kalıtların (genler) şifrelediği prote-inler, her bir hücrenin yüzeyine özgül algaç (receptor) olarak yer-leşir. Böylece yaratılan milyonlarca öncü T hücrelerinin her biri artık tek bir antijeni tanıyacaktır. Timüs be-zinde eğitilen acemi lenfositler top-luluğu, kalıtlarında yaratılan inanılmaz çeşitteki algaçlar sayesinde artık dünyadaki tüm virüs, bakte-ri vb. antijenlerini tanıyacak kadar genişlemiştir. İşte burada büyük bir sorun çıkar ortaya: Bu "acemi"



Görsel 7. Mademki bağışıklık kendini ve yabancıyı tanımakla işe başlıyor, bir anne kendine yarı-yabancı dölütünü neden öldürmüyor/dışarı atmıyor? Bu ilginç bir konudur.

lenfositler içinden büyük bir kısmı kendi vücut antijenlerini de tanır ve kendi hücrelerine saldırabilir. İşte bunların ayıklanması ve yok edilmesi gerekir. Bu yüzden kendi vücut hücrelerine çok sıkı bağlanan ve saldıran milyonlarca öncü T hücresi intihara sürüklenir, yani bu gibi hücreler kurgulu ölümle (programmed cell death) ortadan kaldırılır. Bu olayda, öğrencilerin (lenfositlerin) başarı oranı yaklaşık yüzde ikidir. Yani, “olumlu” veya “olumsuz” denilen iki seçim sonrasında, hücrelerin yüzde 98’i ortadan kaldırılır.⁽²⁵⁾ Yoksa bu “kendini bilmezlerle” sonradan baş etmek çok zordur!

Burada şunu sormak hakkınız; doğa, timüs bezinde neden bu kadar masraflı-savurgan bir işe giriyor? Çünkü, doğacak çocuğun hangi ortamda yaşayacağı bilinmez, hangi virüsler, hangi bakterilerle karşılaşacak önceden kestirilemez. Onun için burada gerçekleşen evrimsel olay (önce çeşitli T hücresi yaratma ve sonra uygunları seçme işlemi) çifte kazanç sağlar; a) Her kişinin T hücrelerinin, hem kendi doku ve hücrelerini, yani öz antijenlerini tanıması, b) Hem de hayatta karşılaşacakları yabancı hücreleri (örneğin yabancı dokuları veya mikropları) tanıması. Dünyadaki tüm antijenleri (yani minicanlıların çeşitli parçalarını) tanıyacak çeşitlikte hücre algacı (receptor) yaratmak bunun içindir. Bu ev-

rimsel işlem yaşamsal bir önem taşır. İşin başka bir boyutu ise çeşitlilik yaratmada timüs bezinin tam bir “genetik mühendisi” gibi davranması, T hücre algacının (TCR; T cell receptor) değişebilme, çeşitlilik ve birleştirme (VDJ; variability, diversity, and joining) bölümlerini yaratmak için minicanlıların çok eskiden beri kullanageldikleri virüs kökenli “gezin kalıt parçalarından” yararlanmasıdır.

Kendini/özü tanımak neden bu kadar önemlidir, vurgulamak isterim; bildiğiniz gibi kanımızda dolaşan kırmızı kan hücreleri (alyuvarlar) yüzeylerinde “kan grubu antijenleri” taşır. Bu yüzden uygun gruba ait olmayan kişilerden kan nakli yapılamaz. Buna benzer şekilde vücudun beyaz kan hücreleri (akyuvarlar) ve diğer tüm hücreler ve dokular da kişiye özgü “doku grubu antijenleri” taşır. Bunun için dokusu uyumsuz kişiler arasında organ nakli tutmaz, vücuttan atılır. Bir dokunun/organın kendin-

den olmadığını, yani yabancı olduğunu bilip ona saldıranlar T hücreleridir. Çünkü, T hücreleri timüs bezindeki eğitim sırasında kendi hücreleri üzerindeki “doku uygunluk antijenlerini” öğrenmişlerdir, “öz” nedir bilirler. Burada bir sap-tama yapmalıyız: Bağışıklık için önemli olan, bir nesnenin benden/özden olup olmadığıdır, yani yabancılıktır. Yabancıyın illa da mikrop olması gerekmez. Bağışıklık için “yabancı” demek, “olası tehlike” demektir.

Sınavı geçen T hücrelerinin tüm vücuda dağılmasına izin verilir. Olgun T hücreleri vücuda dağılıp, lenf bezlerinde (kışlalara, karakollara) yerleşir. T hücrelerinin bir kısmı “yardımcı” olur (CD4), yine kemik iliğinde oluşan ve adına B hücresi denilen hücrelere yardım edip antikor (uzun erimli füzelelerin) yapımını sağlarlar. T hücreleri bir ordunun kurmay subayları gibidir. Savaş planını onlar hazırlar. T hücrelerinin başka bir bölümü öldürücü T hücrelerine dönüşür (CD8). Bunlar virüs bulaşmış veya kanserleşmiş hücreleri ortadan kaldırır. T hücrelerinin üçüncü bir çeşidi denetleyici-baskılayıcı T hücreleridir (Treg). Bunlar, bitmesi gereken bağışıklık yanıtlarını baskılar.⁽²⁵⁾⁽²⁷⁾ (Kanser hücreleri, işte bu baskılayıcı T hücrelerini kandırıp, bağışıklığın saldırısından kaçabilir. Günümüzde kimi kanserlerin bağışıklıkla tedavisi işte bu baskılayıcı hücreleri frenlemekten geçiyor).

Vücudumuza dağılmış lenf düğümleri bir süzgeç gibi çalışır. Burada dallantılı hücreler (DC) bulunur. Bunlar lenf sıvısı içinde bulunan “yabancı” maddeleri yani mikropları yakalar, T hücresine su-

Anne-çocuk; bağışıklık ikilem?

- Mademki bağışıklık kendini ve yabancıyı tanımakla işe başlıyor, bir anne kendine yarı-yabancı dölütünü neden öldürmüyor/dışarı atmıyor?
- Bebeğin vücuttan atılmaması çok ilginç bir olaydır. Burada şu kadarını söyleyelim: Döl yatağının özel yapısı ile dölütün kendisinin ve dölüşinin (placenta) yerel bağışıklığı baskılaması gibi açıklamalar akla gelir.
- Aslında, vücutta oluşan yeni bir ürün (tümörün) durumu da buna benzer. Ne yazık ki bu ilginç konuyu burada bırakmak zorundayız.

(Meraklılar bkz. Şefik Şanal Alkan, *Bağışıklığı Anlamak*, Nobel Tıp, 2019)

narlar, tüm bilgileri toplayan “komutan” T hücresi böylece mikrop cinsine göre planlı bir savaş, bağışıklık yanıtını başlatmış olur.

Bağışıklık yanıtları iki çeşittir demıştik: İvedi (doğal bağışıklık) ve yavaş (edinsel bağışıklık). İvedi yanıt çabuktur ama kabacadır, yabancı mikrobu el yordamıyla tanır ama tam kimliğini kestiremez. Bu sistem “Toll-benzeri algaçlar” denilen bir dizi “kalıp tanıma moleküllerinden” yararlanır. Bu algaçlar, ilk kez sirkesineğinde keşfedildi ve benzerleri bitkilerde ve tüm memelilerde gösterildi. Bizim beyaz kan hücreleri, Toll-benzeri algaçlarla donanımlıdır. Yabancıyı ilk tanıyan ve edinsel bağışıklık hücrelerini de haberdar eden onlardır.⁽²⁵⁾⁽²⁸⁾

Edinsel bağışıklık yavaştır, 4-6 gün sürer ama yabancının, mikrobun kim olduğunu iyi bilir, yani özgüldür, ona karşı en uygun silahları kullanır ve savaşı kazanır. Kurmaylar (T hücreleri) her savaştan ders çıkarır, kayıt tutar (T ve B bellek hücreleri oluşturur) ve bunlar sayesinde ikinci bir saldırı daha çabuk ve kolay atlatılabilir.

Bağışıklık sisteminin görevi, birlikte yaşamak zorunda olan hücre topluluklarının yaşam alanlarına saygı gösterilmesini sağlamak, yani sınır aşımalarını önlemektir denebilir. Bu bakımdan, bir savaş ordusundan çok bir barış ordusuna benzetilebilir. Harekete geçmeden önce, sınırı aşan kimdir bakılır: Bu nesne benim Timüs okulunda öğrendiğim öz nesneye benziyor mu, yoksa yabancı mı, sayısı ne? Canlı mı, ölü mü? Ne hızda çoğalıyor? Tehlikeli silah taşıyor mu? Tüm bu bilgileri, olay yeri-



Görsel 8. B hücrelerinin ürettiği antikor denen “akıllı füzeler” Y harfine benzer. Y harfinin iki çatal ucundaki “antijen tanıyıcı” bölge tek bir antijene özgül olarak yapılmıştır.

ne ilk koşan (askerlerden) akyuvarlar ve dallantılı hücrelerden öğrenir. Bu yüzden, edinsel bağışıklık yanıtları zaman -5-6 gün gibi- alır.⁽²⁹⁾

B hücrelerinin mini-evrimi

“Kapını yanlışlara kapatırsan, doğru da giremez içeri.”

Tagore

Bağışıklık yanıtları çoğu zaman birkaç hücrenin katılımıyla gerçekleşen olaylardır. Örneğin, bir mikrobun dallantılı (DC) hücre gibi bir sunucu içine alır, işlemlerden geçirir ve antijenin bir kısmını kendi yüzeyindeki doku uygunluk antijenleriyle birlikte hücre yüzeyinde sergiler. Burada önemli olan nokta, yabancı antijenin, kendi doku antijeniyle birlikte sunulmasıdır. T hücreleri algaçlarıyla bu antijeni görünce etkinleşir ve etrafa haberci (sitokinler, interferonlar) moleküller salgılar.⁽²⁵⁾

⁽²⁷⁾ Aynı antijen

B hücrelerinin yüzeyinde sergilenince yardımcı T hücresi, ona antikor yapması için yardım eder.⁽³⁰⁾

Antijen sunucu hücre-T-B hücre üçlüsünün işbirliği sonucu etkinleşen B hücre-

leri, T hücrelerinin aksine, yabancı antijenle uğraşırken kendi gövdesini kullanmak yerine, antikor denen “akıllı füzeler”⁽³¹⁾ üretip, bunları vücudun uzak yerlerindeki düşmanın üzerine gönderir. Neden akıllı füze, çünkü, hedeflerini çok özgül bir şekilde bulurlar. Antikoron şekli Y harfi gibidir. Y harfinin iki çatal ucundaki “antijen tanıyıcı” bölge tek bir antijene özgül olarak yapılmıştır.

Y harfine benzeyen antikoron birkaç çeşidi vardır; öyle ya, bir virüs, bakteri, maya veya solucan gibi büyük bir parazit aynı füze ile vurulamaz. Ama evrimsel açıdan bizi burada ilgilendiren, Y harfinin çatallının ucundaki, antijen tanıyıcı bölgenin nasıl yaratıldığıdır.

Memelilerde B hücrelerinin hem anayurdu hem öğrenim gördüğü yer kemik iliğidir. Kan yoluyla gelip lenf bezlerinde konuşlanan uygun B hücrelerinin her birinin yüzeyinde, tek bir antijeni tanıyacak algaç (receptor) bulunur ve o hücre tetiklenince, tek bir tip antikor yapar. Bu şu demek; dünyada milyonlarca çeşit mikrop antijeni olduğuna göre bizim de milyonlarca çeşit antikor üretmemiz gerekir. Fakat, biz ana-babamızdan bu iş için çok sınırlı sayıda kalıt (gen) alabiliriz, çünkü bizim DNA’mızda bu kadar antikoron yapımı için gerekli kalıtı yer yoktur (Vücut genlerinin tümünü savunmaya ayıramayız). O halde, antikor çeşitliliği sonradan ya-

Bazı evrimsel gerçekler

- Dünyayı minicanlılar idare ediyor.
- Canlılar birlikte yaşamak/yardımlaşmak zorunda.
- Evrim zincirleme bir olay değildir.
- Evrimin motoru; değişimdir (mutasyon).
- Değişim ortama uyarsa kalıcı olur.
- Değişim ortamca seçilmiyorsa bir etkisi yoktur.
- Değişim seçilmişse (kalıcıysa), kurulu dengeyi bozabilir.
- Değişim canlılar arasında yeni sınır anlaşmazlıkları yaratır.
- Bağışıklık sınırları korur.

ratılmak zorundadır. Ayrıca baştan beri vurguladığımız gibi, minicanlılar, virüsler sürekli değişir, bizim sabit bilgiyle ürettiğiniz füzeler işe yaramayabilir.

Şimdi doğanın bu soruna bulduğu harika çözüme yani “antikor çeşitliliği yaratma ve uygun olanı seçme” formülüne geçebiliriz. Bize ana-babalarımızdan kısıtlı sayıda antikor kalıtı (geni) geçer demiştik. Bizim B hücrelerimiz, uyarılınca bu genleri harmanlar, yeniden birleştirir birçok antikor çeşidi yaratır, bunların kimisi antijenine kötü, diğerleri çok iyi bağlanır. Fakat zamanla, bu füzelerin antijeni bulma ve vurma gücü artar. Ve bir mikrop vücudumuza girince, zaman içinde B hücrelerimiz (aslında bunlara artık plazma hücresi denir) git-tikçe hedefi daha iyi vuran füzeler yapar. Yani, antikor yanıtı zamanla “olgunlaşır”. Bu da B hücrelerinin geçirdiği evrim yüzündendir (Çeşitlilik yaratabildiği ve seçim yapıldığı için buna evrim diyorum). Daha az-uygun antikor yapan plazma hücreleri ayıklanır. “Uyanlar seçilir, az uyanlar” yok olur, zira yerimiz kısıtlıdır.

Burada şunu da belirtmek gerekir; kişinin kendi T ve B hücrelerinde yarattığı bu kalıtsal değişiklikler, kendinde kalır, çocuklarına doğrudan aktarılmaz. Fakat, kişilerin bağışıklık deneyimleri hepten mi boşa gider? İşte burada kalıttüstü (epigenetic) alanına giriyoruz. Bir bakıma Darwin’den sonra Lamarck’a merhaba diyoruz. Bu ayrı bir konu ama şu kadarını belirtmeden olmaz; yeni bulgular, kalıtlarda dizin değişikliği olmadan, kalıt dizinini “farklı okumanın” kuşaktan kuşağa geçebileceğini gösteriyor.⁽³²⁾

Sonsöz

- Yaşamın ne olduğunu anlamak istiyorsak dünyaya evrimin ışığı altında bakmak zorundayız.
- Hızlı evrilen minicanlılar ile yavaş evrilen çokhücreli canlılar birlikte yaşamak zorunda.
- Vücut birlikte yaşayan çoktörel bir hücre toplumdur.
- Sınır anlaşmazlıkları (hastalıklar) her zaman olacaktır.
- Virüsler ve minicanlılar evrim-

de her zaman bir adım öndedir.

- Virüsler hep kalıt (gen) savaşılarının merkezindedir ve evrimde doğal seçilimin güçlü, kör ve acımasız temsilcileridir.
- Yeryüzünde yaşamın başlangıcından beri, evrimi virüsler şekillendirmiştir.
- Virüsler her zaman yeni salgınlara neden olabilir ve canlıların evrimini etkilerler.
- Yabancıyı tanıma, kendini koruma, tekhücrelilerde başladı; zamanla evrildi, karmaşıklaştı.
- Mikropların baskısı altındaki insan ve bağışıklık sistemi sürekli evrimleşmektedir.
- Bireysel bağışıklık yanıtlarımız da sürekli evrilir. Zamanla daha özgülleşir, güçlenir.
- Bağışıklık sistemine, birlikte yaşayan, çoktörel hücreler-arası barışı kollayan bir ordu gözyle bakılabilir.

Genel evrim kitapları

- Bakırcı, CM; *Evrin Kuramı ve Mekanizmaları*
- Coyne, J.; *Why Evolution is True*
- Darwin, Ch.; *Türlerin Kökeni*
- Dawkins, R.; *The Selfish Gene*
- Demirsoy, A.; *Kalıtım ve Evrim*
- Kaya, T.; *Yaşam Evrim ve Biz*
- Wilson, O.; *Consilience*

DİPNOTLAR ve KAYNAKLAR

- 1) Alkan, ŞŞ.; a) “Koronavirüs’ten mektup var”, *HBT Dergisi*, 2020; 210; b) “Bağışıklık sisteminiz size sesleniyor”, *HBT Dergisi*, 2020, 211; c) Webinar Seminerleri: İmmünoloji Aydınlatıyor, 17 Haziran 2020; d) “Koronavirüsü Hâlâ Konuşuyor”, *Türk J. Immunol*; 8(2):65-72. 2020.
- 2) Minicanlı sözcüğünü “microorganism” anlamında kullanıyorum. Yani, ancak mikroskopla görülebilen, bakteri, maya vb. canlı organizmalar. Yarı-canlı olsalar da virüsleri bazen buna katıyorum.
- 3) Schrödinger, E.; *What is life? Mind and Matter*, Penrose, 1967.
- 4) Dobzhansky, Th.; “Nothing in Biology Makes Sense Except in the Light of Evolution”, *The American Biology Teacher*, 35: 125-29, 1973.
- 5) Monod J.; *Chance and Necessity: Essay on the Natural Philosophy of Modern Biology*, Penguin Press, 1997.
- 6) <https://www.newscientist.com/article/mg24732940-800-a-radical-new-theory-rewrites-the-story-of-how-life-on-earth-began/#ixzz6URC1IRH9>
- 7) Dawkins, R.; *The Selfish Gene*, 2006.
- 8) Margulis, L.; “Symbiotic theory of the origins of eukaryotic organelles: criteria for proof, *Symposia of the Society For Experimental Biology*, 29:21-38, 1975.
- 9) Gould SJ.; “The planet of the bacteria”, *The Washington Post*, 1996; 11/13, 1996.
- 10) Kassing R.; *Slime: How Algae Created Us, Plague Us, and Just Might Save Us.*, Mifflin Harcourt, 2019.
- 11) Krupovic M. et al.; Origin of viruses: primordial replicators recruiting capsids from hosts”, *Nat Rev Microbiol*, 2019; K17(7):449-458, 2019.
- 12) Canchaya C, et al.; *Phage as agents of lateral gene transfer*, *Curt Op in Microbiol.*, 6:417-24, 2003
- 13) Zimmer C.; *A Planet of Viruses*, 2nd ed. 2015.
- 14) Zhang, YZ et al.; “Using Metagenomics to Characterize an Expanding Virosphere”, *Cell*: 172: 1168-1172. 2018.
- 15) Vijgen, L. et al.; “Complete Genomic Sequence of Human Coronavirus OC43: Molecular Clock Analysis Suggests a Relatively Recent Zoonotic Coronavirus Transmission Event”, *J. Virol*, 79;1595-1604, 2005.
- 16) Furfaro LL, Payne MS, Chang BJ; “Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles”, *Front Cell Infect Microbiol*. 8:376, 2018.
- 17) Broecker, F. and Moelling, K.; “Evolution of Immune Systems From Viruses and Transposable Elements”, *Front. Microbiol.*, 29 January 2019 | <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00051>.
- 18) <https://www.britannica.com/science/immune-system/Evolution-of-the-immune-system>
- 19) Barreiro, LB; “Quintana-Murci L. From evolutionary genetics to human immunology: how selection shapes host defence genes”, *Nat Rev Genet*. 11(1):17-30. doi: 10.1038/nrg269, 2010.
- 20) Charles Darwin, o mükemmel bilimci, çağdaşı Robert Koch o günlerin en tehlikeli bulaşıcı hastalığı olan verem mikrobunu (TB) bulduğu halde, bulaşıcı hastalıkların “doğal seçilimi” etkilemesi üzerinde fazla durmamıştır. Çok sonraları, bunun farkına varan kişi J. Haldane olmuştur.
- 21) Dominguez-Andres, J. and Netea, MG.; “Impact of Historic Migrations and Evolutionary Processes on Human Immunity”, *Trends in Immunology*, ISSN: 1471-4906, Vol: 40, Issue: 12, ss.1105-1119, 2019.
- 22) <https://ourworldindata.org/microbes-battle-science-vaccines#licence>
- 23) Alkan ŞŞ., “Bağışıklık Sistemi ve Bağışık Mikrobiyotası”, Edit: Altındış, M. “Mikrobiyota, Probiyotikler ve Akılcı Beslenme”, 2020. *J Biotechnol and Strategic Health Res.* (Special issue):7-16.2017.
- 24) Yong E.; *I contain multitudes: The Microbes Within Us and a Grand View of Life*, 2016.
- 25) Alkan, ŞŞ.; *Bağışıklığı Anlamak*, Nobeltp, 2019.
- 26) Neden mini-evrim? Çünkü burada vücut hücrelerinin kalıtlarında olan değişiklik (somatic mutation) ve uygun hücrelerin seçilimi, doğrudan çocuklara geçmez.
- 27) Hekim, N. ve Alkan ŞŞ.; *Bağışıklık Bilimi*, Nobeltp, 2017.
- 28) Alkan, ŞŞ.; “TLRs as Targets to Develop Novel Adjuvants”, (Book chapter) in “Advanced Vaccine Research Methods for the Decade of Vaccines” (Edited by: Fabio Bagnoli and Rino Rappuoli). Caister Academic Press, U.K. 187-218. 2015, <https://doi.org/10.21775/9781910190036.08>
- 29) Savunmanın gecikmesi olayı, bana yurt savunmasında “sınır değil tüm yurt savunması” yapılır diyen, askerlerini toplamak, eğitmek, savaş planı yapmak için kesin saldırıyı bir yıl geciktiren o eşsiz insan, Atatürk’ümüzü anımsattı; bu yazının 30 Ağustos’a denk gelmesinden olacak!
- 30) Bu konu, benim 1970’lerde Kaliforniya ve Hacettepe üniversitelerindeki uzmanlık alanımdı.
- 31) Bu terimi, öğrencim ve değerli meslektaşım Prof. Derya Unutmaz’dan aldım.
- 32) Carey, N.; “The Epigenetic Revolution. How Modern Biology is Rewriting Our Understanding of Genetics”, *Disease and Inheritance*, 2012.

Bağışıklık sistemi nedir?

Bağışıklık sistemi doğada karşılaştığı bakteri, virüs, mantar, parazit ve yabancı maddelere karşı konağı üç basamakta savunur; vücudumuz için yabancı olduğunu fark eder, bunlara karşı savunmayı sağlar ve bir daha unutmamak üzere hafızasına kaydeder.

Prof. Dr. Günnur Deniz

İstanbul Üniv. Aziz Sançar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, İmmünoloji AD

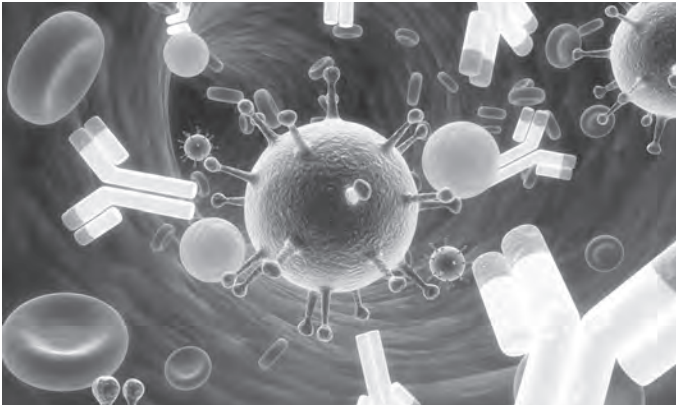
Bağışıklık sistemi (immün sistem), organizmanın kendinden farklı yapıya sahip virüs, bakteri, mantar, parazit gibi zararlıları yabancı olarak algılayan ve ondan kurtulmak için çeşitli savunma mekanizmalarını harekete geçirerek, organizmayı koruyan bir sistemdir. En önemli özelliği kendinden olanı, kendinden olmayanı ayırt etme yeteneğine sahip olmasıdır. Bağışıklık sisteminin ilk görevi yabancı maddelerin vücuda girişini önlemek, herhangi bir şekilde girmeyi başaranların ise yayılmasını engellemek ve yok etmektir.

Bağışıklık sisteminin temel organları, kemik iliği ve timüstür. Kemik iliği, kemiklerin ortasında bulunan yağlı, gözeli bir yapıda olup alyuvar ve akyuvarların yapımını sağlayan kök hücreleri üretir. B ve T lenfositler bağışıklık sisteminde görev yapan temel hücrelerdir. B lenfositleri kemik iliğinde, T lenfositleri göğsün üst bölümünde bulunan timüs adı verilen dokuda gelişmesini tamamlar. Bu hücreler kemik iliği ve timüste olgunlaştıktan sonra, kana geçer, kan yolu ve lenf kanalları ile dalak ve lenf düğümlerinde yoğun olarak bulunurlar; ancak, ağız, burun, akciğerler ve mide-bağırsak sistemini saran mukozal lenfoid yapılara da dağılırlar.

Bağışık yanıt nasıl oluşur?

Enfeksiyonlara karşı savunma mekanizmaları, ilk koruyucu engeli oluşturan “doğal - innate” daha sonra ise yavaş olarak devreye giren fakat enfeksiyonlara

Mikroorganizmaların çeşitli bariyerleri geçip dolaşıma veya dokulara girmesi halinde bunları yok etmek için doğal bağışıklığın elemanları olan fagositik hücreler, doğal öldürücü hücreler ve bazı plazma proteinleri harekete geçer. Edinsel bağışıklık sistemi hücreleri olan B lenfositleri ve T hücreleri ise, doğal bağışıklık yanıt elemanları ile ortadan kaldıramayan patojenlerin ortadan kaldırılmasında etkilidir.



karşı daha etkili savunma sağlayan “edinsel - adaptive” bağışıklığı kapsar. Bağışık yanıt belirli bir antijene karşı gelişen “ölgül (spesifik) yanıt” ve “ölgül olmayan (non-spesifik) yanıt” olmak üzere iki bölümden oluşur. Ölgül antijen ile ikinci kez karşılaşan bireylerde bağışık yanıt çok daha hızlı ve uzun süreli olarak gelişmektedir. Ölgül bağışık yanıt sıvısal (humoral) ve hücreyel olmak üzere iki kısımda incelenmektedir. Sıvısal bağışık yanıtta hepsi benzer yapıda proteinler olan ve immünoglobülin (Ig) olarak adlandırılan antikorlar rol alırken, hücreyel bağışık yanıtta özellikle bazı hücre grupları (T ve B lenfositleri) yer almaktadır.

Mikroorganizmaların girişini engelleyen ilk savunma bariyerini, deri, mide-bağırsak (gastrointestinal) sistemi, solunum yolu mukozasında yer alan epitelyal engeller (bariyerler) ve epitelde bulunan özel hücreler ile bu hücrelerden salınan defensinler gibi doğal antibiyotikler oluşturur. Mikroorganizmaların epitelyal bariyerleri geçip dolaşıma veya dokulara girmeleri halinde ise fagositik hücreler, doğal öldürücü (natural killer - NK) hücreler ve kompleman sistemi proteinlerini de içeren bazı plazma proteinleri etkin şekilde bu mikroorganizmaları yok etmek için harekete geçer. Doğal bağışıklığın bu elemanları mikroorganizmaları ölgül olarak tanıır ve tepki verir, ancak enfeksiyona yol açmayan yabancı maddelere tepki vermezler. Doğal bağışıklıkta rol oynayan hücreler mikroorganizmalar üzerinde ortak olarak bulunan yapıları tanıır. Enfeksiyona erken yanıtta, nötrofiller ve monositler, enfeksiyon bölgesine giderek oradaki mikroorganizmalarla karşılaşır. Bu “göç” sürecinde endoteldeki yapışma (addezyon) moleküllerine bağlanan nötrofiller ve monositler, mikroorganizmaların varlığında sentezlenen kemotaktan maddeler aracılığıyla dolaşım dışındaki enfeksiyon bölgelerine gider ve mikroorganizmaları içlerine alarak hücre içi yıkım işlevini gerçekleştirirler ve yabancı ajana ait antijenleri edinsel bağışık yanıtı tetiklemek üzere edinsel bağışıklık sistem hücrelerine sunarlar. Mikroorganizmaların ortak yapılarını tanıyabilen doğal bağışık yanıtın bellek-hafıza yeteneği yoktur. Organizmanın savunmasında deri, muköz membranlar gibi fiziksel engel oluşturan yapılar, antimikrobiyal salgılar ve özelleşmiş hücreler görev alır. Bu hücrelerden makrofaj ve nötrofiller fagositöz, mast hücreleri heparin ve histamin üretimi ile görevlidir, NK hücreleri de bu yanıtta katılır. Doğal bağışık yanıt sürecinde uyarıl-

miş hücreler tarafından sitokinler salgılanır, kompleman sistemi aktiflenir ve enflamasyon tetiklenir.

Virüsler gözle görülemeyen, kendi kendine çoğalamayan (replike olamayan), çoğalmaları için uygun bir konak hücreye gereksinimi olan çok küçük canlılardır. Canlı olup olmadığı bile soru işareti olan bu küçük canlılar, içine girdikleri hücrenin genomunu kullanarak sürekli çoğalırlar. Virüslerin büyüklüğü 0,003-0,5 mikron arasındadır ve nesillerini devam ettirmek için bir hücreye ihtiyaçları vardır. İnsan vücuduna giren bir virüs doğuştan sahip olduğumuz ve derhal etkisini gösteren **doğal bağışıklık** ile karşılaşır, eğer bu savunma sistemi etkeni durdurmayı başarsa virüs etkisini gösteremez; eğer virüs doğal direnç engelinden kaçarsa bu sefer, sonradan gerçekleştiği için edinsel bağışıklık olarak isimlendirilen savunma sistemi ile karşılaşır ve yok edilir. Eğer doğal ve edinsel savunma sistemleri virüsü ortadan kaldıramazsa virüsün içine girdiği hücrelerin sayısı gittikçe artar ve farklı hastalıklar ortaya çıkar.

Edinsel bağışıklık sistemi hücreleri olan B lenfositleri ve T hücreleri doğal bağışıklık yanıt elamanları ile ortadan kaldırlamayan patojenlerin ortadan kaldırılmasında etkili hücrelerdir. T hücreleri yardımcı T hücreleri (helper T) ve öldürücü T hücreleri (sitotoksik T) olmak üzere iki ana gruba ayrılır. B hücreleri, yardımcı T hücre yardımı ile patojenlere karşı antikorlar üretmeye başlar, öldürücü T hücreleri ise enfekte hücrelerin yok edilmesinde etkin rol oynar. Savunma sonunda bağışıklık sistemi bu mikrobu hafızasına kaydetmekte, bağışıklık sistemi aynı mikrop ile aylar yıllar sonra tekrar karşılaştığında, mikrobu hatırlayabilmekte ve 2-3 gün içinde harekete geçerek kişiyi hastalıktan korumaktadır. B lenfositleri, her mikroba özgü ayrı antikor yapma kapasitesinde olan hücrelerdir. Kızamık virüsü ile hastalanan veya kızamık aşısı ile aşılanan bir çocuk, kızamık mikrobu ile karşılaştığında hastalanmamaktadır, çünkü hastalık geçiren veya aşılanan kişinin kanında koruyucu IgG antikoru bulunmaktadır. Bu nedenle aşılar bağışıklık sistemini virüs kaynaklı hastalıklara karşı hazır durumda tutmak açısından önemlidir. Aşı ile bağışıklama gerçekleştirildiğin-

de, sadece o kişi enfeksiyon hastalığına karşı korunmakla kalmayıp, dolaylı yoldan da olsa hastalığı diğer kişilere bulaştırması da engellenir. Toplumda söz konusu hastalığa karşı aşılanan kişi sayısı ne kadar fazlaysa, o hastalığın ortaya çıkma olasılığı da o oranda düşük olmakta, hatta bazı hastalıkların tamamen ortadan kaldırılması da mümkün olabilmektedir. Örneğin başarılı aşılama programları sayesinde çiçek, kızamık, çocuk felci (polio) hastalıkları tamamen yok edilmiş ya da yok denemek seviyelere indirilmiştir.

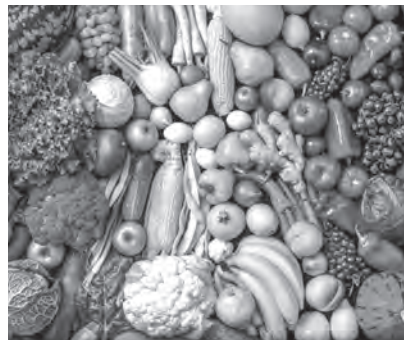
Özetle, bağışıklık sistemi doğada karşılaştığı bakteri, virüs, mantar, parazit ve yabancı maddelere karşı konakçı üç basamakta savunur; vücudumuz için yabancı olduğunu fark eder, bunlara karşı savunmayı sağlar ve bir daha unutmamak üzere hafızasına kaydeder.

Bağışıklık sisteminin bozuklukları

Bağışıklık sisteminin aşırı, eksik ya da hatalı çalışması sonucu farklı hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Etkili bir bağışıklık sistemi birçok hastalığa karşı koruyucu olmasına karşılık sistem yetersiz olduğunda AIDS, kanser gibi farklı hastalıklar; aşırı harekete geçmesi durumunda ise alerji, anafilaksi, otoimmünite gibi rahatsızlıklar görülmektedir.

Bağışıklık sistemimizin virüsleri ortadan kaldıramadığı ve onlarla savaşmaya devam ettiği süreçte vücutta ateş ortaya çıkmaktadır. Kronik bir hastalığı olmayan sağlıklı kişilerde ateşin çıkması bağışıklık sisteminin sağlıklı olduğunun, görevini yaptığının ve mikropları yok etmek için savaşmasının göstergesidir. Fakat yaşlı ve

Bağışıklık sistemini güçlendiren en önemli etkenlerden biri dengeli beslenme. Yetersiz beslenme, bağışıklık sistemini bozar, enfeksiyon riskini artırır. Sınırlı veya tek yönlü beslenme gibi aşırı beslenme de bağışıklık sistemini olumsuz etkiler.



özellikle kronik hastalıkları olan insanlarda bu durum daha tehlikeli olarak seyretmektedir.

Bağışıklık sisteminin normal yaşlanma sürecinde aşamalı olarak bozulmasına **immün yaşlanma** (immüno-senesens) denir. İnsanlar yaşlandıkça bağışıklık sistemi zayıflar, kişinin enfeksiyonlara cevap yeteneği, virüslerle, bakterilere karşı savaşma yeteneği azalır. Bu yüzden 70 yaş üstündeki insanlar en riskli grup olarak öne çıkmaktadır. Özellikle sigara içenlerin ve obezlerin bağışıklık yaşlarının kronolojik yaşlarından büyük olduğu gösterilmiştir. Ayrıca hareketsiz bir yaşam da önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Bağışıklık sistemini olumsuz etkileyen faktörler

Viral hastalıklardan korunmak veya hastalık seyrini en hafif şekilde atlatabilmek için bağışıklık sisteminin güçlü olması büyük önem taşımaktadır. Virüslere karşı koruma kalkması olarak rol oynayan bağışıklık sistemini olumlu ve olumsuz etkileyen pek çok faktör vardır. Bu faktörlerin başında genetik yatkınlık gelmekte onu çevre izlemektedir. Stres, kötü beslenme, alkol, uykusuzluk, radyasyon, hava kirliliği gibi etkenler bağışıklık sistemini olumsuz etkilemektedir. Stres, tek başına bağışıklık sistemini baskılayarak enfeksiyon etkenlerinin üremesini kolaylaştıran en önemli risk faktörlerindendir.

Bağışıklık sistemini güçlendiren en önemli etkenlerden biri dengeli beslenmedir. Yetersiz beslenme, bağışıklık sistemini bozmakta, işlevlerini baskılamakta ve enfeksiyon riskini artırmaktadır. Yetersiz beslenme izlenmesi gereken bir beslenme bozukluğudur. Sınırlı veya tek yönlü beslenme gibi aşırı beslenme de bağışıklık sistemini olumsuz etkilemektedir. Sürekli sınırlı beslenmenin insanlarda influenza (grip) enfeksiyonunun şiddetini, obez bireylerde ise enfeksiyon görülme sıklığını arttırdığı gösterilmiştir. Ayrıca sigara ve tütün kullanımı da bağışıklık sistemini bozan en önemli etkenlerden biridir. Erken yaşlanmaya ve vücudun savunmasız kalmasına sebep olduğu için aktif veya pasif içici olmamak gerekir. Bu nedenle sigaradan ve sigara içilen ortamlardan uzak durulmalıdır.

Bağıışıklık sisteminin yetersizliğı

Bağıışıklık sisteminin yetersiz kaldığı durumlarda vücudumuza giren herhangi bir mikroba karşı yeterli savaş verilememesi sonucu "bağıışıklık sistemi yetersizliğı" olarak adlandırdığımız hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Dünyada yaklaşık 10 milyon kişide bağıışıklık yetersizliğı olduğu düşünölmekte, bu da yaklaşık olarak her 500 kişiden birine karşılık gelmektedir.

Doğuştan gelen genetik bozukluk veya yatkınlık sonucu gözlenen bağıışıklık bozukluklarına birincil bağıışıklık (primer immün) yetersizlikler denmektedir. Bağıışıklık sisteminde bozukluk olan çocuklarda büyüme ve gelişmede duraklama görölmekte, basit üst solunum yolu enfeksiyonları bile uzun ve ağır seyretmektedir. Bu çocuklar sıklıkla zatürree, kulak enfeksiyonları, ağır bağıırsak yolu enfeksiyonları (ishal) nedeniyle uzun süre hastanede yatmakta ve eğer eksiklik giderilmezse erken yaşta kaybedilmektedir.

Bağıışıklık sistemi yetersiz olanlar, özellikle virüs enfeksiyonlarına yatkınlık gösterir; enfeksiyona yakalanmamak için kapalı ve kalabalık yerlerde fazla bulunmamaları gerekir. Virüs enfeksiyonları esas olarak damlacık enfeksiyonuyla bulaşır. Öksürük, hapşırık, konuşmayla ortaya çıkan damlacıkların solunmasıyla, öpüşme, tokalaşma yoluyla veya virüs bulaşmış eşya, yiyeceklerle temas sonucu bulaşma gerçekleşebilmektedir. Virüsler kapı tokmağı, telefon gibi yerlerde canlı kalabildikleri için bu yüzeylere temastan sonra virüsleri uzaklaştırmak için ellerin sabunlu suyla yıkanması gerekmektedir.

Bağıışıklık sistemi yetersiz olan çocuk ve erişkin bireylerde virüs enfeksiyonlarının daha ağır seyrettiğı unutulmamalıdır.

Bağıışıklık sistemi nasıl güçlendirilebilir?

Bağıışıklık sisteminin etkin fonksiyonlarını gösterebilmesi için dikkat edilmesi gereken noktalar, sebze ve meyve ağırlıklı beslenme, düzenli egzersiz yapma, havalandırılmış alanlarda bulunma, ellerin düzenli olarak ve iyice yıkanması, düzenli uyku, hasta kişilerden uzak durulması, öpüşme ve yüz temasından kaçınılması olarak sayılabilir.

Beslenme dikkat edilmesi gereken en önemli unsurlardandır. Vücudumuzun proteinler, karbohidratlar, yağlar, vitaminler, mineraller ve su olarak gruplandırılan farklı besin ögelerine ihtiyacı vardır. Genel olarak sağlıklı bir beslenme için şeker ve karbohidrat ağırlıklı beslenme tercih edilmemeli, protein alımı yeterli seviyede tutulmalı, bol su tüketilmeli, lif açısından zengin, turşu, yoğurt gibi fermente gıdalar tüketilmeli, mümkünse evde yapılanları tercih edilmelidir. Bağıırsak florasını düzenlemek de bağıışıklığı güçlendirmenin başka bir yoludur. Probiyotiklerin (fermente gıdaların) bağıırsak florasını daha sağlıklı kıldığı bilinmektedir.

Virüslerle savaşan edinsel bağıışıklık üyelerinden T hücrelerinin neden olduğu hasarın E vitamini ile giderilebileceğini (doku tamiri) ileri süren çalışmaların yanında yüksek dozda tüketilmesinin toksik olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

İnsan vücudu virüs ve bakterileri öldüren antimikrobiyal proteinleri üretmek için D vitaminine ihtiyaç duyar. Güneşlenme ile doğal yollarla vücutta sentezlenen D vitamini kış aylarında düşük düzeyde olabilir. Eğer vücut yeterli derecede D vitamini üretemezse virüs ve bakterilerle mücadelede zayıf kalır. Bu nedenle D vitamini bağıışıklık sisteminin güçlendiren önemli bir destektir. Ancak aşırı olarak tüketilmesinin toksik olduğu unutulmamalıdır.

Suda eriyen ve vücudumuzda depolanmayan C vitamini günlük alın-

Hareketsiz yaşam da bağıışıklık sisteminin olumsuz etkileyen faktörlerdendir.



ması gerekir, C vitamini vücuttan zararlı maddelerin atılmasını sağlar ve savunma sisteminin güçlendirir.

Çinko viral enfeksiyonlarda bağıışıklığı güçlendiren bir mineraldir. Çalışmalar çinkonun yarar sağlaması için uygun dozun çok kritik olduğunu, aşırı doz alındığında bağıışıklığın baskılandığını göstermektedir. Ayrıca vücuttaki bakır seviyesini azalttığı göz önüne alınarak kullanılmalıdır.

Bu nedenle vitamin ve minerallerin alımında dikkat edilmeli, doğal yollarla alımı sağlanmalı laboratuvar testleri ile eksikliği saptanan vitamin ve mineraller takviye olarak kullanılmalıdır. Kronik hastalık nedeniyle sürekli ilaç kullanan bireyler bu takviyeleri mutlaka doktorlarına danışarak ilaç etkileşimini gözetenek kullanmalıdırlar.

Düzenli uyku bağıışıklık sistemini güçlü tutmanın başlıca yollarından birisidir. Uyku sırasında salgılanan melatonin seviyelerinin en yüksek olduğu gece saatlerinde uyumak önemlidir. Melatoninin kansere karşı bağıışıklık sisteminin olumlu etkilediğı ve depresyonla stresi azaltıp yaşam süresini artırdığı ve yaşlanma bulgularını azalttığı bildirilmektedir. Günlük 6 saatten az uyuyan kişilerde günlük 7 saatten fazla uyuyan kişilere göre soğuk algınlığına yakalanma ihtimalinin 4,2 kat daha fazla olduğu, 5 saatten daha az uyuyan kişilerde ise bu riskin daha da arttığı gösterilmiştir.

Doğru ve etkili el yıkamak, havalandırılmış ortamlarda bulunmak, bol miktarda sebze ve meyve tüketmek, tek tip beslenmekten kaçınmak, yararlı her türlü besini dengeli almak, kişisel hijyene özenmek, düzenli uyku uyumak, egzersiz yapmak, stresten uzak kalmaya çalışmak korunmada en önemli faktörler arasında yer almaktadır. Tüm bunların yanında pozitif olmak, doğayı, insanları ve hayvanları sevmenin de etkileri unutulmamalıdır.

Pozitif düşünce, beyinden iyileştirici, mutluluk verici hormonlar olan endorfin ve serotonin salgılanmasını sağlar. Çalışmalar, iyimser insanların bağıışıklık sisteminin daha güçlü olduğunu, kronik hastalıklara daha az yakalandıklarını göstermektedir. Geçmekte olduğumuz pandemi döneminde, umudumuzu yitirmeden, pozitif düşünerek, sürece olumlu taraftan bakalım.

Aşılar ve bağışıklık sistemi

Pasteur'un ilkeleri doğrultusunda izole edilen mikroorganizmaların inaktivasyon sonrası uygulanması şeklinde özetlenebilecek aşılama yaklaşımı, teknolojinin gelişmesine paralel olarak farklı bir boyut kazanmıştır. Sonuçta laboratuvar ortamında üretilemeyen mikroorganizmaların yanı sıra, değişkenlik gösteren ya da çok sayıda tipi bulunan etkenlere karşı da başarılı immünojenlerin (bağışık yanıtı neden olan herhangi bir madde veya mikroorganizma) hazırlanması mümkün olmuştur. Bu konuda bilgi birikimi arttıkça, iyi bir aşının bağışıklık sistemini bir bütün halinde uyarma özelliği öne çıkmaktadır.

Prof. Dr. Selim Badur

İstanbul Tıp Fakültesi Emekli Öğretim Üyesi
(selimbador2015@gmail.com)

Enfeksiyon hastalıkları ile mücadelede söz konusu olan yaklaşımlar arasında aşılanmanın ayrı bir önemi bulunduğu bilinmektedir. 18. yüzyılın sonlarında Edward Jenner ve Louis Pasteur tarafından bilimsel temele oturtulmaya başlanan bağışıklama uygulamaları, zaman içinde çiçek hastalığı örneğinde olduğu gibi bazılarının kökünün kazınmasını sağlamış; özellikle çocukluk çağı enfeksiyonlarının en azından gelişmiş ülkelerdeki görülme sıklığında önemli düşüşler kaydedilmiştir. Pasteur'un ilkeleri doğrultusunda izole edilen mikroorganizmaların inaktivasyon sonrası uygulanması şeklinde özetlenebilecek aşılama yaklaşımı, teknolojinin gelişmesine paralel olarak farklı bir boyut kazanmıştır. Sonuçta *in vitro* koşullarda (laboratuvar ortamında) üretilemeyen mikroorganizmaların yanı sıra, değişkenlik gösteren ya da çok sayıda tipi bulunan etkenlere karşı da başarılı immünojenlerin (bağışık yanıtı neden olan herhangi bir madde veya mikro-

organizma) hazırlanması mümkün olmuştur.⁽¹⁾

Bu gelişmelere paralel olarak bilim dünyası çalışmalarını bir yandan yeni adjuvanlar (etken maddenin etkisini artırmak veya yan etkilerini azaltmak için kullanılan yardımcı) ve yeni vektörler bulmaya odaklarken, bir yandan da aşı-immün (bağışık) sistem ilişkisinin ayrıntılarını çözmeye çalışmaktadır.⁽²⁾⁽³⁾ Konuyla ilgili bilgi birikimi arttıkça, aşılama sonucunda yüksek titrede **antijene** (genellikle protein yapısında olan, vücuda dışarıdan girdiğinde bağışık yanıtı neden olan yabancı madde) **özgü antikor oluşturmanın** aşının uygunluğunu belirleyici tek özellik olmadığı anlaşılmakta; antikorların **kalitesi** olarak tanımlanan **avidite** (antikor ile antijenin bağlanma gücü) ve **afinite** (çekim gücü) gibi bazı niteliklerinin, ya da yeterli oranda bellek hücreleri oluşturma yetilerinin önemi ortaya çıkmaktadır. Öte yandan **aşılama** dendiğinde ilk akla gelen B lenfosit aktivasyonunun yanı sıra T hücre

Çiçek aşısını bulan İngiliz hekim Edward Jenner'i (1749-1923) kendi çocuğunu eşi Mrs. Jenner'in yardımıyla aşılarken gösteren bir gravür.



Kuduz aşısını Pasteur (1822-1895) bulmuştur. Pasteur ve Jenner'in çalışmalarıyla, bağışıklama bilimsel temellerine oturmaya başlamıştır.



yanıtının uyarılmasının ne denli önemli olduğu anlaşılmakta ve gün geçtikçe iyi bir aşının bağışık (immün) sistemi bir bütün halinde uyarma özelliği üzerinde durulmaktadır.

Bu makalede ana hatlarıyla bağışık yanıt mekanizması ve aşılama ile uyarılan bağışıklık sistemin özellikleri ele alınacaktır.

BAĞIŞIK (İMMÜN) YANIT TÜRLERİ

İmmün sistemi iki anabaşlık altında incelemekteyiz: Doğal bağışıklık (doğal direnç; özgül olmayan yanıt) ve edinsel bağışıklık (kazanılmış ya da özgül yanıt). Belli başlı yapıtaşları: Makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler (DH) ve doğal öldürücü hücreler (NK) gibi hücresel elementler ile sitokinler, kemokinerler gibi çözünmüş moleküller, C reaktif protein gibi akut faz proteinleri ve nihayet kompleman sisteminden oluşan doğal bağışıklık, etkene özgüllük göstermeyen ve enfeksiyonu izleyen dakikalar içinde harekete geçen erken savunma sistemini oluşturmaktadır. Etkene özgül olan ve etkin hale geçmesi için günlerle ifade edilen belirli bir hazırlık süresini gerektiren edinsel bağışıklık ise yapıtaşları olarak B ve T lenfositlerini kullanmaktadır.

Her ne kadar kuramsal olarak ayrı savunma sistemleri olarak ele alınsalar da, bu iki yanıt türü birbirlerini etkileyecek biçimde işbirliği içinde çalışmaktadır. Örneğin edinsel bağışıklığın harekete geçmesi, doğal direnç tarafından gönderilecek uyarılar sonucu mümkün olmakta; özgül yanıtın yapıtaşlarından antikorlar, opsonin (kan serumunda bulunan ve bakterilerin akyuvarlar tarafından yenmesini kolaylaştıran bir çeşit antikor) görevi yaparak doğal direncin önemli anti-bakteriyel mekanizması olan fagositoya destek sağlamaktadır.

Aşılamanın yaygınlaşmasıyla, çocukluk çağı enfeksiyonlarının en azından gelişmiş ülkelerdeki görülme sıklığında önemli düşüşler kaydedilmiştir.



İmmün yanıtın uyarılması: Doğal bağışıklık ve sinyal iletilisi

Doğal bağışıklığın savunmada iki önemli görev üstlendiği bilinmektedir: a) Yabancıya karşı ilk direnci göstermek ve b) Daha sonra devreye girecek olan edinsel bağışıklığın aktivasyonunu ve en etkin tipinin (humoral ya da hücresel) devreye girmesini sağlamak. Sistemin harekete geçişinin ilk aşamasında her şeyden önce uyarıcının doğal bağışıklık hücrelerince algılanması gerekmektedir. Bu amaçla vücuda giren yabancı üzerindeki özel bölgeler (pathogen-associated molecular patterns; PAMP), doğal direnç hücrelerinin, bu bölgeleri algılayabilen reseptörlerince (pattern-recognition receptors; PRR) tanınır. Yabancıyı algılayan PRR'lerin ortak bazı özellikleri bulunmaktadır: Bu reseptörler her şeyden önce yabancı üzerinde yaşamsal önemi olan bölgeleri tanır; bu nedenle PRR'lerce tanınan PAMP'lar genel anlamda mutasyona açık olamayan, değişkenlik özelliği bulunmayan yapılardır. PRR'leri beş ana grupta sınıflandırmak olasıdır: a) Toll benzeri reseptörler (Toll-like receptors; TLR); b) C-tipi lektin reseptörleri (C-type lectin-like receptors; CLR); c) Nükleotid bağlayan oligomerizasyon domenli protein benzeri reseptörler (nucleotide-binding oligomerization domain protein-like receptors; NOD protein-like

receptors; NLR); d) RIG-I-benzeri reseptörler (RIG-I-like receptors; RLR) ve e) AIM-2 reseptörleri (Absence in melanoma 2-like receptors; ALR).

Doğal bağışıklığın nasıl çalıştığını irdelemek için, PRR'lerden üzerinde en fazla çalışmanın yapıldığı TLR'lerin çeşitlerine, nasıl uyarıldıklarına ve sinyal iletimi ile aktivasyon sonucu nelerin değiştiğine bakalım. Günümüzde hangi reseptörün ne tür bir ligandı (bağlanma proteini) olduğu, hangi moleküllü tanıdığı ayrıntılarıyla tanımlanmıştır.⁽⁴⁾ TLR'lerin, insanda, bir kısmı hücre yüzeyinde (TLR1, TLR2, TLR4 gibi), bir bölümü ise hücre içinde (TLR3, TLR7, TLR8 gibi) yer alan 12 tipi saptanmıştır. TLR'ler, doğal bağışıklığın çeşitli hücrelerinde bulunur; örneğin TLR4, insan miyeloid DH'lerin (mDH) yüzeyinde yer almıştır ve LPS'leri tanımaktadır. Aynı hücrelerin yüzeyinde yer alan TLR2 ise, TLR1 ve TLR6 ile heterodimerler oluşturarak, gram pozitif bakterilerin hücre duvarı yapıtaşları olan peptidoglikan, lipoprotein ve lipoteikoik asid gibi PAMP'ları tanırlar. TLR9 ve TLR7 ise plazmasitoid DH'lerin (pDH) endozomlarında ifade edilen, mikroorganizmaların DNA ve ssRNA'larını tanıyan reseptörlerdir.

Hücre dışı bölgesinden ligandına bağlanan reseptör (algaç), bir dizi ara aktivatör maddeyi (MyD88, TIRAP, TRIF, TRAM gibi) devreye sokarak antimikrobiyal yanıtı başlatır. Sonuçta, bağışık yanıtta rolleri olan bir dizi hücrenin aktivasyonunda; daha sonra devreye girecek olan özgül yanıtın tipinin belirlenmesinde; makrofaj, nötrofil, DH ve lenfositler gibi hücrelerin enflamasyon bölgesine çekilmesinde ve antijen sunumunda reseptör uyarısı etkili olur. Özellikle belli başlı antijen sunan hücrelerden (ASH'ler) olan DH'lerin sahip oldukları TLR7 ve TLR9 üzerinden gerçekleşecek bir aktivasyon, T hücre uyarısında gerekli olan kostimülasyon moleküllerinin ifade edilmesini artırarak, edinsel yanıtın harekete geçmesi için gerekli bir aşamadır.⁽⁵⁾

Kısacası aralarında en fazla çalışmanın yapıldığı TLR'ler başta olmak üzere, doğal direncin hücresel yapıtaşlarının taşıdıkları ve yabancıyı algılama görevini üstlenmiş reseptörlerin (PRR'lerin) bağışık yanıtın harekete geçmesinde öncü rolleri olduğu anlaşılmıştır. Bu gerçekten hareketle, etkili aşı eldesi çalışmalarında, güçlü PRR aktivasyonu sağlayacak yaklaşımların yadsınmaz önemi bulunmaktadır.^(6, 7)

Doğal bağışıklıktan edinsel bağışıklığa geçiş: Antijen sunumu

Doğal bağışıklığın hücresel elementlerinin uyarıyı aldıktan sonra aktifleştiklerini ve yanıtı düzenleyici çözünmüş medyatörler (sitokinler, kemokinler) sentezleyerek tüm sistemi harekete geçirdiklerini biliyoruz. Bu hücrelerin bazıları, söz konusu molekülleri sentezlemenin yanı sıra, aktif olarak T hücre yanıtını uyarma görevini de üstlenmiştir. Nitekim antijeni parçalayıp küçük peptidlere ayırma yetisine sahip hücreler, yabancı antijeni işleyip, MHC-I üzerinden uyarıyı alan sitotoksik T lenfositlerine (Ts), ya da MHC-II üzerinden uyarıyı algılayan yardımcı T lenfositlerine (Th) sunma özelliğine sahiptir.

Organizmadaki hücrelerin çoğu MHC-I molekülünü ifade eder ve enfekte olduklarında endojen yoldan ürettikleri peptitleri MHC-I olugunda yüzeylerine çıkararak CD8⁺ Ts hücrelerine sunarlar. Buna karşın CD4⁺ Th hücrelerini uyarımlar, antijeni hücre dışından içlerine aldıktan sonra, küçük peptit parçalarına ayırıp MHC-II molekülüne oluguna yerleştiren ve bu kompleksi yüzeylerine taşıyarak sunumu gerçekleştiren profesyonel ASH'lerdir. Başlıcaları DH'ler, makrofajlar ve B lenfositleri olan bu hücrelerin yüzeyinde, IFN-γ gibi sitokinlerce ifade düzeyleri artan MHC-II molekülünün yanı sıra, bir dizi kostimulatör molekül ve adhezyon molekülü bulunur. Endotel, epitelyal ya da mezenkimal hücreler gibi profesyonel olmayan ASH'ler ise, doğal koşullarda MHC-II molekülü taşımaz ve ancak IFN-γ uyarısı aldıklarında sunum işini gerçekleştirebilir.⁽⁸⁾

Edinsel bağışıklık

Doğal bağışıklıktan farklı olarak, efektör (reaksiyona yanıt veren) yapıtaşları olarak B lenfositlerinin ürünleri olan antikorları ve T lenfositlerinin bir alt-grubu olan Ts hücrelerinin sitotoksikite (hücreleri öldürme) özelliğini kullanan edinsel bağışıklık, ilk engeli (doğal bağışıklık) aşabilen yabancı etkenlere karşı belirli bir hazırlık süresi sonunda devreye giren, etkene özgüllük gösteren ve bellek özelliği bulunan yanıt tipidir. Aynı uyarı ile yinelenen karşılaşmalarda daha süratli ve güçlü yanıt verme yetisi olarak özetleyebileceğimiz bu son özellik, aşılarda da etki mekanizmasının temelini oluşturur.

Edinsel yanıtta özgül antijeni tanıyan hücreler T ve B lenfositleridir. Bildiğimiz gibi humoral yanıtın yapıtaşları olan B lenfositleri ürettikleri antikorlar ile doğrudan mikroorganizmanın kendisine karşı etki gösterirken, T lenfositleri enfekte olmuş hücreleri yıkıma uğrattır. Hücresel bağışıklığı oluşturan T hücreleri sadece konak hücre MHC'si eşliğindeki mikrobiyal antijenleri algılayabildiğinden, serbest virüs ya da bakteriler bu hücrelerce tanınmaz. Bu nedenle hücre dışı ortamdaki serbest mikroorganizmalara karşı ağırlıklı olarak ortamdaki antikorlar koruyucu savunma yapıtaşlarını oluştururken, hücre içi mikroorganizmalar söz konusu olduğunda bu kez antikorlardan çok T lenfositlerine iş düşmektedir. Kısacası hücre dışındaki patojenlerle mücadelede aktif olarak B lenfositleri ve onlara uyarı gönderecek olan CD4⁺ T hücreleri etkili olurken, hücre içi patojenlerle savaşta CD8⁺ hücreler ve bunlara yardımcı olacak CD4⁺ T hücrelerine gerek vardır.

Bağışık yanıt ve aşılarda konu ir-delenirken, elbette humoral yanı-



Biliminsanları, aşı-immün (bağışık) sistem ilişkisinin ayrıntılarını çözmekte her geçen gün yeni başarılar elde etmektedir.

tın, diğer bir tanımlamayla B lenfositleri ve oluşturdıkları antikorların öncelikli olarak ele alınması uygun olur. Ancak B hücrelerinin etkili olabilmesi için, özellikle T bağımlı yanıt söz konusu olduğunda, devreye T lenfositlerinin girdiğini; onların katkısı olmadan B hücrelerinden istenen verimin alınamayacağını biliyoruz. Öte yandan, özellikle viral enfeksiyonlar örneğinde, adeta yeni virüs partiküllerinin üretildiği fabrikalar gibi çalışan enfekte hücrelerin yıkımı aşamasında, hücresel bağışıklığın önemi anlaşılmış ve bu özelliklerden yararlanmayı hedefleyen terapötik aşı kavramı ortaya atılmıştır. Bu durumda öncelikli olarak farklı T lenfosit alt-gruplarının özelliklerini ve nasıl etkili olduklarını gözden geçirmek, daha sonra B hücreleri ve ürünleri olan antikorları ele almak uygun olacaktır.

Hücresel yanıt: T lenfositlerinin savunmadaki rolleri ve etki mekanizmaları

Bütünlüğü bozulmamış antijenleri tanıyabilen B'lerden farklı olarak T hücreleri, kendilerine antijeni sunacak hücrelerin yüzeyindeki MHC-I ya da II molekülünün oluguna yerleşmiş ve protein yapısındaki antijenlerden türeyen kısa peptit parçaları tanır. Bu antijenler ya konak hücrelerini enfekte eden çeşitli mikroorganizmalar olarak kar-

şımıza çıkar (intraselüler – hücre içi); ya da hücre dışı (ekstraselüler) ortamda bulunurken, endositoz sonucu hücre içine alınan yapılardır. Farklı konumdaki antijenler, her ikisi de koruyucu bağışıklıkta rolleri olan iki ayrı T hücre alt-tipinin uyarıcısı olarak görev yapar: **CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfositleri**.

T hücre alt-gruplarından **CD4⁺ olanlar**, ASH'lerden alacakları uyarı ile edinsel yanıtı başlatan, üretecekleri sitokinlerle bu yanıtı farklı yönlere sürükleyen (Th1 vs Th2) önemli hücrelerdir. Bir orkestrayı yöneten şefe benzer biçimde edinsel bağışıklığı adeta idare eden bu lenfosit grubu, söz konusu özellikleri nedeniyle yardımcı T hücreleri (Th) olarak tanımlanır. Enflamatuvar yanıtta rolleri olan ve B'lerin antikor üretimine de katkıda bulunan CD4⁺ T hücreleri, endositoz yoluyla antijeni içlerine alan profesyonel ASH'lerin kendilerine MHC-II olduğunda sundukları peptitlerin uyarısıyla harekete geçen hücrelerdir.

T lenfositlerine sunumu yapan, ister profesyonel ASH'ler olsun, ister enfekte hücreler olsun, önce bir hazırlık evresi geçirir ve antijeni işleyerek peptit parçalarına dönüştürdükten sonra sahip oldukları MHC'ler içine yerleştirip, peptit-MHC komplekslerini (pMHC) yüzeylerine taşıyarak T hücre reseptörlerine (THR) yönlendirirler. Sözü edilen **antijeni işleme** aşamasının ayrıntılarına burada girmeyeceğiz (Meraklısı, bu mekanizmaların ayrıntılarını 8 no'lu kaynaktan okuyabilir). Ancak **endosomal yol** olarak tanımlanan ve ço-

zünmüş ekzojen (dış kaynaklı) antijenlerin MHC-II eşliğinde Th'lere sunumunda profesyonel ASH'lerin rol oynadığı; **sitozolik yol** olarak isimlendirilen mekanizmada ise viral protein, tümör antijenleri ya da **self peptitler** gibi, sunumu yapacak hücre içinde endojen üretimleri gerçekleştirilen antijenlerin Ts'leri uyardıkları unutulmamalıdır.

CD4⁺ hücre yanıtı ve alt-grupları: CD4⁺ hücrelerin, ürettikleri sitokinler ve kemokinler aracılığıyla bağışık sistemde düzenleyici (regülatör) işlevi olduğu bilinmektedir. Bunlardan Th'lerin B ve CD8⁺ hücrelerin (Ts) aktivasyonunda rol oynamaları söz konusu iken, Treg'ler yanıtın uyarılmasını ya da işlev görmesini baskılayarak etki gösterir.

Th1 ve Th2 hücreleri: Uyarıyı alan CD4⁺ hücreler otokrin IL-2 katkısıyla proliferere olur (çoğalır). Bu aşamada farklı hücrelerden gelecek IL-1, IL-6 ve TNF- α uyarısı, CD4⁺lerin aktivasyon ve proliferasyon (çoğalma) sürecini hızlandırır. İşte bu evrede gerçekleşecek aktivasyonun niteliği CD4⁺ T hücrelerini farklı alt-tiplere doğru yönlendirir. Antijenin dozu ve yapısı, vücuda giriş yolu, konağın genetik özellikleri, DH'lerin olgunlaşma evresi, lenfosit aktivasyonunun erken döneminde ortamdaki sitokin/kemokinlerin tipleri, Th'lerin hangi alt-gruba doğru farklılaşacağını ve enfeksiyon sürecinde sentezlenecek sitokin paternini belirler.⁽⁹⁾ Günümüzde Th'lerin, değişik hücre gruplarına etkileri, farklı sitokin üretim özellikleri ve hangi tip bağışık yanıtın ağırlık kazanacağı ko-

nusunda belirleyici etkileri açısından alt-tiplere ayrıldıkları kabul edilmektedir: **Th1 veya Th2 hücreleri**. Örneğin Th1 olarak tanımlanan hücre grubu özellikle TNF- α , IFN- γ ve IL-2 üretirken, Th2'ler IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 ve IL-33 sentezler. Th1 tipi yanıt, ağırlıklı olarak hücresel cevabı tetikler; geçikmiş tip aşırı duyarlık reaksiyonlarında ve antikora bağımlı hücresel sitotoksistide (hücre öldürücülüğünde) etkilidir. İnsanda IgG2 izotipinden antikorların üretiminde de rolü olan **Th1 yanıtı**, protozoon, virüs ve bazı bakteri enfeksiyonlarına (*Mycobacterium*, *Chlamydia*, *Bordetella* gibi) karşı savunmada etkindir. **Th2 tipi yanıt** ise B hücrelerinin immünoglobülin üretiminde, mast hücre ve eozinofillerin farklılaşmalarında ve sonuçta ağırlıklı olarak helmint ve bazı bakteri enfeksiyonlarında (*Borrelia* gibi) önemli rol oynar.

Sonuç olarak Th hücrelerin gerçek efektör (reaksiyona yanıt veren) işlevini dolayı yoldan: a) naif CD8⁺ hücrelerini uyararak, b) bellekli B ve CD8⁺ hücre gelişimini kamçılایarak ve nihayet c) antikor yanıtını düzenleyerek gerçekleştirdiğini söyleyebiliriz. Th'lerin antikor üretimine katkılarına bakıldığında, humoral yanıt üzerine ne oranda etkili oldukları daha iyi anlaşılmıştır. Nitekim antijen sunumuna maruz kalan ve gerekli ek sinyalleri de (IL-12, IFN- α ve β gibi sitokinler) alarak aktive olan T lenfositleri, lenf nodüllerinin T hücrelerince zengin bölgelerinde klonal çoğalmaya uğrayıp efektör hücrelere dönüşür ve görev yapacakları bölgelere gider. Lenf nodüllerinin germinal merkezlerinde B hücreleri ile karşılaşan CD4⁺ T hücreleri, salgıladıkları sitokinler aracılığı ile B hücrelerinin izotip dönüşümünü başlatır. Ayrıca CD4⁺ T hücrelerinin sentezlediği sitokinler B hücre proliferasyonuna (çoğalmasına) ve uzun ömürlü antikor sentezleyen plazma hücrelerine dönüşmesinde etkilidir.

Treg hücreleri: CD4⁺ hücrelerin %5-15'ini oluşturan ve düzenleyici özellik taşımaları nedeniyle kısaca Treg adı verilen hücreler IL-10, TGF- β gibi sitokinler sentezler. Eskiden **süpresör T hücreleri** ola-

Bilim dünyasında, gün geçtikçe, **iyi bir aşının** bağışık (immün) sistemi bir bütün halinde uyarma özelliği üzerinde durulmaktadır.



rak isimlendirilmiş olan bu hücreler Foxp3, CD25, CD4 ve CTLA-4 gibi yüzey molekülleri taşır. Çoğalmalarında IL-2'nin rol oynadığı bu yapıtaşları **self antijenlerine** karşı yanıtı baskılama özelliğinin yanı sıra, do-ku hasarına neden olacak aşırı yanıtı önlerler.⁽¹⁰⁾

Diğer Th hücreleri: Bazı mantar ve bakterilere karşı DH'ler ve monositler IL-1 β , IL-6 ve IL-23 sentezleyerek, Th17 tipi hücre farklılaşmasını başlatır. Otoimmün mekanizmalarda önemli rolleri olduğu saptanan bu hücreler son yıllarda saptanmış olan yeni bir Th alt-tipidir.⁽¹¹⁾ Bu arada alerji ve deri enfeksiyonlarında önemli olan bazı farklı Th alt-grupları da saptanmıştır: Th9 ve Th22 hücreleri.⁽⁹⁾ Son olarak insan bademciklerinde gerçekleştirilen çalışmalar sırasında **foliküler yardımcı**lar olarak tanımlanan yeni bir Th tipi tanımlanmıştır: Tfh hücreleri. CXCR5 ifade eden bu alt-grup, hücreler arası teması kolaylaştırarak, *in vivo* (organizma ya da hücre içinde gerçekleşen) koşullarda spesifik B hücre yanıtında yönlendirici etkiye sahiptir.⁽¹²⁾ Nitekim IL-21 üreten Tfh hücre alt-grubu, germinal merkezlerde gerçekleşen bellekli B hücre-yüksek afiniteye (çekim gücüne) sahip antikor üreten uzun ömürlü plazma hücre farklılaşmasında etkili yapıtaşlarıdır.

CD8⁺ hücre yanıtı: Sitokin üretmelerinin yanı sıra, sitotoksikite uyarınca enfekte hücreleri yıkım görevini üstlenmiş CD8⁺ T hücreleri (Ts) ise, enfekte olan herhangi bir hücrenin MHC-I oluşunda kendilerine sunulan antijenik uyarı ile harekete geçer.⁽¹³⁾

Özellikle viral enfeksiyonlar söz konusu olduğunda CD8⁺ hücre yanıtının önemli olduğunu biliyoruz. Primer enfeksiyon sürecinde enfekte hücre yüzeyinde yer alan MHC-I moleküllerinin oluşundaki peptidi tanıyarak harekete geçen CD8⁺ T hücreleri, hedef hücreleri lizise (lizis aracılığıyla hücrelerin erimesi, yok olması, yıkımı) uğratar; ayrıca IFN- γ gibi sitokinler üreterek viral replikasyonu (kopyalanmayı) baskılama yoluyla etkili olur. Genel olarak CD8⁺ Ts hücrelerinin ak-



Oluşan antikorlar bir aşamadan sonra ortamdan kaybolursa da, bellekli B lenfositleri varlığında hastalığa karşı korunmanın devam etmesi söz konusudur. Bu gelişme hepatit B aşısı üzerine yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır.

tivasyonunda CD4⁺ hücrelerden gelecek olan sitokin uyarısına gerek vardır. Aktive olan CD8⁺ T hücrelerinde bazı fenotipik değişimler söz konusu olur: CD62L ve CCR7 ifadesi azalır ve bunun sonucunda lenfatik dokulardan ayrılmalari bir süre için -aktivasyon tamamlanana dek- önlenmiş olur. Ayrıca bu hücrelerin yüzeyindeki CD69 ve CD25 ifadesinin artışı IL-2 uyarısına daha güçlü maruz kalarak çoğalmalarını sağlar. Etektör CD8⁺ T hücreleri aktivasyon aşamasını tamamladıklarında lenf nodüllerinden ayrılarak enfeksiyon bölgesine yönelir. Etki alanlarına ulaşan Ts hücreleri sitokin üreterek ve enfekte hücreleri lizise (lizis aracılığıyla hücrelerin erimesi, yok olması, yıkımı) götürecektir moleküller üreterek görevlerini yapmaya başlar. Lizis aşamasında Ts'lerden sentezlenen ve hedef hücre yüzeyinde hasara yol açan granzim ve perforin gibi ürünlerin etkisi bulunmaktadır. Benzer şekilde aktive Ts'ler üzerindeki FasL (CD95) molekülleri ile hedef hücrelerin taşıdığı Fas moleküllerinin bağlantısı, kaspazların aktivasyonunu başlatır. Hangi yol kullanılırsa kullanılsın, sonuçta hedef hücrelerin apoptoza (programlanmış hücre ölümü, bir hücrenin etraftaki hücrelere zarar vermeden ölmesi veya fagositik hücreler tarafından yok edilmesi) uğrayarak yıkımı gerçekleşir.⁽¹⁴⁾

Humoral yanıt: B lenfositlerinin savunmadaki rolleri ve etki mekanizmaları

Humoral yanıtın oluşumunda rol oynayan B lenfositlerinin özelliklerine ve etki mekanizmalarına aşılardan baktığımızda, işlevsel özelliğe sahip yapıtaşlarının antikorlar olduğu görülür. Nitekim BCG aşısı gibi bazı istisnalar dışında, ruhsatlı insan aşılarının hemen tamamında primer etkinlik nötralizan antikorların varlığı ile karakterizedir. Dolaşımda ya da mukozal yüzeylerde bulunan antikorlar, olgun B lenfositlerinin yanı sıra bellekli B hücrelerinin farklılaşması sonucunda ortaya çıkan plazma hücrelerinin ürünüdür.⁽¹⁵⁾ Bu nedenle genel anlamda aşılardan immünobiyojik (bağışıklık biyolojisi) özelliklerini anlamak için B hücrelerinin uyarılmalarını, antikor üretme aşamalarını ve etki mekanizmalarını ayrı ele almak uygun olacaktır.

B lenfosit yanıtının uyarılması: Uyarılan B lenfositleri hemen etektör molekülleri olan antikorları üretmeye başlamaz. Her şeyden önce uyarıyı alan bu hücrelerin çoğalması ve farklılaşması gerekir. Klasik B hücre aktivasyonu için üç farklı uyarı gerçekleşmelidir: a) Yüzey immünoglobülini yapısındaki antijen reseptörü (B hücre reseptörü; BHR) uyarısı; b) Th hücrelerden



Bütün dünyanın dikkati, Covid-19'a karşı etkili bir aşının geliştirilmesinde.

gelecek yardım; c) TLR agonistleri (aynı yönden etki yapan) ya da aktive DH'lerden gelecek olan sitokin katkısı.⁽¹⁶⁾ İlk adımda spesifik reseptörüne (BHR) bağlanan antijen hücre içine alınır, işlenir ve ortaya çıkan peptitler MHC-II olguna yerleştirilerek tekrar yüzeye çıkartılıp ifade edilirler. İşte bu anda peptitlerden birine özgü CD4⁺ T hücresi devreye girer ve B lenfositine gerekli ikinci uyarıyı gönderir. Bu tip bir gelişme, **T-bağımlı B hücre yanıtı** (T-dependent; TD) için söz konusudur. **T-bağımsız yanıt** (T-independent; TI) ise, polisakkaritler, glikolipidler ya da nükleik asitler örneklerinde olduğu gibi, protein dışı moleküller ya da BHR'ler arasında köprü oluşturma özelliğine sahip bazı polivalan (kimyasal birleşme değeri çok olan) antijenler söz konusu olduğunda gerçekleşir. Bu ikinci tip yanıtta sentezlenecek antikorlar genellikle düşük afiniteye (çekim gücüne) sahip IgM izotipindedir; ayrıca afinite olgunlaşması ve bellek gelişimi bu tip yanıtta söz konusu değildir.

Humoral yanıt ürünleri olan antikorların etki mekanizmaları: Koruyucu bağışıklığın vazgeçilmez unsurları olan antikorlar, işlevsel açıdan homojen bir grup değildir. **Virüs enfeksiyonlarında** viral partiküllerin yüzeyinde yer alan hedef proteinlere karşı oluşan **nötralizan antikorların** koruyucu rolü ön plandadır. Nötralizan antikorlar hücre dışı virüs partiküllerine bağlanıp, viral kılıf ya da kapsid kısmında konformasyonel (moleküllerin üç boyutlu yapısında) değişimlere yol

açarak; ayrıca enfekte hücre içinde kopyalanmanın başlaması için ilk adım olan virüsün kılıfından arınma aşamasını bloke ederek etkilerini gösterir. Öte yandan serbest virüs partiküllerine karşı gelişecek etkinlikte, antikorların Fc uçlarının rol oynadığı bir dizi mekanizma söz konusudur: Örneğin a) kompleman komponentleri ile virüs arasında köprü rolü oynayarak virolizisi başlatırlar; b) viral partiküllerin fagositozunu kolaylaştırırlar; ya da c) enfekte hücre yıkımında söz konusu olan antikora bağımlı hücrel sitotoksiste (hücre öldürme) mekanizmasında etkili olurlar. **Bakteri enfeksiyonlarında** ise **non-nötralizan** özellikteki koruyucu antikorlar ya yüzeydeki virülans faktörleri olan antijenlere (kapsül polisakkaridi, LPS, fimbria) bağlanarak ya da salgılanan bakteri toksinlerini bloke ederek etkili olurlar.⁽¹⁴⁾

Bu arada proteinin primer yapısal özelliğine sahip lineer amino asit sekanslarından oluşan T hücre epitoplarından farklı olarak, B hücrelerinin tanıdıkları epitopların genelde lipid ya da karbonhidrat bağlı proteinlerin konformasyonel epitop özelliğinde olduğu unutulmamalıdır. Hangi tip antijenlerin, hangi özellikte antikor oluşturacakları konusuna gelince, özellikle viral yüzey antijenlerinin en güçlü antikor yanıtını sağladıkları bilinmektedir. Örneğin vesicular stomatitis virüsün (VSV) yoğunlaştırılmış partiküler glikoprotein yapısı (VSV-G) güçlü nötralizan antikor yanıtına yol açarken, çözülmüş VSV-G şekli bu tip antikor uyarısında başarısızdır.⁽¹⁷⁾

Edinsel bağışıklığın bellek özelliği

Edinsel bağışıklığın enfeksiyon etkenlerine karşı mücadelesi iki aşamada gerçekleşmektedir: a) Etken karşı özgül bir yanıt oluşturup enfeksiyonu denetim altına alarak; b) İlk karşılaşmayı hafızaya kaydedip, aynı etken ile sonraki karşılaşmalarda daha hızlı ve güçlü yanıt oluşturarak. Bu bağlamda ortaya atılan **immünolojik (bağışıklıksal) bellek kavramı**, aynı etken ile yeniden karşılaşan bağışık sistemin ilk karşılaşmayı anımsayıp, etkili yanıt verme özelliği nedeniyle **aşılmanın temelini oluşturan bir olgudur**.

Günümüzde bağışık yanıt sürecinde antijene özgü naif hücrelerin klonal çoğalma sürecinde efektör hücrelerin yanı sıra birbirlerinden farklı niteliklere sahip bellekli T ve B lenfositlerinin de sentezlendiği kabul edilmektedir. Primer bağışık yanıt sırasında ortaya çıkan az sayıdaki **bellekli hücreler** varlıklarını uzun süre korur ve aynı antijen ile tekrar karşılaştıklarında primer yanıtın daha hızlı ve güçlü yanıtı oluştururlar. B hücre belleği antijen uyarısının ortadan kalkmasından sonra da, yıllarla ifade edilen uzun bir zaman diliminde antikor üretimi ile karakterizedir. T hücre yanıtının ilk aşamasında oluşan inaktif bellekli T lenfositleri ise, gerektiğinde yeni efektör hücrelerin üretimini gerçekleştirmekle görevlidir.⁽¹⁸⁾

B lenfositleri ve bellek özelliği: B hücrelerinin bellek özelliği iki farklı hücre tipi ile sağlanır: **Bellekli B hücreleri ve plazma hücreleri**. Protein yapıdaki antijenlere karşı oluşacak humoral yanıt, T hücrelerinin katkısı ile antijeni tanıyan B lenfositlerinin harekete geçmesiyle başlar ve naif B lenfositlerinin aktivasyonunu hücrelerin klonal çoğalması izler. Antijene özgü T ve B hücrelerinin ilişkisi, ilk aşamada B lenfositlerinin süratle çoğalmasına ve IgM sınıfı antikor üreten **kısa ömürlü plazma hücrelerine (plazmablast)** farklılaşmasına neden olur. Bunlar 3-5 gün içinde antikor sentezlemeye başlayan ancak süratle yıkıma uğrayan ve günlerle ifade edilen kısa bir yaşam süresine sahip hücrelerdir. Bu süreçte somatik mutasyon ve

BHR'nin afinite olgunlaşması ya gerçekleşmez ya da çok düşük düzeydedir ve ancak güçlü bir uyarı söz konusu ise B hücrelerinde IgM'den IgG ve diğer izotiplere dönüşüm meydana gelir. Ekstraforiküler yanıt özelliğindeki bu gelişmeyi takiben bazı B hücrelerinin tekrar foliküller (sekonder lenfoid organlardaki B hücre alanlarına) döndükleri ve germinal merkez (GM) olarak isimlendirilen bölgede yeni bir klonal çoğalma aşamasına girdikleri gözlenir. GM'de gerçekleşen ve hem Tfh, hem de foliküler DH'lerin (FDH) rol oynadığı etkileşimler sonucunda antijene spesifik B hücrelerinin yeniden çoğalması, izotip farklılaşması ve afinite olgunlaşması ile karakterize **bellekli B hücreleri ve uzun ömürlü plazma hücrelerinin** (bellekli plazma hücreleri) sentezi meydana gelir.⁽¹⁹⁾ Kısacası naif B hücreleri ilk uyarıyı takiben **kısa ömürlü plazma hücrelerine** dönüşecekleri gibi, GM aşamasından geçtiklerinde hem **bellekli B hücrelerine** hem de **uzun ömürlü plazma hücrelerine** dönüşmektedir.⁽²⁰⁾

Uzun süreli antikora bağlı korumada, **uzun ömürlü plazma hücreleri ve bellekli B hücreleri** rol oynar. Germinal ortamda farklılaşmaları gerçekleşen B hücreleri, CXCR4 reseptöründen arınır ve FDH'lerle ilişki kurarlar. Sitokinler (IL-10, IL-21 gibi), kemokinler, mikrobiyal artıklar, TNF ailesinin üyeleri, stromal hücreler hatta osteoblastlardan oluşan mikroçevre, hücrelerin farklılaşıp değişik özellikler kazanmasında yardımcı faktördür. Sekonder lenfoid organlarda yer alan **bellekli B hücrelerinin** efektör bir işlevi yoktur. Aktif olarak antikor üretmezler; ancak antijen uyarısı ile karşılaştıklarında süratle yeni bellekli hücreler ile yeni plazma hücrelerine farklılaşırlar. Reenfeksiyonda gözlenen süratli antikor yanıtı, bellekli B hücrelerinin kısa sürede antikor sentezleyen yeni plazma hücrelerine dönüşmesiyle gerçekleşir. Buna karşın yüzeylerinde BHR bulunmayan ve antijen uyarısı olmadan da antikor üretimi yapabilen **uzun ömürlü plazma hücreleri** uyarı ortadan kalktıktan sonra da bir yıl kadar uzun bir süre

aktif olarak efektör molekülleri olan antikorları üretmeye devam eder ve kemik iliğine geçerek burada bölünmeksizin varlıklarını uzun süre korurlar.⁽²¹⁾

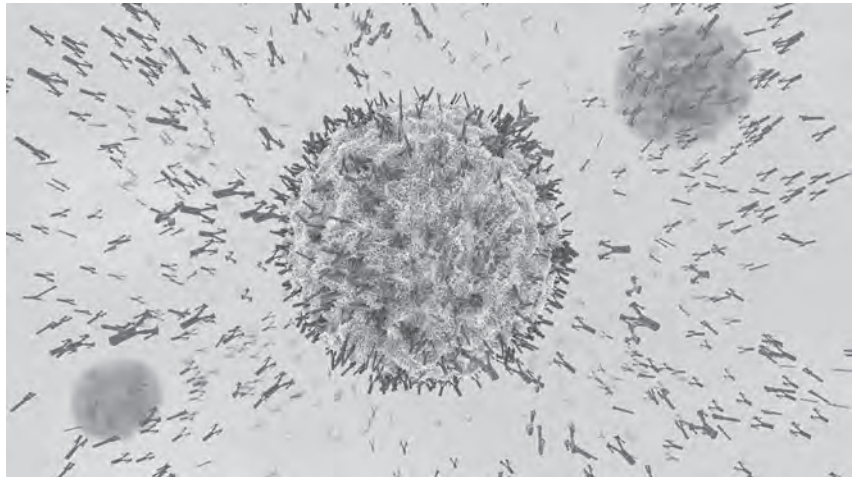
Uzun ömürlü plazma hücrelerinin yüzde 80-90'ı kemik iliğinde kümelenir ve bir süre sonra bu bölge en önemli antikor üretim merkezi olur. Bu hücrelerin farklılaşma aşaması, yüzey antikor moleküllerinin salgılanan antikora dönüşümü ve hücre içindeki antikor sentezinin hızlanması ile karakterizedir. Nitekim uzun ömürlü plazma hücrelerinin saniyede yüz binlerle ifade edilen yoğun antikor üretimi yaptığı bilinmektedir. Bu özellik nedeniyle, kemik iliği ve sekonder lenfoid organlarda yer alan hücreler içinde yüzde 0,1-1 gibi düşük bir oranda bulunan antikor üreten hücrelerin ürünleri oldukça yüksek titrelere erişebilmektedir. Serum antikorlarının yarılanma süresi üç hafta kadar olduğundan, **antikor düzeyinin devamlılığı, plazma hücrelerinin kalıcı olup sürekli üretim yapmalarını** gerektirir.⁽²²⁾

Humoral bellegin belirleyicileri: Aktive olan B hücrelerinin, yerleşim bölgelerine ve uyarıyı yapan antijenin özelliklerine bağlı olarak farklı özellikte ürünler sentezlemeleri söz konusudur. Örneğin erken dönemde düşük afiniteli antikor üreten B hücrelerinden farklı olarak, GM'de yer alan B lenfositleri somatik mutasyona uğrar ve sonuçta yüksek afinite özelliğinde antikorlar sentezlerler. **Kemik iliğindeki plazma hücrelerinin** üretecekleri antikorlar

da, yüksek afinite özelliğinde ürünlerdir.

Bir enfeksiyon ya da aşılama sonrasında yüksek afiniteye sahip antikorların dolaşımında uzun süre sentezlenmeleri söz konusudur. Humoral bellek olarak tanımlanan bu özellik nedeniyle bireylerin reenfeksiyonlardan korunması mümkün olur. **Oluşan antikorlar bir aşamadan sonra ortamdan kaybolsalar da bellekli B lenfositleri varlığında hastalığa karşı korunmanın devam etmesi söz konusudur.** Bu gelişme hepatit B aşısı konusunda yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır; oluştuktan yıllar sonra özgül antikor titresinin düşmesine, hatta antikorların tamamen ortadan kaybolmasına karşın, uygun biçimde aşılanmış bireylerin yıllar sonra etkenle yeniden karşılaşma durumunda bile HBV enfeksiyonlarından korundukları gösterilmiştir.⁽²³⁾ B hücrelerinin gelişiminde uyarıyı yapacak antijenin kantitatif ve kalitatif özellikleri de belirleyicidir. Örneğin yüksek antijen miktarı süratle kısa ömürlü efektör hücrelere dönüşümü sağlarken, düşük antijen miktarı ağırlıklı olarak bellek özelliğine yol açar. Bu özelliğin aşılama yansımasına baktığımızda, kısa aşılama şemalarında, yeterli afinite olgunlaşması ve bellekli B hücrelerinin reaktivasyonu için süre yetmediğinden, sadece kısa ömürlü hücrelerin uyarılması gerçekleşir ve kalıcı bağışıklık için rapel doz (pekiştirme dozu) gerekli olur. Buna karşın, antijenin in vivo kalıcılığı ve dokulara yayılımı, **bellekli B hücre reaktivasyonunu sağ-**

Doğal bağışıklığın hücresel elementleri uyarıyı aldıktan sonra aktifleşir ve yanıtı düzenleyici çözünmüş medyatörler sentezleyerek tüm sistemi harekete geçirirler.





Hücre dışı ortamdaki serbest mikroorganizmalara karşı ağırlıklı olarak ortamdaki antikorlar koruyucu savunma yapıtaşlarını oluştururken, hücre içi mikroorganizmalar söz konusu olduğunda bu kez antikorlardan çok T lenfositlerine iş düşmektedir.

laması nedeniyle, bellek yanıtına yol açan bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Antijen yapısının bellek oluşumuna etkisine bakıldığında, protein yapısındaki antijenlerin oluşturduğu T bağımlı (TD) B hücre yanıtında görülen aksine, bakteri polisakkaridlerine karşı oluşan T bağımsız (TI) B yanıtı sonunda sadece kısa ömürlü plazma hücrelerinin üretimi gerçekleşir; bu tip bir uyarı için bellek özelliği taşıyan hücre üretimi söz konusu olmaz. Ancak, aynı polisakkarit moleküllerinin proteinler ile konjüge edilmeleri (bağlanmaları) sonucunda TD tipte B hücre yanıtı gerçekleşir ve bellekli B hücreleri sentezlenir.⁽²⁴⁾

Birçok aşının uzun soluklu antikor yanıtına yol açtığı kabul edilir. Ancak bu durumda bireylerin dönem dönem yinelenen antijen uyarısına maruz kalıp kalmadıkları önemlidir; acaba antikor miktarı belirli bir düzeyi uzun süre muhafaza mı etmektedir, yoksa ara dönemlerdeki rapel doz (pekiştirme dozu) ya da gerçek etken ile temas sonucu oluşacak uyarılar nedeniyle mi titre sabit kalmaktadır? Bu konuda yapılan çalışmalar farklı aşılarda oluşturacağı antikor kalıcılığının değişkenlik gösterdiğini; antijenin özelliğine bağlı olarak plazma hücrelerinin varlık sürelerinin değiştiğini ve bellekli B lenfositlerinden plazma hücresine dönüşüm oranlarının farklı olabileceğini

kanıtlamıştır.⁽²³⁾ Humoral belleğin süresi konusunda genelleme yapmak olası değildir. Bu sürenin uyarıyı yapan antijenin özellikleriyle ilintili olduğu kabul edilir. Örneğin kızamık, kızamıkçık, kabakulak ya da EBV gibi viral etkenlere bağlı uyarılar sonrasında yaşam boyu, hatta yüzlerce yıl varlığını koruyan bağışıklık söz konusu iken, anti-difteri ya da anti-tetanoz toksini antikorlarının aşılama takibinden en fazla 10 yıl kadar kalıcı oldukları kabul edilmektedir.⁽¹⁹⁾ İlk grupta yer alan etkenlere karşı ortaya çıkan uzun süreli koruma özelliğinin kaynağı tartışma konusudur. Bu durum iki farklı yaklaşımı gündeme getirmiştir: Söz konusu uzun soluklu bağışıklık durumu ya uzun ömürlü plazma hücrelerinin yıllarca varlıklarını sürdürmelerine bağlıdır ya da bellekli B lenfositleri zaman içinde ortamdaki kaybolan uzun ömürlü plazma hücrelerinin yerine yeni plazma hücreleri üretmektedir.⁽¹⁵⁾

Bellek özelliğinin kalıcılığı: Yıllarla ifade edilen kalıcı bağışıklık durumu bellekli hücrelerin uzun ömürlü olmaları ile açıklanır. Bu özelliği sağlayan nedenler antijen ile ilintili olanlar ve antijen ile ilintili olmayanlar şeklinde iki grupta ele alınmalıdır. Kalıcı bağışıklığı sağlayacak olan en önemli antijen bağımlı neden, etken ile belirli aralıklarla karşılaşma olasılığıdır. Genellikle asemptomatik ya da çok hafif belir-

tilere yol açan hastalık tablosu ile karakterize bu gelişmede, reenfeksiyonlar doğal rapel doz (booster) etkisi gösterir ve özellikle belirli bir hastalık için endemik bölgelerde yaşayanlarda gerçekleşir. Ancak bu kuramı zayıflatacak bir dizi örnek bulunmaktadır ve kalıcı bağışıklığın uzun yıllar aynı etken ile hiç temas etmeden de varlığını sürdürmesi olasıdır. Reenfeksiyon dışı yoldan sağlanan antijen uyarısına bağlı uzun soluklu bağışıklıkta ise antijenin depolanması ya da persistansı (sürekliliği) söz konusudur. Böyle bir modelde belirli aralıklarla reaktif ve olan latent (belirti göstermeyen) enfeksiyon etkenleri (burada EBV, HSV ya da VZV örneklerini verebiliriz) rol oynar. Ancak genel anlamda antijenik uyarıya bağlı bellek kalıcılığı ender görülen bir durumdur. Çiçek hastalığının eradikasyonunu (kökünün kazınmasını) takiben (bu nedenle etken ile karşılaşma olasılığı imkânsız olan) 30 yıl kadar önce aşılanmış bireylerde Vaccinia virüsüne özgü bellekli CD8⁺ T hücrelerine ya da 50 yıl sonunda bellekli B hücrelerine rastlanması, bu durumu kanıtlayan bir bulgudur.⁽²⁵⁾

Antijenle ilintili olmayan mekanizmalara bakıldığında, yeni geliştirilen yöntemlerin kullanıma girmesiyle (tek bir lenfositin işlevini izleme, transgenik hayvan modellerinden yararlanma ya da MHC-II tetramerleri kullanarak antijene özgü T hücre incelemeleri gibi) bellekli B ve T hücrelerinin antijensiz ortamlarda da uzun süre (ortalama iki yıl) varlıklarını korudukları gözlenmiştir. Bu bağlamda: a) uzun ömürlü plazma hücrelerinin, antijenik uyarı olmadan da uzun süre antikor sentezleyebilmeleri; b) yine antijenin bulunmadığı ortamda bellekli B ve T lenfositlerinin varlıklarını sürdürmeleri; c) bellekli T'lerin antijenin bulunmadığı koşullarda da homeostatik çoğalmaya uğrayarak hücre havuzundaki düzeylerini koruyabilmeleri; d) ve nihayet antijensiz ortamda bellekli CD8⁺ ve CD4⁺ hücrelerinin süratle yanıt oluşturma özelliğini korumaları gibi gözlemler, uzun soluklu kalıcı bellek özelliğinin kanıtları olarak ele alınan faktörlerdir. Bu mekanizma-

nın savunucuları özellikle bellekli T lenfositlerinin homeostatik çoğalmasında ve kalıcılığında IL-15 ve IL-7 gibi sitokinlerin rolü olduğunu ileri sürmektedir.⁽¹⁸⁾ Antijen-den bağımsız yoldan belleğin sürmesi konusunda pratiğe yönelik en önemli nokta, bellekli hücrelerden çok antikorların nasıl olup da uzun süre varlıklarını koruyabildikleri sorusudur. Yapılan çalışmalarda insanlarda akut enfeksiyonu ya da aşılamaı takiben, oldukça uzun süre antikor kalıcılığı gösterilmiştir.⁽²⁶⁾ ⁽²⁷⁾ Birçok akut viral enfeksiyon sonrasında, oluşan antikorların on yıllarca saptanabildiği; yinelenmeyen etkenlerin varlığında bile uzun so-

luklu humoral yanıtın sürdüğü gösterilmiştir. Bu durumun en belirgin kanıtı İsveç de gerçekleştirilen poliovirus çalışmalarında elde edilmiştir.⁽²⁸⁾ 1962 yılında polionun kökünün kazındığı ve sadece inaktif salk aşısının uygulandığı bu ülkede 1991 yılında gerçekleştirilen bağışıklık araştırmasında hemen her yaş grubunda belirli bir titrede anti-polio virüs antikorları saptanmıştır. Bu durum ilave bağışıklamanın ya da canlı virüsle temasın olmasına rağmen, antikorların belirli düzeyde varlıklarını koruyabildiklerini göstermiş; aynı çalışmada difteri ve tetanoza karşı bağışıklanmış bireylerde 50 yıl kadar antikorların

kalıcı olduğu kanıtlanmıştır.

Bu bulgulardan hareketle tüm enfeksiyonların ya da her türlü aşılamanın uzun süreli bağışıklık sağlamadığı ve bu durumun nedeninin tam olarak açıklanamadığını söyleyebiliriz. Böyle bir durumda, antijenin formülasyonunun uzun ömürlü plazma hücre sentezini ne oranda etkilediği; plazma hücrelerinin yaşam sürelerini neyin belirlediği ve bu hücrelerin kemik iliğinde yerleşmelerinin yaşam döngülerini nasıl etkilediği; belleği yönlendiren özel genlerin bulunup bulunmadığı soruları henüz yanıt bulmamış noktalar olarak karşımızda durmaktadır.

AŞI TİPLERİ VE BAĞIŞIK YANIT

Tarihsel sürece bakıldığında ilk aşılama çalışmalarının, bağışıklanacak kişiye etkenin atenüe (hastalık yapma yeteneği azaltılmış) suşlarının verilerek enfekte edilmesi şeklinde gerçekleştirildiği; daha sonra güvenlik kaygısı ile inaktive edilen mikroorganizmalardan ya da sub-ünit aşılarından yararlanıldığı görülmektedir. Ancak bu yaklaşımların tamamı incelendiğinde farklı aşı tiplerinin, bağışıklık sistemini farklı şekillerde uyardığı belirlenmiştir. Örneğin hem ölü, hem de canlı atenüe suşların aşı olarak kullanıldığı bazı modeller irdelendiğinde, bu iki farklı yaklaşımın bağışıklık sistemini değişik şekillerde aktive ettiği gözlenmiştir.⁽²⁹⁾ Nitekim polio aşısının ilk yıllarda inaktif/enjektabl formda (IPV) kullanıldığını, sonraları daha uzun süreli bağışıklık sağlayan ve bağırsak mukozasında da bağışıklığı uyaranı able atenüe/oral aşısının (OPV) gündeme geldiğini biliyoruz. IPV aşısı kullanılarak elde edilen serumdaki antikorların her ne kadar farengial virüs sekresyonunu (yutağa ait virüs salgılarını) önlese de, sindirim sistemindeki virüs tutulumuna etkisiz kaldığı; canlı/atenüe aşının ise doğal enfeksiyonu taklit ederek etkene karşı güçlü bir koruma sağladığı, bağırsaktan atılımı azaltarak kişiden kişiye bulaş riskini ortadan kaldırıp epidemik yayılımı önlediği kabul edilmektedir. Bu durumda IPV ve OPV aşı-

laması sonucu ortaya çıkacak antikor titrelerini kıyaslayarak aşıların değerlendirmesini yapmak yetersiz kalacaktır. Her ne kadar genel anlamda polio kökten kazanması için OPV kullanımının önemi kabul gören bir yaklaşım ise de, enderde olsa (1/1.000.000 doz) OPV uygulamasına bağlı paralitik polio riskinin gözlenmesi; ayrıca özellikle gelişmekte olan ülkelerde karşılaşma riski bulunan diğer enterovirüslerin neden olacağı interferans (hücrede bir tip virüsün varlığının diğer virüsün çoğalmasını önlemesi) gerçeği, bazı ülkelerin OPV'den IPV'ye geçiş karar almalarına neden olmuştur.

Sonuçta canlı aşının uyardığı

hücrese yanıtın ölü aşıyla elde edilemediği ve sonuçta her iki aşı tipinin sağlayacağı bağışıklığın hem tip hem de süre açılarından farklı olduğu anlaşılmıştır. Benzer bir durum grip aşıları için de geçerlidir. Nitekim yaygın kullarımdaki inaktif grip aşısı ile yan etki sorunu azaltılmıştır ve virüsün hemaglutinin ve nöraminidaz proteinlerine karşı koruyucu antikorların eldesi söz konusu olmuştur. Söz konusu antikorlar, Influenza sub-tipleri arasında da çapraz koruma sağlayan T hücre yanıtından farklı olarak suşa özgüllük göstermektedir. Bu durum dikkate alınarak canlı/atenüe aşıların gündeme gelmesi sonucu etkili hücrese

Bağışıklık sisteminin aynı uyararı ile yinelenen karşılaşmalarda daha süratli ve güçlü yanıt verme yetisi olarak özetlenebilecek özelliği, aşıların da etki mekanizmasının temelini oluşturur.



yanıtı da sağlamak mümkün olmuş ve yeni uygulama sayesinde nazal IgA sentezinin yanı sıra hem T hücre yanıtı hem de IFN üretimi sağlanmış; sonuçta daha uzun süreli yanıt ve antijenik kayma sonucu oluşacak yeni suşlara karşı da savunma elde edilmiştir.⁽³⁰⁾

Aşı ile korunmanın etki mekanizmaları incelendiğinde, nötralizan antikorlar aracılığı ile enfeksiyonun bloke edilmesinin önemli olduğu görülmektedir. Ancak bu tip bir gelişme sonunda enfeksiyonun her zaman **tamamen sterilize** olduğu görülmez. Bu durumda nötralizan antikorların ancak kısmi bir **temizleme** yapabildikleri saptanmış olup, anti-viral etkiye sahip başka mekanizmaların devreye sokulması gereği doğmuştur. Ölü aşıların (Polio, HepB ve HepA aşıları gibi) uygulanmasında, antikor yanıtı istenen düzeye erişse de, CD8⁺ T hücre yanıtı oldukça zayıftır ve **temizlik işini** ya bellek hücrelerinden gelecek antikorlar, ya doğal direnç parametreleri ya da *de novo* (yeni baştan) uyarılacak T hücreleri gerçekleştirir. Kızamık, kızamıkçık ve kaba-kulak aşıları örneğinde olduğu gibi, bir grup aşının ise güçlü CD8⁺ T hücre yanıtını sağladığı gösterilmiştir. Sadece CD8⁺ T hücre uyarısı yapan aşıların ise bazı durumlarda aynı etkenle yeniden karşılaşılması ile

oluşacak reenfeksiyona karşı kısmi koruma sağladığı biliniyorsa da, genel anlamda korumadan çok, viral replikasyonu (kopyalanarak çoğalmayı) kısıtlamada ve etkenin yayılımının önlenmesinde etkili olduğu kabul edilmektedir.⁽¹⁷⁾

Enfeksiyon hastalıklarının kontrolü veya elimine edilmeleri, toplumun geniş kesiminde koruyucu bağışıklığın oluşturulmasıyla mümkündür. Uzun soluklu bağışıklık ise antijene özgü efektör (reaksiyona cevap veren) mekanizmaların ve gelecekte karşılaşılabilecek etkene karşı hazır vaziyette bekleyen bellekli hücrelerin oluşturulması ile sağlanır. Aşılama ile oluşturulacak efektör yapıtaşları, B lenfositlerinin ürünleri olan ve etkene ya da toksinine bağlanma özelliğine sahip antikorlar ile enfekte hücreleri yıkıma uğratan CD8⁺ Ts hücreleri ve antimikrobiyal özellikteki sitokinlerdir. Genel hatlarıyla belirtilen bu mekanizmaların işleyişinde **aşıların yapısı** belirleyici bir faktördür. Örneğin kapsül polisakkaritlerinin TI yoldan B hücre yanıtına yol açtığı; bu antijenin bir protein taşıyıcısına bağlanması sonucu, CD4⁺ Th hücrelerinin devreye girerek TD yanıtın olduğu bilinmektedir. Yanıtın TD tipinde gelişme göstermesi ise yüksek afinitede (çekim gücünde) antikorların üretiminin yanı sıra, bellek özelliğinin de devreye

girmesine yol açar. Canlı aşıların, yeni geliştirilen vektörlerin veya DNA aşıları gibi modern teknolojinin kullanımı, güçlü CD8⁺ T hücre yanıtına neden olmaktadır. Doğal bir enfeksiyon sonucu ya da canlı aşılarla elde edilen bağışıklığın uzun soluklu olduğu (50-200 yıl kadar), ölü protein aşılarında

ise bu sürenin 10-20 yıl kadar olduğu kabul edilmektedir.

Antijene özgü B ve T lenfositlerinin harekete geçmeleri, her şeyden önce bu hücrelerin DH'ler başta olmak üzere ASH'lerce aktive edilmelerine bağlıdır. Patojenle karşılaşan ASH'ler olgunlaşırlar, yüzey reseptörlerinde yeniden yapılanma gerçekleşir ve B/T lenfositleri ile ilişki kuracakları ikincil lenf nodüllerine göçerler. Aşılama sonrası oluşacak bağışık yanıtın gerçekleşmesinde de, DH'ler her şeyden önce Th hücrelerinin aktive olmaları için gerekli olan, hem antijene özgü uyarıyı hem de kostimulatör sinyallerini sağlamalıdır. Bu nedenle uygun bir aşı yanıtı için, öncelikle aşılama antijen ve adjuvanın oluşturacakları yeterli **tehlike sinyalinin** doğal bağışıklık hücrelerince oluşturulacak enflamatuvar reaksiyonu harekete geçirmesi gerekir. PRR'leri aracılığı ile **tehlikeyi** algılayan hücrelerin aktivasyonu sonucu, hem yüzey reseptörlerinde farklılaşma hem de proenflamatuvar sitokin ve kemokin üretimi başlar ve ASH'lerin hareketlenmelerini gerçekleştirecek reseptörlerin ifadesi sonucu bu hücrelerin lenf nodüllerine göçleri gerçekleşir. İşte bu **özellik dikkate alınarak, TLR bağlanma proteinlerinin (ligandların) adjuvan olarak kullanıldığı aşı modelleri geliştirilmiş** ve böylece oluşturulacak yanıtın ilk aşamasından **başlayarak güçlü bir ASH uyarısının sağlanmasına çalışılmıştır.**^(7, 31) Günümüzde HIV, sıtma, HCV ve tüberküloz örneklerinde olduğu gibi etkili aşı arayışlarının sürdüğü alanlarda, özellikle terapötik aşılar açısından güçlü bir yanıtın eldesi için ASH'lerin farklı aktivasyon yolları araştırılmakta ve böylece bugüne dek başarılı olunamayan konularda da yeni bağışıklama formülasyonları üzerinde çalışılmaktadır.⁽³²⁾

Canlı aşıların uygulanmasını takiben, vasküler dolaşıma (damar dolaşımına) süratle karışıp hedef organlara ulaşan antijen doğal bağışıklığı güçlü biçimde uyarır. Gerçek bir enfeksiyon sırasında olup bitene benzeyen bu gelişme, mukozal replikasyonun (kopyalanmanın) söz konusu olduğu nazal ya da oral yoldan verilen aşılar için de geçerli

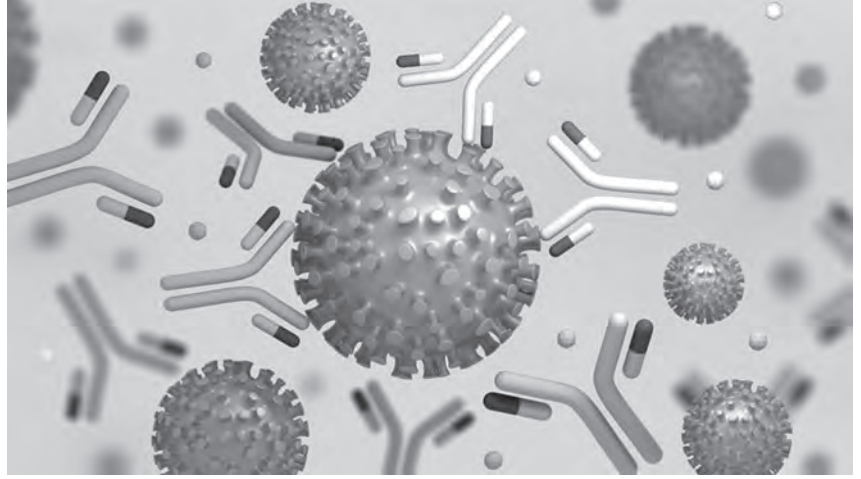
Hastalık yapma yeteneği azaltılmış (atenüe) canlı aşıların, on yıllarla tanımlanan uzun sürelerle antikor yanıtını sağladıkları bilinmektedir.



dir. Böylece canlı aşı uygulamasını takiben DH'ler birçok bölgede aktive olur, lenf yollarını kullanarak B ve T hücrelerinin yakınına göçerler. İşte bu nedenle, canlı aşılar, ölü aşılarla oranla daha yüksek immünojen (bağışık yanıtı neden olan herhangi bir mikroorganizma) özelliği göstermektedir. Protein, polisakkarit gibi molekülleri veya sadece inaktive edilmiş etkeni içeren **ölü aşılar** da, doğal yanıtı uyara-cak PAMP'lara sahiptir. Ancak aktif replikasyonun (kopyalanmanın) söz konusu olmaması nedeniyle bu kez aşının yapacağı uyarı kısıtlıdır ve sadece enjeksiyon bölgesinde aktivasyon gerçekleşir. Bu nedenle ölü aşıların uygulanacakları yer ve uygulama şekli ayrı bir önem taşır. Örneğin dermis tabakasının DH'lerce zengin olması nedeniyle düşük miktarda antijen kullanımına olanak sağlayan intradermal (ID, deri içine uygulanan) aşılar gündeme gelmişse de, uygulamadaki standardizasyon sorunu ve derideki DH'lerin ağırlıklı olarak Th1 tipi yanıt geliştirme özelliği nedeniyle, antikor yanıtının belirli bir düzeyde kaldığı gözlenmiştir. Bu nedenle yeterli sayıda DH içeren ve kan dolaşımı açısından zengin bir ortam olan kaslara yapılacak enjeksiyonlar uzun yıllar birçok aşı için tercih edilen uygulama şekli olmuştur. Ancak son yıllarda ID aşı uygulamasını kolaylaştıran özel enjektörlerin geliştirilmesi ile immüno-kompetan (bağışıklık açısından sağlam) hücrelerce zengin olan dermis (deri) içine küçük miktarda antijen uygulanarak da, yeterli yanıtın sağlanması mümkün kılınmıştır.⁽³³⁾ **Aşıya yanıtta, elbette aşı içeriğindeki optimal antijen miktarının ve nihayet konağın genetik özelliklerinin (MHC restriksiyonu -kesme, sıırlama-gibi) de etkisi bulunmaktadır.**⁽³⁴⁾

Aşı ile oluşacak antikor yanıtını etkileyen faktörler

Aşılama sonucu oluşacak humoral yanıtın niteliklerini belirleyen faktörlerin başında **aşının tipi** gelmektedir. Uyarı sonrasında dalak ya da lenf nodüllerinde sentezlenen antijen spesifik plazma hücrelerinin yaşam süreleri sınırlıdır ve oluştura-



cakları antikorların titresi haftalarla ifade edilen kısa bir süre sonunda belirgin biçimde azalır. Ancak oluşacak plazma hücrelerinin küçük bir bölümü germinal merkezde (GM) farklılaşır ve kemik iliğine göçerek yıllarca sürececek biçimde çok daha uzun süreyle antikor üretimini gerçekleştirirler.⁽³⁵⁾ Kemik iliğindeki stromal hücrelerin rol oynadığı bu gelişme sonucunda gerçekleşen antikor yanıtının süresi, bağışıklama sonunda belirecek uzun ömürlü plazma hücrelerinin sayısına bağlıdır. Nitekim antijen uyarısı ortadan kalktıktan sonra antikorların ne kadar süreyle sentezlenmeye devam edebilecekleri konusu, ilk uyarı sonunda ortaya çıkacak olan antikor titresiyle orantılıdır. Aşılama ile oluşturulan antikorların süresi, yukarıda belirtildiği gibi, aşının tipine göre farklılık gösterir: Örneğin canlı-atenüe aşıların, **on yıllarla tanımlanan uzun sürelerle antikor yanıtını** sağladıkları bilinmektedir. GM aşamasının söz konusu olmadığı ve bu nedenle kemik iliğine göç eden plazma hücrelerinin devreye girmediği polisakkarit yapısındaki aşılar söz konusu olduğunda ise, **kısa süreli antikor yanıtı** gerçekleşir.

Antikor kalıcılığında **aşı şemasının** da rolü bulunmaktadır. Süratli bir korumanın sağlanmasını gerektiren durumlarda başvurulacak kısa aralıklarla (1-2 hafta arayla) bağışıklama şemaları söz konusu olduğunda (örneğin endemik bir bölgeye seyahat öncesinde), derhal yükselecek olan antikor düzeyi uzun süre varlığını korumaz ve rapel doz (pekiştirme dozu) uygulama gereği doğar.⁽³⁶⁾ Bu arada aşı yanıtının kalıcılığının

yaşla da ilintili olduğu ve bazı metabolik hastalıkların da antikor yanıtında aksamalara yol açtığı gösterilmiştir.⁽³⁷⁾

Canlı viral aşılar örneğini bir yana bırakırsak, genel anlamda aşılama sonucu ortaya çıkan antikor yanıtı, yinelenen antijenik uyarıların olmadığı durumlarda bir süre sonra azalarak ortadan kalkma eğilimindedir. TD antijenler söz konusu olduğunda, GM aşamasında plazma hücrelerinin yanı sıra ortaya çıkan bellekli B hücreleri bir süre sonra dalak ve lenf nodüllerinin ektrafoliküler bölgelerine göçer. Antikor oluşturma özelliği bulunmayan bu hücreler, pekiştirme dozu şeklinde gerçekleşen antijen ile tekrar karşılaşma durumunda artarak, bol miktarda yüksek afinite özelliğinde antikor sentezleyen yeni plazma hücrelerine farklılaşır. İşte bu nedenle pekiştirme dozu (rapel doz) ile gerçekleştirilen uyarı sonunda, GM aşamasına gerek olmadığından, primer yanıtı oranla daha hızlı biçimde antikor yanıtı ortaya çıkar. Bu yanıt daha güçlü biçimde gerçekleşir ve yüksek afinite özelliğinde antikorlar ile karakterizedir. Afinite olgunlaşması olarak tanımlanan ve GM'deki gelişmeyi izleyen birkaç aylık süreçte gerçekleşen mekanizma nedeniyle, primer uyarı ile pekiştirme dozu arasında belirli bir zaman diliminin geçmiş olması gerekir. Bu nedenden ötürü optimal yanıt için primer ve rapel doz arasında 4-6 aylık bir zaman dilimi uygun süre olarak kabul edilmekte ve "0-1-6 aylık" bağışıklama şeması ideal aşı takvimi olarak değerlendirilmektedir.⁽³⁸⁾

Bellekli B hücre yanıtının oluşumunda **antijen miktarı** belirleyici bir faktördür. İlk uyarı sırasında yüksek antijen miktarı plazma hücrelerinin oluşumunu sağlarken, düşük antijen miktarı bağışık belleğin oluşumunu kolaylaştırır. Bu nedenle eğer süratli bir yanıt oluşturmak gerekmiyor ise, genelde ilk aşılama da antijen miktarı düşük tutulmalıdır. Ayrıca pekiştirme dozunun uygulanacağı dönemde, mevcut primer antikor yanıtının düzeyi, ikinci uyarının başarısını etkileyen bir faktör olarak karşımıza çıkar. Özellikle canlı atenüe viral aşılar söz konusu olduğunda, ilk aşılama dan kalan antikorlar nötralizan özellikleri nedeniyle pekiştirme dozu antijeninin *in vivo* (canlı içinde) çoğalmasını engelleyebilir. İnaktif aşı lar da ise, var olan antikorlar nedeniyle oluşacak antijen-antikor kompleksleri, B hücre yanıtının uyarılmasında gerekli olan serbest antijen miktarında azalmaya yol açmak suretiyle olumsuz bir duruma yol açar.⁽³⁹⁾

İdeal bir aşının, B hücre uyarısının yanı sıra T hücrelerin aktivasyonunu da gerçekleştirmesi gerekir. Polisakkarit aşilar dışında tüm aşiların CD4⁺ T hücrelerinin aktivasyonunu sağladığı; sonuçta Th1 ve Th2 farklılaşması ile B ve CD8⁺ lenfositlerin uyarılmasının sağlandığı görülmektedir. CD4⁺ ve CD8⁺ hücre uyarısının MHCII/II üzerinden gerçekleşmesi söz konusu olduğundan bu moleküllerin özelliklerine bağlı olarak, oluşacak yanıtın bir bireyden diğerine farklılık göstermesi olasıdır. ⁽³⁴⁾ Bu arada T hücre uyarısına yol açan aşiların Treg hücrelerini de aktive edebileceği göz önünde tutulmalı ve buna bağlı olarak yeni aşı geliştirme çalışmalarında Treg'lerden kaynaklanacak olumsuzluklar dikkate alınmalıdır.

5) Hoebe K, Janssen E, Beutler B.; "The interface between innate and adaptive immunity", *Nature Immunol* 2004;5: 971.

6) Kawai T., Akira S.; "The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors", *Nature Immunol* 2010;11: 373.

7) Van Duin D., Medzhitov R., Shaw A.C.; "Triggering TLR signaling in vaccination", *Trends Immunol* 2006;27: 49.

8) Trombetta E.S., Mellman I.; "Cell biology of antigen processing in vitro and in vivo", *Ann Rev Immunol* 2005;23: 975.

9) Mosmann T.R., Sad S., "The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more", *Immunol Today* 1996;17: 138.

10) Van Maren W.W., Jacobs J.F., de Vries I et al.; "Toll-like receptor signalling on Treg: to suppress or not to suppress?", *Immunol Today* 2008;124: 445.

11) Bettelli E., Korn T., Kuchroo V.K.; "Th17: the third member of the effector T cell trilogy", *Curr Opin Immunol* 2007;19: 652.

12) Fazilleau N., Mark L., Heyzer-Williams L.J. et al.;
"Follicular helper T cells: lineage and location", *Immunity*
2009;30: 324.

13) Krogsgaard M., Davis M.M.; "How T cells 'see' antigen", *Nature Immunol* 2005; 6: 239.

14) Ertl H., "Immunity to viruses", *Fundamental Immunology* kitabı içinde, Ed: WE Paul, 6th Ed., s.1131, Lippincott Williams and Wilkins, Philsdelphia-USA, 2008.

15) Sztein M.B., Ahmed R., Crotty S.; "Recent advances in immunology that impact vaccine development", *New Generation Vaccines* kitabı içinde, Ed. MM Levine, s.166, 4th Edition, Informa Health Care, New York, 2010.

16) Lanzavecchia A., Sallusto F.; "Human B cell memory", *Curr Opin Immunol* 2009;21: 298.

17) Burton D.R., "Antibodies, viruses and vaccines", *Nature Rev Immunol* 2002;2: 706.

18) Crotty S., Ahmed R.; "Immunological memory", *Topley Wilson's Microbiology and Microbial Infections-Immunology* içinde, Eds. SEH Kauffmann, MW Steward, 10th Ed., s.487, ASM Press, Washington, 2005.

19) Elguta R., de Vries V.C., Noelle R.J.; "The immortality of humoral immunity", *Immunol Rev* 2010;236: 139.

20) Dörner T., Radbruch A.; "Antibodies and B cell memory in viral immunity", *Immunity* 2007;27: 384.

21) Yoshida T., Mei H., Dörner T. et al.; "Memory B and memory plasma cells", *Immunol Rev* 2010; 237: 117-139.

22) Manz R.A., Hauser A.E., Hiepe F., Radbruch A.; "Maintenance of serum antibody levels", *Annu Rev Immunol* 2005;23: 367.

23) West D.J., Calandra G.B.: "Vaccine induced immunologic

KAYNAKLAR

Bağışıklık sisteminin doğuştan kusurları veya primer immün yetersizlik

Bağışıklık sisteminde görev yapan yapıtaşlarından herhangi birinin doğuştan eksikliği veya yetersizliğine bağlı gelişen hastalıklar immün sistemin doğuştan kusurları veya primer immün yetersizlik

olarak tanımlanır. Hastalar, yineleyen ya da iki ay antibiyotik verilmesine rağmen düzelmeyen üst ve alt solunum yolu (kulak, sinüs, akciğer), mide-bağırsak sistemi, kemik, beyin-omurilik enfeksiyonları; iyileşmeyen organ apseleri ve aftlar, deri iltihapları, otoimmün ve alerjik hastalık yakınmaları, gelişme geriliği, bazen kanser ile hekime başvurmaktadır.



Prof. Dr. Yıldız Camcıoğlu

Türk İmmünoloji Derneği, Primer İmmün Yetersizlik Alt Grup Başkanı



Kanımızda bulunan akyuvarlar (lökositler), bu hücrelerin işlevini sağlayan enzimler, bağcıklar, uyarıları ileten aracı proteinler (sitokinler), bu proteinlerin bağlandığı reseptör olarak adlandırılan algaçlar, kompleman sistemi yapıtaşları “bağışıklık sisteminde” görev yapar. Bağışıklık sisteminde görev yapan bu yapıtaşlarından herhangi birinin doğuştan eksikliği veya yetersizliğine bağlı gelişen hastalıklar **immün sistemin doğuştan kusurları** veya **primer immün yetersizlik** olarak tanımlanır.

İlk primer immün yetersizlik hastalığı, sık sık zatürreeye yakalanan sekiz yaşındaki bir hastasında Albay Bruton tarafından 1952 yılında saptanmıştır. Son 70 yılda, bağışıklık sistemi (immünoloji) biliminde ve genetik yöntemlerdeki gelişmelere bağlı olarak, bugüne kadar 460 primer immün yetersizlik hastalığı bildirilmiştir.⁽¹⁻³⁾

Primer immün yetersizlik hastalığı nasıl sınıflandırılır?

Bu hastalıkların, saptanan çok farklı klinik ve laboratuvar bozukluklar nedeniyle, son yıllarda immün sistemin doğuştan kusurları olarak tanımlanması daha uygun bulunmuş ve 10 farklı başlık altında toplanmıştır:^(1, 2)

I) Kombine immün yetersizlikler,

II) Sendromik niteliklere eşlik eden kombine immün yetersizlikler,

III) Antikor eksiklikleri,

IV) İmmün sistemin regülasyon bozukluğuna bağlı hastalıklar,

V) Fagositin sayısal ve işlevsel bozuklukları,

VI) İntrinsik ve doğal immün sistemde eksiklik ile seyreden hastalıklar,

VII) Otoenflamatuvar hastalıklar,

VIII) Kompleman eksiklikleri,

IX) Kemik iliği yetersizlikleri,

X) Primer immün yetersizliklerin fenokopyaları

Toplumdaki sıklığı

Primer immün yetersizlik hastalıkları, en son verilere göre toplumda her 10.000 kişiden birinde bulunmaktadır. Bu hastalıkların çoğu, erken çocukluk çağında görülmektedir ve toplumda sıklığı hastalığın tipine göre değişmektedir. Büyük çoğunluğunu (yüzde 65-70) kandaki koruyucu proteinlerin (antikorların) eksikliğine bağlı hastalıklar oluşturmaktadır. Kanda sadece IgA antikorunun çok düşük miktarlarda bulunması, yani “selektif IgA eksikliği”, toplumda en sık rastlanan immün yetersizliktir ve 300-500 kişide bir görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde primer immün yetersizlik hastalığının sıklığı 2000 canlı



Gelişme geriliği de primer immün yetersizlik belirtilerinden biridir.

doğumda birdir. Yenidoğan taraması yapılan birçok eyalette ender görülen T lenfosit eksikliğinin, 7300 canlı doğumda bir olduğu bulunarak, toplumda ender değil daha sık olduğu belirlenmiştir. Türkiye, Ortadoğu ve Kuzey Afrika ülkelerinde, akraba evliliklerinin çok sık olması (yüzde 20-50) nedeniyle, çekinik gen ile geçen primer immün yetersizlik hastalıklarının oranı Avrupa ülkelerine ve Amerika'ya nazaran daha yüksektir. Primer immün yetersizlik hastalıklarının sıklığı, Türkiye'de 30,5/100.000 olup Ortadoğu ülkelerine (0,8-30,5/100.000) benzer sayıdadır.⁽³⁻⁵⁾

Primer immün yetersizlik hastalıkları için ipuçları nelerdir?

Hastalar, yineleyen ve iki ay antibiyotik verilmesine rağmen düzelmeyen üst ve alt solunum yolu (kulak, sinüs, akciğer), mide-bağırsak sistemi, kemik, beyin-omurilik enfeksiyonları, iyileşmeyen organ apseleri ve aftlar, deri iltihapları, otoimmün ve alerjik hastalık yakınmaları, gelişme geriliği, bazen kanserle hekime başvurmaktadır.

Çocuk, ergen ve erişkinin geçirmekte olduğu enfeksiyonlar ve aşağıda belirtilen bazı bulgular, tanı için çok önemli ipucu olabilmektedir:⁽³⁻⁶⁾

- **Şiddetli enfeksiyon:** Akciğer, kemik, beyin gibi organları tutan enfeksiyon için hastane yatışı ve

damardan antibiyotik tedavisi gerekenler

- **Süregen enfeksiyon:** İki aydan uzun süre enfeksiyonun tamamen yok edilememesi,

- **Alışılmışın dışında enfeksiyon:** Pek az bilinen olağan dışı bir mikroorganizma hastalığa yol açmış ise,

- **Yineleyen enfeksiyon hastalığı:** Sürekli tekrarlayan enfeksiyon hastalıkları,

- **Ailede enfeksiyonlara duyarlı benzer öyküsü olan kişi,**

- **Kan hücreleri yaşı için normal değer in altında (lenfopeni, nötro-peni, trombositopeni) ya da akyuvar sayısı sürekli çok yüksek sayıda ise,**

- **Bebeğin göbek kordonu 3-4 haftadan daha geç düşmüş ise,**

- **Çocuğun doğumsal kalp hastalığı ve kasılmaları (hipokalsemi) var ise,**

Aileler ve birinci basamakta çalışan tüm hekimler, sunulan belirtileri bulunan hastalarda, **primer immün yetersizlikten şüphe** ederek, bu hastaları **Alerji ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı** bulunan hastanelere yönlendirmelidir.

Primer immün yetersizlik (PİY) tanısı nasıl konur?

Öncelikle, hastanın aile öyküsü ilişkitedeki sorular sorularak alınmalı ve hekim tarafından bir aile ağacı mutlaka çizilmelidir:

- Akraba evliliği,
- Ailede erkek çocukların ölmesi,
- Ailede benzer öykünün olması,

• Açıklanamayan erken süt çocuğu ölümü,

• Enfeksiyonlara bağlı erken yaşta ölüm,

• Aile fertlerinden bir veya birkaçında otoimmün hastalık veya hematolojik malign hastalık varlığı.

Daha sonra hastalığın öyküsü, ne tip enfeksiyon hastalığı geçirildiği, hastalık sıklığı ve süresi, kullanılan ilaçlar, hastane yatışları sorgulanır.

Hastanın, normal olmayan yüz ve vücut görünümü var ise dikkatle not edilmeli, deri ve mukoza doküntüleri incelenmeli, bademciklerinin olup olmadığı, eşlik eden lenf düğümü büyümeleri, dalak ve karaciğer büyümesi araştırılarak detaylı fizik muayene yapılmalı ve çocuğun büyüme ve gelişmesi yaşa göre değerlendirilmelidir.

Yapılan bir araştırmaya göre, sadece dört sorunun yanıtına göre primer immün yetersizlik hastalığından şüphe edilmelidir:⁽⁶⁾

• Çocuğun ailesinde “primer immün yetersizlik” öyküsü var mı?

• Çocuk damardan antibiyotik tedavisi aldı mı?

• Büyüme-gelişme geriliği kanıtları var mı?

• Çocuk derin doku yerleşimli (zatürree, menenjit gibi) bir enfeksiyon geçirdi mi?

Kan sayımı, özellikle kandaki akyuvarların sayısı da “primer immün yetersizlik” için ipucu vermektedir. Yenidoğandan itibaren yaşa göre düşük veya sürekli yüksek akyuvar sayılarını hekim dikkate almalıdır.

Serumdaki immünoglobulin G, A, M, E'nin yaşa göre normal düzeyi, immünoloji laboratuvarında incelenen akyuvar tipleri ve işlevleri değerlendirilmeli, mümkün ise genetik mutasyon araştırılmalıdır. Genetik incelemeler, özellikle 2. nesil dizileme yöntemi (NGS), gelişmiş ülkelerde sık kullanılmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde sınırlı sayıdaki laboratuvarlarda yapılmaktadır. Radyoloji uzmanı, çocuğun tesadüfen çekilen akciğer grafisinde timüs gölgesini görmüyor ise hasta mutlaka incelemeye alınmalıdır.

Ayrıca, yeni doğan döneminde hastalık bulguları henüz yok i-

ken TREC veya KREC testi yapılarak, erken tanı konulabilmektedir. Bu yöntem sayesinde erken yaşta ağır kombine immün yetersizlik tanısı konulan hastalar, 3,5 aydan önce yapılan kemik iliği aktarımı (transplantasyon) ile yaşamlarını yüzde 95 sorunsuz sürdürebilmektedir.⁽¹⁻³⁾

Tedavi seçenekleri nelerdir?

Tanı gecikmeden konulur ve tedaviye başlanır ise, enfeksiyonlara bağlı gelişebilen yan etkiler önlenir. Hastalığın tipine göre, immüno-globulin tedavisi, koruyucu antibiyotik, mantar enfeksiyonlarından korunma, yaşam koşullarının enfeksiyonlardan korunacak şekilde düzenlenmesi, gerekiyor ise kemik iliği aktarımı ve bazı hastalıklarda yeni nesil monoklonal antikor tedavileri önerilmektedir.

Bu hastalara immün yetersizliğin tipine göre aşıları uygulanmalıdır, örneğin değişken immün yetersizlik hastalarına grip aşısının (influenza aşısı) yapılması önerilmektedir. Aşıların uygulanmadığı koşullarda ise hastayı enfeksiyonlardan korumak için birlikte yaşadığı aile bireylerine pnömokok ve influenza aşıları uygulanmalıdır.

Primer immün yetersizlik hastalığı ile yaşam

Gelişen laboratuvar yöntemleri, hastalara tanı konulmasını kolaylaştırmış ve erken tedavi olanağı sağlamıştır. Hastaların yaşam süresi immüno-globulin tedavisi, erken evrede kemik iliği aktarımı ve enfeksiyonları önleyen tedbirler ile uzamıştır ve yaşam kalitesi artmıştır. Erişkin yaşa gelen hastalar, çalışma hayatı ve sosyal yaşamda yer edinmişlerdir. Bu durum henüz istenilen düzeyde olmasa bile kısmen halk ve hekimler arasında farkındalık yaratmıştır. Ancak, hastaların çoğunda fizik bozuklukların olmaması, erken çocukluk çağında görülen sık enfeksiyon hastalıkları dönemi ile sık hastalanan primer immün yetersizlik hastalarının ayırt edilememesi, yaşamın bu diliminde rutin immünolojik tarama incelemelerinin yapılmaması, sık kullanılan antibiyotiklerin klasik seyirli primer immün yetersizliği maskeleyebilmesi, hekimlerin primer immün yetersizlik hastalığından şüphelenmemesine yol açmaktadır.

Halen tanı alan hastaların sayısı buzdağının su üstünde görünen kısmı kadar azdır ve toplumda henüz

tanı alamamış çok sayıda hasta olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1) Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al.; "Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee", *J Clin Immunol*. 2020 Jan;40(1):24-64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x. Epub 2020 Jan 17. Erratum in: *J Clin Immunol*, 2020 Feb 22.
- 2) Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al.; "Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification", *J Clin Immunol*, 2020 Jan;40(1):66-81.
- 3) Ochs HD, Petroni D.; "From clinical observations and molecular dissection to novel therapeutic strategies for primary immunodeficiency disorders", *Am J Med Genet A*, 2017 Sep 21. doi: 10.1002/ajmg.a.38480. [Epub ahead of print] Review.
- 4) Kilic SS, Ozel M, Hafizoglu D, Karaca NE, Aksu G, Kutukculer N.; "The prevalences [correction] and patient characteristics of primary immunodeficiency diseases in Turkey—two centers study", *J Clin Immunol*. 2013 Jan;33(1):74-83. doi: 10.1007/s10875-012-9763-3. Epub 2012 Sep 15.
- 5) Bucciol G, Moens L, Bosch B, Bossuyt X, Casanova JL, Puel A, Meyts I.; "Lessons Learned From the Study of Human Inborn Errors of Innate Immunity", *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Feb;143(2):507-527. doi: 10.1016/j.jaci.2018.07.013. Epub 2018 Aug 1.
- 6) Wekell P, Hertting O, Holmgren D, Fasth A.; "Fifteen-minute consultation: Recognising primary immune deficiencies in children", *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2019;0:1-9.



Bağışıklık sisteminin kendi hücrelerine yanıtı: Otoimmün hastalıklar

Bağışıklık sisteminin vücudumuzun kendi bileşenlerine karşı reaksiyon göstermesi, yani antikor oluşturmaları nadir değildir ve muhtemelen her bireyde değişik oranlarda sürekli oluşmaktadır. Sağlıklı bir bireyde bu anormallik sistem tarafından kontrol edilir ve organizmaya zarar vermesi engellenir. Otoimmünite gelişen bireyde, kontrol mekanizmaları devreden çıkar, bağışıklık sistemi kendi doku ve organlarına zarar vermeye başlar. Bu mekanizmanın geçerli olduğu hastalıklar çok çeşitlidir ve tüm organlarla sistemleri etkileyebilmektedir.

Prof. Dr. Murat İnanc

İstanbul Üniv. İstanbul Tıp Fak. İç Hastalıkları AD Romatoloji BD

Karmaşık bir savunma sistemi olan bağışıklık sistemi vücudumuzun (ya da başka canlıların) yapı ya da organizasyonunu bozmaya yönelik dışardan gelen tehlikeleri (örnek: çeşitli mikroorganizmalar, kimyasal maddeler) ve ayrıca iç yapıdaki riskli bozuklukları (örnek: kanser hücreleri) algılamak ve etkisiz hale getirmek üzere yapılanmıştır. Belirtilen tehditlerin yaşam boyu sürmesi nedeniyle bağışıklık sisteminin kendisini yenileyebilmesi ve sürekliliği çok önemlidir. Bağışıklık sisteminin sürekliliği temelde koruduğu organizmanın kendi doku, organ, hücre ve yapıtaşları (molekülleri) ile organizmaya yabancı olan materyali ayırt edebilmesine dayanır. Organizmanın kendisine ait olanı ve olmayanı fark etmesi ve daha sonra yabancı olana reaksiyon göstermesi bağışıklık sisteminin fonksiyonunun esasını oluşturur. Mükemmele yakın bir organizasyonla yıllarca kendisini yenileyerek çalışan bu sistem de her sistemde olduğu gibi yapısal

1908 yılında Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'nü alan Alman bilim insanı Paul Ehrlich (1854 – 1915).



(doğuştan, kalıtsal) ve sonradan ortaya çıkan (edilen) hatalar nedeniyle anormallikler gösterebilir.

Bağışıklık sistemine ait bozukluklar konu edildiğinde ilk olarak bu dosyada ele alınan bağışıklık sisteminin yetersizlikleri (immün yetersizlikler) aklı gelmektedir. Fakat bağışıklık sistemi yetersizliklerinin dışında vücudumuza zarar verme potansiyeli olan çok önemli bir bağışıklık sistemi bozukluğu, “otoimmünite” (“auto-immune”, kendine-öze- bağışık) yani sistemin kendi dokuları ve yabancı materyal ayrımını yapmakta başarısız olarak; bir ordunun dost-düşman ayrımı yapamamasına benzer şekilde; kendi doku, organ ve hücrelerine karşı reaksiyon göstermesi ve bu bileşenlere zarar vermesidir. Bu açıdan “dost ateşi” terimi açıklayıcı olabilir (Isenberg, 1995). Bağışıklık sisteminin organizmanın (vücudumuzun) kendi bileşenlerine karşı reaksiyon göstermesi, yani antikor oluşturmaları veya hücrelerin bu bileşenleri tanıması nadir değildir ve muhtemelen her bireyde değişik oranlarda sürekli oluşmaktadır. Sağlıklı bir bireyde bu anormallik belli bir sınıra kadar sistem tarafından kontrol edilmekte ve organizmanın kendi doku ve organlarına zarar vermesi engellenmektedir.

Otoimmünite gelişen bir bireyde, kontrol mekanizmalarının çeşitli nedenlerle devreden çıkması bağışıklık sisteminin kendi doku ve organlarına zarar vermesi sonucunu doğurmaktadır. Bu mekanizmanın geçerli olduğu hastalıklar “otoimmün hastalıklar” olarak kabul edilmektedir ve tüm organ ve sistemler etkilenebilmektedir. Yapılan araştırmalar otoimmün hastalıkların dünyada önemli bir sağlık problemi olduğunu ve toplumdaki sıklığının kadınlarda erkeklerin yaklaşık iki katı olmak üzere yüzde üç ila dokuz olduğunu, yani yaklaşık her 20 bireyden birinde otoimmün hastalığa bağ-

lı sağlık sorunları geliştiğini ortaya koymaktadır. Otoimmün hastalık gelişimi açısından etnik gruplar ve coğrafi bölgeler arasında fark olduğu gibi şehir yaşamı ve kırsal yaşam arasında da farklar bulunmaktadır. Gelişmiş toplumlarda otoimmün hastalıklarının sıklığının arttığı bilinmektedir.

Otoimmün hastalık tanısına yardımcı olan laboratuvar testleri genel olarak adaptif bağışıklık sistemiyle ilgilidir ve organizmanın kendi dokularına, hücrelerine ve moleküllerine karşı gelişmiş olan yanıtını ortaya koymaktadır. Yapılan araştırmalar birçok insanda otoimmün yanıtın fizyolojik sınırlarda yani hastalık meydana getirmeden bulunduğunu ve insanların çoğunda bağışıklık sisteminin kontrolünde olduğunu göstermiştir. Çeşitli nedenlerle kontrol mekanizmalarının etkisiz kalması ya da yanıtın şiddeti doku ve organlarda hastalık belirtisi ve/veya hasar meydana getirdiği zaman otoimmün hastalıktan söz edilebilir.

Otoimmünitenin kısa tarihçesi

20. yüzyılın başlarında birçok araştırmacı, 1908 yılında Fizyoloji ve Tıp Nobel Ödülü'nü alan Paul Ehrlich'in "horror autotoxicus" kavramı ile anlattığı ve bağışıklık sisteminin kendi doku ve organlarına tepki vermesinin yaşamla bağdaşmayacağı yönündeki popüler görüşünden etkilenmiştir. Bu konuda farklı görüşler bildirilmekle birlikte, otoimmünite konusunda ilk so-

Robin Coombs (1921–2006)



mut veriler 1945 yılında Cambridge Üniversitesi'nde çalışan Robin Coombs tarafından bağışıklık sistemi tarafından üretilen antikorların (otoantikorlar) kırmızı kan hücrelerine (eritrositlere) bağlanarak şiddetli bir kansızlığa (otoimmün hemolitik anemi) sebep olabildiğini gösterdiği araştırmalarda elde edilmiştir. Takip eden yıllarda tiroid bezinin az çalışmasına yol açan hastalığın (otoimmün tiroidit) bağışıklık sisteminin bu salgı bezinde hasara neden olmasından kaynaklandığı anlaşılmıştır. Burada tanımlanan hastalık bir organa sınırlıdır (tiroid). Birden çok organ ve sistemde ortaya çıkan bir hastalık olan sistemik lupus eritematosus (SLE) hekimler tarafından 19. yüzyıldan beri tanınmasına karşın, bu hastalığın temelinde bağışıklık sisteminin kendi dokularına karşı şiddetli reaksiyon göstermesi olduğunu açıklayan, kendi genetik materyalimizin önemli bir parçası olan çift sarmal deoksiribonükleik aside (DNA) karşı gelişen otoantikorlar 1957 yılında tanımlanmıştır. Otoantikorların tanımlanması ve bunları tespit edecek yöntemlerin gelişmesi farklı otoimmün hastalıkların tanınmasını kolaylaştırmıştır.

Yeni bir kavram: Otoinflamasyon

Otoimmüniteye benzer bazı özellikleri olmakla birlikte hastalık mekanizmaları tamamen farklı bir grup hastalık son yıllarda "otoinflamatuvar hastalık" olarak tanımlanmaktadır. Bu hastalıklar iltihap mekanizmalarının (enflamasyon) genetik bozukluk(lar) nedeniyle kontrolsüz olarak devreye girmesi ile başlayan, hastalarda ateş, döküntü ve çeşitli dokularda/organlarda iltihap belirtileri ile kendini gösteren ve dönemler (ataklar) halinde seyreden hastalıklardır. Bu hastalıklarda da bağışıklık sisteminin kendi dokularına karşı reaksiyonu söz konusu olmakla birlikte; ön planda adaptif değil doğal bağışıklık sisteminin bozukluğu ile seyretmeleri ve adaptif sistem hastalıklarının temel özelliklerini yani otoantikor gelişimi ya da belli doku ve moleküllere yönelik hücrel bir yanıt olmaması ile ayrılırlar. Bu hastalıklara en tipik



Tiroid bezinin az çalışmasına yol açan hastalıkta (otoimmün tiroidit) bağışıklık sistemi bu salgı bezinde hasara neden olmuştur; hastalık bir organa sınırlıdır (tiroid).

örnek ülkemizde sıklığı çok yüksek olduğu bilinen "ailevi Akdeniz ateşi" hastalığıdır. Öte yandan otoinflamasyona yol açan genetik bozukluklar ve doğal bağışıklık sisteminin bozuklukları otoimmün hastalıkların mekanizmalarında da yer alabilir. Yani otoimmün hastalıklarda adaptif bağışıklık sistemi bozukluğu yanında doğal bağışıklık sistemi de hastalık mekanizmasında yer alır.

Otoimmün hastalıklar: Organa özgü ve sistemik

Otoimmün hastalıkların hekimler tarafından daha iyi tanınması ve tanıda kullanılan laboratuvar yöntemlerinin gelişmesi çok sayıda hastalığın bu başlık altında sınıflandırılmasını sağlamıştır. Otoimmün hastalıklar organa özgü (tek bir organda hastalık ve hasar) ve sistemik (birden fazla organ ve dokuyu etkileyen, tüm vücudu etkileyebilen) olarak iki gruba ayrılmaktadır. Bunlardan seçilmiş örnekler aşağıda listelenmiştir.

Organa-özgü (tek organ ya da hücre hedefli) otoimmün hastalıklara örnekler:

- Hashimoto tiroiditi (tiroid bezinin yetersizliği ile sonuçlanabilir)
- Graves hastalığı (otoantikorların uyarması nedeniyle tiroid bezinin fazla çalışması ile sonuçlanır)
- Otoimmün trombositopeni veya idyopatik trombositopenik purpura (ITP) (kanda trombosit sayısının düşmesine bağlı kanama olasılığı vardır)
- Otoimmün hemolitik anemi (kırmızı kan hücrelerine bağlanan otoantikorlar yıkım ve kansızlığa yol açar)



Birden çok organ ve sistemde ciddi sonuçlarla ortaya çıkan bir hastalık olan sistemik lupus eritematosus (SLE), deride de, özellikle burun ve yanaklarda kırmızı, döküntülü alanlarla kendini gösterir. Otoimmün hastalıklar kadınlarda erkeklerle göre iki kat fazla görülmektedir.

- Miyastenia gravis (Sinir sistemi moleküllerine bağlanan otoantikolar, hareket güçlüğüne/paralizi yol açar)

- Tip 1 diabetes mellitus (Pankreas moleküllerine karşı otoantikolar şeker hastalığına yol açar)

- Pemfigus vulgaris (deri bileşenlerine karşı otoantikolar, deride su toplanan döküntüye yol açar)

- Multipl skleroz (Sinir sistemi moleküllerine bağlanan otoantikolar, sinir dokusunda iltihaba ve yıkıma yol açar)

Sistemik otoimmün hastalıklara örnekler:

- Sistemik lupus eritematozus (hücre çekirdeğindeki moleküllere karşı otoantikolar; böbrek, sinir sistemi, kalp dahil birçok doku ve organda iltihap ve yıkım)

- Romatoid artrit (antikollara, proteinlere -sitrülin-, eklem dokusuna karşı otoantikolar, eklem iltihabı ve yıkımı akciğer ve damarlarda iltihap)

- Sistemik skleroz (hücre çekirdeği ve bazı enzimlere karşı otoantikolar, deri ve çeşitli organlarda iltihap, damarlarda daralma, tıkanma ve dokularda sertleşmeye -fibroz- yol açar)

- Antifosfolipid sendromu (fosfolipidlere ve bağlanan proteinlere-damar duvarına- karşı otoantikolar, damar tıkanması ve tekrarlayan düşüklükler görülür)

- Granülo-matoz polianjiit (Wegener granülo-matozu)/mikroskobik polianjiit (kan iltihap hücrelerinin enzimlerine karşı otoantikolar, damarlar, böbrekler ve akciğerde iltihap ve yıkıma yol açar)

Otoimmünite neden ortaya çıkar?

Otoimmün hastalık ya da genel olarak otoimmün yanıtın ortaya çıkışı için birden çok faktörün bulunması gerektiği uzun yıllardır süren araştırmalar sonucunda anlaşılmıştır. Bu faktörler arasında çok önemli yer tutan genetik faktörler, hastalığa yatkınlık genleri, önleyici genler, düzenleyici genler ve epigenetik değişiklikler (DNA dizinini etkilemeyen genetik değişikliklerin yol açtığı kalıtsal fenotip özellikleri) olarak sıralanabilir. Otoimmünite gelişiminde iyi bilinen bir diğer faktör cinsiyettir. Gerek cinsiyet hormonları gerekse cinsiyet kromozomları bu konuda etkilidir ve kadınlarda otoimmün hastalıkların çoğunun daha sık olmasını açıklamaktadır. Çevre faktörleri de otoimmünite gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Otoimmünite gelişiminde etkili çevre faktörleri arasında mikroplar (virüs ve bakteriler), ilaçlar, kimyasallar, güneş ışığı (ultraviyole), sigara kullanımı ve beslenme özellikleri sayılabilir. Genetik, cinsiyet ve çevre faktörlerine ek olarak önceden kestirilemeyen bazı faktörler (bağışıklık sisteminde oluşan anlık değişiklikler vb.) ve henüz bilinmeyen faktörlerin etkisi olduğu düşünülmektedir.

Günümüzde geçerli teorileri özetlersek bağışıklık sisteminin organizmanın kendi dokularına toleransını etkileyen genetik bozuklukların ve kendi dokularına (antijenlerine) karşı tolerans kaybının ön plana çıktığını görmekteyiz. Tolerans bo-

zuklukları B veya T-hücrelerle ilgili genetik bozukluklar nedeniyle ortaya çıkabilir.

Otoimmünite otoimmün hastalığa nasıl yol açmaktadır?

Bağışıklık sisteminin mikropları ve kimyasal maddeler gibi diğer muhtemel hastalık etkenlerini karşılamak ya da ortadan kaldırmakla görevli mekanizmaları vücudun kendi moleküllerine ve organlarına karşı zararlı etkiler gösterebilir. Bu zararlı etkinin ortaya çıkması otoimmünitenin otoimmün hastalığa dönüştüğünü göstermektedir. Hastalık gelişiminde de birbirinden farklı mekanizmalar söz konusudur. Bu mekanizmaların bir bölümü antikolar yoluyla gerçekleşmekte ve önceki bölümlerde anlatıldığı şekilde mikroorganizmalardan korunma amaçlı üretilmesi gereken özel proteinler yani antikolar, otoantikör özelliği kazanarak organizmanın kendi hücrelerinin zarında ve hatta içindeki ya da dokulardaki maddelere (moleküllere) bağlanarak hastalık yapıcı etki göstermektedir.

İlginç bir mekanizma, bağışıklık sistemi hücrelerinin oluşturduğu otoantikör özelliğindeki antikolların bağlandığı organizmaya ait proteinlerin fonksiyonunda değişikliğe yol açmasıdır. Örnek olarak halk arasında büyümesi guatr olarak bilinen tiroid bezinin fazla çalışmasına yol açan Basedow-Graves hastalığı verilebilir. Bu hastalıkta otoantikolar bu salgı bezindeki alıcılarına bağlanarak bu bezin büyümesini ve daha çok hormon üretmesini sağlamaktadır (Tiroid stimulan hormon reseptörlerine bağlanan otoantikolar). Benzer şekilde sinir iletisini engelleyerek miyasteni hastalığına yol açan ya da pıhtılaşma sistemini etkileyerek damar tıkanmasına yol açan (antifosfolipid sendromu) otoantikoların saptanması, bağışıklık sistemine ait bir bozukluğun bir organ ya da dokunun fonksiyonunu değiştirdiğini göstermesi bakımından önemlidir.

Otoantikolar organ ve dokularda bağlandıkları hücrelerin parçalanıp yaşamının sona ermesine yol açarak da hastalığa neden olabilir.

Otoimmün hemolitik anemi (kan-sızlık) ve otoimmün trombositopeni (kanamayı önleyen bir kan hücresi olan trombosit sayısını azaltarak kanamaya yol açabilen hastalık) bu mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. Bir diğer önemli bağışıklık sistemi reaksiyonu ise otoantikorların dokudaki alıcılarına bağlandıklarında zincirleme bir reaksiyona neden olarak (kompleman aktivasyonu) ortamda şiddetli iltihap oluşturmaları ve bu iltihabın dokuda yıkma yol açmasıdır. Organizmada (vücudumuzda) normal şartlarda otoantikorların dokuda moleküllere bağlanmasını önlemeye yönelik veya bağlansa bile bunları toplayıp atmaya yönelik sistemler bulunmakta ancak bu sistemlerdeki edinsel ya da kalıtsal bozukluklar, otoantikor-dokudaki hedef molekül (otoantijen) birleşmesine ve sonuçlarına zemin hazırlamaktadır.

Bağışıklık sisteminin organizmanın kendi dokularını tahrip etmesi için mutlaka otoantikor üretmesi gerekmez. Bazı hücreler (örnek: aktif T-hücreleri) bu şiddetli sorunu kendi başlarına da yaratabilecek yeteneğe sahiptir. Sistemik otoimmün hastalıklarda (örnek: romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus) birden fazla mekanizma ile farklı doku ve organlarda aynı anda iltihap, ödem ve hasar oluşabilir. Örneğin, sistemik lupus eritematozuslu bir hastada bir yandan deride iltihap meydana gelirken öte yandan böbrekte de iltihap ve hasar ortaya çıkabilir.

Genetik faktörler ve otoimmünite

Son 20 yılda binlerce hasta ve kontrolden elde edilen DNA üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda hastalığa yakınlık genleri ve hastalığın sık görüldüğü ailelerdeki yakınlık genlerinin ortaya konması dışında, binlerce genin araştırıldığı ilişki çalışmaları yapılmış ve özellikle sistemik otoimmün hastalıkların her biriyle ilgili 100'den fazla genetik yakınlık bölgesi tanımlanmıştır. Belirlenen aday genler genel olarak bağışıklık sisteminin ve diğer dokuların yapısı ve fonksiyonlarıyla ilgilidir. Bazı belirlenen genlerin ise kesin fonksiyonu halen araştırıl-

maktadır. Bütün bu çalışmalar sonunda otoimmün hastalıklara yol açan çok sayıda yakınlık geni olduğu ve bu genlerin çeşitli organ ve dokuların fonksiyonunu etkilediği sonucu çıkarılmaktadır. Üstelik bu genlerin dağılımı bireysel olarak insanlar arasında ve ayrıca değişik toplumlar arasında farklılıklar göstermektedir. Bağışıklık sistemini ilgilendiren bazı genetik farklılıklar (polimorfizm ve mutasyonlar) tek başına dahi bir hastalığa yakınlık olmasına yol açarken (monogenik otoimmün hastalıklar), birçok hastalık için çok sayıda genin hastalığın gelişimindeki etkisinden söz edebiliriz (poligenik hastalıklar). Bazı genetik bölgeler ise (örnek: HLA Sınıf II bölgesi) birden çok otoimmün hastalık için yakınlık genleri olarak belirlenmiştir. Bulunan yakınlık genlerinin bu hastalıklarla ilgili kalıtsallığın yüzde 20-60'ını açıklamaya yettiği ve daha yüksek denek sayıları ile araştırma gerekliliği genel olarak kabul görmektedir. Genetik çalışmalar henüz bireylerin otoimmün hastalıklara yakınlığını ölçme açısından yeterli değildir.

Otoimmünitede cinsiyetin rolü

Bağışıklık sisteminin otoimmün özellik kazanmasında cinsiyetin rolü araştırmacıların hemen dikkatini çekmiştir. Bu durum ön planda kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Henüz nedeni tam bilinmeyen bir veri ise kadın cinsi baskınlığının hastalıktan hastalığa değişmesidir. Örnek olarak insüline bağımlı şeker hasta-

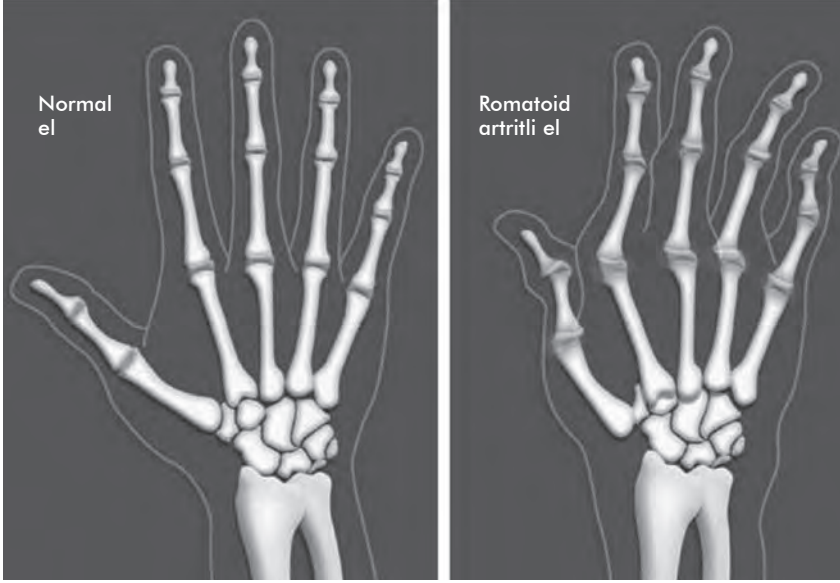
lığında kadın erkek oranı birbirine yaklaşıırken romatoid artritte hastaların yaklaşık yüzde 75'i, sistemik lupus eritematozus, tiroidit ve Sjögren sendromu (otoimmün epitel, tükürük ve gözyaşı bezi gibi salgı bezlerinde iltihaplanma ile seyreden otoimmün hastalık) gibi hastalıklarda yüzde 90'ı aşmaktadır. Bu önemli farkta sadece cinsiyet hormonlarının değil cinsiyet kromozomlarının da rolü olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda ön planda olan östrojen ve prolaktin hormonları sistemik lupus eritematozuslu hastalarda hastalığın alevlenmesinde rol oynamaktadır. Bu etkinin organizmanın kendi dokularına toleransının azalması ve otoreaktif özellik taşıyan B-hücrelerin dayanıklılığının ve ömrünün artmasıyla ilişkili olduğu saptanmıştır. X kromozomu, yani kadın cinsiyet kromozomuyla ilgili ilginç bir bulgu ise bu kromozomun anormal olarak birden fazla bulunduğu Klinefelter sendromu olan (XXY) hastalarda sistemik lupus eritematozusun görülme sıklığının artmış olmasıdır. Öte yandan zayıf testosteron (erkeklik hormonu) türevleri ile yapılan çalışmalar hastalığın bazı belirtilerinin bu tedaviden yararlandığını göstermektedir.

Çevresel faktörler ve otoimmünite

Birçok hastalığın gelişiminde olduğu gibi otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasında da çevresel faktörlerin etkisi olduğu bilinmekte ve bu konuda araştırmalar yapılmaktadır. Otoimmün bir hastalık genetik

Sinir sistemi moleküllerine bağlanan otoantikorların hareket güçlüğüne/felce yol açmasıyla oluşan Miyastenia gravis organla sınırlı bir otoimmün hastalıktır.





Sistemik bir otoimmün hastalık olan romatoid artrit, eklemlerin içindeki zar da ve/veya diğer iç organlarda iltihaba yol açar. Görselde, soldaki romatoid artritli olmayan kişinin eliyken, sağdaki elde romatoid arititin yol açtığı deformasyon görülmektedir.

olarak tamamen aynı yapıya sahip monozigot ikizlerde bile yüzde 100 oranında gelişmemekte bu oran en fazla yüzde 50 düzeyinde kalmaktadır. Bir otoimmün hastalığın ortaya çıkmasında genetik faktörlerle birlikte birden çok bilinen ve bilinmeyen çevre faktörünün rol oynadığı kabul edilmektedir. Genellikle birden çok faktörün toplu etkisi söz konusu olmaktadır. Hastalığın gelişim sürecinin ve özellikle başlangıcının çok iyi bilinmemesi bu konudaki araştırmaların temel kısıtlayıcı özelliğidir. Bir hekim otoimmün hastalık teşhisi koyduğu zaman bağışıklık sistemindeki değişikliklerin haftalar, aylar, hatta yıllar öncesinde başladığının bilinmesi gerekir. Araştırmalarda bir çevre faktörü ile otoimmün hastalık arasında ilişki saptanması her zaman bir neden sonuç ilişkisi bulunduğu anlamına gelmemektedir. Bu durumda belirli deneysel hayvan modelleri üzerinde araştırma yapılması hastalığın başlangıç ve sonuç dönemi gözlenebildiği için yararlı olmaktadır.

Otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasında etkili faktörler arasında en çok üzerinde durulan enfeksiyonlar ve mikroplara karşı bağışıklık sisteminin reaksiyonlarıdır. Sindirim sistemi enfeksiyonları sonrasında eklem iltihabı gelişimi (reaktif artrit) ve romatoid artrit gelişiminde ağız içindeki bazı mikropların rolü bu konuda iyi bilinen örneklerdir.

Bağışıklık sistemi bazen mikroplara ait moleküllere kendi molekülleri arasındaki benzerlik nedeniyle, bazen mikropların aşırı uyarısı nedeniyle, enfeksiyon sırasında dokuda ortaya çıkan yeni yapılara karşı reaksiyon göstererek veya enfeksiyon sırasında iltihaba yol açan elemanların artışına bağlı olarak kendine karşı hastalığa yol açabilecek bir reaksiyon göstermektedir. Enfeksiyonların özellikle Batı toplumlarında azalmasına bağlı olarak alerjik hastalıkların arttığını öne süren "hijyen hipotezinin" otoimmünite konusunda da geçerli olabileceği ileri sürülmektedir. İnsuline bağımlı şeker hastalığı ile ilgili hayvan modellerinde hastalığın enfeksiyondan yoksun, aşırı temiz ortamlarda artması bu modeli desteklemektedir. Bağırsaklardaki bakterilerin kompozisyonu bu konuda önemli olabilir (mikrobiom) ve yerine göre koruyucu ya da hastalık başlatıcı bir etki gösterebilir. Otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasında rol oynayabilecek diğer çevre faktörleri arasında ilaçlar, travma, ultraviyole (güneş ışığı), silika ve sigara kullanımı sayılabilir. Sigara kullanımının romatoid artrit hastalığında başlatıcı ve şiddetlendirici etkisini ortaya koyan araştırmalar vardır.

Otoimmün hastalıkların sonuçları

Otoimmün hastalık gelişimi sonrasında hastalığın hekimler tarafın-

dan tanınma yani tanı süreci başlamaktadır. Tek bir organa sınırlı olan otoimmün tiroidit ya da insüline bağımlı diabetes mellitus gibi hastalıklarda dahi zor olan tanı süreci, birden çok organ ya da sistemi etkileyen sistemik otoimmün hastalıklarda örnek olarak sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklarda daha da karmaşıktır. Bu durumun en önemli nedeni erken dönemlerde belirtilerin anlaşılamaması, hastalık tek bir organa veya dokuya sınırlı olsa da çok sayıda sistem ve organın etkilenmesi, ayrıca birden çok uzmanlık alanının konuya katkısının olması gerekmesidir. Otoimmün hastalıkların önemli bir bölümünün (sistemik skleroz, dermatomiyozit vb.) toplumda nadir görülmesi tanı sürecini daha da güçleştirmektedir. Doğru tanı konusunda klinik yaklaşım dışında hekimlerin en önemli yardımcısı teknolojinin ilerlemesi sayesinde çeşitlenen ve daha doğru sonuç elde etme imkânı olan laboratuvar testleridir. Bunlar arasında da en önemlileri otoimmün hastalıkların mekanizmasında yer alan otoantikorların tanımlandığı testlerdir. Hastalık tanısında bazen bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri bazen de tükürük bezi ve böbrek gibi organlardan örnek alınması (biyopsi) gerekebilir. Son 30-40 yılda tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmeler otoimmüniteye bağlı hastalıklarda önemli oranda başarı sağlanmasına yol açmakla birlikte bu kronik hastalıklardan bazılarında hastaları zor duruma sokan süreçler ortaya çıkmaktadır. Otoimmün hastalıkla ilgili tedavide başarı sağlanmasına rağmen zamanla eklenen kalp-damar sorunları, mikroplara bağlı hastalıklar, ilaçların istenmeyen etkileri ve kanser gelişimi gibi sorunlar hastaların bir bölümünü etkilemeye devam etmektedir.

Otoimmün hastalıkların tedavisinde bağışıklık sistemi baskılayıcı (immunosupresif) ilaçlar

Tek bir organı, özellikle de hormon salgılayan bir organı etkileyen otoimmünite eğer bu hormonda bir

yetersizliğe yol açıyorsa bu durumda eksik olanın yerine konması, yani tiroiditte tiroid hormonu eksikse bunun verilmesi, diyabetli bir hastada ise otoimmünitenin pankreası etkilemesi sonucunda insülin yetersizliği ortaya çıkmışsa insülin tedavisi yeterli olabilir. Ancak hastalık birden çok organ ve sistemde iltihap ve hasara yol açıyorsa ve organ hasarı riski varsa veya iltihaba bağlı belirtiler (ağrı, şişme vb.) ortaya çıkmışsa, iltihabı azaltan ve bağışıklık sistemini baskılayan tedavilerin kullanılması gerekir. Bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar, T ve B-hücreler gibi sistemin önemli parçalarını sayısal ve fonksiyonel olarak etkileyen, baskılayan ilaçlardır. Bu amaçla kullanılmaya başlanan en eski ilaç gruplarından biri glukokortikoid ilaçlardır. Böbreküstü bezinden salgılanan hormonlara benzer moleküllerin sentezlenmesi yoluyla elde edilen bu önemli ilaç grubu bağışıklık sisteminin birçok bileşeni üzerinde baskılayıcı etki gösterir. Glukokortikoidler dışında bağışıklık sisteminin iltihaba yol açan bölümlerini baskılama amacıyla çeşitli ilaçlar kullanılmakta ve bunlar farklı mekanizmalarla etkisini göstermektedir. Bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlar sistemik otoimmün hastalıklar üzerinde olumlu etki göstererek hastalığı kontrol altına alabilir, fakat genellikle kalıcı olarak bağışıklık sistemi bozukluğunu (otoimmün mekanizmayı) düzeltemez ve kür sağlayamazlar. Tedavideki önemli etkilerine karşın bağışıklık sistemini baskılayan ilaçları alanların konunun uzmanları tarafından istenmeyen etkiler ve özellikle fırsatçı enfeksiyon gelişimi açısından dikkatle izlenmeleri gerekir.

Otoimmün hastalıkların tedavisinde yenilikler: Hedefe yönelik tedavi kavramı

Otoimmün hastalıkların bir bölümünde, özellikle iltihap ile seyreden hastalıklarda (örnekler: otoimmün romatizmal hastalıklar, iltihaplı romatizmalar, sedef hastalığı, bağırsağın iltihaplı hastalıkları, gözün iltihaplı hastalıkları) has-



Son 20 yılda yapılan çalışmalarla, özellikle sistemik otoimmün hastalıkların her biriyle ilgili 100'den fazla genetik yatkınlık bölgesi tanımlanmıştır.

talık mekanizmalarının molekül düzeyinde öğrenilmesi yeni tedavi metotlarının ve yeni ilaçların geliştirilmesinin önünü açmıştır. Bu yeni tedaviler "hedefe yönelik tedaviler" başlığı altında toplanabilir. Hedefe yönelik tedavi kavramı daha önce geliştirilmiş olan ve yukarıda anlatılan bağışıklık sistemi baskılayıcı ilaçlardan farklı olarak kullanılan ilaçların belli bir molekül ya da sistemi etkilemesi olarak tanımlanabilir. Örnek olarak bağışıklık sisteminin bütün elemanları yerine sadece B-hücrelerini hedef alan tedavi ajanlarını verebiliriz. Hedefe yönelik tedaviler günümüzde tek bir molekülü hedef alan antikor yapısında ilaçlar (monoklonal antikorlar) veya hücre içindeki karmaşık sinyal sistemini etkileyerek iltihap uyarıcı birden çok sistemi etkileyen/baskılayan küçük moleküller (hücre iç sinyal baskılayıcılar) olarak ikiye ayrılabilir. Bu ilaç grupları ile yapılan tedaviler bağışıklık sisteminin ve iltihap mekanizmalarının bir veya birden fazla bileşenini etkilemekte veya baskılamaktadır. Konusunda uzman hekimler tarafından uygun hastalar seçilerek yapılması gereken bu tedaviler hastaların istenmeyen etkiler açısından da sürekli izlenmesini gerektiren ileri düzey tedavilerdir.

Sonuç olarak 20. yüzyılın başlarında düşünce olarak ortaya çıkan ve 1950'lerden sonra test sistemlerinin keşfedilmesi, başarılı hayvan deneylerinin başlatılması ile daha iyi tanımlanan otoimmünite kavra-

mının önemi, 21. yüzyılda moleküler bilimlerin gelişmesi ile daha iyi anlaşılmaktadır. Otoimmünite ile ilgili mekanizmaların ayrıntılarının ortaya konması, 1940'larda glukokortikoid ilaçların romatoid artritli (otoimmün iltihaplı romatizma) bir hastada kullanılması ile başlayan, sistemik tutulumlu ve iltihapla seyreden otoimmün hastalıkların tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Otoimmünite mekanizmaları ve otoimmün hastalıkların daha iyi anlaşılması ve tedavi edilmesine yönelik bilimsel çalışmalar artarak sürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1) Cepellini R., Polli E., Celada F.A., "DNA-reacting factor in serum of a patient with lupus erythematosus diffusus", *Proc Soc Exp Biol Med* 1957;96:572-4.
- 2) Goldblatt F, O'Neill S.G., "Autoimmune rheumatic diseases 1: Clinical aspects of autoimmune rheumatic diseases", *Lancet* 2013;382:797-808.
- 3) Isenberg D.A., Morrow J.; *Friendly Fire. Explaining autoimmune disease*, Oxford University Press, 1995.
- 4) Kono D.H., Theofilopoulos A.N.; *Autoimmunity*, Kelley-Firestein Textbook of Rheumatology, 10. Baskı, Elsevier 2017, ss.301-17.
- 5) Murphy G., Lisnevskaja L., Isenberg D.; "Autoimmune rheumatic diseases 2: systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases: challenges to treatment", *Lancet* 2013; 382:809-18.
- 6) Ombrello M.J., Kastner D.L.; "Autoinflammation in 2010: Expanding clinical spectrum and broadening therapeutic horizons", *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:82-4.
- 7) Shapira Y., Agmon-Levin N., Shoenfeld Y.; "Geoepidemiology of autoimmune rheumatic diseases", *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:468-76.
- 8) van Laar J., *Immunosuppressive drugs*. Kelley-Firestein Textbook of Rheumatology, 10. Baskı, Elsevier 2017, ss.983-998.

Nöroimmünoloji nedir?

Nöroimmünolojik hastalıklar nelerdir?

Vücudun kendinden olan zararsız bir yapıyı, yabancı olarak görüp yok etmek istemesi sonucunda gelişen hastalığa otoimmün hastalık denir. Otoimmüniteyle geliştiği kabul edilen nörolojik hastalıkların oluşum mekanizmalarını araştıran ve hastalığa uygun tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini sağlayan bilim dalına da nöroimmünoloji denir. Beyin, bir zamanlar düşünüldüğü gibi “bağışıklık ayrıcalığına sahip veya bağışık yanıtı korumuş” değildir.

Doç. Dr. Vuslat Yılmaz

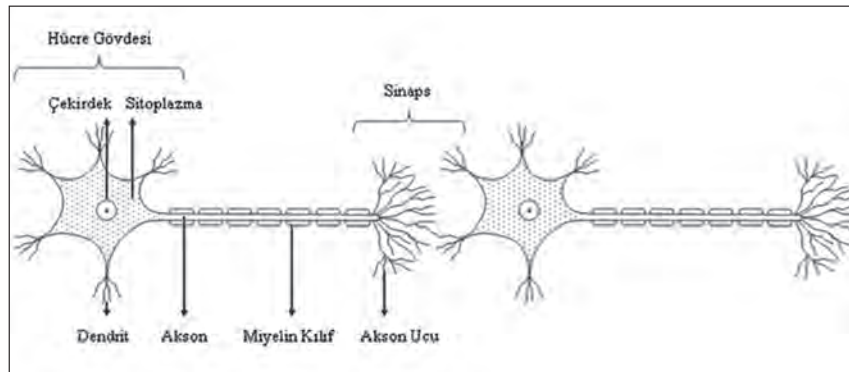
Prof. Dr. Erdem Tüzün

İÜ Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Sinirbilim AD

Sinir sistemi bilgiyi işleyen, organların ve kasların aktivitelerini düzenleyen bir sistemdir. Temel olarak duyu algılar, işler ve analizini yaparak verecek cevabı düzenler.

Sinir dokusu, nöron adı verilen sinir hücreleri ve glial hücreler olarak adlandırılan destekleyici hücrelerden meydana gelir. Nöron uzantıları akson ve dendrit adını alır. Dendritler uyarıyı uç kısımlardan alıp hücre gövdesine iletir. Aksonlar ise uyarıları sinir gövdesinden diğer nöronlara götüren uzun sinir lifleridir. Bazı aksonlarının üzeri miyelin denilen bir kılıfla kaplıdır. Miyelin kılıfı hem si-

Şekil 1. Sinir hücresinin (nöron) genel yapısı.

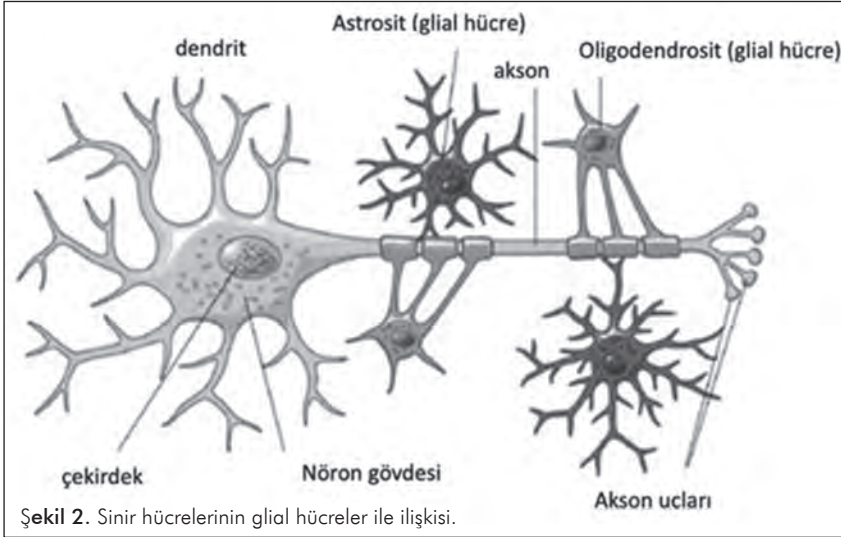


nir uzantısını korur, hem de uyarıların daha hızlı iletilmesini sağlar (Şekil 1). Çeşitli sebeplerle miyelin kılıfında hasar olduğunda iletim bozulur ve bazı nörolojik hastalıklar ortaya çıkar (Şekil 1).

Sinir hücresini destekleyen glial hücreler, çevreden madde alışverişlerini sağlayarak nöronların görevini sürdürmesine yardımcı olur. Bu hücrelerden oligodendrositler, aksonun etrafını saran miyelin kılıfını oluşturur. En küçük glia hücrelerinden olan mikroglialar, yabancı madde ve mikroorganizmaları içlerine alıp yok ederek sinir sistemini korurlar. Astrosit olarak ad-

landırılan glia hücreleri ise sinir hücrelerinin beslenmesine ve kimyasal işlemlerine katkıda bulunur (Şekil 1 ve 2).

Beynin çalışabilmesi için nöronlar arasında iletişim gereklidir. Bu iletişim, aksiyon potansiyelleri denilen elektriksel sinyallerle/uyarılarla sağlanır. Sinir hücresi boyunca ilerleyen elektrik-



Şekil 2. Sinir hücrelerinin glial hücreler ile ilişkisi.

sel uyarılar, iki hücre arasında bilgi aktarımının olduğu boşluğa, yani sinapsa gelir ve kimyasal ileti maddelerinin salınmasına neden olur. Sinapslar bir nöronun aksonuyla diğer nöronun dendriti arasındaki bağlantı noktasıdır. Sinaps boşluğuna salınan bu kimyasal ileti maddeleri, diğer sinir hücresinin alıcılarıyla etkileşir. Böylece hücre zarındaki bazı elektron kanalları harekete geçirilir ve elektriksel uyarı oluşturulur. Bu şekilde uyarı, bir sinir hücresinden diğerine kimyasal ileti maddeleri aracılığıyla iletilmiş olur.

Otoimmünite ve nörolojik hastalıklar

Otoimmünite, vücudun kendinden olan zararsız bir yapıyı, yabancı olarak görüp yok etmek istemesidir. Çevresel faktörlerin etkisiyle (enfeksiyon, ağır stres, sigara kullanımı, mikrobiyaya, silikon ve bazı kimyasallara maruziyet) otoimmün yanıt gelişir ve süreç ilerledikçe hastalık belirtileri ortaya çıkar. Otoimmünite sonucu gelişen hastalığa otoimmün hastalık denir. Otoimmünite sonucu geliştiği kabul edilen nörolojik hastalıkların oluşum mekanizmalarını araştıran ve hastalığa uygun tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini sağlayan bilim dalına da nöroimmünoloji denir.

Nöroimmünoloji, merkezi sinir sisteminin (MSS) biyolojik, immüno-lojik, kimyasal, nörolojik, patolojik, psikiyatrik ve virolojik durumlarını kapsar. Beyin, bir zamanlar düşünüldüğü gibi “bağışıklık ayrıcalığına sahip veya bağışık yanıttan korunmuş”

değildir. Bu yeni anlayışla birlikte nöroimmünolojinin yeni alanları ortaya çıkmaktadır. Nöronların sinir sisteminin en önemli fonksiyonel birimi olduğu hâlâ kabul görmesine rağmen, günümüzde artık nörolojik hastalıkların tedavisinde tek hedef olarak düşünülmemektedirler. Doğrudan ve dolaylı olarak beyin fonksiyonuna etki eden bağışıklık hücreleri (T hücresi, B hücresi, doğal öldürücü hücreler, dendritik hücreler) ve bu hücrelerin salgıladıkları maddeler (antikor, sitokin, kemokin), nöronlara kıyasla daha kolay erişilebilir ve değiştirilebilir hedef hücrelerdir. Karmaşık görünen nöroimmün etkileşimlerin anlaşılması, beyin yaralarına bağışıklık sistemini (ve/ve-

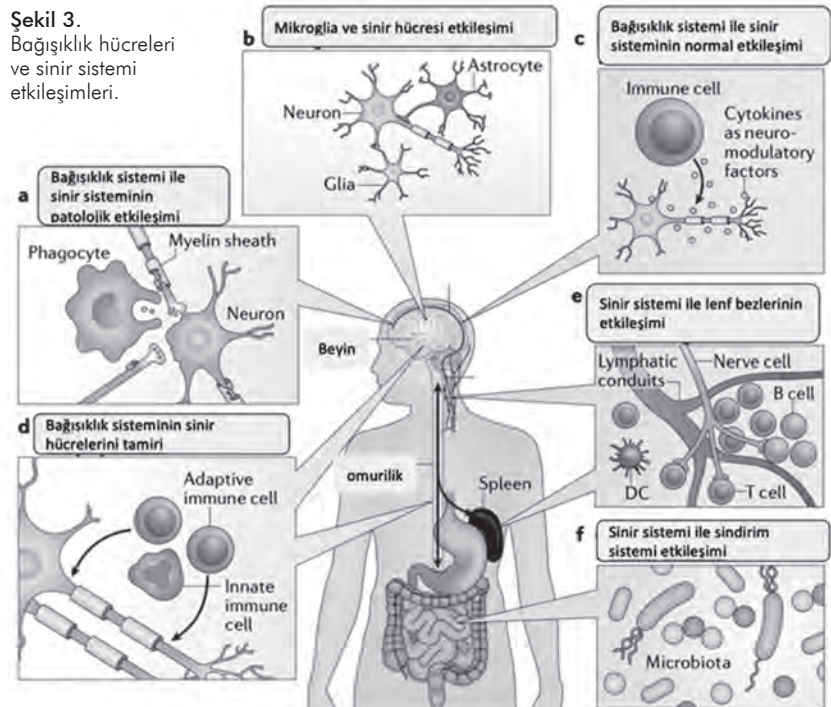
ya glia hücrelerini) hedefleyen yeni tedavi seçeneklerinin yolunu açacaktır (Şekil 3).

Nöroimmünolojik hastalıklar: Miyastenia gravis

Miyastenia gravis (MG) (Yunanca “mya” kas, “stenia” zaaf, Latince “gravis” ciddi), kas zaafı ve yorgunluğa sebep olan bir otoimmün nöromusküler (sinir-kas) bileşke hastalığıdır. Hastalık, milyonda 200-400 olguda ortaya çıkan nadir bir hastalık olup çoğunlukla 40 yaş altındaki kadınlarda ve 50-70 yaş arasındaki erkeklerde görülmektedir.

MG'nin en sık görülen bulguları, yorgunluk ve göz kapaklarında düşmedir. Kas gücü, çalışma esnasında ve akşama doğru giderek azalır, ancak bir süre dinlendikten sonra düzelir. Göz, göz kapakları, yüz hareketleri, çiğneme, konuşma ve yutmayla ilgili kaslar daha çok etkilenir. Ayrıca solunum, boyun, kol ve bacak kasları da tutulabilir. Bulgular dalgalanma göstererek arada kaybolabilir veya azalabilir. Yakınmalar, sadece göz kaslarıyla sınırlı olabilir. Sıklıkla göz, baş, beden ve hatta solunum kasları etkilenebilir. MG hastalarında göz kapaklarında düşme, çift görme, kol, bacak ve boyun kaslarında zaaf, yutma güçlüğü, peltek konuşma ve nefes darlığı gö-

Şekil 3. Bağışıklık hücreleri ve sinir sistemi etkileşimleri.



rülür. Miyastenik yakınmalar ateş, stres ve bazı ilaçlarla tetiklenebilir. Miyastenik kriz, solunum kaslarının da tutulmasına bağlı olarak mekanik solunum aletlerine ihtiyaç duyulabilen daha ağır bir tablodur.

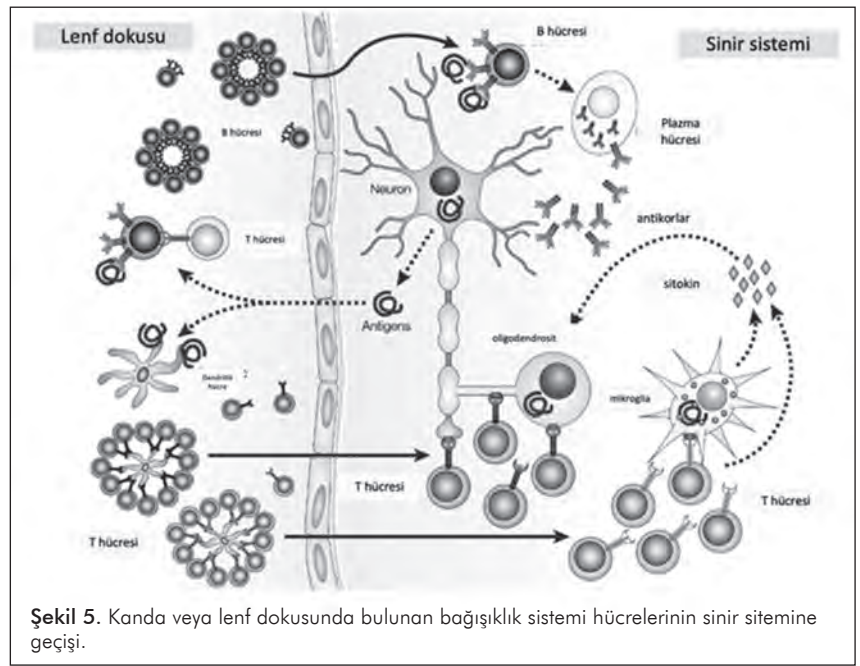
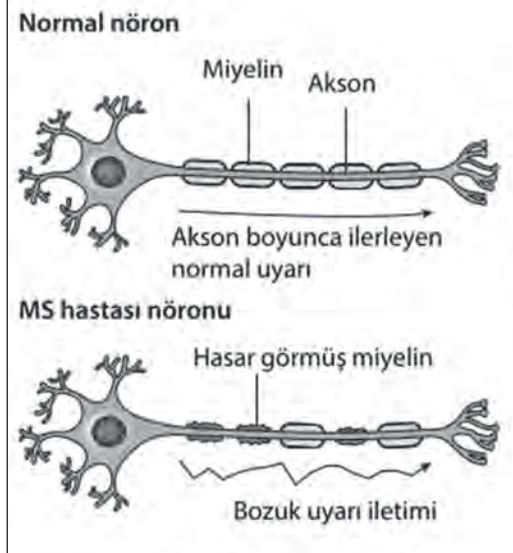
MG'de, sinir-kas bileşkesinde bulunan asetilkolin reseptörlerine karşı bir saldırı vardır. Bu saldırı başlıca bağışıklık sistemi tarafından üretilip, dolaşıma salınan antikör isimli proteinlerle olur. Kaslarımızın hareketleri, sinir sonlarından salgılanan asetilkolin moleküllerinin, kas lifleri üzerinde bulunan asetilkolin reseptörlerine bağlanması sonucunda oluşur. Asetilkolin reseptörlerine antikörler tarafından saldırılması ve reseptörlerin sayılarının azalması ile bu moleküller etkilerini gösteremez hale gelir.

Timus, bağışıklık sistemi hücrelerinden T hücreleri için adeta bir üniversitedir. Bu hücreler tüm görevlerini timusta öğrenirler. Timus dokusunun da MG hastalığının gelişimiyle yakından ilişkili olduğunu biliyoruz. Yine yapılan çalışmalar ile timustaki eğitimden yeterince faydalanamamış T hücrelerinin ve antikör yapan B hücrelerinin hastalıktan sorumlu olduğu gösterilmiştir.

MG kalıtsal bir hastalık olmakla beraber bazı ailelerde MG ve diğer otoimmün hastalıkların bir arada görülmesi bazı genetik faktörlerin hastalığa karşı bir yatkınlık geliştirebileceğini düşündürmektedir.

Hastalığın tanısı, nörolojik mu-

Şekil 4. Multiple skleroz (MS) hastalığında sinir hücresindeki hasarlı miyelin kılıfı.



Şekil 5. Kanda veya lenf dokusunda bulunan bağışıklık sistemi hücrelerinin sinir sistemine geçişi.

yene ile belirlenen kas zaafının, yorgunlukla artması ve dinlenme ile geçmesi veya azalması ile konulur. Hastalardan alınan kan örneğinde gelişen antikörlerin gösterilmesi tanıyı destekler. Sinir-kas bileşkesindeki ileti bozukluğunu gösteren elektromiyografi incelemeleri de tanıya yardımcı olur. Timusta büyüme veya tümör varlığının gösterilmesi için bilgisayarlı tomografi incelemesi yapılabilir.

MG tedavisinde kolinesteraz inhibitörleri, immünsüpresifler (bağışıklık baskılayıcılar), timektomi (timusun cerrahi olarak çıkarılması) ve nadir de olsa bağışıklık hücrelerine özel ilaçlar kullanılır. Miyastenik kriz gibi acil durumlarda, plazmaferez ve IVlg (immün globulin) gibi kanda bulunan antikörleri temizleyen yöntemler geçici bir tedavi olarak uygulanabilir.

Multipl skleroz

Genetik ve/veya çevresel faktörlerce tetiklenen, miyelin isimli kas kılıfı yıkımı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. MS, genç yaşta başlaması ve yaygın tutuluma neden olmasından dolayı, sosyal ve ekonomik boyutları ile toplum için de önemli sonuçları olan bir hastalıktır.

Multipl skleroz (MS), vücudun bağışıklık sistemindeki normal işlemin bozulmasıyla ilgili bir hastalıktır. Değişik nedenlerle bazen bu sistem vücuttaki normal dokuları da yabancı gibi görmeye başlar ve onlara hücum eder. MS hastalığında da bu tür bozukluklar nedeniyle, sinir sistemimizdeki sinir hücrelerinin etrafını saran, işlevini kolaylaştıran ve koruyan miyelin hasara uğrar. Bunun sonucu olarak sinir hücresi görevini yapamaz, bir süre sonra işlevini yitirir ve MS hastalığı belirtileri ortaya çıkar (Şekil 4).

Bu hastalıkta kanda ve lenf dokusunda bulunan T hücreleri ile antikör yapan B hücrelerinin beyne göç edip orada miyelin kılıfın haraplanmasına katkıda bulunabileceği laboratuvar deneyleriyle gösterilmiştir (Şekil 5).

MS, genç erişkinlerde görülen yani genellikle 20-40 yaş arasında başlayan bir hastalıktır. Beyin ve omuriliğimizi etkileyen bu hastalık, gençlerde engelliliğe yol açan sinir sistemi hastalıklarının en önemlilerindendir. Kadınlarda erkeklere göre daha sık rastlanmaktadır.

MS hastalığının oluşum nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ancak, dünyanın bazı bölgelerinde hastalığın daha sık görüldüğü bilinmektedir (örneğin Kuzey Avrupa ülkeleri, Amerika'nın kuzey bölgeleri gibi) ve bu da "Mikrobik bir ajan hastalık için önemli olabilir mi?" sorusunu

gündeme getirmektedir.

MS hastalığının ortaya çıkmasında bağışıklık sisteminin önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Bu mekanizmanın ayrıntıları aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Normal durumda bağışıklık hücreleri beyinde bulunmaz, çünkü beyin korunmuş/ayrıcıklı bir bölgedir. Sadece hasar durumunda (travma, enfeksiyon...) bu hücreler, savunmayı sağlamak için kan yoluyla göç ederler.

Hastalığın, bağışıklık sisteminde oluşan bir bozukluk sonucu vücudun kendi hücrelerine karşı saldırıya geçmesi ile ortaya çıktığı bilinmektedir. Ancak bağışıklık sistemindeki bozukluğa neyin yol açtığı tam olarak bilinmemektedir. Yıllarca herhangi bir viral hastalığın ya da çevresel herhangi bir faktörün bu saldırıyı tetiklediği ileri sürülse de, hastalığa özgü bir virüs veya başka bir etken gösterilememiştir. Çok yoğun araştırmalara karşın, hastalığın hangi etkenlerle ortaya çıktığı hâlâ tam olarak bilinmemektedir.

MS hastalığının kimlerde ortaya çıkacağını önceden söylemek mümkün değildir. Ancak, 20-40 yaşları arasında ve kadınlarda daha fazla görüldüğü izlenmiştir. İlk zamanlarda 15 yaşından önce ve 50 yaşından sonra görülmediği bildirilse de, son yıllarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tekniklerinin gelişmesiyle çocuklarda ve ileri yaşlarda nadir de olsa ortaya çıktığı gözlenmiştir.

Yapılan risk grubu değerlendirme çalışmalarında, ılıman iklimde yaşayanların sıcak iklimde yaşayanlara göre ve sağlık koşullarının daha iyi olduğu gelişmiş ülkelerde yaşayanların diğer ülkelerde yaşayanlara göre daha fazla risk altında olduğu görülmüştür. Bunun nedeni olarak sağlık koşullarının iyi olduğu ülkelerde yaşayan insanların bağışıklık sisteminin gelişmemesi ve dış etkenlerden daha fazla etkilenmeleri öne sürülmektedir.

Genetik çalışmalar MS hastalarının birinci derece akrabalarının diğer kişilerden 20-40 kez daha fazla risk altında olduğunu göstermiştir. Ancak bu oran, genetik geçiş gösteren hastalıklarla karşılaştırıldığında yüksek değildir. MS hastalığı kesin-

likle bulaşıcı değildir.

Hastaların yaklaşık yarısında, kol ya da bacakta kuvvet azalması-güçsüzlük şikâyeti başlamaktadır. MS'li hastalar yeni gelişen duyu bozuklukları, bulanık görme, denge bozuklukları, çift görme yakınması ile bizlere başvurabilmektedir. Her hastada başlangıç yakınmasının birbirinden farklı olabileceğini akılda tutmak gerekir. En yaygın belirtisi duyu kaybıdır. Bununla birlikte MS hastalarında halsizlik, yorgunluk, ellerde ve/veya ayaklarda uyuşma, karıncalanma, güçsüzlük, dengesizlik, yürüme güçlüğü, çift görme veya bulanık görme, bir gözde görme kaybı gibi çok farklı şikâyetlerden biri veya birkaçı bir arada olabilir. Dikkatini sürdürmemeye, konsantrasyon kaybı gibi bozukluklar ve depresyon da ortaya çıkabilir. Hastalığın belirtileri sinir sisteminin hangi bölgesinin etkilendiğine bağlı olarak değişkenlik gösterir. Her hastada farklı belirtiler olabileceği gibi aynı hastanın yaşadığı ataklarda da farklılar görülebilmektedir. Hastalık çoğunlukla atak ve arkasından kısmi/tam düzelmelerle seyreder. Nadir olarak hafif belirtilerle seyreden formu da görülür.

Hastalığın kesin tanısı manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile konur. Bununla birlikte, MS hastalığı kuvvetle ihtimal düşünülüyor ancak MRG de görülemiyorsa, bel bölgesinden alınan beyin omurilik sıvısında (bel suyu) bağışıklık sistemindeki bozukluk, dolaylı olarak incelenebilir ve/veya özel aletlerle görme, işitme ve duyu yollarının fonksiyonları değerlendirilebilir.

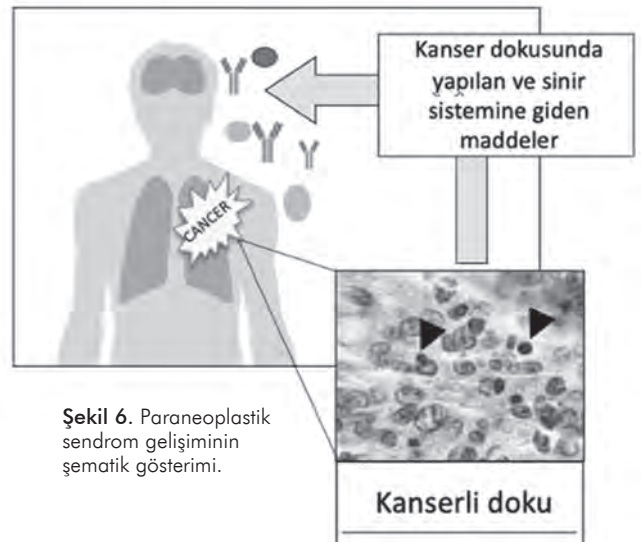
Hastalığın kesin tedavisi bilinmemekle birlikte, bu konuda yoğun çalışmalar sürdürülmektedir. MS hastaları atak dönemlerinde genellikle yüksek doz kortizon uygulanarak tedavi edilmektedir. Ayrıca bağışıklık sistemi üzerine etkili, atak sıklığını azalttığı bilinen bazı tedaviler de hastanın durumuna göre seçilebilmektedir.

MS hastalığının nedeni bilinmediği için kesin tedavisi de ortaya konamamaktadır. Çalışmalar halen bağışıklık sistemini baskılamaya yönelik nöroimmünoloji temelli tedaviler üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Paraneoplastik nörolojik sendrom

Kanserin, sinir sistemi organlarına yayılma göstermeden (beyin, beyincik, omurilik, duyu ganglionlar, periferik sinirler, kas sinir bileşkesi ve kaslar), bu organların yapı ve fonksiyonlarını bozması durumunda paraneoplastik sendrom tablosu meydana gelir (Şekil 6). Tüm kanserli olguların yüzde birinde gözlenir. Kanser hücresi hormon veya hormon benzeri maddeler, sitokin ve antikor denilen maddeler, enzimler ve steroid metabolitleri üretebilir. Kanser hücrelerinin çoğalmasını durdurmaya yönelik gelişen bağışık yanıt yanlış olarak sinir sistemine saldırıya geçince paraneoplastik nörolojik hastalıklar oluşur. Ensefalit, hafıza kaybı, unutkanlık, psikotik bulgular, depresyon ve epileptik nöbetlerle seyreden bir hastalıktır. En çok akciğer kanserinde gözlenen bir tablodur. Beyincik harabiyeti, gövde ve kollarda koordinasyon bozukluğu, gözlerde sıçramalar, sarhoşvari konuşma gibi yakınmalar gözlenir. Meme, yumurtalık, akciğer kanseri ve Hodgkin lenfoma ile ilişkilidir.

Opsoklonus myoklonus sendromunda kol, bacak ve gövdede irkilmeler, her iki gözde istemsiz ve hızlı göz küresi sıçramaları izlenir.



Şekil 6. Paraneoplastik sendrom gelişiminin şematik gösterimi.

Akciğer, meme, jinekolojik kanserler, melanom, çocukluk döneminde de nöroblastoma ile ilişkili olabilir.

Stiff person sendromunda (kati kişi sendromu), sırt ve bacak bölgesi kaslarında katılık, sertlik olur. Bu bölge kasları sürekli kasıldığı için bel duruşu değişir. Hareketler ve özellikle yürüme zorlaşır, düşmeler görülür. Meme ve akciğer kanseri ile Hodgkin lenfomada gözlenir.

Subakut duyusal nöropati, çoğunlukla kollardan başlayan, tek taraflı ya da yaygın uyuşma ve ağrı yakınmalarına neden olur, zamanla tüm bedeni etkileyebilir. Akciğer, meme, yumurtalık kanserleri, sarkomlar ve Hodgkin lenfoma sırasında gözlenir.

Nöromiyotoni, periferik sinirlerin aşırı uyarılma özelliği kazanması nedeni ile kaslarda sertliğin, ağrılı kasılmaların (kramp) ve solucanvari oynamaların (fasikülasyon) olduğu bir durumdur. Bazı olgularda aşırı terleme yanı sıra beyin etkilenme bulguları gözlenebilir. Akciğer kanseri, timoma, plazmositoma ve Hodgkin lenfoma ile ilişkilidir.

Lambert-Eaton myastenik sendromu, özellikle bacaklarda -kalça bölgesinde- güçsüzlükle seyreden, genel yorgunluk hali ve otonom sinir sisteminde etkilenmeyle giden bir durumdur. Hastalar ağız kuruluğu, ereksiyon kaybı, kabızlık ve pozisyon değişikliğiyle ortaya çıkan tansiyon düşmelerinden yakınırlar. En çok akciğer kanseriyle ilişkilidir.

Serumda antikorların varlığı hastalığı destekler ama yokluğu hastalığı dışlamaz. Ayrıca görüntüleme yöntemleri (MRG) ve elektromiyografi incelemesi tanıyı destekleyici bulgular verir. Semptomatik tedavi yanı sıra bağışıklık tedavileri (plazmaferez, intravenöz immün globulin, bağışıklık baskılayıcı ilaçlar vs.) ve tümörün çıkarılması faydalıdır.

Otoimmün ensefalit

Yeni antikor saptama tekniklerinin gelişmesine paralel olarak 2000'li yılların başında tanımlanmaya başladı. Gelişmiş ülkelerde, otoimmün ensefalitin giderek artan sıklıkla gözleendiği ve enfeksiyon etkenlerine bağlı sinir sistemi hastalıklarından daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Bu o-

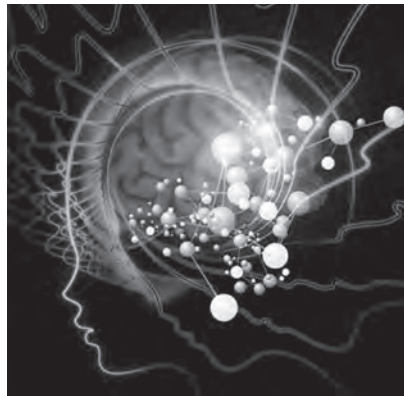
toimmün kökenli hastalıkta, beyin hücreleri arasında iletişimi sağlayan, sinaps adı verilen yapılarda hücre zarında bulunan protein yapısındaki iyon kanallarına karşı antikorlar gelişir. Bu hedef moleküllerden başlıcaları NMDA reseptörünün de dahil olduğu glutamat reseptörleri, farklı voltaj kapılı potasyum kanallarına ait proteinler, gama-amino bütirik asit reseptörü ve glisin reseptörüdür. Antikorlar bağlandıkları beyin bölgesinde hücreler arasında iletişimi sağlayan elektrik akımını engelleyerek sinir hücrelerinde işlev bozukluğuna ve bunun sonucunda davranış değişikliği, bellek kaybı ve epilepsi nöbetleri başta olmak üzere çeşitli yakınmalara sebep olurlar. Sık görülen ensefalit bulguları arasında anksiyete bozukluğu, depresyon, sanrılar, konuşamama, hareketsizlik hali, istemsiz kas hareketleri ve yaygın kas zaafı da sayılabilir. Olguların büyük kısmında günler veya haftalar içinde solunum kaybı, koma ve ölüm gelişirken, nadiren kendiliğinden iyileşen veya yıllarca hayatı tehdit etmeden süregiden olgular da rapor edilmiştir. Tedavi edilmemesi durumunda ağır seyredabilen otoimmün ensefalit olgularının dörtte üçünün yoğun bakım birimlerinde birkaç ay geçirmek zorunda kaldıkları bildirilmiştir. Bu hastalarda değişen oranlarda yumurtalık, akciğer ve timus gibi dokulara ait tümörler de saptanabilir. Tümörlerle ensefalit arasındaki ilişki tam olarak anlaşılamamakla beraber tümör hücrelerinin bir şekilde bağışıklık sistemi hücrelerini uyarak klinik bulgulara sebep olan antikor üretimini başlattığı düşünülmektedir.

Artan sıklıklarına rağmen otoimmün ensefalit grubu hastalıklar hâlâ nadir hastalıklar arasında sayılmak-

tadır. Ancak antikorların hedef aldığı iyon kanalları beynin bellek, davranış ve duygu kontrolünden sorumlu bölgelerinde yüksek yoğunlukta bulunduklarından, otoimmün ensefalit bulguları sıklıkla şizofreni ve bipolar hastalık gibi psikiyatrik hastalıklar veya Alzheimer hastalığı gibi demansa sebep olan hastalıklarla karıştırılmaktadır. Benzer klinik bulgularla ortaya çıkmalarına rağmen otoimmün ensefalitler diğer nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda kullanılan tedavi yöntemlerine yanıt vermez. Ayırıcı tanıdaki zorluklar bağışıklık sistemini baskılayarak otoimmün ensefalite sebep olan antikorların temizlenmesini sağlayan etkili ilaçların başlanmasını geciktirmektedir.

Tıp literatüründe, otoimmün ensefaliti olduğu halde epilepsi, şizofreni ve depresyon gibi yanlış tanımlarla etkisiz ilaçlar alan ve yakınmaları bu sebeple giderek kötüleşen hastalarla ilgili raporların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Otoimmün ensefalit grubu hastalıkların farkına varılması bazı nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların aslında otoimmün kökenli mekanizmalarla ortaya çıktığını ve bu olguların geleneksel ilaçlardan çok bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavi yöntemlerinden yararlanabileceğini göstermiştir. Örneğin tedaviye yıllarca direnç gösteren epilepsi hastalarının son çare olarak beyinlerinin bir bölümünün kesilip çıkarılmasıyla sonuçlanan bir ameliyata yönlendirildikleri göz önüne alınırsa, kronik nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda ilaç tedavisine yanıtı alt grupların tanımlanmasının önemi ortaya çıkmaktadır.

Hem tipik otoimmün ensefalitle rin tanısı hem de diğer nörolojik ve psikiyatrik hastalıkları taklit eden hastaların fark edilmesi, hastalığa sebep olan antikorların gösterilmesiyle gerçekleşmektedir. Hastaların serum veya beyin-omurilik sıvısı örnekleri ile bu hücre soyunun karşılaştırılması sırasında ortaya çıkan antikor-iyon kanalı etkileşimini gösteren ve özel işaretleyici kimyasallarla elde edilen floresan ışımaya özel mikroskoplarla gözlenebilir ve bu şekilde antikorların varlığı doğrulanabilmektedir.

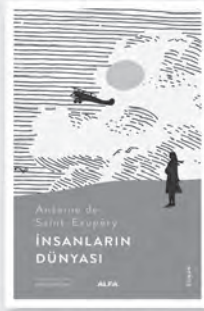


ALFA

HER KİTAP YENİ BİR HİKÂYE!



KLASİK



KLASİK



KLASİK



KLASİK



FELSEFE



FELSEFE



FELSEFE



FELSEFE



FELSEFE



EDEBİYAT



EDEBİYAT



EDEBİYAT



EDEBİYAT



EDEBİYAT



GÜNCEL



ARAŞTIRMA



TARİH



TARİH



TARİH

www.alfakitap.com

[alfakitap](https://www.instagram.com/alfakitap)

[alfakitap](https://www.twitter.com/alfakitap)

[alfakitap](https://www.facebook.com/alfakitap)

Alerjik hastalıklar ve bağışıklık sistemi

Alerjik hastalıklar, halk arasındaki yanlış inanışın aksine bağışıklık sistemindeki yetersizlikten kaynaklanmamaktadır. Alerjik hastalıklarda bağışıklık sisteminde çeşitli hücreler ve elementler sayıca çoğalarak aşırı aktifleşir ve bu yolla hastalık bulgularına yol açar.

Prof. Dr. Aslı Gelincik

İÜ İstanbul Tıp Fak. İç Hastalıkları AD / İmmunoloji ve Alerji Hastalıkları BD

Alerji, Latince farklı davranış anlamına gelen “Al-los” kelimesinden kaynaklanır ve yabancı maddelere karşı vücudun verdiği farklı bağışıklık yanıtını ifade eder⁽¹⁾

Alerjik hastalık nedir?

Alerjik hastalıklar, başlıca iki temel unsurun rol oynadığı, bağışıklık sistemimizin aşırı yanıt oluşturmaması sonucu oluşan hastalıklardır. Bu iki unsurdan ilki “alerjen” dediğimiz, çıplak gözle görünmeyen, genellikle protein yapısında olan, daha çok çevremizden vücudumuza aldığı maddeler; ikincisi ise ailemizden gelen ve bu hastalıklara yatkın hale gelmemizi sağlayan “genetik kod”umuzdur.⁽²⁾ Ancak, her alerjik hasta-

Alerji, yabancı maddelere karşı vücudun verdiği farklı bağışıklık yanıtını ifade eder.

lıkta alerjen maruziyeti tam olarak gösterilemez. Örneğin “kronik ürtiker” dediğimiz, altı haftadan daha uzun bir süre boyunca oldukça kaşıntılı, irili ufaklı deriden kabarık ve gezici karakterdeki lezyonlardan oluşan hastalıkta alerjen maruziyeti genellikle söz konusu değildir. Bu hastalığın zemininde “otoimmün” dediğimiz vücudun kendi hücre ve elementlerini yabancı olarak algılaması sonucu hasar oluşturan çeşitli hastalıkları, kronik enfeksiyonları araştırmak gerekmekte ve çoğu hastada kliniği tetikleyen, vücuda dışarıdan giren bir ajan bulunmamaktadır. Bu durumda hastalığın kendiliğinden geliştiğini ifade etmek için “kronik spontan ürtiker” tanımı kullanılmaktadır. Buna karşın ürtiker altı haftadan daha kısa bir süre boyunca seyretmiş ve tedaviyle ya da kendinden iyileşmişse, “akut ürtiker” dediğimiz klinik tabloyu düşünebilir ve genellikle besin, böcek sokması ya da ilaç gibi bir alerjen maruziyetini çoğu kez saptayabiliriz. Alerjik hastalıklara genetik yatkınlık “atopi” terimi ile isimlendirilmektedir.⁽²⁾ Klinik pratikte alerjik nezlesi olan bir anne babadan doğan bir çocuğun yüzde 75 olasılıkla hasta olması beklenmektedir.⁽³⁾ Ancak, çoğu klinik tabloda bu şekilde kuvvetli bir ilişki düşünülse de, genetik zemini açıklayan, farklı toplumlarca kabul gören mutasyonlar tanımlanmamıştır.

Alerjik hastalıklar, vücudumuzdaki farklı sistemleri etkileyerek değişik klinik özelliklerle karşımıza çıkmaktadır. Soluduğumuz alerjenler alerjik nezle (rinit), astım denilen hava yollarını tutan solunum hastalıklarına neden olurken; yediğimiz besinler temel olarak sindirim sistemini ilgilendiren alerjik belirtilere, deri belirtilerine, nadiren solunum sistemi belirtilerine ve tüm vücut sistemlerini ilgilendiren acil bir klinik durum olarak kabul ettiğimiz anafilaksiye yol açabilir. Bunların dışında ilaçlar, böcek ısırıkları ya da sokmaları veya farklı kimyasal maddeler, vücuda giriş yollarına ve alınan dozlara bağlı olarak farklı alerjik belirti ve bul-



Hayvan alerjisi



Polen alerjisi



Gıda alerjisi



Profilaksi alerjisi

gulara yol açar. Bu nedenle alerjik hastalıklar, çok farklı klinik tablolar halinde karşımıza çıkabilmektedir. Deriyi tutan başlıca alerjik hastalıklar; atopik dermatit, alerjik kontakt dermatit, ürtiker ve anjioödemdir. Solunum yollarında alerjik rinit ve astım, gözde alerjik konjunktivit ve göz kapaklarında alerjik dermatit görülür. Ayrıca ilaçlar, böcek ısırıkları ya da sokmaları ve besinler farklı organ sistemlerini tutarak değişik klinik tablolara neden olur.

Alerjik hastalıkların seyriyle ilgili tıp literatüründe karşımıza çıkan ilginç bir terim “atopik marş”tır.⁽²⁾ Genel olarak bir bireyin hayatının ilk birkaç yılında besin alerjisi, takiben atopik dermatit gelişirken bu tabloların iyileşebildiği ve yerini genellikle 7-10 yaşlarında solunum yolu alerjilerine bıraktığı görülür. Erişkin dönemde alerjen ve iritanlara maruziyetle ilişkili olarak farklı alerjik tablolar görülür. İleri yaşlarda da alerji kendini daha özel alerjen maruziyetleriyle ilişkili olarak ilaç ya da besin alerjisi şeklinde gösterebilir.

Alerjen, kofaktör ve iritan kavramları

Tüm dünyada alerjik hastalıklar, alerjen çeşitliliğinin ve bunların hastalık yapma potansiyellerinin, başlıca kentleşme ve sanayileşme sonucu oluşan çeşitli çevre kirlenmelerine daha çok maruz kalınması sonucu gidererek artması nedeniyle daha önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmektedir. Modern yaşamla birlikte sanayileşme, kullandığımız araç ve gereçler, yediğimiz besinlerin çeşitliliğini her geçen gün arttırmaktadır.⁽¹⁾ Bu çeşitlilik karşısında bağışıklık sistemimizin ilgili hücre ve elementleri, aşırı duyarlılık yanıtlarına, kısaca alerjik hastalıklara neden olmaktadır.

Alerjenler vücudumuza farklı yollardan girmektedir. Solunum yoluyla vücuda giren alerjenler, iç ortamlarda maruz kaldığımız havaya karışan ev tozu akarları, evcil hayvan çıkartıları, küf mantarları ve hamamböceği çıkartıları iken; dış ortamlarda polenler ve küf mantarları başlıca rol oynayan alerjenlerdir.⁽²⁾ Ağız yoluyla vücuda giren alerjen-

lerin başında besin alerjenleri gelir. Bunlar kaynağına göre sadece söz konusu besinin kendisinden kaynaklanan, ısı ve aside dirençli olanlar ile; gerçekte polenlerde bulunan, bazı besin alerjenleriyle aynı yapıya sahip olmaları nedeniyle başlıca polen duyarlılığı olan kişilerde hastalık yapan, ısı ve aside duyarlı olan besin alerjenleridir.⁽²⁾ Alerjenlerin ortak özellikleri gözle görünemeyecek kadar küçük olmaları, sahip oldukları enzimatik etkiyle dokulara nüfus edebilmeleri, bazı ortamlarda sabit kalabilmeleri ve protein içerikli olmalarıdır. İlginç olarak son yıllarda karbonhidrat yapısında, protein içermeyen nadir alerjenler tanımlanmıştır.

Alerjenler, vücuda temas etme hızlarına ve molekül özelliklerine bağlı olarak farklı ciddiyette alerjik hastalıklara yol açabilir. Örneğin damardan verilen ilaçlar hastayı saniyeler içinde ölüme götürebilen “anafilaksi” dediğimiz acil klinik duruma yol açarken, düşük dozda uzun süreli maruziyetler daha uzun süreli kronik hastalıklara yol açabilir. İkinci duruma örnek olarak, düşük değerlikli metallerle cildimizin uzun süre maruz kalması sonucu bi-juteri tarzı takılar ile alerjik kontakt dermatit bulgularının gelişmesi verilebilir.

Genel olarak bir alerjenin klinik bulgu yaratabilmesi için belirli bir dozda vücuda girmesi gerekir. Ancak özel klinik durumlarda daha düşük dozdaki alerjenler bile “kofaktör” dediğimiz kolaylaştırıcı faktörlerin varlığında alerjik belirtilere yol açabilir. Örneğin buğday ürünleriyle normalde alerjik belirtileri yaşamayan bir kişi, kuvvetli bir egzersizi takiben buğday içerikli bir ekmek yediğinde anafilaksi geçirebilir. Burada buğday tek başına alerji hücrelerinin aktifleşmesini sağlayamazken egzersizin kolaylaştırıcı faktör olarak rol oynaması alerjenin

düşük dozda bile etki etmesini sağlamaktadır.

Bazı hastalarda alerjenler dışında alerjik hastalık belirtilerine “iritan” dediğimiz, alerjen yapısında olmayan çeşitli kimyasal maddeler yol açabilir. Bunlara örnek olarak sigara dumanı, parfümler ve deterjanlar sayılabilir. Hasta ev tozuna alerjisi nedeniyle alerjik rinit bulguları yaşarken sigara dumanı ya da parfüm kokusuyla da aynı bulguları yaşayabilir. Bu tablo genellikle hava yollarının belirti oluşturmaya hazır duruma gelmesi olarak açıklayabildiğimiz “hava yolu aşırı duyarlılığı” tablosunda söz konusu olabilir.

Alerjik hastalıkların bağışıklık sistemiyle ilişkisi

Alerjik hastalıklar, halk arasındaki yanlış inanışın aksine bağışıklık sistemindeki yetersizlikten kaynaklanmamaktadır. Çoğu hasta “Bağışıklık sistemim çalışmıyor, o nedenle bahar döneminde yeşillik alanda çabuk nezle olurum” diyerek, gereksiz yere bağışıklık sistemini tetikleyen, reçetesiz alabildikleri ilaçları kullanırlar. Alerjik hastalıkların tanımından da anlayabildiğimiz gibi, gerçekte bağışıklık sisteminde çeşitli hücreler ve elementler sayıca çoğalarak aşırı aktifleşir ve bu yolla hastalık bulgularına yol açar.

Bağışıklık sisteminin aktif hale gelmesi sırasında “duyarlılaşma dönemi” dediğimiz dönemin klinik pratikte sorgulanması, mekanizmanın anlaşılması ve dolayısıyla doğru tanı metotlarının ve tedavi yöntemlerinin



Kaşınıltılı, irili ufaklı, deride kabarıklık doku bozukluklarından oluşan ürtiker, alerjik hastalıklardan biridir.

kullanılabilmesi açısından oldukça önemlidir. Duyarlılaşma dönemi, bir alerjene maruz kalındıktan sonra ilgili bağışıklık sistemi hücre ve elementlerinin aktif duruma hazır hale geldiği, ancak klinik olarak hastada herhangi bir belirti ya da bulgu görmediğimiz dönemdir.⁽²⁾ Söz konusu hücreler alerjenle belirli bir doyumluğa ulaştığında, alerjenin tekrar vücuda girmesi bağışıklık sisteminin tekrar aktifleşmesi için tetiği çekerek hedef organlarda çeşitli bulgulara yola açar. Sonuç olarak hastada klinik belirti ve bulgular gözlenir. Örneğin penisilin grubu bir ilacı ağız yoluyla kullandıktan sonra dakikalar içinde fenalaşan, nefes darlığı gelişerek bayılan bir hastada duyarlılaşma dönemini hastadan detaylı bir öykü alırken mutlaka sorgularız. Böyle bir hastanın önceden aynı grup penisilin ilacını farklı bir sebepten olsa da sorunsuz kullanmasını bekleriz. Hastanın ifade ettiği bu önceki kullanış dönemi, aslında duyarlılaşma dönemini, yani bağışıklık sisteminin reaksiyon yaratmak için geçirdiği hazırlık dönemini göstermektedir.

Farklı tür alerjik hastalıklarda bu duyarlılaşma süreci yaşanmaktadır. Ancak bu duruma istisna oluşturabilecek, söz konusu alerjenle ilk karşılaşmada klinik belirti ve bulguların yaşandığı alerjik hastalıklar da görülebilmektedir. Bu durum, vücuda giren alerjenin daha önce benzer yapıdaki taksonomik olarak çok farklı kökenden gelen bir alerjenin vücuda girmiş olmasıyla açıklanabilir. Bu duruma ör-

nek olarak kauçuk ağacından elden edilen lateks alerjeni içeren tıbbi eldivenleri yıllarca kullanan bir hemşirenin yıllar sonra lateks alerjeni ile benzer yapıda olan kiviye ilk kez yedikten sonra alerjik belirtiler yaşaması örnek olarak verilebilir. Bir diğer açıklama ise alerjiyi taklit eden mekanizmaları tarif etmek için kullanılan “psödoalerji” durumudur. Burada alerjide önemli etkileri bilinen mast hücrelerinin direkt olarak aktifleşmesi söz konusudur. Örnek olarak ilk kez ameliyat olacak bir hastanın ameliyat sırasında verilen nöromusküler blokajı sağlayan bir ilaçla ilk karşılaşmada anafilaksi geçirmesi söylenebilir. Bu ilaçlar mast hücre yüzeyinde yeni tanımlanmış olan özel bölgelere bağlanarak söz konusu duruma yol açar.

Temel olarak alerjik hastalıklarda bağışıklık sistemi dört farklı mekanizmayla yanıt oluşturur.⁽⁴⁾ İlk mekanizmada bağışıklık sisteminin aktifleşme ve yanıt oluşturma süreci, alerjen vücuda girdikten sonra ilk bir saat içinde ortaya çıkar. Tip I aşırı duyarlılık reaksiyonu dediğimiz bu duruma örnek olarak penisilin kullanıldıktan sonra hastanın ilk bir saat içinde ürtiker, astım ya da anafilaksi yaşaması verilebilir. Tip II, Tip III ve Tip IV aşırı duyarlılık reaksiyonları ise daha geç bulgulara neden olur. Bu reaksiyonlarda aktifleşen hücreler ve elementler birbirinden çok farklı olduğundan her biriyle beklenen klinik bulgular ve dolayısıyla tanı ve tedavi yaklaşımları birbirinden oldukça farklıdır.

Alerjik hastalıkların tedavisi

Alerjik hastalıkların tedavisi temel olarak başlıca üç yaklaşımla yapılmaktadır: Alerjenlerden korunma, belirti ve bulguların ilaçla tedavisi, bağışıklık sistemini hedef alan “alerjen immünoterapisi”, “desensitizasyon” ve “hedefe yönelik tedavi” yöntemleridir.

Alerjiden korunma dediğimizde hastanın alerjik belirtilerine neden olan başlıca etkenlerden uzak durması hedeflenir. Örneğin kış dönemlerinde özellikle tozlu ortamlarda alerjik rinit belirtileri başlayan bir hastaya evinde evcil hayvan, ev tozu akarları ve küf mantarlarından korunması için bir dizi önlem anlatılır. Ev tozu akarları için yatak odasında yoğun tekstillerin kullanılmaması, yatak malzemelerinin akarların öldüğü 60°C’de makinede yıkanması, toz tutan eşyaların odadan çıkarılması önerilmektedir. Evcil hayvanların özellikle yatak odasından uzak tutulması, mümkünse yıkanması gibi önlemler tarif edilir. Özellikle kedi alerjeninin stabil olarak yaşanan çevrede kalabildiği, kedi evden uzaklaştırıldıktan sonra altı ay kadar alerjeninin evde sebat ettiği gösterilmiştir. Küf mantarlarının özellikle banyo, mutfak gibi rutubete açık ortamlarda kolay üreyebildiği bilindiğinden, evin sık sık havalandırılması, evdeki rutubetin önlenmesi için çeşitli kimyasalların duvarlara tatbiki gibi yaklaşımlar anlatılır. Alerjen maruziyetini azaltmaya yönelik bu tedbirlerin yanı sıra şikâyetlere yol açan iritan maddelerden ve kofaktörlerden de uzak durulması hastalara önerilir. İlaç alerjisi, böcek ve besin alerjilerinde korunma önlemleri, klinik tablonun ciddiyeti ile orantılı olarak hayat kurtarıcı olabilmektedir. Bu nedenle alerji merkezlerinde hastalara detaylı bilgilendirme yapılmakta, geçirildikleri hastalığın ciddiyeti ve ne tür alerjenlerden kaçınmaları gerektiği bilgilendirme kartları düzenlenerek öğretilmektedir.

Alerjik hastalıkların belirti ve bulgularının tedavisi, tanının doğruluğuyla sıkı bir ilişki içindedir. Doğru tanı, klinik tablonun ve tetikleyen alerjenlerin belirlenebil-

Solunum yoluyla vücuda giren alerjenler, iç ortamlarda ev tozu akarları, evcil hayvan çıkartıları, küf mantarları ve hamamböceği çıkartıları iken; dış ortamlarda başlıca polenler ve küf mantarlarıdır.

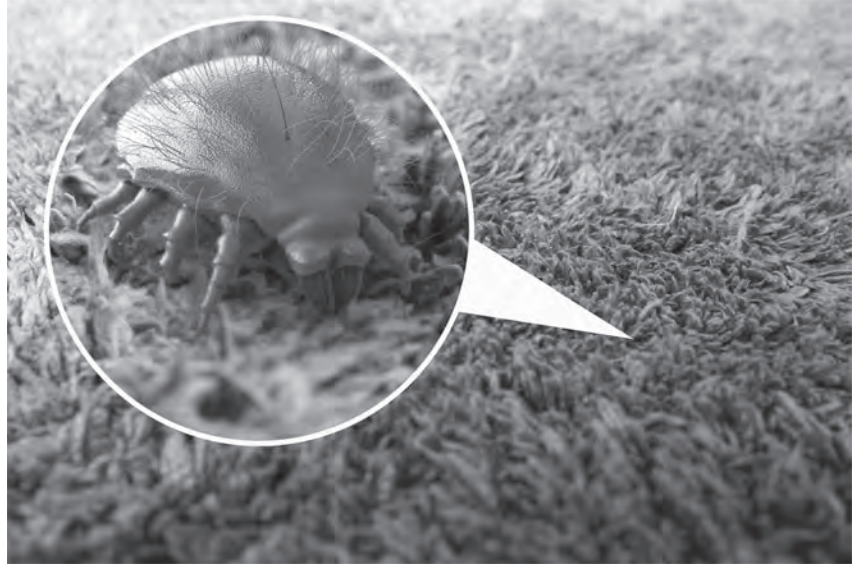


mesi için hastadan detaylı olarak alınan öyküye, hastanın fizik muayenesine, deri testleri ve kan testleri gibi özel tanı metotlarına bağlıdır. Alerjik hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçlar, hastalığın oluşum mekanizmasını hedef alarak, hafiften kuvvetli ilaca doğru kademeli şekilde uygulanmalı ve ilk tedaviye cevap vermeyen hastalar mutlaka alerji uzmanlarına yönlendirilmelidir.

Tedavide bağışıklık sisteminin rolü

Alerjen immünoterapisi, solunum yolu alerjilerinde, böcek ve besin alerjisinde sorumlu alerjeni kesin olarak tespit ettiğimiz hastalarda uyguladığımız bağışıklık sisteminin aşırı yanıtılık halini nispeten kalıcı olarak yanıtsızlık durumuna çevirme yöntemidir.⁽⁵⁾ Bu yöntemde sorumlu alerjen, ağız ya da enjeksiyon yoluyla çok küçük dozdan başlanarak giderek artan dozda vücuda verilir. Ortalama bir ya da iki aylık doz artışı aşamasından sonra “tolerans” dediğimiz yanıtsızlık halini elde etmek için üç ila beş yıl boyunca mümkün olan maksimum dozda alerjen vücuda verilir. Bu tedavi kesildikten sonra dahi tolerans döneminin devam ettiği gösterildiğinden kalıcı bir yanıtsızlık hali elde edilebilir. Örneğin eşekarasına duyarlı bir hastada beş yıllık tedavi ile yüzde 98 olasılıkla yanıtsızlık elde edildiği ve

Küf mantarlarının özellikle banyo, mutfak gibi rutubete açık ortamlarda kolay üreyebildiği bilindiğinden, evin sık sık havalandırılması, evdeki rutubetin önlenmesi için çeşitli kimyasalların duvarlara tatbiki gibi yaklaşımlar önerilir.



Solunum sistemi alerjenlerinden olan ve vücut döküntülerimizle beslenen ev tozu akarları, en çok yastık, yorgan, halılar ve kumaş kaplı mobilyalarda ürerler.

tedavi kesildikten sonra 10 yıl boyunca yüzde 80 ihtimalle hastanın yanıtsız kaldığı bildirilmektedir.

Desensitizasyon yöntemi ise sadece ilaç alerjisinde uyguladığımız, geçici bir tolerans elde ettiğimiz yöntemdir.⁽⁶⁾ Burada ilaç yine çok küçük dozdan başlanarak öyküdeki klinik tablonun erken ya da geç gelişmesine bağlı olarak bir gün içinde hızlı ya da günler, haftalar boyunca yavaş olarak uygulanır. Alerjen immünoterapisinden en önemli farkı, toleransın tedavi boyunca sağlanması, ilacın kesilmesiyle tablonun başta aşırı duyarlılık haline geri dönmesidir.

Alerjik hastalıkların tedavisinde

hedefe yönelik tedaviler olarak klinik pratiğimize son 10 yıldır giren “biyolojik ajan” dediğimiz tedavileri anlamaktayız. Bunlar söz konusu hastalıkta hastanın bulunduğu klinik evreye göre, altta yatan hastalık mekanizmasını göz önünde tutarak etki gösteren hücreleri, reseptörleri ya da hücre elementlerini hedef almaktadır. Bu ajanların kullanımı ileri uzmanlık gerektirmekte, bu nedenle hastalara ilaç raporları düzenlenerek gözetim altında bu ilaçlar uygulanmaktadır.

Sonuç olarak, alerjik hastalıklar bağışıklık sistemimizin aşırı yanıtılık haline gelmesiyle gelişen, birbirinden farklı mekanizmalar ve dolaşısıyla çok değişik klinik tablolarla karşımıza çıkan ve tedavisi uzmanlık gerektiren hastalıklardır.



KAYNAKLAR

- 1) Roitt I., Brostoff J., Male D.; *Immunology*, London, Churchill, Livingstone, 2nd ed. 1991.
- 2) Burks A.W., Holgate S., O’Hehir R., Bacharier L., Broide D., Hershey G.K., Peebles R.S.; *Middleton’s Allergy Principles and Practice*, 9th ed. 2019.
- 3) Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., Orlandi R.R., Akdis C.A., et al.; “International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis”; *Int Forum Allergy Rhinol*. 2018; 8:2 108-352.
- 4) Bellanti J.A.; *Immunology IV: Clinical Applications in Health and Disease*, 4th ed. 2012.
- 5) Halken S., Larenas-Linnemann D., Roberts G., et al.; “EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy”, *Pediatr Allergy Immunol.*, 2017 Dec;28(8):728-745.
- 6) Memon R.J., Persaud Y., Savliwala M.N.; “Allergy Desensitization”, In: *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.

Kanser ve bağışıklık sistemi



Bağışıklık sistemi erken evrelerde tümörü yok etmek için elindeki tüm silahları kullanır ve genellikle başarılı olur. Ancak ilerleyen evrelerde bağışıklık sistemi hücreleri tümör tarafından üretilen araçların etkisiyle kendi karakterleri dışına çıkarak bağışıklık sistemini baskılayan, tümörün gelişimini destekleyen hücrelere dönüşür. Öte yandan farklı bağışıklık tedavileri (kanser immünoterapisi) klinik araştırmalarının sonuçları umut vaat etmekte ve ilerlemiş birçok kanser tipinin tedavisini olanaklı hale getirmektedir.

Prof. Dr. Dicle Güç

Hacettepe Üniv. Kanser Enstitüsü, Temel Onkoloji AD, Emekli Öğretim Üyesi

Kanser, organ ve dokularımızda bulunan hücrelerin kontrolsüz olarak çoğalması ve büyümesi sonucunda ortaya çıkan genetik bir hastalık tablosudur. Bu kontrolsüz büyüme, tümörün bulunduğu dokuda hasara neden olarak fonksiyon kaybına yol açar. Kanser her ne kadar birbiriyle ilintili hastalıklar toplamına verilen bir isim olsa da, vücutta bulunan hemen her hücreden kaynaklanabilir ve kaynak aldığı organ veya dokuya göre çok farklı bulgulara ve sonuçlara neden olabilir.

Vücuttaki hücrelerin büyümesi ve çoğalması sıkı kontrol altında devam eden bir süreçtir. Hücrelerimiz yaşlandıklarında veya tamir edilemeyecek kadar hasarlandıkları zaman ölür ve yerlerini yeni hücreler alır. Kanser gelişirken ölmesi gereken hasarlı hücreler ölmez ve kontrolsüz çoğalan hücreler bir araya gelerek tümör adı verilen bir kitle oluşturur. Kötü huylu tümörler tüm vücuda yayılma eğilimi gösterir. Bazı kanser hücreleri kan ve lenf sistemi aracılığı ile uzak organlara kadar giderek yeni tümörlerin oluşmasına neden olur. Kanserinin, oluştuğu dokudan farklı organ ve dokulara yayılmasına metastaz denir.

Kötü huylu tümörlerden ayrı olarak iyi huylu tümörler yayılmaz. Bu tümörler bazen çok büyüyebilir, ancak cerrahi yöntemler ile çıkartıldıklarında genellikle tekrar etmezler. İyi huylu tümörler, nadiren bulundukları organa (örneğin beyin) bağlı olarak yaşamsal tehdit oluşturabilir.

Kanser, dünyada en başta gelen ölüm nedenlerinden biridir. En sık akciğer, mide, karaciğer, kolon, prostat ve meme kanserleri görülmektedir. Kanserlerin kötü karakterini, hücre çoğalmasında ortaya çıkan bozukluklar, ölüme karşı gösterdikleri direnç, yakın ve uzak dokulara yayılma ve de vücudun bağışıklık mekanizmalarından kaçma yetenekleri oluşturmaktadır.

Kanser ve bağışıklık sistemi ilişkisi çok uzun süredir bilinmektedir. Tümörlerin etrafında bulunan bağışıklık sistemine ait hücrelerden, ilk olarak 1800'lü yılların ortalarında, modern patolojinin babası olarak adlandırılan Alman hekim Rudolf Virchow bahsetmiştir. Bu bulgu aynı zamanda önemli bir soruya da yol açmıştır: Kanser hücreleri bağışıklık sistemine ait hücrelerin saldırısından nasıl kaçır?

Tümörün bağışıklık sistemi tarafından tanınması

Bağışıklık sistemi kendinden olana, yani vücudun kendi doku ve hücrelerine karşı hoşgörülü olmak ve savaşmamak üzere eğitilmiştir. Bu şekilde bir denge içerisinde hastalıksız yaşam devam eder. Bağışıklık sistemi yabancı olanı tanır ve yok eder, kendinden olanı tanır ve cevap oluşturmaz. Ancak, tümörler de kendi dokularımızdan kaynaklanır. Bu nedenle tümörün bağışıklık sistemi tarafından tanınması, karmaşık ve zorlu bir süreçtir. Buradaki temel nokta, normal hücresel büyümenin ve organizasyonun, kansere dönüşmeden ayırt edilmesidir. Bu süreç, bağışıklık sistemine ait hücreler tarafından tümör antijenlerinin tanınmasını ve bağışıklık sisteminin uyarılmasını içermektedir.

Tümör antijenleri

Birçok tümör hücresi bağışıklık sistemi tarafından tanınabilen organizmaya yabancı moleküller, antijenler üretir. Bu antijenlere tümör antijenleri denir. Tümör antijenleri, hücre yüzeyinde bulunabilir veya kan dolaşımına da salınabilir. Tümörle ilişkili antijenler, göreceli olarak tümör hücrelerine özgüdür. Ancak, tümöre özgül antijenler sadece tümör hücrelerinde bulunur. Tümör antijenlerinin farklı alt grupları vardır. Hamilelik süresince, yani doğuma kadar olan evre (fetal) süresince dokularda bulunması doğal olan antijenlerin kanser hücrelerinde yeniden ifade edilmesi ile ortaya çıkan antijenlere **onkofetal antijenler** denir. Kansere neden virüsler tarafından kodlanan antijenlere **onkoviral antijenler** denir. Hem normal hem de kanserli dokularda ifade edilen ancak kanserli dokuda çok daha fazla üretilen antijenlere **aşırı ifade edilen antijenler** denir. Yalnız kanser hücreleri ve de testis ve plasenta gibi erişkin üreme dokularında ifade edilen antijenlere **kanser-testis antijenleri** denir. Özellikle bir kanser doku tipi tarafından sentezlenen antijenlere **soy sınırlı antijenler** denir. Genetik mutasyon veya transkripsiyon değişimi sonucu sadece kanser hücrelerinde ifade edilen antijenlere **mutasyona uğra-**

mış antijenler denir. Başka bir grup tümör antijeni de glikozilasyon gibi süreçlerde tümöre bağlı değişimlerle ortaya çıkan, hücre yüzeyindeki **glikolipid ve glikoproteinler**dir. Tümör hücresinin özgül **farklılaşma antijenleri** de bazı tümörlerde tümör antijeni olarak görev yapar.

Kanser ve bağışıklık sistemi ilişkisi

Günümüzde, kanser ve bağışıklık sistemi ilişkisi üç ana dönemde incelenmektedir. Bu dönemlerden ilki vücutta oluşan kanserli hücrelerin bağışıklık sistemi hücreleri tarafından hızla ortadan kaldırıldığı **eleme (elimination)** dönemidir. Bağışıklık sistemi, hasarlı, tamir edilemeyen, değişime uğramış (transformation) hücreleri tümör oluşumundan önceki aşamalarda tanıyıp ortadan kaldırabilmektedir. Bu süreç, "immün-izlem/immün-gözetim" (immunosurveillance) denir. Aslında bu görüş ilk olarak Avustralyalı hekim Sir Frank Macfarlane Burnet tarafından ortaya atılmıştır. Bağışıklık sistemi, immün gözetim yaparak insanların yaşamları boyunca çok sayıda tümör geliştirmelerine engel olur. Bir sonraki adım **denge (equilibrium)** evresi olarak adlandırılır. Bu evrede, klasik yöntemlerle tespit edilemeyecek kadar küçük o-

lan (≤ 1 cm) kanser hücrelerinin büyümeden dengede tutulması söz konusudur. Bu evredeki tümörler bazen eleme evresine geçerek ortadan kaldırılır. Bazı tümörler ise bireyin yaşamı boyunca bağışıklık sistemi tarafından dengede tutulur ve birey bu tümörden haberdar olmadan başka sebeplerle vefat eder. Ya da tümörler bağışıklık sisteminden kaçarak büyümeye devam eder, bu evreye **kaçış (escape)** evresi denir. Kaçış evresinde tümörler büyüyüp yayılır; çeşitli mekanizmalarla bağışıklık sisteminden kaçarlar. Genellikle hekime başvuran kanser hastaları kaçış evresindedir.

Bağışıklık sistemi kanserle nasıl savaşır?

Bağışıklık sistemi, kendinden yabancı olana karşı ya vücut sıvıları (humoral yanıt) ya da hücreler (hücresel yanıt) aracılığıyla savaşır. Sıvılar ile oluşturulan cevap tümör büyümesini önlemede yetersizdir. Ancak, T hücreler, makrofajlar ve doğal öldürücü hücreler (natural killer, NK) gibi bağışıklık sistemine ait birtakım hücreler göreceli olarak tümöre karşı etkili bir cevap oluşturur. Zaten tümörlere karşı en güçlü ve etkili bağışıklık yanıtı eleme sürecinde ortaya çıkar. T hücreler, tümör hücrelerinin doğrudan tanın-

Tümörlerin etrafında bulunan bağışıklık sistemine ait hücrelerden, ilk olarak modern patolojinin babası olarak adlandırılan Alman hekim Rudolf Virchow (1821-1902) bahsetmiştir. Bu bulgu önemli bir soruya da yol açmıştır: Kanser hücreleri bağışıklık sistemine ait hücrelerin saldırısından nasıl kaçır? Virchow (hastanın başında oturan, siyah giysili, kır saçlı, sakallı-bıyıklı ve gözlüklü kişi) tıbbi bir operasyon sırasında; Paris, 1900.



ması ve öldürülmesinden sorumlu temel hücrelerdir. Tümör antijenleri, tümöre en yakın lenf düğümle-
rinde, antijen sunucu hücreler tara-
findan T hücrelere sunulur. Gerek
sitotoksik (CD8+) gerekse yardım-
cı (CD4+) T hücreler yüzeylerinde
antijeni özgül olarak tanıyan resep-
törler (T hücre reseptörü) bulundu-
rur. Tümör antijenini özgül olarak
tanıyan T hücreleri lenf düğümün-
de aktive olur ve çoğalır. Çok sayı-
daki tümör antijenini tanıma kapa-
sitesine sahip T hücresi, daha sonra
lenf düğümünü terk ederek tümör-
rün bulunduğu alana doğru tümörü
yok etmek üzere göç eder. Bağışık-
lık sistemine ait hücreler tarafından
üretip salınan, hücrelerin birbir-
leriyle iletişimini sağlayan, interlö-
kinler ve interferonlar gibi protein-
ler (sitokinler) de bu sürece destek
olurlar.

Doğal öldürücü hücreler, tümö-
rü öldürme etkisine sahip bir baş-
ka hücre grubudur. Sitotoksik T
lenfositlerin aksine doğal öldürü-
cü hücrelerde antijen tanıma re-
septörü yoktur. Buna rağmen do-
ğal öldürücü hücreler yüzeylerinde
bulunan aktive edici ve baskılayıcı
reseptörleri aracılığıyla virüsle en-
fekte hücreleri ve kanser
hücrelerini tanıyabilmekte-
dir. Tümörü öldürme özel-
likleri “doğal” olarak ifa-
de edilmiştir, çünkü özgül
bir antijen tarafından
tetiklenmezler. Vücutta
bulunan bütün çekirdek-
li hücreler, yüzeylerinde
tip I MHC molekülleri ifa-
de ederler. Bu moleküller
üzerinde hem kendi anti-
jenlerimiz hem de yabancı
antijenler sunulur. Bu mo-
leküller, doğal öldürücü
hücrelerin aktif hale geç-
mesini baskılayarak vücuda
ait hücrelere zarar verme-
lerini önler. Birçok tümör
hücresinde, tip I MHC mo-
lekül ifadesi azalmış veya
yok olmuş olduğu için do-
ğal öldürücü hücre aktivas-
yonu baskılanmaz ve aktif
hale geçen doğal öldürücü
hücreler tümör hücreleri-
nin erimesine yol açar.

Makrofajlar, hedeflerindeki hücre
ve mikropları yutarak yok etme yo-
luyla bağışıklık yanıtına katkı sağ-
layan hücre gruplarıdır. Aktive o-
lan makrofajlar da tümör hücrelerini
öldürebilir. Ancak bu yanıt T hü-
cre aracılı olarak ortaya çıkan yanıt-
tan daha az etkilidir. Bazı durumlarda,
makrofajlar da, tıpkı diğer antijen
sunan hücreler gibi, T hücrelere tümör
antijenlerini sunarak tümöre öz-
gül bağışıklık yanıtını uyandırabilir.

Dendritik hücreler, özelleşmiş
antijen sunucu hücrelerdir. Tümöre
özgül immün yanıtların başlatılma-
sında önemli rol oynarlar. Bu hü-
creler tümör hücrelerini veya parça-
lanmış tümörleri içlerine alır, onları
küçük peptidlere böler. Bu peptidler
tümör antijeni görevi görür. Dend-
ritik hücreler bu tümör antijenlerini
yüzeylerinde bulunan MHC sınıf I
ve MHC sınıf II molekülleri üzerinde
T hücrelere sunarak tümöre kar-
şı T lenfosit cevabını uyarırlar. Tümöre
karşı bağışıklık yanıtında
en önemli görevi üstlenen T hü-
creleri, tümörleri kendi başlarına
tanıyamaz. Tümör antijenlerinin lenf
düğümlerinde, T hücrelere mutlaka
dendritik hücreler tarafından
tanıtılması gereklidir. Dendritik

hücreler aynı zamanda yukarıda da
bahsettiğimiz hücrelerin birbirleriyle
iletişimini sağlar, sitokinlerden
interlökin-2'yi de üreterek T lenfosit-
leri uyarır ve tümöre karşı bağışıklık
yanıtlarını güçlendirir. Bu nedenle
dendritik hücreler tümöre karşı olu-
şan bağışıklık yanıtında kritik rol oy-
nar.

Tümöre karşı bağışıklık yanıtın-
da vücudumuzu savunan, koruyan
bu hücrelerin yanı sıra normal ko-
şullarda dengeli bir bağışıklık yanıtı
oluşturmamızı sağlayan, bağışıklık
yanıtının aşırıya kaçarak vücudu-
muza zarar vermesini önleyen ba-
zı hücreler de vardır. Bu hücreler
düzenleyici T hücreler ve M2 ti-
pi makrofajlardır. Yine kronik enf-
lamasyonlarda ve tümör çevresin-
de ortaya çıkan miyeloid kaynaklı
inhibitör hücreler (myeloid deri-
ved supressor cells MDSC) ve bir
M2 makrofaj grubu olan tümör-
le ilişkili makrofajlar da (tumor as-
sociated macrophages, TAM) ba-
ğışıklık yanıtını baskılayan hücre
grupları arasında yer alır. Tümör-
lerin çevresinde bağışıklık yanıtını
baskılayan bu hücre gruplarının bu-
lunması genellikle hastalığın kötü i-
lerleyeceğinin habercisidir. Ayrıca,

tümörlerin çevresinde de-
ğişen miktarlarda hücre dışı
yapı (matriks) elemanları
ve destek hücreleri fibrob-
lastlar da bulunur.

Normal koşullarda tüm
bu hücreler ve aracı mole-
küller, yaşamın bir denge
içerisinde sürmesine, vü-
coda giren yabancı bir teh-
didin veya vücuttan kay-
naklanan tehlikelerin hızla
algılanıp yok edilmesine
yardımcı olur. Tümörün
erken evrelerinde de ba-
ğışıklık sistemi tümörü yok
etmek amacıyla elindeki
tüm silahları kullanır ve ge-
nellikle başarılı olur. Ancak
tümörün ilerleyen evrele-
rinde, gerek tümör çevresi-
ne gelen bu bağışıklık siste-
mi hücreleri, gerekse tümör
çevresinde bulunan ya-
pısal hücreler ve eleman-
lar, tümör lehine çalışmaya
başlar. Tümörler bağışıklık

Bağışıklık sistemi, hasarlı, tamir edilemeyen, değişime uğramış
hücreleri tümör oluşumundan önceki aşamalarda tanıyıp ortadan
kaldırabilmektedir. Bu süreç, “immün-izlem/immün-gözetim”
(immunosurveillance) denir. Bu görüş ilk olarak bağışıklık bilimine
katkılarıyla bilinen, Nobel ödüllü Avustralyalı hekim Sir Frank
Macfarlane Burnet (1899-1985) tarafından ortaya atılmıştır.



sistemini baskılayarak durduracak aracı moleküller üretip salgılamaya başlar. Bu nedenle, tümörün yanına savaşmak üzere gelen bağışıklık sistemi hücreleri baskılanır. Bu hücreler, tümör tarafından üretilen bu araçların etkisiyle kendi karakterleri dışına çıkarak bağışıklık sistemini baskılayan, tümörün gelişimini destekleyen hücrelere dönüşürler. Örneğin T hücreleri, düzenleyici T hücrelere dönüşür veya tümörü öldürme kapasiteleri çok azalır. Makrofajlar, tümörle ilişkili makrofajlara dönüşür, tümörle savaşmaktan ziyade tümöre destek olan, onun gelişimini, yayılımını destekleyen hücreler haline gelirler. Tümörün içinde bulunduğu dokularda yer alan hücresel ve yapısal elemanlar da konağın bağışıklık yanıtını etkiler. Bunların hepsi tümör büyümesi için destek görevi görür. Ayrıca vücudun bağışıklık yanıtını etkileyerek bağışıklık sistemine ait hücrelerin tümörlerin yanına gelmesini bozarlar. Örneğin tümör mikroçevresinde matrikste kollajen birikimi, dokuya T hücrelerin gelmesi için bir engel teşkil eder. Fibroblastlar, kanserle ilişkili fibroblastlara dönüşerek bağışıklık sistemini baskılar.

Bağışıklık sisteminin kendi aktivasyonunu kontrol etmek ve aşırı aktivasyonunu sınırlandırmak üzere kullandığı denetim noktası (immune checkpoint) moleküllerini tümörler kendi yüzeyinde ifade ederek bağışıklık sistemini durdurur. Bu, tümörlerin bağışıklık sisteminden kaçmak amacıyla kullandığı bir başka kaçış mekanizmasıdır.

Bağışıklık sistemini baskılayanın bir başka yolu da tümörün tanınmaz hale gelmesidir. Yukarıda da anlatıldığı gibi, T hücreleri antijenleri MHC molekülleri üzerinde sunulduğu zaman tanır. Tümör hücreleri kendi yüzeyindeki MHC moleküllü ifadesini azaltır veya yok eder. T hücresi MHC moleküllü olmayan tümör hücresini tanıyamaz ve cevap oluşturamaz. Bu şekilde tümör bağışıklık sistemi tarafından tanınmaz hale gelir. Bazen de tümörlerde bu antijenlerin yüzeyde sunulması ile ilgili süreçlerde görev alan moleküller veya sinyal yolları bozulur ve yine tümör antijenleri sunulmadığı



Bağışıklık sistemi, hem vücudu koruyan, hem de bazı durumlarda tümörün lehine davranarak kanserin onu yok etmesine yardımcı olan karmaşık bir sistemdir.

için bağışıklık sistemi tarafından tanınmazlar.

Tümörler kendilerini görünmez kılarak ve bağışıklık sistemini gerek aracı moleküller sentezleyerek gerek immün denetim noktaları ifade ederek baskılar. Ayrıca çevrelerine gelen bağışıklık sistemi hücrelerinin tümöre dost hücrelere dönüşmesini sağlayarak kaçış evresine geçerler. Bu evredeki tümörler rahat bir şekilde büyüyerek yayılma kapasitesine sahip olur. Bu tümörler anjiyogenez diye adlandırılan yeni damarlar oluşturarak kendi beslenmelerini de sağlar.

Kanserin bağışıklık tedavisi (immünoterapisi)

Kanserin tedavisi için bağışıklık sisteminin aktive edilmesi fikri, kanser ve bağışıklık biliminin uzun süredir ortak bir hedefidir. Yakın zamanda kanserli hastalarda yapılan immünoterapi klinik araştırmalarının sonuçları umut vaat etmekte ve ilerlemiş birçok kanser tipinin tedavisini olanaklı hale getirmektedir. En belirgin sonuçlar, immün denetim noktalarından sitotoksik T lenfosit ile ilişkili protein 4 (CTLA-4) ve programlı hücre ölüm proteini 1 (PD1) ve programlı hücre ölüm proteini ligandını (PD-L1) baskılamak amacıyla geliştirilen monoklonal antikorlarla sağlanmıştır. Bu antikorlar, immün denetim noktalarını baskılayarak T hücre aktivasyonunun devamlılığını ve tümöre karşı bağışıklık yanıtının etkin bir şekilde ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Çığır açan bir tedavi yöntemi olan immün denetim noktası baskılanması teda-

visi, hem kanser hücrelerinden ziyade bağışıklık sistemi hücrelerini hedeflemesi, hem birçok farklı kanser tipinde uygulanabilir olması, hem de hastaya özgül olması nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Özellikle metastatik melanom hastalarının bir bölümünde çok ciddi yarar sağlamıştır. Daha birçok kanserde kullanılmakta ve yenileri için de çalışmalar sürdürülmektedir. Bu buluş 2018 yılında Dr. James P. Allison ve Dr. Tasuko Hunjo'ya Nobel Tıp Ödülü'nü getirmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçları, aktif immünoterapinin kanser hastalarında uzun süreli yanıtlar oluşturabileceğini destekler yöndedir.

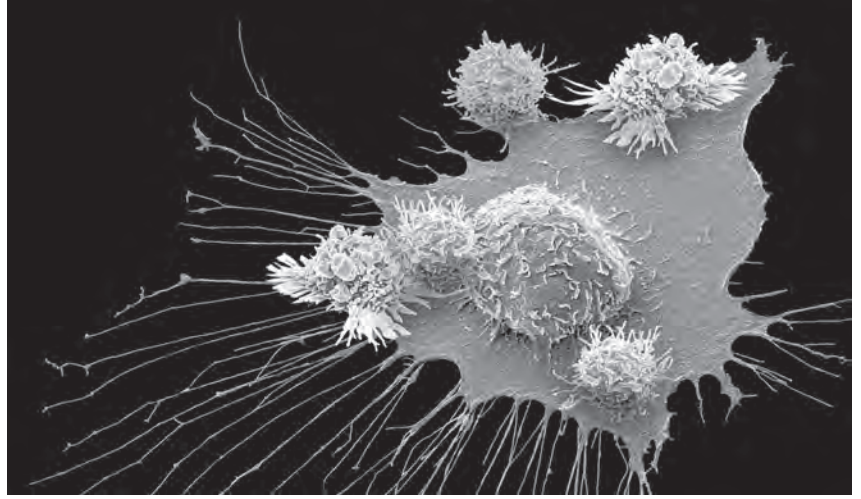
Kanser immünoterapisindeki temel hedef, tümöre karşı etkili hücre ve araçlar oluşturmak (antikorlar veya T hücreleri gibi); hastaların bağışıklık sistemini kendi tümörlerine karşı aktif hale getirmek ve hastanın tümöre karşı kendi bireysel cevabını uyarmaktır.

Immünoterapi yaklaşımlarında bağışıklık sisteminin özgül olması kanserli dokunun hastanın sağlam dokularına zarar vermeden tedavi edilebilmesini sağlar. Bunun yanı sıra T ve B hücrelerinin, yabancı hedefe karşı verdiği cevabı hatırlama özellikleri vardır. Bu hafıza özelliği, vücutta tümörün tekrarlaması halinde, daha önce verilen T ve B hücre cevabının hızla hatırlanarak yeni bir cevap oluşturulacağı anlamına gelir. Bağışıklık sistemi kullanılarak yapılan tedavilerde cevabın özgül olması ve hafızasının bulunması çok önemli avantajlar sağlar. Bu amaçla birçok tedavi mo-

deli, gerek hayvanlar gerekse insanlarda denenmiştir. İlk yapılan çalışmalarda, tümöre karşı savaşan bağışıklık sistemi hücreleri kanserli hastalara enjekte edilmiş ve pasif bağışıklama sağlanmaya çalışılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda, tümör antijenlerine karşı geliştirilmiş özgül antikorlara toksinler bağlanarak tümörün tedavisi denenmiştir. Bu antikorlar tümör antijenlerine bağlanarak konağın bağışıklık sistemini harekete geçirmenin yanı sıra, tümöre doğrudan toksini taşıma görevini de yerine getirmiştir. Bu şekilde kullanılan antikorlardan bir tanesi de meme kanserinde aşırı miktarda ifade edilen HER-2/neu onkogenine karşı oluşan bir antikordur ve son yıllarda hastalarda da kullanılmaktadır.

Bir diğer yaklaşım da, hastaların kanlarından veya tümörlerinin çevresinden elde edilen T lenfositlerin kültür ortamlarında büyüme faktörleri kullanılarak artırılması ve tekrar hastalara verilmesi şeklindedir. Bu T hücreleri arasında, tümöre özgül sitotoksik cevap oluşturmuş olan sitotoksik T lenfositler vardır ve bunlar tümör hücrelerini tanıyıp yok eder. Bu tip tedavi “adoptif immünoterapi” olarak adlandırılmaktadır. Adoptif immünoterapi birçok metastatik kanser tipinde denenmiştir. Tedavi cevapları kanserin tipine ve hastaya bağımlı olarak farklı sonuçlar ortaya koymaktadır.

Kanser immünoterapisindeki yeni yaklaşımlar, bağışıklık cevabının



Renkli Elektron Mikroskopu'yla alınan bu görüntüde, T hücreleri, kanser hücresine saldırırken görülüyor. 2018 Nobel Tıp Ödülü, bağışıklık sisteminin tümör hücrelerine saldırma potansiyelini ortaya çıkarmaya yarayan bir kanser immünoterapisi yöntemi geliştirmiş olmaları nedeniyle Dr. James P. Allison ve Dr. Tasuko Hunjo'ya verilmiştir.

arttırılmasına yöneliktir. Bunlardan bir tanesi hastayı kendi tümör hücreleri veya tümör antijenleriyle aşılamaktır. Yine, hastalardan alınan dendritik hücreler tümör hücreleri veya antijenleriyle *in vitro* ortamlarda muamele edildikten sonra hastaya aşı olarak da verilmektedir. Bu işlem aracılığıyla, tümör antijenlerini taşıyan ve sunan bu dendritik hücreler, bu antijenleri özgül olarak tanıyan reseptörleri üzerinde bulunduran sitotoksik T lenfositleri uyandırır, bu lenfositler lenf düğümlerinde antijeni tanıyıp çoğaldıktan sonra tümörün bulunduğu alana giderek tümörü yok eder veya gerilemesine neden olur.

Bir başka aşılama yöntemi de tümör antijenlerini kodlayan cDNA'ları içeren plazmidlerin has-

taya verilmesidir. Böylece hastanın kendi hücrelerinde ve antijen sunan hücrelerinde bu antijenler ifade edilmeye başlayacak ve bunlara karşı bir bağışıklık cevabı (T hücre cevabı) oluşacaktır.

Bağışıklık cevabı oluşturabilecek nitelikteki (immünojenik) tümör antijenlerinin tespitindeki zorluklar, bir başka tedavi stratejisinin daha gelişmesine neden olmuştur. Bu yöntemde, hastanın bağışıklık cevabını oluşturmasını takiben bu cevabın optimizasyonu arttıracak sitokinler verilmektedir. Bu amaçla birçok sitokin ve bu sitokinlerin mühendislikle değiştirilmiş şekilleri deneme aşamasındadır. İnterlökin-2 (IL-2), İnterlökin-12 (IL-12), İnterlökin-15 (IL-15) ve tip I interferonlar bu sitokinler arasındadır. Ciddi yan etkiler nedeniyle şimdilik bu uygulamalar kısıtlı kalmıştır. Birçok farklı sitokinin sistemik veya tümör alanına lokal olarak verilmesi denenmektedir. Ayrıca sitokin genleri tümörlere aktararak, tümöre karşı oluşan bağışıklık cevabı artırılmaya da çalışılmıştır. Aynı şekilde, T hücresini antijenin yanı sıra uyarak aktif hale geçmesini sağlayan eş-uyaran (kostimülatör) moleküllerin (B7 gibi), tümör hücrelerine aktararak bir yanıt oluşturulması da amaçlanmıştır.

Son yıllarda genetik mühendisliği yardımıyla immün hücrelerin, tümör hücrelerini doğrudan tanıyarak hızla aktive olması ve bu hücreleri



Kanserlerin kötü karakterini, hücre çoğalmasında ortaya çıkan bozukluklar, ölüme karşı gösterdikleri direnç, yakın ve uzak dokulara yayılma ve de vücudun bağışıklık mekanizmalarından kaçma yetenekleri oluşturmaktadır.

öldürmesi amacıyla üzerlerinde yeni reseptörler ifade etmesi sağlanmaktadır. Bu yeni yaklaşımda immün hücreler tarafından ifade edilen yeni kimerik reseptörler, bazı kanserlerin tedavisinde önemli gelişmeler sağlamıştır. Kimerik antijen reseptör ifadesi öncelikle T hücreler, doğal öldürücü hücreler ve deneysel aşamada makrofajlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Reseptörün kimerik olması nedeniyle CAR (Chimeric Antigen Receptor) tedavisi olarak adlandırılır. Kimerik reseptörler, antikörlerin antijeni aracısız ve özgül bir şekilde tanımasını sağlayan reseptör bölgesi ile T hücrelerin sitotoksik (hücreyi öldürücü) etkisini ortaya çıkartan reseptör bölgesinin bir araya getirilmesi ile meydana gelir. Daha sonra bu reseptör ilgili hücreye, örneğin T hücreye aktarılır. Kimerik reseptör ifade eden T hücreler (CAR-T) hastaya verildiğinde, T hücre dendritik hücreye ve ek hiçbir uyarıya ihtiyaç duymadan tümör hücrelerini tanıır ve öldürür. Benzer etkiler doğal öldürücü hücreler (NK) ve makrofajlar için de geçerlidir.

Tümöre karşı immün cevapta önemli bir engel, tümörün immün sistem tarafından tanınmasıdır. Tümör hücreleri ile immün hücrelerin bir araya gelmesini sağlayan yeni tedavi yaklaşımları bu hücreler arasındaki etkileşmeyi sağlar ve tümör hücrelerinin ölümünü olanaklı kılar. Bu yaklaşımlarda, tümör hücreleri üzerinde ifade edilen antijenlere karşı üretilmiş antikörleri tanımayı sağlayan küçük bir bölüm ile T hücreleri veya doğal öldürücü hücreler üzerindeki bir moleküle karşı üretilmiş bir antikörün yine bu molekülü tanımayı sağlayan küçük bir bölümü alınarak birbiriyle bir bağlayıcı aracılığıyla bağlanır. Bu yeni moleküle ikili özgül öldürücü bağlantı (bi-specific killer engager Bi-Ke) adı verilir. Bu molekül hastaya verildiğinde Bi-Ke'nin bir ucu tümör antijenine diğer ucu da T veya doğal öldürücü hücreye bağlanır. Böylece immün sinaps oluşmuş olur. Tümör hücrelerini tanıyan T veya doğal öldürücü hücre, tümörü sitotoksik etkiyle öldürür. Benzeri moleküller üç antikör ile de yapılabilir. Olu-



Tümör immünoterapisinde, tümör hücrelerini öldürmek ve tümörü ortadan kaldırmak amacıyla bağışıklık sisteminin aktive edilmesi, birçok güncel yaklaşımın ortaya çıkmasına ve başarılı olmasına neden olmuştur. Bu alandaki çalışmalar hızla ilerlemektedir.

şan moleküle, üçlü özgül öldürücü bağlantı (tri-specific killer engager TriKe) denir. Üç antikör bölümünü kullanarak yapılan tedavilerde farklı antijen ifade eden tümörleri de yakalamak ve öldürmek olanaklı hale gelir. Bu tedavi yaklaşımları şimdilik kan kanserlerinde daha başarılı olmaktadır.

Bağışıklık sisteminin tümörler üzerindeki kademeli etkileri ve bu etkilerin farklı çevresel faktörler ile düzenlenmesi daha iyi anlaşıldıkça, tümöre karşı daha etkili tedavi yaklaşımları da ortaya çıkacaktır. Tümör immünoterapisinde, tümör hücrelerini öldürmek ve tümörü ortadan kaldırmak amacıyla bağışıklık sisteminin aktive edilmesi, birçok güncel yaklaşımın ortaya çıkmasına ve başarılı olmasına neden olmuştur. Bu alandaki çalışmalar hızla ilerlemektedir.

KAYNAKLAR

- 1) Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S., (2015); *Cellular and molecular immunology* (Eighth edition. ed.); Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.
- 2) Coulie, P. G., Van den Eynde, B. J., van der Bruggen, P., & Boon, T., (2014); "Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy", *Nat Rev Cancer*, 14(2), 135-146. doi:10.1038/nrc3670.
- 3) Dunn, G. P., Bruce, A. T., Ikeda, H., Old, L. J., & Schreiber, R. D., (2002); "Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape", *Nat Immunol*, 3(11), 991-998. doi:10.1038/ni1102-991.
- 4) Dunn, G. P., Bruce, A. T., Sheehan, K. C., Shankaran, V., Uppaluri, R., Bui, J. D., ... Schreiber, R. D., (2005); "A critical function for type I interferons in cancer immunoeediting", *Nat Immunol*, 6(7), 722-729. doi:10.1038/ni1213.
- 5) Dunn, G. P., Koebel, C. M., & Schreiber, R. D., (2006); "Interferons, immunity and cancer immunoeediting", *Nat Rev Immunol*, 6(11), 836-848. doi:10.1038/nri1961.

- 6) Gajewski, T. F., Schreiber, H., & Fu, Y. X., (2013); "Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment", *Nat Immunol*, 14(10), 1014-1022. doi:10.1038/ni.2703.
- 7) Galdiero, M. R., Bonavita, E., Barajon, I., Garlanda, C., Mantovani, A., & Jaillon, S., (2013); "Tumor associated macrophages and neutrophils in cancer", *Immunobiology*, 218(11), 1402-1410. doi:10.1016/j.imbio.2013.06.003.
- 8) Hanahan, D., & Weinberg, R. A., (2000); "The hallmarks of cancer", *Cell*, 100(1), 57-70. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647931>
- 9) Mantovani, A., Romero, P., Palucka, A. K., & Marincola, F. M., (2008); "Tumour immunity: effector response to tumour and role of the microenvironment", *Lancet*, 371(9614), 771-783. doi:10.1016/S0140-6736(08)60241-X
- 10) Pardoll, D. M., (2012); "The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy". *Nat Rev Cancer*, 12(4), 252-264. doi:10.1038/nrc3239.
- 11) Pollard, J. W., (2004); "Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis", *Nat Rev Cancer*, 4(1), 71-78. doi:10.1038/nrc1256.
- 12) Rosenberg, S. A., & Restifo, N. P., (2015); "Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer", *Science*, 348(6230), 62-68. doi:10.1126/science.aaa4967
- 13) Schreiber, R. D., Old, L. J., & Smyth, M. J., (2011); "Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion", *Science*, 331(6024), 1565-1570. doi:10.1126/science.1203486.
- 14) Schumacher, T. N., & Schreiber, R. D., (2015); "Neoantigens in cancer immunotherapy", *Science*, 348(6230), 69-74. doi:10.1126/science.aaa4971.
- 15) Sharma, P., & Allison, J. P., (2015); "The future of immune checkpoint therapy", *Science*, 348(6230), 56-61. doi:10.1126/science.aaa8172.
- 16) Tanaka, T., Bai, Z., Srinoulprasert, Y., Yang, B. G., Hayasaka, H., & Miyasaka, M., (2005); "Chemokines in tumor progression and metastasis", *Cancer Sci*, 96(6), 317-322. doi:10.1111/j.1349-7006.2005.00059.x.
- 17) Whiteside, T. L., (2003); "Immune responses to malignancies", *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 111(2), S677-S686. doi:10.1067/mai.2003.90.
- 18) Zitvogel, L., Tesniere, A., & Kroemer, G., (2006); "Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion", *Nat Rev Immunol*, 6(10), 715-727. doi:10.1038/nri1936

Doku, organ nakli ve bağışıklık sistemi

Farklı bireyler arasında organ veya doku transplantasyonu yapıldığında bağışıklık sisteminin nakledilen yeni organı reddetme durumu söz konusudur. Nakil hastaları, nakledilen doku veya organın reddini önlemek için bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlar kullanmak zorunda kaldıklarından, birçok enfeksiyona daha duyarlı hale gelirler. Bağışıklık sistemini baskılayıcı tedaviler, nakledilen organ veya doku, alıcı ve verici arasındaki uyumluluk durumu gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterir.

Prof. Dr. H. Barbaros Oral

Bursa Uludağ Üniversitesi İmmünoloji AD

Her yıl binlerce kişiye organ, doku veya hücre nakli (transplantasyonu) yapılmakta; hastalara sağlıklı ve kaliteli bir yaşam sürdürme şansı verilmektedir. Herhangi bir cerrahi işlemde birtakım riskler mevcutken, farklı bireyler arasında organ veya doku transplantasyonu yapıldığında, bağışıklık sisteminin nakledilen yeni organı reddetme durumu (rejeksiyon) da söz konusu olmaktadır. Nakil hastaları, nakledilen doku veya organın reddini önlemek için bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlar kullanmak zorunda kaldıklarından, birçok enfeksiyona da daha duyarlı hale gelmektedirler. Bağışıklık sistemini baskılayıcı tedaviler, nakledilen organ veya doku, alıcı ve verici arasındaki uyumluluk durumu gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bununla beraber, tıp alanındaki hızlı gelişmelerle günümüzde nakledilen organ ve dokunun reddedilmesi büyük oranda önlenebilmekte ve sağ kalımla birlikte kaliteli yaşam süreleri her geçen gün uzamaktadır.

Görsel 1: İspanyol ressam Jaime Huguet (c. 1448-1492) tarafından 3. yüzyılda bir çan kulesi bekçisine Etopyalı gladyatörün bacağının nakledilmesi tasvir edilmiştir.



Nakil (transplantasyon) tipleri nelerdir?

Nakillerin (transplantasyonların) çoğunluğu genetik olarak farklı vericilerden yapıldığı için alıcı ile verici arasındaki doku uyumsuzluğu bir problem olmayı sürdürmektedir. Aynı türün farklı bireyleri arasında (örneğin bir insandan başka bir insana) yapılan nakillere **allo-transplantasyon** adı verilmektedir. Bu nakillerde vericinin organ veya dokuları yaşayan (canlı) veya ölmüş (kadavra) kişilerden alınabilir.

Farklı türler arasında yapılan nakillere (örneğin domuzdan insana) ise **kseno-transplantasyon** denmektedir. Günümüzde ineklerden veya domuzlardan alınan kalp kapakçıkları kalp kapak bozukluğu olan insanlara başarıyla aktarılabilmektedir.

Bu iki tip transplantasyon dışında çok daha sorunsuz olan iki tip nakil tipi daha vardır. Bunlardan birisi **oto-transplantasyon** dediğimiz kişinin kendi dokusunun vücudunun bir bölgesinden başka bir bölgesine naklidir. Cilt kaybı olan yaralanmalar veya yanıklarda vücudun başka bölgesinden alınan derinin hasarlı yere nakledilmesi buna örnek olarak verilebilir. Bazen de kişinin kendi hücreleri alınıp dışarıda çeşitli tedaviler veya modifikasyonlar yapıldıktan sonra geri verilebilmektedir. Örneğin, lösemili olan kişilerin kemik iliği hücreleri kemoterapiden önce dışarı alınıp yüksek doz kemoterapi uygulandıktan sonra hastalara geri nakledilmektedir.

Diğer bir sorunsuz nakil tipi ise genetik olarak aynı olan bireyler arasında (tek yumurta ikizleri) yapılan **iso-transplantasyon**dur. Bu tip transplantasyonda alıcı neredeyse hiçbir şekilde nakledilen organı, dokuyu veya hücreyi reddedemez ve bağışıklık sistemini baskılayan ilaçlara gereksinim duymaz.

Doku, organ naklinin tarihçesi ve bağışıklık sisteminin önemi

Hasta ve hasarlı vücut parçalarının değiştirilmesinin çok eskiden beri denendiği bilinmektedir. Hatta, 3. yüzyıla ait olayları hikâye eden bir tabloda bacağı kangren olmuş bir hastaya tüm bacak naklinin yapıldığı tasvir edilmiştir (Görsel 1). 16. yüzyılda yaşamış olan İtalyan cerrah Gaspare Taglicozzi, burun derisi hasarlanmış kişilere kolu yukarı doğru sabitleyerek üst kol derisinden burun yaması yapma tekniğini (Taglicozzi yaması) geliştirmiştir (Görsel 2a-b) ve bu teknik günümüzde de kullanılmaktadır. 1930'lu yılların başında Nazi Almanyası'ndan Amerika Birleşik Devletleri'ne kaçarak Washington Üniversitesi'nde çalışmaya başlayan Leo Loeb sıçanlarda yaptığı deri nakli deneylerinde doku reddini gözlemlemiş ve 1945 yılında da bu doku reddinde T lenfositlerin rolü olduğunu göstermiştir. Loeb'den etkilenen plastik cerrah arkadaşları James B. Brown ve Earl Padgett 1937 yılında yaptıkları çalışmalarında tek yumurta ikizleri arasında yapılan deri nakillerinde ret olayı yaşanmadığını ortaya koymuştur. Bu arada 1933 yılında Sovyet cerrah Yu Yu Voronoy ilk insandan insana böbrek naklini gerçekleştirmiştir. Kan grup uyumuna bakılmaksızın gerçekleştirilen bu nakil işlemi sonucunda hasta altı saat içinde ölmüştür. Voronoy 1933 ile 1949 arasında gerçekleştirdiği sonraki dört denemesinde de başarısız olmuştur. Batı maalesef 1950'li yıllara kadar Voronov'un bu denemelerinden haberdar olamamıştır. Nefrolojinin (böbrek bilim) babası olarak kabul edilen Dr. John P. Merrill'in ekibi ise 1950'li yıllarda dokuz adet kadavradan böbrek nakli gerçekleştirmiştir. Cerrahi sorunlar yaşanmadan gerçekleştirilen nakillerde başlangıçta böbrekler yeni vücuda hızla uyum sağlayarak çalışmaya başlamıştır. Ancak, birkaç gün içinde böbrekler vücut tarafından kabul edilmeyerek atılmıştır. Merrill bunun sebebinin düşünürken 1954 yılında kendisine Richard Herrick adında böbrek yetmezliği olan genç bir hasta getirilir. Dr. Merrill has-



Görsel 2: Solda Gaspare Taglicozzi (1545-1599) ve sağda Taglicozzi yama tekniği.

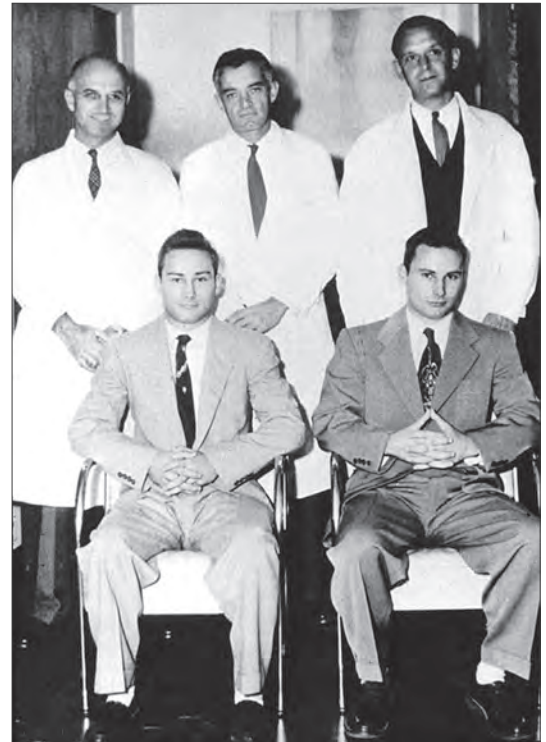
tasına diyaliz tedavisini uyguladığı sırada Herrick'in tek yumurta ikizi bir kardeşinin olduğunu öğrenir. Bunun üzerine sağlıklı ikiz kardeşinden yapılacak organ naklinin başarılı olacağını düşünür. Öncelikle, iki kardeş arasında deri yaması nakli yapar ve bu nakil sonucunda Herrick'in kardeşinden gelen deri yamasını reddetmediğini gözlemesi üzerine böbrek nakli yapılmasına karar verir. Başarılı geçen bir ameliyatın sonucunda Herrick iki hafta sonra eski gücüne kavuşmuş ve kilo almış olarak hastaneden taburcu olur ve uzun yıllar yaşar (Görsel 3).

Yabancılar arasında yapılan organ nakillerinin neden başarısız olduğu konusu uzun süre biliminsanlarının üzerinde kafa yordığı konulardan biri olmuştur. 20. yüzyılın başında yapılan nakiller çoğunlukla deri yamaları şeklindeydi. O zamanlar bağışıklık yanıtı dendiğinde akla hep antikorlar gelirdi ve hücresel bağışıklık konusunda bilgiler çok sınırlıydı. İkinci Dünya Savaşı sırasında İngiliz zoolog Peter Medawar, plastik cerrah Thomas Gibson'un ekibine katılarak, savaşta yaralanan sivil ve askerlere birbirlerinden deri nakli yapmaya başlar. Bu sırada aynı vericiden ikinci kez



deri yaması aktardığında ilginç bir durumu gözler. Birinci yama çoğunlukla iki hafta kadar yaşarken aynı vericiden yapılan ikinci yama birkaç gün içinde atılmaktadır. Ancak başka bir vericiden üçüncü kez deri yaması yapılıncaya yama reddinin yine iki hafta kadar sürdüğünü gözler. Bu durum ilk yamaya karşı gelişen bağışıklık yanıtı ve belleğin ikinci kez aynı vericiden gelen yamaya daha şiddetli yanıt verdiğini düşündürmüştür. Dr. Medawar daha sonra Oxford'da döndüğünde tavşan modellerinde yaptığı deri yaması de-

Görsel 3: Dünyanın ilk başarılı organ nakli. Oturanlar, soldan sağa Richard Herrick (alıcı) ve tek yumurta ikizi kardeşi Ronald (verici). Ayaktakiler, soldan sağa Dr. Joseph Murray, Dr. John P. Merrill ve Dr. J. Hartwell Harrison.



neyleri ile doku reddinde yamaya karşı gelişen özgül bir bağışıklık yanıtının rol aldığını göstermiştir. Dr. Peter Medawar bağışıklık toleransı konusundaki çalışmaları nedeniyle 1960 yılında M. Burnet ile birlikte Nobel ödülüne layık görülmüştür.

Medawar'dan yıllar sonra, doku ve organ reddinde rol alan ana bağışıklık mekanizmasının antikor yanıtından ziyade hücresel yanıt olduğu ortaya konmuştur. Burada etkin olan hücreler yama üzerindeki doku uygunluk antijenleri dediğimiz molekülüleri tanıyan T lenfositlerdir.

Doku uygunluk antijenlerinin keşfine sebep olan ilk çalışmalar 1936 yılında Peter Gore'un kardeş fareleri çiftleştirerek saf kan fareleri elde etmesiyle ortaya konulmuştur. Bu fareler arasında yapılan tümör aktarım deneylerinde farelerin hücre yüzeylerinde kan grubu antijenlerine benzer molekülün bulunduğunu ortaya konulmuştu. Daha sonra Snell, iki çeşit fare soyunu çiftleştirerek elde ettiği yeni neslin atalarından farklı doku uygunluk antijenlerinin olduğunu göstermiştir. Aynı doku uygunluk antijenlerine sahip fareler arasında yapılan nakillerde doku reddi yaşanmazken, farklı doku uygunluk antijenleri taşıyan fareler arasında yapılan nakillerde doku yamalarının reddedildiği görülmüştür. Böylece, ana doku uygunluk kompleksi denilen antijenlerin (Major Histocompatibility Complex; MHC) önemi ortaya çıkmıştır.

Doku uygunluk antijen çeşitliliği ve bağışıklık

Majör transplantasyon antijenleri, insan lökosit antijenleri (Hu-

man leukocyte antigens; HLA) ve ABO kan grup antijenleridir. HLA antijenleri 6. kromozomun kısa kolunda bulunan ve Majör Doku Uygunluk (Histokompatibilite) Kompleksi (Major Histocompatibility Complex; MHC) olarak da adlandırılan çok polimorfik genler tarafından kodlanır. Bu genler MHC sınıf I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) ve MHC sınıf II (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) olmak üzere iki majör kategoriye ayrılır (Şekil 1). Bunlar dışında, MHC sınıf III adı verilen genler ise kompleman ve ısı şoku proteinleri (HSP) ve Tümör Nekrozis Faktör (Tumour Necrosis Factor; TNF) gibi heterojen proteinleri kodlar. MHC molekülünün primer rolü hücre içerisinde işlem den geçirdikleri küçük antijenik peptitleri T hücre yüzeyindeki algaçlara (THR) sunarak ilgili antijene özgül olan T lenfosit klonlarının çoğalmasını ve aktivasyonunu arttırmak yönündedir. Hücre içinde işlem den geçirdikleri antijenleri peptit halinde MHC molekülüleri aracılığıyla T hücrelerine sunan hücrelere Antijen Sunan Hücreler (ASH) adı verilir.

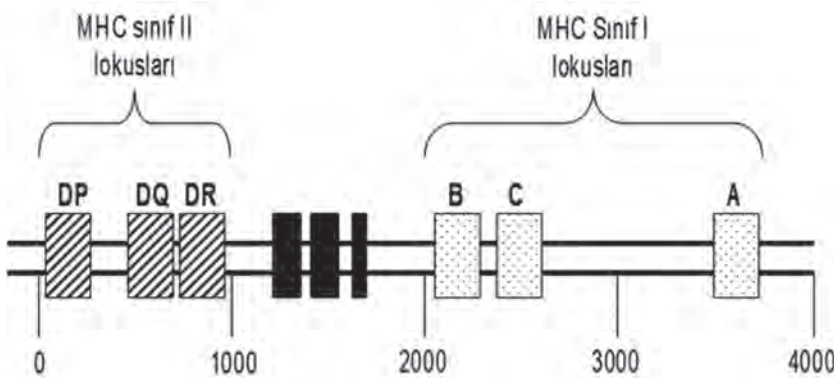
MHC geni ~4000 kb'lık büyük bir DNA segmentidir. Bu genlerin her birinin oldukça polimorfik olması farklı nükleotid dizileri ile her bir geni diğerinden ayıran çok farklı versiyonlarının bulunmasına yol açar. Allel adı verilen bu gen varyantlarının her biri antijenik olarak farklı bir HLA antijenini kodlar. Toplumda binlerce farklı MHC gen kombinasyonu (genotipler) bulunmaktadır. Örneğin, sadece HLA-A2 için 50'den fazla farklı allel tanımlanmıştır. Bu nedenle toplumu ras-

gele tarayarak aynı (idantik) HLA antijenlerine sahip iki kişiyi bulmak imkânsız olmasa bile çok zordur. HLA antijenleri kalıtsal olarak aktarıldığı için aile içinde HLA idantik veya uyumlu kişileri bulmak sıklıkla mümkündür. Böbrek transplantasyonunda en son kabul edilen doku uyum kriteri, donör ve alıcının HLA-A, HLA-B, HLA-C ve HLA-DR antijenleri arasındaki uyumdur. Her birey anneden ve babadan birer altıncı kromozom taşıdığı için her HLA geninin iki kopyasına sahiptir. Bu nedenle böbrek nakillerinde tam uyum denildiğinde altı antijenin birden (iki HLA-A, iki HLA-B ve iki HLA-DR) uyumu anlaşılmalıdır. HLA-DR uyumsuzluğunun akut ret (rejeksiyon) ve erken ret riskini artırdığı, buna karşılık HLA-A ve HLA-B uyumsuzluğunun geç retle ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.

Kadavradan HLA tam uyumlu (altı uyum) olan alıcıya nakledilen böbreğin beş yıllık graft kaybının HLA tam uyumsuz (0 uyum) olan alıcıya nakledilene göre yüzde 10-15 oranlarında daha az olduğu çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir. Canlı donörden yapılan böbrek nakillerinde ise bu oranlar şu şekildedir: HLA tam uyumlu alıcıya nakledilenlerde ret oranı yüzde 10-15 iken tam uyumsuzlarda yüzde 30 civarında olarak saptanmıştır. HLA uyumunun önemini ortaya koymasının yanı sıra bu verilerde göze çarpan bulgulardan biri kadavradan HLA tam uyumlu alıcıya yapılan nakildeki beş yıl içinde gerçekleşen ret oranının canlı donörden tam uyumsuz alıcıya yapılan nakillerdekiyle hemen hemen aynı olmasıdır. Bu durum kadavradan nakillerde uzayan bekleme (soğuk iske mi) süresine bağlanabilir.

MHC sınıf I molekülüleri, tüm çekirdekli hücrelerin yüzeylerinde bulunur ve sitotoksik T lenfositler (STL) denilen öldürücü hücreler için yüzey tanıma molekülüleri olarak işlev görürler. Akut graft reddi yabancı hücre yüzeyindeki non-self MHC sınıf I antijenlerin konak T hücreleri tarafından tanınması ile gerçekleştirilir. Sınıf I HLA molekülüleri nakil bekleyen bazı has-

Şekil 1: MHC sınıf I ve sınıf II genlerinin genomik organizasyonu.



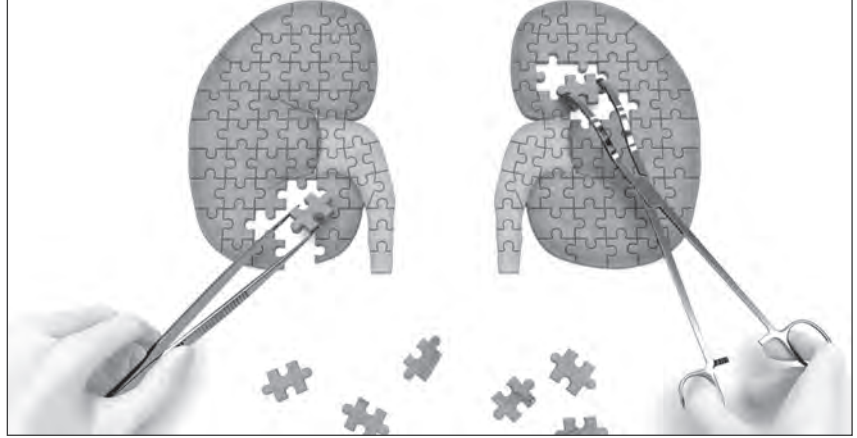
talar için önemli bir problemdir, çünkü bu kişiler daha önceki gebelikler, kan transfüzyonları (hasta-taya damar yoluyla kan verilmesi) ve/veya önceki nakiller yoluyla bu moleküllerin çoğu ile karşılaşarak bunlara karşı antikorlar geliştirir ve bu antijenlere özgü bellek oluştururlar.

MHC sınıf II molekülleri, MHC sınıf I moleküllerinin aksine, sadece profesyonel antijen sunan hücrelerde (dendritik hücreler, monosit/makrofajlar ve B hücreleri) bulunur ve T yardımcı lenfositler tarafından tanınarak yanıt verilir. Genetik olarak idantik olmayan donörlerden nakledilen dokular veya organlar, nakil sonrasındaki herhangi bir zamanda organ ya da doku reddine yol açabilen HLA alloantijenlerini sürekli olarak bulundurur. Bu antijenler elimine edilemedikleri için nakledilen doku devamlı olarak bağışıklık sistemini aktifleştirmeyi sürdürür. Bunun sonucunda aşırı miktarlarda sitokin yapımı, devamlı bir sitotoksik aktivite ve nakledilen organda damar yapısı değişiklikleri meydana gelir. Bu nedenle nakledilen organ veya dokunun yaşamını sürdürebilmesi için bağışıklık sisteminin hayat boyu baskılanması gerekir.

Farklı bireyden nakledilen dokulara karşı gelişen bağışıklık yanıtının ilk hedefi donör hücrelerindeki MHC molekülleridir, ve bu antijenlerin T lenfositler tarafından tanınması iki yolla, doğrudan/direkt ve dolaylı/indirekt olur. Doğrudan sunumda, alıcının T lenfositleri verici MHC moleküllerini doğrudan tanır. Dolaylı sunumda ise alıcı Antijen Sunan Hücreler, nakledilen organa ait apoptotik veya nekrotik parankimal hücreleri tarafından salınan donör MHC antijenlerini T lenfositlere sunmadan önce işleminden geçirir. Doğrudan sunumun akut organ reddinden, dolaylı sunumun ise kronik organ reddinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.

T lenfositlerin aktif hale gelmesi için iki ayrı sinyal gerekmektedir. Yukarıda belirtilen Antijen Sunan Hücreler tarafından sunulan donöre ait alloantijenlerin THR reseptör kompleksi tarafından ta-

Görsel 4: Böbrek nakillerinde tam uyum denildiğinde altı antijenin birden (iki HLA-A, iki HLA-B ve iki HLA-DR) uyumu anlaşılmaktadır.



nınması birinci sinyal olarak işimlendirilir. Ancak bu etkileşim tek başına T hücre aktivasyonu için yeterli değildir, aksine ikinci sinyalin yokluğunda T lenfositleri genellikle cevapsız hale gelir. İkinci sinyal (eş-uyaran sinyali olarak da adlandırılır) antijene özgül değildir ve bunlar içerisinde en iyi tanımlanmış olanı T lenfositlerin yüzeyinde yer alan CD28'dir. Bu molekül Antijen Sunan Hücrelerin yüzeyindeki B7-1 (CD80) ve B7-2 (CD86) molekülleri ile etkileşmesi sonucunda hücre içine ikinci sinyali iletir. Bunun yanı sıra T lenfosit aktivasyonunun sonlandırılmasında yer alan bir diğer aksesuar molekül olan sitotoksik T lenfosit antijeni-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Antigen; CTLA)-4 de CD28 gibi B7-1 ve B7-2 ligandları ile etkileşir, ancak CD28 molekülünün aksine bağışıklık yanıtını sonlandırmak üzere hücre içine baskılayıcı sinyaller gönderir.

Organ reddi (rejeksiyon) ve bağışıklık sistemi

Hem HLA sınıf I hem de HLA sınıf II antijenler humoral (antikor) ve/veya hücresel (T lenfosit) düzeylerde nakil bağışıklığını (transplant immünite) uyabilir. ABO uyumsuzluğu sadece grafitin antikor-aracılı hasarında önemlidir. Böbrek nakilleri gibi solid organ nakillerinde antikorlar, lenfositler veya her ikisi tarafından oluşturulabilen rejeksiyonlar, hiperakut, hızlandırılmış, akut veya kronik olarak kendini gösterebilir.

Hiperakut ret (rejeksiyon): Hiperakut ret, alıcı verici antijenlerine özgül antikorlara (alloantikor) sahipse, vericiden gelen organın damarları alıcı damarlarına bağlandıktan (anastomoz edildikten) sonraki dakikalar-saatler içerisinde hızla meydana gelir. Alloantikorların primer hedefi naklin damar iç yüzeyini kaplayan endotel adı verilen hücreleridir. Buradaki en önemli antijenler HLA sınıf I, ABO ve diğer damar endotel antijenleridir. HLA sınıf II antijenleri ise damar endotelinde daha zayıf ifade edildikleri için hiperakut reddeden daha az sorumlu gibi görünmektedir.

Hiperakut redde aracılık eden antikorlar hemen daima komplemanı bağlayan IgG tipi antikorlardır. Antijen-antikor kompleksindeki kompleman bağlayan bölgelere C1q'nun bağlanması ile kompleman sistemi klasik yoldan aktifleştirilir. Kompleman sisteminin aktivasyonu kompleman-aracılı endotel hasarının yanı sıra çeşitli yangısal maddelerin salınımına, pıhtılaşma ve pıhtı yıkım sistemlerinin aktifleştirilmesine sebep olur. Diğer taraftan toksik etkisi dışında kompleman sistemine ait bazı bileşenler ile başta nötrofil denilen hücrelerin toksik molekülleri ortama bırakılarak doku hasarı ve organın hızlı reddi gerçekleşir. Takılan organ sıklıkla hasta ameliyathaneden servise alınmadan çıkarılmak zorunda kalınır.

Hızlandırılmış ret (rejeksiyon): Hızlandırılmış ret, nakli takip eden üçüncü ve beşinci günler arasın-

da ortaya çıkar. Bu reddin antikor bağımlı hücrel toksisite adı verilen bir mekanizma sorumlu olup doğal öldürücü (Natural Killer; NK) hücreler veya monositler damar hasarının oluşmasında rol oynamaktadır. Hücrel bağışık yanıtın etkin olmasından dolayı lenfositleri basılamak için kullanılan ilaçlar bu reddin önlenmesinde kısmen etkili olabilmektedir. Ancak, bu durum tam olarak tedavi edilemez ve daha şiddetli ret atakları tekrar tekrar meydana gelir ve sonunda organın çıkarılması yegâne tedavi alternatifi olana kadar sürer.

Akut ret (rejeksiyon): Akut ret sıklıkla nakilden sonraki birinci hafta ile dördüncü ay arasında meydana gelebilir. En fazla risk ilk altı ay sırasındadır ve nakli izleyen bir yıldan sonra ataklar nadir olarak görülür. Akut ret ataklarının büyük çoğunluğu kolaylıkla tanı konarak uygun ve agresif tedavi rejimleri uygulandığı için nakledilen organın kaybına yol açmaz.

Akut ret verici nakil antijenlerine karşı özgül olarak alıcıda geliştirilen sitotoksik ve T yardımcı lenfositler aracılığıyla meydana gelir. En güçlü uyaran nakledilen dokudaki vericiye ait dendritik hücreleri tarafından sağlanır. Bu dendritik hücreler dolaşıma girerek alıcının lenfoid dokularına ulaşır ve MHC sınıf II molekülleri tarafından sunulan antijenleri tanıyan T yardımcı lenfositleri uyarır. Bu uyarılmış T yardımcı lenfositler MHC sınıf I molekülleri ile sunulmuş

antijenlere reaksiyon veren sitotoksik T lenfositlerin çoğalması ve farklılaşmasını destekler. Bu aktive edilen hücreler dolaşıma girerek akut reddin en erken evresindeki primer hedef olan nakledilen organın damar endoteli ile etkileşir. Bu etkileşim sonucunda, endotel hücreleri ve T hücrelerinin birbirlerini aktive etmeleri sonucu ortaya salınan sitokinler ve çeşitli yángısal moleküller lenfositlerin damar duvarı boyunca olay yerine göçüne yol açar. Nakledilen organı istila eden aktif T lenfositler (sitotoksik T lenfositler) organa ait hücreleri eritir veya başta makrofajlar olmak üzere yángısal hücrelerin (nötrofiller, eozinofiller, B lenfositler ve NK hücreleri) birikimi ve aktivasyonuna neden olan T yardımcı hücrelerden ortaya bırakılmasıyla, nekroz (fiziksel ve kimyasal değişim) ve organ hasarı meydana gelir.

Antikorlar akut reddin ilk ataklarında herhangi bir rol oynamaz. Bununla beraber, akut reddin sonraki ciddi ataklarında endotel iltihabına yol açan antikor aracılı bağışık yanıt gelişir. Bu antikorların gelişimi için öncelikle T yardımcı lenfosit yanıtının gelişmesi gerekmektedir. Dolayısıyla akut redde hem hücrel hem de antikor aracılı bağışıklık sisteminin bileşenleri etkindir.

Kronik ret (rejeksiyon): Sıklıkla nakilden 60-90 gün sonra ortaya çıkan kronik ret nakledilen organ işlevinin ilerleyici kaybıyla karakterize bir durumdur. Hem hücrel hem de humoral (anti-

kor aracılı) bağışıklık mekanizmalarının rol aldığına dair kanıtlar vardır. Kronik ret, akut reddin hücrel reaksiyonunu takip eden doku iyileşmesi ya da yeniden yapılanmasına (fibrozis adı da verilir) bağlı olabilir. Gecikmiş tipte aşırı duyarlılık adı verilen hücrel yanıt ile graft damar duvarındaki alloantijenler tarafından aktive edilen T lenfositler makrofajlardan bazı sitokinlerin ve düz kas hücre büyüme faktörlerinin ortaya bırakılmasına yol açar. Damar cidarında yer alan düz kas hücrelerinin aşırı çoğalması ile nakledilen organın atar damarlarında (arterlerinde) daralma, tıkanma ve sonucunda organın beslenememesine bağlı hasar meydana gelir. Ayrıca T yardımcı hücrelerin etkisi altındaki B lenfositler tarafından da alloantikorların devamlı olarak üretilmesi damardaki hasarın gelişimine katkıda bulunur.

Nakil öncesi yapılan bağışıklık tetkikleri ve değerlendirme

Başarılı bir organ naklinin temelinde alıcı ile verici arasındaki doku uyumu yatar. Dolayısıyla en uygun verici ile alıcının eşleştirilmesi, yani birbirlerine karşı ciddi bağışıklık yanıtı oluşturmamayı (bazen kemik iliği nakillerinde olduğu gibi vericiden gelen hücreler alıcı dokularına saldırmaktadır) kişilerin seçilmesi önem taşır.

Nakil öncesinde yapılan testlerin ana amacı HLA ve ABO yönünden verici-alıcı uygunluğunu test etmek ve alıcının serumunda mevcut olan, vericinin doku antijenleri ile etkileşime girebilecek antikorları saptamaktır. Doku tiplmesi adı verilen testler ile alıcı ve vericinin sahip oldukları HLA tipleri moleküler yöntemlerle (polimeraz zincir reaksiyonu, gen dizileme teknikleri gibi) saptanabilmektedir.

Ayrıca, nakledilen organın ömrünü belirleyen önemli faktörlerden biri, önceki nakiller, gebelikler ve sık kan transfüzyonları (damar yoluyla hastaya verilmesi) ile hastanın çeşitli HLA antijenlerine karşı duyarlı hale gelmesidir. Bu nedenle nakilden önce alıcının serumundaki panel reaktif antikor (PRA)

Görsel 5: Başarılı bir organ naklinin temelinde alıcı ile verici arasındaki doku uyumu yatar. Dolayısıyla en uygun verici ile alıcının eşleştirilmesi, yani birbirlerine karşı ciddi bağışıklık yanıtı oluşturmamayı kişilerin seçilmesi önemlidir.



denilen vericiden gelmesi muhtemel antikorların varlığını saptamak önemlidir. Yüksek PRA değerleri olan hastaların verici bulma olasılığı düşüktür. Bu kişilerin nakil için çok uzun süre beklemeleri gerekir.

Lenfosit çapraz karşılaştırma (cross-match) adı verilen bir başka testte ise potansiyel bir alıcıda, spesifik bir donörün lenfositlerindeki antijenlere karşı daha önceden üretilmiş olan, dolaşan sitotoksik antikorların olup olmadığının saptanması amaçlanmaktadır. Alıcının serumu potansiyel vericinin lenfositleri ile karşılaştırılır. Alıcının serumundaki antikorların vericinin lenfositlerine karşı reaksiyon verdiği durumlarda (pozitif cross-match saptanması) organ nakline izin verilmez.

Farklı organların (mesela böbrek ve karaciğer) canlıdan veya kadavradan nakillerinde değişik bağışıklık değerlendirme ve tedavi algoritmaları kullanılmaktadır. Uygulanan tedavilerin asıl amacı redde sebep olan bağışıklık sistemini baskılayıcı ilaçlardır.

Alıcı ve verici genetik olarak dantik (tek yumurta ikizi) olmadığı sürece doku uygunluk antijenlerinin uyumu ne kadar yakın olsa da belli bir süre içinde ret söz konusu olmaktadır. O nedenle reddi önlemek için baskılayıcı ilaçların kullanılması gerekmektedir. Bu ilaçları hemen her zaman hayat boyu kullanmak gerekir. Ancak, bu ilaçlar seçici olmayan bir şekilde bağışıklık sistemini baskıladığı için alıcının enfeksiyonlara karşı duyarlı olmasına yol açar. Bu nedenle bu hastalara bağışıklama protokolleri uygulanması gerekir. Ayrıca, bu hastalar yakından takip edilip herhangi bir enfeksiyon şüphesinde virüs, mantar veya bakterilere karşı etkili ilaçların devreye sokulması gerekmektedir. Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde kanserlerin gelişme riski de yüksektir.

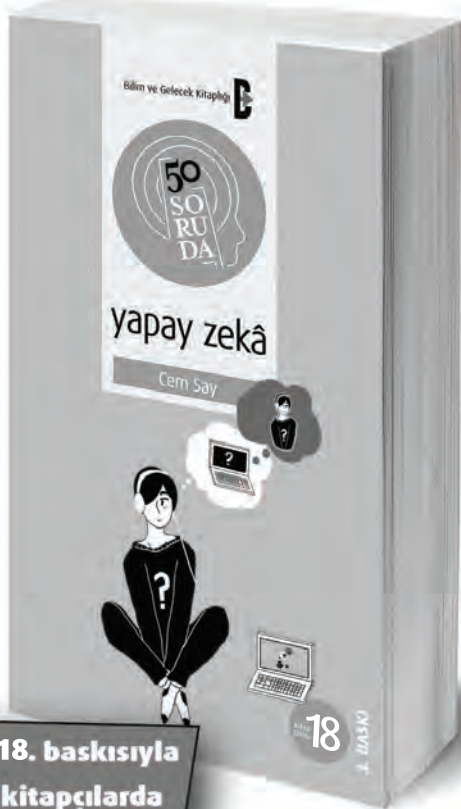
Yamanın konağı hastalandırması (Graft-versus-host disease; GVHD)

Kök hücreler gibi bağışıklık siste-

mi hücrelerinden zengin dokuların naklinde, nakledilen yama kalıcının hücre ve dokularına karşı saldırıya geçebilir. Neredeyse bütün vücudu etkileyen (özellikle karaciğer, akciğer, deri ve bağırsaklar) bir bağışıklık hastalığı ortaya çıkar. GVHD'nin gelişmesi için nakledilen dokuda canlı bağışıklık sistemi hücrelerinin olması; alıcı ve verici arasında doku uyumunun olmaması ve alıcı bağışıklık sistemi hücrelerinin vericiden gelen hücrelerle baş edemeyecek kadar zayıf olması gerekmektedir. Bu nedenle kemik iliği nakli gibi bağışıklık sistemi hücrelerinden zengin doku nakillerinde tam doku uyumu aranmaktadır.

KAYNAKLAR

- 1) Alkan Ş.Ş., *Bağışıklığı Anlamak*, Nobel Kitabevi, 2019.
- 2) Barker C.F. and Markmann J.F.; "Historical overview of transplantation", *Cold Spring Harb Perspect Med* 3, 1-18, 2013.
- 3) Oral H.B., "Transplantasyon İmmünolojisi", *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2, 7-10, 2006.
- 4) Oral H.B., "Doku grupları ve doku tiplendirmesi", *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2, 3-6, 2006.



18. baskısıyla kitapçılarda

Bilim ve Gelecek Kitaplığı

50 SO RU DA

yapay zekâ

Cem Say

Boğaziçi Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Bölümü öğretim üyesi Cem Say, bu kitapta yapay zekâ kavramını her yönüyle ve herkesin ilgisini çekebilecek biçimde anlatıyor. Yapay zekâ sistemlerinin dayandığı matematiksel altyapıyı, gelişim serüvenini, insan beyni dediğimiz doğal bilgisayarın çalışması hakkında verdiği ipuçlarını, güncel uygulamalarının nasıl çalıştığını ve nerelerde tıkandığını, yarattığı felsefi tartışmaları, bilinç ve özgür iradeyle ilgisini ve insanlığa olumlu/olumsuz etkilerini keyifli bir dille işliyor. Yazarın, yüzyıllar öncesinden başlayıp son teknolojik gelişmelere varan bir çerçeveye kurarken yanıtını aradığı kimi sorular şöyle:

İnsanların yapabilip makinelerin yapamayacağı şeyler var mı? Düşünen bir makine yapılabilir mi? Sadece 0 ve 1 her şeye yeter mi? Gödel neden öldü? Turing kimdir? Doğanın, yaşamın, insanların programlama dili nedir? Hesaplama karmaşıklığı nedir? AlphaGo dünya go şampiyonunu nasıl yendi? Turing testi nedir? Bilgisayar insan dillerini nasıl anlar? Derin öğrenme nedir? Robotlar buluş, sanat, avukatlık, askerlik, doktorluk vs. yapabilir mi? Âşık olabilir mi? Bilgisayarlar bizi bizden iyi tanıyabilir mi? Yapay zekâ dünyayı ele geçirip hepimizi yok edecek mi?



ABD'nin, Çin'in, Avrupa'nın ve Küresel Güney'in farklı düşleri var. Ama bazen frekanslar karışıyor. ABD'nin düşlerini kendimizin düşleri zannediyoruz. Dijital teknolojilerin otomatik olarak bizim gibi Küresel Güney ülkelerine de yarar sağlayacağı görüşü gerçekçi değil. ABD, dijital ekosistemdeki sahiplik ve kontrol gücünden yararlanarak yeni bir sömürgecilik biçimi geliştiriyor. Başka türlü düşünmeye ihtiyacımız var. Teknolojinin ortaklaşa kontrole olanak verecek ve ademi-merkeziyetçi biçimde yeniden tasarlanması gerekiyor.

Dünya tersine döndü. Daha önce Çin, ABD kökenli şirketlerin ülkesindeki faaliyetlerini sınırlıyor ve şirketleri kendi belirlediği kurallar çerçevesinde hareket etmeye zorluyordu. Bu da medyada Çin'in serbest piyasaya tahammülsüzlüğü olarak yer alıyordu. 2000'li yılların başında Microsoft, Çin pazarını hızla ele geçirmeye başladığında Çin tehlikeyi fark etmiş başta GNU/Linux olmak üzere özgür yazılımları bilişim politikalarının temel bir bileşeni olarak ele almaya başlamıştı. Sorun sadece ekonomik değildi. Microsoft yazılımlarında olan gizli arka kapılar, savaş zamanında ABD'nin Çin'in ağ yapısına ulaşmasına fırsat verebilirdi. Çinlilere göre Microsoft'a bağımlılık, hızla dijitalleşen bir dünyada ülkenin anahtarlarını potansiyel bir düşmanın eline vermek anlamına geliyordu. Çin, sosyal medya uygulamalarına da benzer biçimde yaklaştı. Yabancı sosyal medya şirketlerinin faaliyetlerini kısıtlamaya çalıştı ve onların yerini alabilecek alternatif sosyal medya uygulamalarının geliştirilmesini sağladı. Özellikle kendi yurttaşlarının verilerinin ABD şirketlerinin kontrolünde olmaması için büyük çaba gösterdi. Şimdi ise ABD aynı politikaları, aynı gerekçelerle Çinli şirketlere karşı uygulamaya çalışıyor. Çinli şirketleri ulusal güvenliği için bir teh-

dit olarak görüyor. Ama daha önemlisi ABD, teknolojiye hegemonyasının zayıfladığının farkında.

ABD ve Çin, en son TikTok ve WeChat nedeniyle karşı karşıya geldi. Fakat öncesindeki, Çinli telekom devi Huawei'nin sahibinin kızı ve şirketin Mali İşler Başkanı Meng Wanzhou'nun ABD'de başlatılan soruşturma kapsamında 1 Aralık 2018'de Kanada'da gözaltına alınmasıyla başlayan süreci de atlamayalım. Meng Wanzhou, ABD'nin İran'a yönelik yaptırımlarını delmekle suçlanıyordu.

1987'de Çin'de kurulan Huawei, dünyanın en büyük telekom ekipman, cihaz ve servis sağlayıcılarından biri. 170 ülkede faaliyet gösteriyor ve 2019'daki satış geliri 123 milyar dolar. Şirket başlıca üç alanda faaliyet yürütüyor: Taşıyıcı üretimi, kurumsal çözümler ve tüketici elektroniği. Taşıyıcılıkta özellikle 5G sistemlerin işletmesi ve bakımı, yapay zeka teknolojisi, kablosuz ve sabit ağlar ve bulut bilişim üzerine çalışıyor. Kurumsal alanda, çeşitli şirket ve kamu kurumlarıyla beraber akıllı şehirler inşa ediyor. Tüketici alanında ise akıllı telefonlar, kişisel ve dizüstü bilgisayarlar, tabletler ve giyilebilir teknolojiler üretiyor (Tang, 2020).

Huawei'nin 14 küresel Ar-Ge merkezi ve 36 müşterek inovasyon merkezi var. Tang'ın (2020)

yazdığı gibi Huawei adeta Mao'nun "kırlardan şehirlere doğru" stratejisini uygulamış. Ericsson, Alcatel-Lucent ve Nokia gibi telekom devleri uzak ve doğal koşulların elverişsiz olduğu yerlere yatırım yapmaktan kaçınırken Huawei bu az gelişmiş bölgeleri, küresel pazara girebilmek için bir fırsat olarak gördü. Gelişmekte olan bu bölgelerde elde ettiği başarılarından sonra Batı Avrupa ve Kuzey Amerika pazarlarına yöneldi.

Huawei, "Başarılarla Çin" ifadesinin kısaltması. Devlete ait bir şirket olmamasına rağmen Çin'de oldukça popüler ve ulusal bir itibara sahip. Huawei'nin Çin hükümetiyle ilişkisi hakkında çeşitli spekülasyonlar var ve ABD kurumları, Huawei'yi diğer Çinli telekom şirketleri gibi ulusal güvenlik tehdidi olarak görüyorlar. Bu nedenle ABD pazarına girmekte zorlanan Huawei, 2011 yılında ABD hükümetine yazdığı açık mektupta adil muamele talebinde bulundu ve adını temize çıkarmak için tam soruşturma talep etti. Ancak Huawei'nin bu talebi doğrultusunda 2011 yılında yürütülen soruşturma Huawei'nin umduğu gibi sonuçlanmadı. 2012'de kamuoyuyla paylaşılan nihai raporda Huawei'nin yanı sıra ZTE (bir diğer Çin merkezli telekomünikasyon ekipmanı üreticisi) de ulusal güvenlik tehdidi olarak görülüyordu.

ABD ve Çinli şirketler arasındaki gerilim Meng Wanzhou'nun gözaltına alınması sonrasında daha da tırmandı. ABD Adalet Bakanlığı Meng Wanzhou ve Huawei'yi ABD'nin İran'a yönelik yaptırımlarını delmenin yanında ticari sırları çalmak ve cezai soruşturmaları engellemekle suçladılar. Fakat temel sorun geleceğin internet teknolojisi 5G'de Huawei'nin önemli bir aktör olmasıydı.

Huawei, 5G'nin Ar-Ge faaliyetlerine daha 3G'den 4G'ye geçişin gündemde olduğu 2009 yılında başladı ve tüm dünyada yeni nesil mobil internetin en önemli oyuncularından biri olmayı başardı. ABD, Huawei'yi oyunun dışına çıkarmak için Almanya, İtalya ve Birleşik Krallık gibi NATO üyelerine Huawei cihazlarının riskleri hakkında telkinlerde bulunuyor. Eğer Huawei ile çalışmaya kalkarlarsa gümrük sava-

şı ile karşı karşıya kalacakları tehdidinde bulunuyor ve Huawei'yle iş yapmayı bırakırlarsa daha büyük fon sağlama sözü veriyor. ABD Ticaret Bakanlığı'nın Mayıs ayında Huawei'nin yonga sağlayıcılarına erişimini kısıtlamasından sonra Birleşik Krallık da Huawei cihazlarının alımını durdurdu ve Huawei cihazlarını aşamalı olarak Britanya'nın 5G ağından çıkarmaya karar verdi.

Yazının başında da belirttiğim gibi ABD ve Çin en son sosyal medyada karşı karşıya geldiler. ABD yönetimi ByteDance'ın TikTok ve Tencent'in WeChat uygulamalarına karşı çeşitli kısıtlamalar getirdi. ABD'li kullanıcıların kişisel verilerinin Çinli şirketlerin elinde olması ve söz konusu uygulamaların yalan haberlerin yayılması için elverişli bir ortam sağlaması nedeniyle bu şirketler de ABD'nin ulusal güvenliğini tehdit ediyorlardı. ABD Başkanı Trump, TikTok'un önüne iki seçenek koydu: Ya ABD'den tamamen çekilmek ya da ABD'deki kolunu bir Amerikan şirketine satmak.

Aslında Trump yönetimi dijital altyapının veya kişisel verilerin yabancı şirketlerin elinde olmasının ulusal güvenliği tehlikeye attığını vurgulayarak güzel bir anti-emperyalizm dersi veriyordu! Çinli şirketlerin faaliyetlerine göz yummak, bir zamanlar Çinlilerin dediği gibi, dijital dünyada ülkenin anahtarlarını potansiyel bir düşmanın eline vermek anlamına geliyordu.

Trump'tan aldığımız bu anti-emperyalizm dersinin ardından özel mülkiyetli yazılımın piri Microsoft'tan da programın kaynak

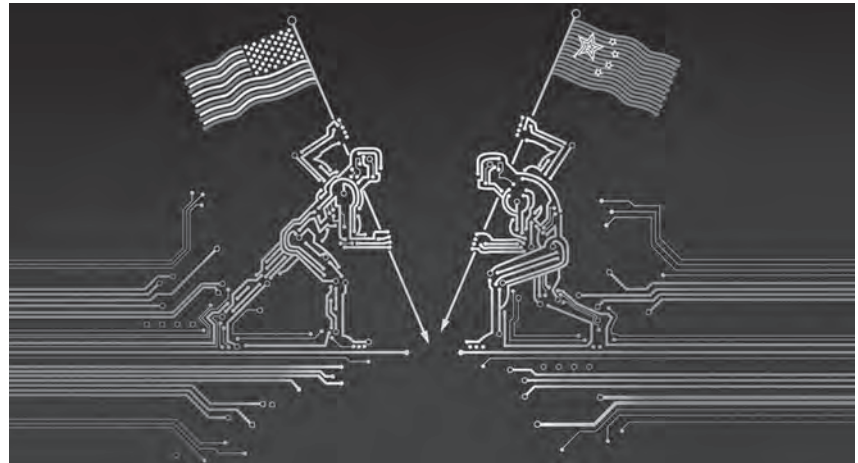
kodunun önemi hakkında bir ders aldık. Bir ara adı TikTok'u alabilecek şirketler arasında da geçen Microsoft, kullanıcıların mahremiyetini korumak ve Pekin'in uygulama üzerinden dezenformasyonunu engellemek için programın kaynak kodunu ve 100 milyon Amerikalının hangi videoları izleyeceğine karar veren algoritmaları devralmanın gerekliliğine işaret ediyordu. Çünkü daha yüksek standartlarda güvenlik, mahremiyet ve dezenformasyonla savaş için kaynak kodu ve algoritmaları değiştirebilme hakkı gerekiyordu! (<https://www.nytimes.com/2020/09/13/technology/tiktok-microsoft-oracle-bytedance.html>)

TikTok ve WeChat, son olmayacak. ABD ve Çin, teknolojinin kontrolü için daha çok karşı karşıya gelecekler. Ancak Tang'ın (2020) vurguladığı gibi başta Huawei olmak üzere Çinli şirketleri Çin devletinin veya ordusunun ajanı olarak görenler ironik olarak Batı'daki şirketlerin kendi ordu ve hükümetleriyle ne kadar yakın olduklarını görmezden geliyorlar.

ABD ve Çin arasında sıkışan Avrupa

Bir yanda 1980'lerden beri şirketleriyle dijital dünyayı kontrol eden ABD, diğer yanda son yıllardaki atılımlarıyla ABD'nin hegemonyasına meydan okuyan Çin var. İki ülke, teknolojinin kontrolü hakkında kıyasıya mücadele ederken Avrupa, iki ülke arasında sıkışmış durumda. Erlange ve Satariano'nun (2020) yazdığı gibi Trump yönetimi, daha önce Huawei'ye karşı kullandığı u-

ABD ve Çin, teknolojinin kontrolü için daha çok karşı karşıya gelecek.



lusal güvenlik tehdidi tezlerini TikTok için yeniden gündeme getirdiğinde bir kez daha ne yapacaklarını bilemediler. İki taraftan birini seçmeleri durumunda araba üreticileri, finansal hizmet firmaları veya tarım şirketleri diğer tarafın misillemesi ile karşı karşıya kalabilirdi.

Avrupa'nın kanun yapımcıları ve düzenleyicileri son birkaç yıldır büyük teknoloji şirketlerinin gücünü sınırlandırmaya çalışıyor. 25 Mayıs 2018'de Avrupa Birliği'nde yürürlüğe giren GDPR (General Data Protection Regulation - Genel Veri Koruma Tüzüğü), dijital mahremiyet hakları konusunda en ileri düzenleme olmasının yanında büyük teknoloji şirketlerinin faaliyetlerini düzenlemeyi de hedefliyordu. Yeni düzenlemelere dayanarak şirketlere büyük cezalar kesildi. Fakat resmi görevlilerin açıklamalarına göre bu yaptırımlar Apple, Amazon, Google ve Facebook'un davranışlarını değiştirmede. Şimdi üzerinde çalışılan yeni yasa ve düzenlemeler doğrudan bu şirketlerin iş modelini hedefliyor.

AB'nin resmi görevlileri, Apple'ın App Store'unun rekabetçi olup olmadığını ve Amazon'un e-ticaretteki güçlü konumunu daha zayıf rakiplerini oyun dışına atmak için kullanıp kullanmadığını soruşturuyorlar. AB, Google'ın giyilebilir teknoloji üreticisi FitBit'i satın almasını incelerken Britanya'da Facebook'un Giphy adlı GIF şirketini satın alması hakkında bir soruşturma yürütüyor.

Avrupa Birliği Komisyonu Başkan Yardımcısı Margrethe Vestager, yeni kanunlarla şirketlerin değişime zorlanacağını ve yeni ürün alanları-

na girmelerinin kısıtlanacağını belirtiyor. Çünkü bildiğimiz gibi artık ne Google sadece bir arama motoru ne de Amazon sadece bir e-ticaret sitesi. Teknoloji şirketleri, sürekli yeni pazarlar arıyorlar. Apple, akıllı telefon ve tabletlerdeki güçlü konumunu video canlı yayını piyasasına girmek için kullanmaya çalışıyor. Google, arama motoru sayesinde en uygun seyahat hizmetini önerebiliyor. Facebook da sosyal ağından yeni ticari hizmetleri sunmak için yararlanıyor. En son olarak da Ağustos ayı sonunda Google'ın üst şirketi Alphabet'in sigortacılık işine girdiğini öğrendik. Morozov'un (2020) vurguladığı gibi Google, gündelik yaşam örüntülerimiz, ilişkilerimiz ve hatta rüyalarımız hakkında çok fazla şey biliyor ve herhangi bir sigorta şirketinden çok daha isabetli risk analizleri yapabilecek. Morozov (2020), büyük beşlinin diğer üyelerinin de benzer faaliyetler içinde olduklarını belirtiyor. Apple, sağlık sigortası şirketi Aetna ile işbirliği yapıyor. Facebook, önleyici sağlık hizmetleriyle kullanıcılara hangi check-up'lara ihtiyaç duyduklarını ve bunu nerede yaptırabileceklerini söylüyor (<https://www.mobihealthnews.com/news/north-america/facebook-new-tool-tells-users-what-checkups-they-need-where-get-them>). Ayrıca Amazon (<https://digital.nhs.uk/blog/transformation-blog/2019/how-we-are-talking-to-alexa>) ve Alphabet'in (<https://www.ft.com/content/31c927c6-684a-11ea-a6ac-9122541af204>) Birleşik Krallık Ulusal Sağlık Hizmetleri ile yaptığı sözleşmeler, bu şirketlerin sağlık verilerine erişebilmelerini sağladı.

Fakat Morozov'un (2020) savunduğu gibi artık şirketlerin topladığı verileri hedefli reklamcılık bağlamında ele almak yetersiz kalıyor. Google'ın Fitbit'i alması yalnız reklam pazarındaki gücünü artırmayacak, sigorta poliçelerinin fiyatlandırılmasında da etkili olacak. Böylece analog dünyada normalde birbiriyle ilişkilendirilemeyecek iş süreçleri dijitalleşerek bir araya geliyor ve birkaç şirketin elinde merkezileşiyor. Bu nedenle, Vestager haklı; bu şirketlerin yeni alanlara girmelerinin sınırlandırılması gerekiyor. Ancak Morozov'un (2020) yazdığı gibi son 10 yıldır şirketlerin zararsız hale getirilmesinin sorumluluğunu anti-tröst ve veri koruma gibi var olan çerçevelerden yararlanan teknokratik düzenleyicilere yüklemenin Avrupa'ya bir yararı olmadı.

Örneğin Google, 2017-2019 yılları arasında anti-tröst yasalarını ihlal etmekten üç kere suçlu bulundu ve 8,25 milyar avro (9,7 milyar dolar) ceza ödemeye mahkûm edildi. Ancak cezalar, 160 milyar dolardan fazla yıllık geliri olan bir şirket için ufak bir miktardı ve davaların uzun sürmesi Google'a konumunu güçlendirebilmesi için zaman kazandırdı. GDPR de oldukça kapsamlı bir düzenleme olmasına rağmen zorlayıcılığının zayıf olması nedeniyle beklentileri karşılamadı (Satariano, 2020).

Kısacası, Avrupa'nın kendini sadece küresel bir düzenleyici güç olarak konumlandırmasının yeterli olmadığı anlaşıldı. İtalyan Ulusal Yenilik Fonu Başkanı Francesca Bria, Avrupa'nın küresel ekonomik güce de ihtiyacı olduğunu, dijital egemenliği sağlayamamaları durumunda ABD ve Çin arasında kalmış bir sömürge olma riskinin bulunduğunu savunuyor. Dünyanın en popüler telefonları Çin, Güney Kore ve ABD'de yapılıyor. En büyük sosyal medya ve alışveriş platformları ABD ya da Çin kökenli. Dünyanın en büyük bulut bilişim ve yapay zekâ hizmeti sağlayıcıları yine ABD ya da Çin şirketlerine ait (Erlanger ve Satariano, 2020).

Avrupa'nın Nokia sonrasında, Microsoft ve Oracle ile rekabet eden SAP dışında, dijital ekonomide belirleyici bir güce sahip şirketi olma-



di. ABD şirketlerini, düzenleme politikaları, sert veri koruma kuralları ve kararlı anti-tröst yasalarıyla dizginlemeye çalıştılar. Fakat son 10 yılda, Amazon, Apple, Facebook ve Google'in alternatifini yaratamadıkları sürece bu çabaların çok sınırlı ve geçici olduğunu fark ettiler. Dolayısıyla dijital egemenlik için, Çin ve ABD şirketleri ile küresel düzeyde rekabet edebilecek alternatifler yaratmalarının gerektiğini düşünüyorlar.

ABD ve Çin pazar savaşında. Avrupa ülkeleri, dijital ekonomiyi sadece düzenleyen (daha doğrusu düzenlemeye çalışan) bir aktör olmaktan sıyrarak ABD ve Çin karşısında dijital egemenliğini inşa etmek istiyor.

Ancak Avrupa için geçerli olan sömürgeleşme riski, ekonomisi ve teknik altyapısı daha zayıf Küresel Güney (Küresel Güney, Dünya Bankası'nın düşük ve orta gelirli Asya, Afrika ve Latin Amerika'da yer alan ülkeleri ifade etmek için kullandığı bir terim) ülkeleri için bir gerçekliği ifade ediyor.

Dijital teknolojilerle yeniden sömürgeleştirme

ABD, Huawei'yi ulusal güvenliği için bir tehdit olarak görüyor. Huawei ürünlerinin ülkenin ağ altyapısında kullanılmasını onaylamıyor. TikTok ve WeChat'i ABD'li kullanıcıların kişisel verilerini Çin hükümeti ile paylaşmakla ve yalan haberler yaymakla suçluyor. Fakat ABD'nin uluslararası şirketleri yıllardır yazılım, donanım ve ağ bağlanabilirliği üzerindeki hakimiyetleri sayesinde Küresel Güney'i nasıl sömürgeleştirdiğini tartışıyor. Makale, daha çok Güney Afrika üzerinde dursa da verilen örnekler oldukça tanıdık geliyor.

Kwet (2019), "Dijital Sömürgecilik: ABD İmparatorluğu ve Küresel Güneyde Yeni Emperyalizm" başlıklı makalesinde ABD'nin dijital teknolojiler üzerindeki hakimiyeti sayesinde Küresel Güney'i nasıl sömürgeleştirdiğini tartışıyor. Makale, daha çok Güney Afrika üzerinde dursa da verilen örnekler oldukça tanıdık geliyor.

Zorunlu uzaktan eğitim, dijital uçuşumu bir kez daha gündeme getirdi. Toplumun azımsanamayacak bir kısmı dijital teknolojilere eriş-

miyor ve eğitimlere katılabilmek için yeterli kalitede internet bağlantısına sahip değil. Buna karşın hem ulusal hem de yerel düzeyde dijital teknoloji yatırımları artıyor.

Dijital teknolojiler birçok alanda hayatımızı kolaylaştırıyor. Fakat dijital teknolojiler, tarafsız araçlar değil. Belirli toplumsal ilişkiler içinde şekilleniyorlar. Dijital teknolojilere salt yararlı araçlara indirgmeden sorgulamak gerekiyor:

- Küresel Güney, dijital teknolojilerin bu yayılımından nasıl etkileniyor ve etkilenecek?

- Küresel Güney, ABD teknoloji devlerinin ürünlerini ve modellerini benimsemeli midir, yoksa başka türlü düşünmeli ve farklı seçeneklere mi yönelmelidir?

- Küresel Güney, kendi dijital kaderini belirleyebilir mi?

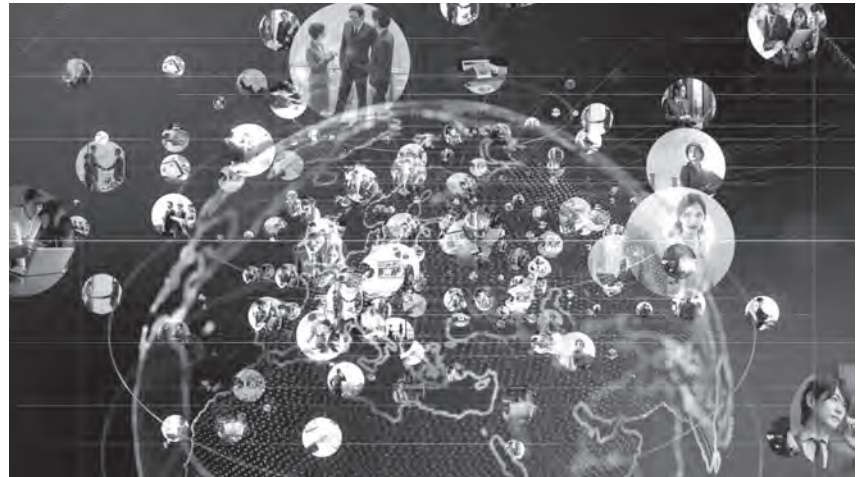
Kwet'in (2019) "dijital sömürgecilik" tartışması bu soruların yanıtını arıyor. İki emperyal güç, özellikle son bir yıldır, teknolojinin kontrolünün kimde olacağı hakkında karşı karşıya geliyor. Bağımsızlığını koruyabilmek için Avrupa gibi Küresel Güney de kendi yolunu çizmek zorunda.

Dijital sömürgecilik, dijital ekosistemin üç temel bileşeni olan yazılım, donanım ve ağ bağlanabilirliğinin şirketlerin elinde merkezileşmesine ve onlar tarafından kontrol edilmesine dayanıyor. Bu üç temel bileşenin kontrolü ABD'ye muazzam politik, ekonomik ve sosyal güç sağlıyor. Kwet (2019), GAFAM (Google/Alphabet, Amazon, Facebook, Apple ve Microsoft) ve diğer dev kurumları u-

luslararası topluluğun yeni emperyalistleri olarak nitelendiriyor. Bu dev kurumlar arasında NSA (National Security Agency - ABD Ulusal Güvenlik Ajansı) da var. Kwet (2019) ABD'nin liderliğindeki yabancı güçlerin teknik ürün, model ve ideolojilerinde gerçekleşen asimilasyonun 21. yüzyıla özgün bir sömürgeleştirme biçimi olduğunu savunuyor.

Günümüzdeki teknolojik ekosistemin yapısı alternatifsizmiş gibi sunuluyor. Fakat insan hakları, demokrasi ve sosyoekonomik adalete uygun dijital bir toplum inşa etmek için alternatif teknolojiler, modeller ve ideolojiler var. Bu alternatifleri gerçekleştirebilmek için her şeyden önce gücün birkaç şirketin elinde toplanmasına karşı yazılım, donanım ve internette ademimerkeziyetçi sahiplik ve kontrol ilişkilerine gerek var. Dolayısıyla Kuzey'i yakalamak için en yeni dijital teknolojilere yatırım yapmaktan ve ülkedeki dijital (veya bilgisaymsal) okuryazarlığı artıracağım diye öğrencileri ABD ürünleriyle eğitmekten (ve bu ürünler için geleceğin müşterilerini yaratmaktan!) daha farklı yollar izlenmeli. Bugün başta GAFAM olmak üzere ABD tekelinin dijital toplum için sundukları modelleri eleştirel bir gözle değerlendirmek zorundayız. Şirketlerin sunduğu dijital modeller, merkezileşmiş bulut hizmetleri, insanların esnek sözleşmelerle çalıştırıldığı platform ekonomileri, CCTV gözetimi, toplumsal sorunların çözümünde kestirimsel analize dayalı çözümler gibi tartışmalı özellikler içeriyor.

ABD ülkeleri Çin ve ABD şirketleri ile küresel düzeyde rekabet edebilecek alternatifler yaratma konusunda zorlanıyorlar.



Kwet (2019), Kuzey'in teknoloji-
sinin Güney'e yarar sağlayacağını
varsaymak için bir neden olmadığını
belirtiyor ve çalışmasında "Ama-
zon, Microsoft ve Google tarafından
inşa edilen bulut merkezleri Küre-
sel Güney ülkeleri için iyi mi?" ve-
ya "hangi teknolojiler mahremiyet
haklarını, şeffaflığı, işbirliğini ve ye-
rel gelişmeyi en iyi sağlıyor?" soru-
larının yanıtını arıyor.

Kwet (2019), dijital sömürgecili-
ği beş başlık altında ele alıyor: Eko-
nomik tahakküm, mimari tasarım ü-
zerinden emperyal kontrol, küresel
gözetim kapitalizmi, emperyal dev-
let gözetimi, teknik hegemonya ve i-
deolojik tahakküm.

Ekonomik tahakküm

Avrupalılar, yerlileri toprakların-
dan attılar ve onların topraklarına
yerleştirdiler. Yerli halka korkunç şid-
det eylemleri uyguladılar. İnsanları
köleleştirdiler. Sömürgeleştirme sü-
recinde şirketler önemli bir rol oy-
nadılar. 1602'de Hollanda Doğu
Hindistan Şirketi ilk modern küre-
sel şirket oldu ve 50 yıl sonra Cape
Kolonisi'ni kurarak Avrupa'nın Gü-
ney Afrika'yı fethini başlattılar. 200
yıl boyunca topraklarını içlere doğru
genişteldiler. Elmas ve altın madenle-
rinin bulunmasından sonra İngiliz ve
Hollanda asıllı Güney Afrikalılar geri
kalan toprakların çoğunu ele geçire-
rek ırkçı bir rejim kurdular.

Kwet (2019) günümüzde top-

rak işgali yerine dijital teknolojiler-
le gerçekleştirilen bir sömürgeleştir-
me olduğunu savunuyor. En yaygın
kullanılan dijital teknolojiler ABD'li
şirketlerin kontrolünde: Arama mo-
toru (Google), web tarayıcı (Goog-
le Chrome), akıllı telefon ve tablet
işletim sistemleri (Google Android
ve Apple iOS), masaüstü ve dizüs-
tü bilgisayar işletim sistemleri (Mic-
rosoft Windows), ofis yazılımları
(Microsoft Office ve Google Doc),
bulut altyapısı ve hizmetleri (Ama-
zon, Microsoft, Google ve IBM),
sosyal ağ platformları (Facebook ve
Twitter), taşımacılık (Uber ve Lyft);
iş ağı (Microsoft LinkedIn), video
(Google, YouTube, Netflix ve Hu-
lu), çevrimiçi reklamcılık (Google
ve Facebook).

Kwet (2019), büyük teknolo-
ji şirketlerine ait ürünlerin Gü-
ney Afrika toplumuna enteg-
rasyonu ABD'nin diğer ülke
ekonomileri üzerinde güç elde et-
meye başladığını ve kaynak sağla-
mayı süreklileştirecek teknoloji ba-
ğımlılıkları yarattığını belirtiyor.
Kwet'in (2019) aktardığı; Murphy,
Carmody ve Surborg'un (2014) Gü-
ney Afrika ve Tanzanya ahşap ve
turizm endüstrisi üzerine yaptık-
ları araştırma, mobil telefonlar, bil-
gisayarlar ve internet gibi araçla-
rın kullanımının Afrika'nın dünya
ekonomisine katılımının niteliğini
ve derinliğini artırdığını gösteriyor.
Ancak BT (bilgi teknolojileri), dışa-

rıdan müdahalenin ve aracılığın ye-
ni biçimlerine de olanak sağlamış.
Bu da çoğunlukla yerel firmaların ve
endüstrilerin marjinalleşmesine ne-
den olmuş. BT entegrasyonu, dış ül-
kelere ait işletmelere yarar sağlamış.
Ayrıca BT kullanımının bazı durum-
larda işçilerin gözetimini artırdığı da
görüldüğü.

Bir diğer örnek ise farklı ülkelere
yayılan ve girdiği ülkelerde düzenle-
yici yasaların eksikliğinden yararlan-
an Uber, Lyft, Airbnb gibi platform
ekonomileri. Birçok ülkede yaşan-
dığı gibi, Uber, Güney Afrika'da
da taksicilerle karşı karşıya gel-
miş. Uber'in 2013'te Güney Afri-
ka Cumhuriyeti'nin en büyük şehri
Johannesburg'ta faaliyete başlama-
sıyla beraber grevler ve çatışmalar
yaşanmış. Uber şoförleri taksiciler
ve Uber arasında ezilmiş: Hem can-
larından olmuşlar hem de kötü ko-
şullarda, düşük ücretle çalışmak zo-
runda bırakılmışlar.

Müşteriler Uber'in piyasaya girme-
sinden (en azından bir süre) mem-
nun olabilir. Fakat Uber, Wall Street
ve diğer zengin yatırımcılardan aldığı
destekle, rakiplerini ortadan kaldıra-
na dek fiyat kırıyor. Bunun yanında
büyük veri analitiği ve kendini taksi
şirketi değil de müşterilerle sürücü-
leri bir araya getiren bir aracı olarak
konumlandırarak hâlihazırdaki dü-
zenlemelerden kaçınabilmesi Uber'e
avantaj sağlıyor. Uber, her bir yol-
culuktan yüzde 25 civarında komis-
yon alıyor. Böylece girdiği piyasayı
sömürgeleştiriyor ve yerel ekonomi-
de kalması gereken paraların Kuzey'e
aktarılmasını sağlıyor.

Bunun yanında, dünyanın en bü-
yük reklamcılık şirketleri Google ve
Facebook'ın medya üzerinde yıkıcı
bir etkisi var. Reklam gelirleri med-
ya organları için önemli. Fakat bu i-
ki şirket, birçok ülkede olduğu gibi
Güney Afrika'da da reklam pastasını
paylaşıyorlar: Google'ın Güney Afri-
ka reklam pazarındaki payı yüzde
70, Facebook'unki ise yüzde 12. Böy-
lece medyanın varlığını bağımsız ola-
rak devam ettirebilmesi zorlaşıyor.

Kısacası dijital sömürgecilikle ya-
bancı şirketler yerel gelişmeyi balta-
lıyorlar, piyasayı kontrol ediyorlar ve
Küresel Güney'den sağladıkları gelir-
leri Küresel Kuzey'e aktarıyorlar.

GAFAM (Google/Alphabet, Amazon, Facebook, Apple ve Microsoft) ve diğer dev kurumları
uluslararası topluluğun yeni emperyalistleri olarak nitelendiriliyor.



Mimari tasarım üzerinden emperyal kontrol

Sömürgeleştirme beraberinde yerli halkın mülksüzleştirilmesini ve kritik altyapının sömürgeciler tarafından kontrolünü getirir. Güney Afrika'da elmas ve altın madenlerinin bulunmasından sonra bir avuç sermayedar değerli toprakların çoğuna el koydu. Oppenheimer ailesi ülkenin elmaslarının çoğunu, altın ve platinyumun yarısını ve kömürün çeyreğini ele geçirdi. Buralardan elde ettikleri gelirle bankacılık, çelik, otomobil, elektronik ve tarım gibi farklı iş alanlarında etkili oldular.

Küresel Güney'deki birçok demiryolu, insanları birbirine bağlamak için değil sömürgecilerin gereksinimlerini karşılamak için geliştirildi; liman ve askeri üslerle bağlantıyı sağladılar. Kwet (2019), dijital sömürgeciliğin de farklı olduğunu, ABD öncülüğündeki yabancı güçlerin dijital altyapıyı kendi ihtiyaçları doğrultusunda, bir yandan ekonomik ve kültürel tahakkümü sağlamak diğer yandan özelleştirilmiş yönetim biçimlerini dayatmak için kurduklarını savunuyor. Büyük şirketler, dijital teknolojileri tasarlarken teknik ekosistemdeki kritik işlevlerin kendi kontrollerinde olmasına önem veriyorlar. Böylece fikri mülkiyet ve altyapıya erişimden rant sağlayabiliyor veya gözetimle veri toplayabiliyorlar. Sosyal ağlarda veya kendi teknolojilerinden yararlanan diğer alanlarda (sosyal, ekonomik, askeri) enformasyonun akışını kontrol edebiliyorlar.

Bu bağlamda Kwet (2019), Lawrence Lessig'in ilk kez 1999 yılında yayımlanan *Code: And Other Laws of Cyberspace* adlı kitabına referansla, mimarinin fiziksel alanlardaki insan davranışlarını biçimlendirmesi gibi bilgisayar kodunun da bilgisayar aracılığıyla gerçekleşen eylemlerdeki kural, norm ve davranışları biçimlendirdiğinin altını çiziyor. Kwet (2019) bu bakış açısının telif hakları, ifade özgürlüğünün düzenlenmesi, internet yönetimi, blokzinciri, mahremiyet vb konuları ele alırken aydınlatıcı olduğunu ancak ABD'nin kod ve diğer dijital mimari biçimleri üzerindeki hakimiyetinin göz ardı edildiğini belirtiyor. ABD, kod ve dijital

mimari üzerindeki gücü sayesinde, dijital sömürgeleştirme politikalarını hayata geçirebiliyor. Dolayısıyla Çin'in son yıllardaki hamlelerinin ABD'yi kızdırmasının temel nedeni ABD'nin kod üzerindeki hakimiyetini sarsması ve ABD'nin artık tek emperyal güç olmadığını göstermesi. Bu da, doğal olarak, ABD için ulusal tehdit anlamına geliyor.

Dijital ekosistemin birbiriyle ilişkili üç bileşeni var: Yazılım, donanım ve ağ bağlantılılığı. Yazılım, bilgisayarın ne yapabileceğini belirleyen komutlar kümesi; donanım, bilgisayarın fiziksel bileşeni; ağ ise bilgisayarların birbirleriyle konuşmak için kullandığı bağlantılar, protokoller ve standartlar. Bu üçüne hakim olan, insanlar üzerinde büyük bir güç elde ediyor. Analog iş süreçleri dijitalleşip merkezileştikçe bu güç de artıyor.

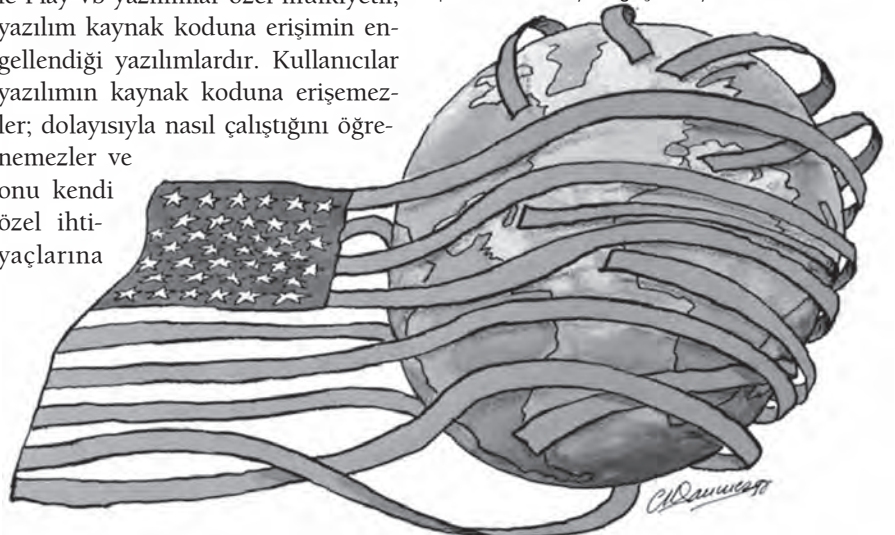
Yazılımı kullanıcıların bilgisayarı kullanmasını sağlayan, sınırlayan ve koşullandıran kodlanmış mantık olarak tanımlayabiliriz. Yazılım, kural ve politikaları belirler. Bir siteye üye olmadan mesaj yazabilme, sitedeki şarkıları indirebilme, telif hakkı sınırlaması olmadan bir e-kitabı okuyabilme gibi sınırlamalar yazılımın içindeki kurallardır. Bir web sitesinin size hangi videoyu önereceği veya bir uygulamanın telefonunuzda çalışmak için gerek duyduğu izinler yazılımın kaynak kodunda yer alır. Bu kuralları belirleme hakkına ve gücüne sahip olan, insanların dijital teknolojiyle ilişkilerini etkiler ve özgürlüklerinin sınırlarını çizer. Microsoft Windows, Adobe Photoshop, Google Play vb yazılımlar özel mülkiyetli, yazılım kaynak koduna erişimin engellendiği yazılımlardır. Kullanıcılar yazılımın kaynak koduna erişemezler; dolayısıyla nasıl çalıştığını öğrenemezler ve onu kendi özel ihtiyaçlarına

uyarlayamazlar. Özel mülkiyetli yazılım, mülkiyet sahibi şirketin tüm kuralları belirlediği otoriter bir yazılımdır. Yazılımın ABD veya Çin şirketlerine ait olması bu gerçeği değiştirmez.

Donanımın kontrolü ise farklı biçimlerde olabilir. Örneğin yazılım, kullanıcının yetkisinin olmadığı bir sunucu bilgisayarında çalışıyor olabilir. Donanımın sahipliği merkezileşmiş olabilir. Ya da donanım kullanıcısı, donanımında kendi belirlediğinden başka bir yazılım kullanılmasını engelleyebilir. Özgür/Açık kaynaklı yazılımlar, son yıllarda özel mülkiyetli yazılımlara karşı önemli başarılar elde etti ve teknolojik egemenliği hedefleyen ülkelerin yolunu açtı. Özgür/Açık Kaynaklı yazılım sayesinde Hackerlar ellerindeki bir kişisel bilgisayarla Microsoft, Oracle vb şirketlerin karşısına dikilebiliyorlardı. Ancak donanım üzerinde artan kontrol, yeni bir mülksüzleştirme dalgasına neden oldu. Bulut bilişim hizmet modelleri (Hizmet olarak Yazılım, Hizmet olarak Platform ve Hizmet olarak Altyapı), dijital sömürgeciliği güçlendirdi.

Başkalarının sunucularında çalışan ve çoğunlukla "hizmet olarak yazılım" olarak adlandırılan bulut bilişim modelinde kullanıcılar yazılımı sınırları şirket tarafından çizilmiş bir çerçevede kullanırlar. Şirketler, bulut bilişim iş modelleriyle kullanıcılar üzerinde daha kapsamlı bir güç elde ederler. Özel mülkiyetli de olsa kendi bilgisayarımızdaki bir

ABD, kod ve dijital mimari üzerindeki gücü sayesinde, dijital sömürgeleştirme politikalarını hayata geçirebiliyor.



yazılımın nasıl çalıştığını anlamak ve akıl yürütmek için farklı yollar bulunabilir. Fakat yazılım, başkalarının bilgisayarında çalıştığı zaman önümüze daha çok engel çıkar. Bilgisayarımıza herhangi bir kurulum yapmadan çeşitli yazılımları başkalarının bilgisayarı üzerinden kullanmak ilk başta cazip olabilir. Ama buluttaki bir yazılım, masaüstündeki bir yazılımdan daha otoriterdir.

Donanım sahipliğinin merkezileşmesi de yine bulut bilişimle ilgilidir. Bugün kullandığımız cep telefonları bir zamanlar kullandığımız bilgisayarlara göre daha gelişmiş ve işlevseldir. Ama bir zamanlar Linus Torvalds'ın yaptığı gibi şirketlerden bağımsız yeniliklerin bir üretim aracı olmaktan uzaktırlar. Önceden sadece belirli işleri yerine getirebilmek için ağa bağlanan bilgisayarların yerini sürekli ağda olan ve taleplerimizi yerine getirebilmeleri için bulut merkezlerine bağlanan bilgisayarlar almıştır. Söz konusu bulut merkezleri ise az sayıdaki şirketin elindedir. Bir diğer deyişle, dünyadaki birkaç ana bilgisayara bağlanan (geçmiş yıllara göre çok daha güçlü olmasına rağmen) daha sınırlı bilgisayarlar var. Böylece BT hizmetlerine ihtiyaç duyan şirketler (Uber, McDonalds, Netflix, Sony vb) kendilerine özel sunucu bilgisayarı almak ve bunu işletecek teknik personel istihdam etmek yerine ihtiyaçları doğrultusunda bulut hizmeti satın alırlar. Küresel Güney şirketleri de bu modeli takip etmeye özendirilir. Fakat klasik BT hizmetleri ortadan kalkıkça Küresel Güney'in

bulut bilişim merkezlerine bağımlılığı artar; dijital sömürge'deki nitelikli bilişim çalışanı istihdamı azalır.

Bir diğer donanımsal engelleme biçimi ise donanımın sadece belirli yazılımlarda çalışır biçimde tasarlanmasıdır. Kullanıcılar donanıma fiziksel olarak erişmeler bile üreticiler donanımın başka yazılımlarla çalışmasını engelleyebilirler. Ya da farklı standartlara uymayarak diğer cihazlarla birlikte çalışmasını engelleyebilirler. Böylece kullanıcı, aynı üreticinin ürünlerini almaya zorlanır. Nesnelerin interneti uygulamalarında sık sık karşılaşılan sorunlardan biridir.

Ağ bağlantılılığı üzerindeki kontrol ise ağ tarafsızlığı ile ilgilidir. Ağ tarafsızlığına göre ağları işletenlerin uygulamalar, içerik, web siteleri ve platformlar arasında ayırım yapmaması gerekir. Buna göre ağ işletenler bazı içeriklere erişimi hızlandırıp bazılarını yavaşlatmamalıdır. Son yıllarda gerek ABD içinde gerekse de dünyada telekom operatörlerinin dijital ekonomideki paylarını artırmak için bunu bozmayı hedefleyen çalışmaları vardır.

Kwet (2019), bu üç alandaki kontrolü telif haklarının uygulanması bağlamında tartışıyor. Birinci yöntem, bir içeriğe erişimin yazılımla engellenmesidir. Kullanıcı içerik için para ödemediyse yazılıma eklenen kurallar içeriğin kullanımını engeller veya sınırlandırır. İkinci yöntem, donanımın kontrolüyle uygulanabilir. Netflix ve Spotify'da olduğu gibi kullanıcı içeriği bilgisayarına indirmeden bulut merkezlerine erişerek

kullanır. Üçüncü yöntem ise ağ tarafsızlığını ihlal ederek uygulanır. Ağ dinleyen ağ operatörleri, telif hakkı içeriklerin izinsiz erişimini kullanıcının bağlantısını tamamen keserek veya yavaşlatarak engelleyebilir.

Günümüzdeki yaygın dijital mimari ne zorunludur ne de rastlantısal. Şirketler dijital mimariyi kullanıcılardan rant ve/veya veri sağlayacak biçimde tasarlar. Batı'nın teknolojisi dosya paylaşımını engellemek ve yoksulların bilgiye ve kültüre erişimini kısmak üzerine kuruludur.

İletişim üzerindeki kontrolün merkezileşmesi şirketlere, kara kutu algoritmalarıyla insanların neyi görüp göremeyeceğine karar verme, ifade özgürlüğünün sınırlarını çizme olanağı sağlar. Google, sosyalist görüşleri sansürlenebilir (<https://www.nytimes.com/2017/09/26/technology/google-search-bias-claims.html>) veya Facebook liberal medyayı kayırabilir (<https://gizmodo.com/former-facebook-workers-we-routinely-suppressed-conser-1775461006>). Bu sansür ve kayırma, şirketlerin bilinçli tercihinin mi sonucudur? Yoksa sitedeki algoritmaların yan etkisi midir? Bilemeyiz, ancak Microsoft'un TikTok için söylediği Google ve Facebook için de geçerlidir: Bunu bilmek ve engelleyebilmek için kaynak kodu ve algoritmalara erişim gerekir!

Buradaki sorunun küresel olduğu, yalnızca Küresel Güney'de yaşanmadığı ve ABD'lilerin de bundan rahatsız olduğu iddia edilebilir. Ama şirketlerin yöneticileri, ABD'de ilgili kurumlar karşısında kendilerini savunmak zorunda kalmışlardır. Ama Küresel Güney'in şirketlerin faaliyetlerini sorgulama şansı yoktur.

Küresel gözetim kapitalizmi

Mimari tasarımın kontrolü, ABD'ye telif hakkı kazançlarını devam ettirme, enformasyon akışını kontrol etme, platform tekelcilerini yayma, bireylerin ve ülkelerin özerkliklerini sınırlandırma, iletişimi filtreleme ve ülkeleri kendisine bağımlı hale getirme olanağı sağlar. Bunun yanında, büyük veri çoğu zaman şirketlerin sunduğu hizmetleri ücretsiz olarak kullanabilmenin bir



bedelidir. Büyük veri gözetimi, Küresel Güney'in ABD'li şirketlere bağımlılığını perçinler.

Şirketler ve devletler insanlar hakkında çok miktarda veri topluyor, saklıyor ve işliyor. Son yıllarda şirketler birçok ürünü, ürünün kendisinden bir gelir elde etmek için değil veri toplamak için piyasaya sürdü. Örneğin, Google, Android'in başyuncusu ama Apple gibi telefonda doğrudan bir kâr elde etmeyi hedeflemedi. Veriyi başka ürünlerde paraya dönüştürdü. Kimi zaman da, kullanıcıların haberi olmadan verilerine el konuldu, bu durumlar ortaya çıktığında ise "bir yanlışlık olmuş..." deyip geçiştirildi. Üçüncü taraflardan veri alarak, sistemlerini güçlendirdiler. Ayrıca Google ve Facebook son yıllarda özellikle kendilerine veri sağlayacak şirketleri satın aldılar.

Toplanan verilerden insanların doğrudan paylaşmadığı bilgiler (cinsellik, din, alışkanlıklar, politik eğilimler, davranışsal eğilimler vb) çıkarılabilir; reklamcılık, pazarlama, satış vb alanlarda isabet oranı oldukça yüksek öngörülerde bulunulabiliyor. Veriden elde edilen bu bilgiler, şirket ve devletlerin çıkarları doğrultusunda, grupları ve örgütlenmeleri yönlendirmek için kullanılıyor.

Mahremiyet ihlali, günümüzdeki büyük verinin özel bir özelliği. Bireyler ve gruplar hakkında çok miktarda ve çeşitlilikte veriye ihtiyaç duyuluyor. Bu da kitlesel gözetimi yaygınlaştırıyor. Anonimleştirme teknikleriyle mahremiyet korunmaya çalışılıyor. Ama amaç zaten en baştan şirket ve hükümet çıkarları doğrultusunda, birey ve grupları belirli davranışlarda bulunmaları için dürtmek.

En değerli tip ve miktarda veriye sahip olan şirketler rakipleri karşısında büyük avantaj elde ediyor. Facebook, iki milyardan fazla kullanıcısının nelerden hoşlandığını, nerelere gittiğini, kimlerle hangi düzeyde ilişki kurduğunu biliyor. Google, arama motorundan ve Android cihazlardan veri topluyor. Amazon tüketicilerin alışveriş alışkanlıkları hakkında veri topluyor. Tüketiciler hakkında o kadar ayrıntılı bilgiye sahip ki önce "satın al, sonra gönder" iş modelinden, "önce gönder, sonra satın al" iş mode-

line geçebilme ihtimali tartışılıyor. Şirketler çalışma alanlarını genişlettikçe topladıkları veri çeşitliliği ve dolayısıyla bu şirketlerin girebilecekleri sektörler artıyor.

Küresel Güney'in şirketlerinin bu devlere rakip olması neredeyse olanaksız gibi. Birincisi, ağ etkileri nedeniyle, ağdaki kullanıcı sayısının artması ağın değerini artırıyor. Yeni bir sosyal ağ, arama motoru, e-ticaret platformu veya taksi hizmetinin kullanıcıları popüler bir ağdan ayrılmaya ikna edip kendine çekmesi zor. Kwet'in (2019) belirttiği gibi insanlar, çok sayıda sosyal medya hesabını, arama motorunu, e-ticaret servisini vb kullanmak da istemiyorlar.

Büyük şirketler; ağ dışsallıkları, marka değeri ve ticari sırlar, gerektiğinde küçük firmaları satın alma gücüyle yeni rakiplerin pazara girişini zorlaştırıyorlar. Bu nedenle, Kuzey'de büyük şirketlerin parçalanması gündemde olsa bile bu gibi çözümlerin Küresel Güney'e bir yararının olması çok zor.

Emperyal devlet gözetimi

Kullanılan teknoloji zaman içinde değişse de gözetim ABD için hep elzemdi. Gözetimin amacı en başından beri aynıydı: İşgale karşı direnişi pasifize etmek. 19. yüzyıl sonlarına doğru ABD ordusu o zamanın en yeni teknolojilerini Filipin liderlerinin ağlarını (eş, mülk, politik bağ

ve akrabalık dahil) belirlemek, kaydetmek ve analiz etmek için kullanıyordu. Yine aynı tarihlerde Güney Afrika'daki madenlerin yönetimi ve siyah madenciler üzerinde tam kontrol sağlayabilmek için işçilerin gözetlenmesi gerekiyordu. 20. yüzyılda, ABD şirketleri yine Güney Afrika'daydı. IBM, Afrikalıları ulus-suzlaştırmak amacıyla dörde bölen (Afrikalı, renkli, Yerli, beyaz) ırk sistemini uygulamak için geliştirilen delikli kart sistemini sağlıyordu. 2018'de gizliliği kalktığı için yayımlanan binlerce belge Nelson Mandela ve ırk ayrımına karşı mücadele eden insanların sıkı bir gözetim altında olduğunu ortaya koyuyordu.

Bugün ABD, Huawei'yi ulusal güvenliği için bir tehdit olarak görmesine rağmen başta Edward Snowden'inkiler olmak üzere 2000'li yıllarda ifşa edilen belgeler NSA'nın küresel bir gözetim sisteminin başında olduğunu gösteriyor. Sızan belgelere göre NSA, iki yolla veri topluyor: Birincisi, PRISM programı kapsamında, kendi şirketleriyle (Microsoft, Yahoo, Google, Facebook, PalTalk, Skype, YouTube ve Apple) yaptığı işbirliği ile gerçekleştiriliyor. İkincisi ise UPSTREAM programı kapsamında doğrudan İnternet omurgası üzerinden veri toplanması. NSA, Utah'ta 2300 metrekare ve 2 milyar dolar değerindeki bir depolama tesisine sahip. William Binney'in sızdırdığı bil-

Şirketler ve devletler insanlar hakkında çok miktarda veri topluyor, saklıyor ve işliyor.



gilere göre tesislerde banka ve sosyal ağ verilerinin yanı sıra trilyonlarca telefon araması ve e-posta bilgisi de depolanıyor.

Bir devlet, şüpheli bir kişi hakkında Facebook veya Twitter'dan bilgi talep ettiğinden bazı prosedürleri yerine getirmesi gerekiyor. Fakat ABD'li istihbarat ajanları, ulusal güvenlik bahanesiyle ilgili verilere doğrudan erişebiliyorlar. Bunun yanında, veriden anlamlı sonuçlar çıkarmak için ileri düzeyde bilgisayarlar, matematikçilere ve bilgisayar bilimcilerle gerek var. Ancak Küresel Güney'in bütçesi zayıf, verisi az ve kapasitesi sınırlı.

Teknik hegemonya ve ideolojik tahakküm

Sömürgecilik sadece fiziksel saldırganlık demek değil. Aynı zamanda işgali haklılaştıran ve direnişi pasifleştiren bir ideoloji. Örneğin apartheid döneminde Afrikalıları verilen eğitimin temelinde Avrupalılara itaatin benimsetilmesi vardı.

Günümüzde ise büyük şirketler tarafından savunulan temel ideoloji dijital çağdaki kaçınılmazlıklar üzerine. Büyük veri, merkezi bulut sistemleri, özel mülkiyetli sistemler, gözetimin içsel olduğu akıllı şehirler, otomasyon, öngörüselleme... Her biri kaçınılmaz olarak öne sürülüyor. Zaman zaman bu teknolojilerle beraber gelen sorunların (iş kayıpları, algoritmik ayrımcılık ve mahremiyet) varlığı kabul ediliyor; ama teknolojilerin kaçınılmazlığı söylemi hep baki kalıyor. Örneğin, Dördüncü Sanayi Devrimi gibi ideolojik söylemler Küresel Güney'de fazlasıyla taraftar bulabiliyor. Dör-

düncü Sanayi Devrimi'nin ideolojik kökenleri bir yana, ülke içinde uygulanabilirliği tartışılmadan ülkelerin politikacıları, işadamları, akademisyenleri tarafından sahipleniliyor.

Çoğu zaman yeni teknolojilerin belirli değerler ve güç ilişkileri bağlamında geliştirildiği görmezden geliniyor. Kwet (2019) bunun böyle olmak zorunda olmadığını ve hâlihazırdaki dijital teknolojilerin (özellikle büyük veri, bulut bilişim ve özel mülkiyetli yazılım) başka türlü olabileceğini savunuyor.

Sonuç

ABD'nin, Çin'in, Avrupa'nın ve Küresel Güney'in farklı düşleri var. Ama bazen frekanslar karışıyor. ABD'nin düşlerini kendimizin düşleri zannediyoruz. Kwet'in (2019) üzerinde durduğu gibi dijital teknolojilerin otomatik olarak bizim gibi Küresel Güney ülkelerine de yarar sağlayacağı görüşü gerçekçi değil. ABD, dijital ekosistemdeki sahiplik ve kontrol gücünden yararlanarak yeni bir sömürgecilik biçimi geliştiriyor.

Başka türlü düşünmeye ihtiyacımız var. Teknolojinin ortaklaşa kontrole olanak verecek ve ademi-merkeziyetçi biçimde yeniden tasarlanması gerekiyor. Özgür yazılım geliştirmek ve kullanmak hâlâ bir zorunluluk. 2000'li yılların başında Pardus'la başlayan ama sempoatiyle karşılanmasına rağmen hiçbir zaman tam olarak benimsenmeyen özgür yazılım politikalarına geri dönmek gerekiyor. Ulusal ve yerel yönetimlerin özgür yazılım kullanımını ve geliştirilmesini (geliştiricileri maddi yönden de destekleyerek)

desteklemesi gerekiyor.

Ancak bugünkü koşullarda, internet hizmetlerinin yeniden merkezsizleşmesi sağlanmadan özgür yazılım tek başına yeterli olmayacak. Şu anki istemci-sunucu mimarisinde, milyarlarca kullanıcı, şirketlerin elindeki az sayıdaki sunucu bilgisayara erişerek hizmet alıyor. Bu mimari, bulut merkezlerine sahip olan ve onları yöneten şirketlere ve devletlere büyük bir güç sağlıyor. Yeni dijital altyapı, ortaklaşa üretimle, sosyal adalet ve yoksulluk yanlısı kalkınma için geliştirilmeli.

Kwet'in (2019) uyarısının önemli olduğunu düşünüyorum: Günümüzdeki teknolojiler köklü hale geldiğinde onlardan kurtulmak daha maliyetli olacak. Şu an önümüzde pratik çözümler var. Demokratik kitle örgütlerinin öncülüğünde, aşağıdan yukarı bir hareketle, dijital sömürgeleşmeye dur denilebilir. En azından, akıllı şehir dalgasıyla gelen dijitalleşme sürecinin halkın çıkarları doğrultusunda gelişimi sağlanabilir. Eğitimde bağımsız, özgür yazılım temelli bir politika izlenmesi için aşağıdan yukarı kampanyalar düzenlenebilir. Dijitalleşme sürecinde (akıllı şehir uygulamaları, eğitim teknolojileri, Uber gibi platform ekonomileri vb) vereceğimiz her karar politik olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1) Erlanger S., Satariano A. (2020). Europe Feels Squeeze as Tech Competition Heats Up Between U.S. and China, The New York Times, <https://www.nytimes.com/2020/09/11/world/europe/eu-us-china-technology.html>, son erişim 17.09.2020
- 2) Kwet, M. (2019). Digital colonialism: US empire and the new imperialism in the Global South. *Race & Class*, 60(4), 3-26.
- 3) Morozov E. (2020). The danger of Alphabet's move into the risk business, Financial Times, <https://www.ft.com/content/cfe91d3e-624e-4f66-a9de-cc9bbdb016f5>, son erişim 17.09.2020
- 4) Murphy, J. T., Carmody, P., Surborg, B. (2014). Industrial transformation or business as usual? Information and communication technologies and Africa's place in the global information economy. *Review of African Political Economy*, 41(140), 264-283.
- 5) Satariano A. (2020). 'This Is a New Phase': Europe Shifts Tactics to Limit Tech's Power, The New York Times, <https://www.nytimes.com/2020/07/30/technology/europe-new-phase-tech-amazon-apple-facebook-google.html>, son erişim 17.09.2020
- 6) Tang, M. (2020). Huawei Versus the United States? The Geopolitics of Extraterritorial Internet Infrastructure. *International Journal of Communication*, 14, 22.



Yaşam ağacındaki yerleri ve evrimleri ile Doğanın zeki canlıları kargalar

Kimileri onları saldırganlıkları, “korkunç” sesleri ve görüntüleri ile biliyor. Oysa onlar doğanın en zeki canlılarından. Doğada buldukları araçları besinlere ulaşmak için kullanıyor, gerekirse yeni aletler üretiliyorlar. Besinlerini depoluyor, depolarının yerlerini hatırlıyor, depolarını koruyor, depodaki besinlerin ne zaman bozulacağını kestirebiliyorlar. Yüzleri hatırlıyor, sosyal gruplar içerisinde yaşıyorlar. Hayal gücü, keşfetme, nedensel akıl yürütme gibi bilişsel özelliklere sahipler ve onlar, bizlerin aksine özgürce uçuyorlar!



Gülseli Kırgıl

Doğada farklı boyutlarda, farklı renklerde, farklı ö-tüşlerde pek çok kuş türünü görür, gözlemleriz. Dünyada hemen her habitat üzerinde bulunabilen, göç edip yaşamları boyunca başka birçok bölgede yaşayabilen kuşlar, bulundukları habitatlarda ekosistemin işleyişine büyük katkılarda bulunur. Özellikle de belirli bir bölgeden başka bir bölgeye doğru göç ederken taşıdıkları tohumları gittikleri bölgelere tanıtabilir, böylelikle belirli türlerin dünya genelinde yayılmasına yardımcı olabilirler. Böylesi durumlar, sadece bitki türlerinin yayılmasına neden olmaz. Aynı zamanda bitkilerin farklı coğrafyalarda hayatta kalmak için bırakıldıkları alanlara uyum sağlama çabaları, kök saldıkları topraklarda yaşadıkları değişimlerin evrimlerine etki etmesiyle sonuçlanır. Özcesi, kuşların davranışları bitkilerin evrimine katkı sağlamaktadır.

Dolaylı olarak diğer türlerin evrimine katkıda bulunan kuşların evrimsel süreci nasıldı? Bu soruya odaklanan, dinozorlar ile kuşların bağlantısını irdeleyen kapsamlı bir yazı *Bilim ve Gelecek* dergisinin 149. sayısında yer almıştı. Konunun ilgilileri, Utku Perktas'ın kaleme aldığı “Kuşların evrimine genel bir bakış: Archaeopteryx’den günümüze kuşlar”⁽¹⁾ isimli yazıyı mutlaka okumalı. Perktas yazısında kuşların tür çeşitliliğine değinerek “İlkin kuşlarda uçuş yeteneğinin sınırlı olması bile bu türlerin geniş alanlara yayılmasına yardımcı olmuştur. Jura döneminde ilkin kuşların görülmesinden sonra kuş çeşitliliği aşama aşama artmıştır” diyor. Perktas'ın dikkat çektiği gibi, kuşlar konusundaki evrimsel biyoloji ve evrimsel ekoloji çalışmalarında öne çıkan konulardan biri de tür çeşitliliği. Ulus-

lararası Ornitoloji Komitesi tarafından düzenlenen Uluslararası Ornitoloji Kongresi'nin güncel raporuna göre gezegenimiz üzerinde 10.787 kuş türü bulunuyor. Türlerden her biri göz alıcı ve şaşırtıcı özellikleri ile biliminsanlarının dikkatini çekip, araştırmalara konu olsa da, içlerinden biri -daha doğrusu bir kuş ailesi- rengi, davranışları ve hakkındaki varsayımlarla öne geçiyor, hem de bu “öne geçme” diğer kuş türlerinin üzerine kara bir gölge düşürecek cinsten... Türlerin veya çeşitli türlere ev sahipliği yapan ailelerin evrimini incelediğimiz yazılarda şimdiki konumuz, “bir kediye öldüresiye bir oyuna davet eden” (Nilgün Marmara, “Kuş Koyunlar Yoluna”) kargalar...

Yaşam ağacında kargaları bulmak

Kargalar yaşam ağacında ilk olarak **Animalia**, yani hayvanlar âleminde yer alır.⁽²⁾ Ardından kargalar **Bilateria** alt âleminde bulunur. Bir sonraki taksonomik birim olan şube basamağına gelindiğinde kargalar, **Chordata** şubesinde sınıflandırılırlar. Chordata, kordalılar olarak bilinen canlı grubudur ve sinir sisteminin önemli bir bileşeni olan sırt ipliği veya notokord yapılarına sahip canlılar bu grup içerisinde yer alır. Chordata'nın alt şubelerinden biri olan **Vertebrata** kargalar da dâhil olmak üzere tüm omurgalı hayvanların bulunduğu bir sınıflandırma basamağıdır. Bu noktadan sonra, kargaların yaşam ağacındaki yerine giden yol biraz daha özelleşir ve kuşların belirgin özelliklerinin görüldüğü taksonlarla karşılaşmaya başlarız. Yaşam ağacında kuşlara ulaşmadan hemen önce ise

Tetrapoda üst sınıfı karşımıza çıkar. Bu taksonda yer alan canlılar dört üyeye sahiptir. Amfibiler, kuşlar, sürüngenler, memeliler bu üst sınıfta sınıflandırılmaktadır. Tetrapoda'dan hemen sonra geçtiğimiz sınıflandırma basamağında artık karşımızda kuşlar (Aves) bulunur. Aves sınıfını oluşturan canlılar, yani kuşlar, bazı spesifik özelliklere sahiptir: Kuşlarda diş bulunmaz, gaga yapısı gözlenir. Kuşların gövdesinin dış bölümü tüylerle kaplıdır. Kuşlarda yumurta bırakma ve yavru bakımı görülür.⁽³⁾ Kuşların kendi aralarında -özellikle de tür içinde- gelişmiş sosyal davranışları olduğu bilinmektedir. Bazı kuşlarda alet kullanma becerisi vardır. Bu kuşlardan biri -ve hatta bu konuda en "başarılı" olanı- kargadır.

Aves sınıfının ardından kargalar, ötücü kuşlar olarak da geçen **Passeriformes** takımında yer alır. Passeriformes taksonu içerisindeki diğer kuşların kargalarla yakın akrabalık derecesi Aves sınıfında bulunup Passeriformes takımında yer almayan kuşlardan daha yüksektir. İspinoz, kırlangıç, sinekkapan kuşu, baştankara, sığırcık, serçe gibi kuşlar bu takımda yer alır. Kargaların tüm tür ve cinslerinin yer aldığı **Corvidae** ailesi, Passeriformes takımının alt taksonlarından biridir. Corvidae, Kargagiller olarak da bilinir ve karganın yanı sıra saksığan, kuzgun, alakarga gibi kuşlar da bu aile içerisinde sınıflandırılır. Corvidae ailesi, 25 kuş cinsini bünyesinde taşır, kargalar söz konusu cinslerden biri olan **Corvus** içerisinde bulunmaktadır. Corvus cinsi içerisinde 46 karga türü bulunur. Bunlardan biri bilimsel adı *Corvus corax* olan kuzgundur. Bir başka örnek de kargaların alet kullanımı ile ilgili çalışmalarda odak noktası olan *Corvus moneduloides* yani Yeni Kaledonya kargasıdır.

Kargalar söz konusu olduğunda alet kullanımı, hatta alet yapımı görülmektedir. Alet kullanımı ve alet tasarımı insanların evrim süreçleri ile ilişkilendirilse de pek çok canlı davranışında alet kullanımı görülmektedir. Geçmiş çalışmalar alet kullanımının görüldüğü hayvanlarda gelişmiş bilişsel özellikler olduğunu savunmaktadır.⁽⁴⁾ "Gerçek

araç kullanma davranışı" olarak nitelendirilen bu özellik, bir organizmanın başka bir organizmanın veya kendisinin şeklini, konumunu veya durumunu daha verimli bir hale getirmek için kendisine bağlı bulunmayan harici bir nesneyi kullanması olarak tanımlanır. Günümüze kadar konuya ilişkin olarak yapılan çalışmalar bazı böcek türlerinin, su samurunun, bazı akbabaların, ispinozların, orangutan ve şempanzelerin yaban hayatı içerisinde alet kullandığını göstermiştir. Bu noktada dört canlı grubu öne çıkar, çünkü bu canlılarda alet kullanımının yanı sıra alet tasarımı/üretimi görülür: Şempanzeler, orangutanlar, ağaçkakan ispinozları (woodpecker

finches) ve Yeni Kaledonya kargaları. Kargaların bu spesifik türünde alet seçimi, bileşik alet üretimi, aletin kullanımı sırasında araç üzerinde çeşitli değişiklikler yapılması (modifikasyon) ve metatool olarak adlandırılan bir besine veya başka bir araca erişmek için alet kullanımı görülmektedir.⁽⁴⁾

Kargalarda alet üretimi: Besine ulaşmak için kanca yapmak

Alet kullanımı konusundaki son çalışmalar 39 kuş türünde gerçek alet kullanımı davranışı olduğunu göstermektedir. Ancak bu konuda "en yetkin" olarak nitelendirilen kuşlar kargalardır. Yeni Kaledonya

Kuşların davranışları bitkilerin evrimine katkı sağlamaktadır.



SÖZLÜK

Habitat: Bir canlının yaşadığı ve geliştiği yer, yaşam alanı.

Ornitoloji: Kuşları inceleyen bilim dalı.

Taksonomi: Sınıflandırma bilimi.

Taksonomik birim: Canlıların sınıflandırılması için kullanılan terimlerin her biri. Taksonomik birimler evrimsel ve filogenetik ilişkilerin göstergesi olan bir sıralamaya sahiptir.

Takson: Canlıların sınıflandırılmasında, âlemden alt türe kadar bir hiyerarşi içinde düzenlenmiş tüm birimlerin ortak adıdır. Bu tanımlamasıyla takson, taksonomik birim ile aynı anlama gelir ancak genellikle takson terimi belirli bir canlı grubunu kast etmek için kullanılır.

Morfoloji: Canlıların dış yapısını, biçimini inceleyen bilim dalı.

Primatoloji/primatolog: Tüm primatları inceleyen bilim dalı/biliminsanı.

Etoloji/etolog: Hayvan davranışlarını inceleyen bilim dalı/biliminsanı.

Moleküler filogeni: Canlı grupları arasındaki evrimsel ilişkilerin moleküler düzeyde incelenmesi.

Niş: Ekolojik niş, bir bireyin bulunduğu ortam içerisinde sahip olduğu veya yapmak zorunda olduğu bütün görev ve sorumluluklara denir.

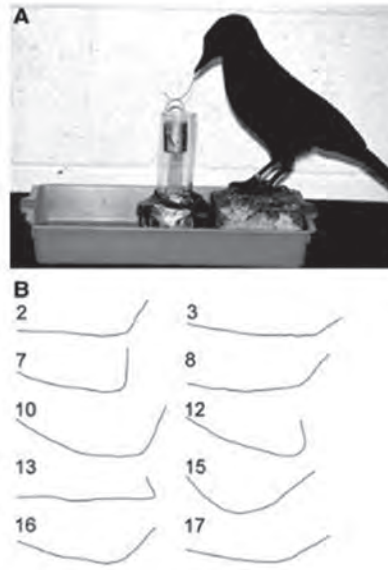
Populasyon: Bir türün sayısal yoğunluk ve dağılımı.

Monofiletik: Tek bir ortak atadan evrimleşmiş.

Yakınsak evrim: Birbirleriyle yakın akraba olmayan canlılarda benzer biyolojik özelliklerin oluşumunu sağlayan evrim süreci.

Yard: Bir uzunluk ölçüsü. 0,9144 metreye eşittir.

kargaları, küçük deliklerden kurtçukları çıkartmak için çevrede bulunduğu aletleri kolayca değiştirebilir. Örneğin 2002 yılında yapılan ve *Science* dergisinde yayınlanan bir çalışma Yeni Kaledonya kargalarının besine ulaşmak için düz tel parçalarından kanca yaptığını göstermiştir.⁽⁵⁾ (Şekil 1) Tel parçalarından kanca yapımına odaklanılan bir başka çalışmada kargaların 17 cm uzunluğunda bir teli kanca haline getirerek dikey bir boru içerisindeki solucan dolu minik kovayı çıkarıp çıkarmayacakları test edildi. Bu çalışmaya kadar kanca yapımı sadece Yeni Kaledonya kargası olan ve Betty adı verilen karga tarafından gerçekleştirilmişti.⁽⁵⁾ 2009 yılında yapılan çalışmada⁽⁴⁾ dört tane ekin kargası teste tabi tutulmuştur. Ekin kargaları, alakargalar, kargalar ve saksaglanları da içeren zekâları, yaratıcılıkları ile bilinen kargagiller grubunda yer almaktadır.⁽⁶⁾ Dört karganın da kendiliğinden kanca ürettikleri ve kancayı boru içerisindeki parçayı çıkarmak için başarılı bir şekilde kullandıkları görülmüştür.⁽⁴⁾ (Şekil 2) Dört kargadan üçü bunu ilk denemelerinde, diğer karga ise dördüncü denemesinde yapabilmıştır. Aynı canlı grubunda yer almalarına rağmen ekin kargaları doğada alet yapıyor gibi görünmezler. Bu özellik büyük ölçüde Yeni Kaledonya kargalarına özgüdür, onların doğada ve laboratuvar ortamında alet üretebildikleri raporlanmıştır. Bu nedenle ekin kargalarının laboratuvar ortamında alet



yaparken görülmesi bilimsanları için heyecan verici bir gözlemdi.⁽⁶⁾

Teste tabi tutulan kargalar kancaları üretebilmiş ancak boru içerisindeki parçayı her denemelerinde çıkaramamışlardır. Kargaların parçayı çıkarma oranları yüzde 35 civarındadır. Bu durumun temel nedeni borunun yüksekliğiydi. Kargaların borudan parçayı tamamen çıkarabilmeleri için geriye doğru eğilmeleri ve parçayı borudan kurtarmaları gerekmektedir. Bu engel ancak kancaların gerekli eğime sahip olması ile aşılabildi. Eğimi fazla olan kancaların kargalar tarafından üretilmesi ve kullanılması parçanın borudan çıkarılmasını sağladı. Ekin kargaları “potansiyel araçlar arasında birçok seçenek verildiğinde, doğru aracı seçmişlerdir, doğru aracı elde etmek

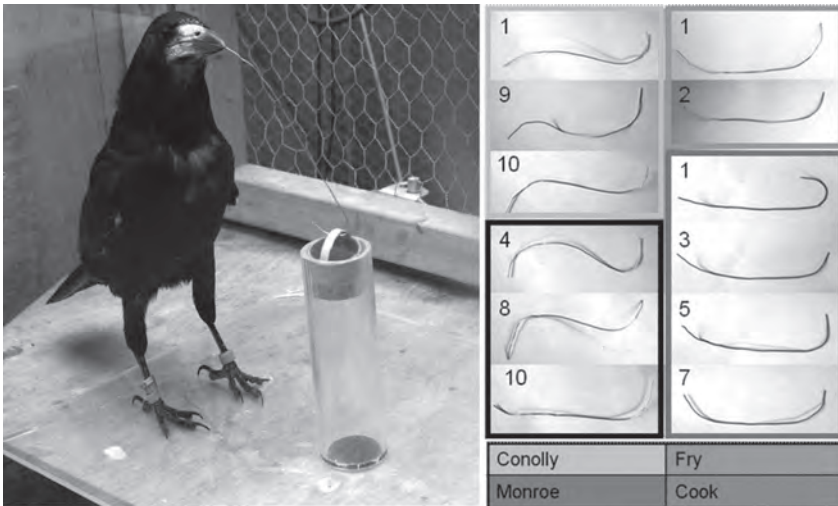
Şekil 1: Yeni Kaledonya kargası et içeren kovadan besin almak için telleri kanca şeklinde büküyor. A) Dişi Yeni Kaledonya kargası büküldüğü bir tel parçasını kullanarak besinlere ulaşıyor. B) Karganın besinlere ulaşmak için büküldüğü tel parçaları. Resimde bulunan numaralar kargaların deneme sayılarını ifade etmektedir. Deney sırasında 8 numaralı tel, kovadan besin almak için kullanılmadı, tüpün içerisine düşürüldü. 10. denemede ise telin diğer tellerden uzun olması nedeniyle tel etkili bir biçimde kullanılmadı.⁽⁵⁾

için yanlış aracı kullanmışlardır ve kurtçukları elde etmek için araçlar yapmışlardır. Ekin kargalarının laboratuvarında bu yeteneği gösterirken neden doğada göstermediği bir gizemdir”.⁽⁶⁾

Kargalardaki alet kullanımı özelliğinin çevre şartlarının baskısı ve morfolojik özelliklerin bir sonucu olarak ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir. Oxford Üniversitesi’nden bilimsanları tarafından 2004 yılında yapılan bir başka çalışma bu yargıyı gündemine alır. Çalışmaya göre, Yeni Kaledonya kargaları Güney Pasifik’teki Yeni Kaledonya’da, genellikle de Grande Terre adasında yaşamaktadır.

Yeni Kaledonya kargalarının alet kullanım davranışları, geçmiş dönemlerde bölgede adaya özgü memeli canlıların bulunmamasıyla ilişkili olabilir. Çünkü alet kullanımı, örneğin nesnelerin kanca formu alacak şekilde bükülerek kullanılması, kargaların başka türlü erişemeyecekleri alanlardaki protein açısından zengin besinlere ulaşabilmesini sağlar. Bu noktada Yeni Kaledonya kargaları ile ilgili bir başka özellik daha öne çıkar. Kargaların ölü hayvan bedenlerini (leşleri) tükettikleri düşünülür. Yeni Kaledonya kargalarının bulunduğu bölgede büyük bedelli memeli canlıların bulunmaması, dolayısıyla da kargaların leşleri ile beslenebilecek bir canlı bulamaması ölü hayvan bedenleri ile beslenme davranışının zamanla gelişen ve evrimsel süreç içerisinde edinilen bir özellik olduğunu göstermektedir. Çünkü ilerleyen süreçte Yeni Kaledonya bölgesinde domuz ve geyik gibi memeli canlılar yaşamaya başlamıştır.⁽⁷⁾ Aynı çalışma Yeni Kaledonya kargalarında alet kullanımının evrimine bir başka durumun daha etki edebileceği üzerinde durur. Buna göre alet kullanımı davranışın-

Şekil 2: Çengel şeklinde kıvrılan metal parçasını kullanan ekin kargası az önce büküldüğü bir tel parçası ile solucan içeren parçayı borudan çıkarıyor. Görseldeki numaralar kargaların deneme sayılarını gösterir.⁽⁴⁾ Fotoğraf: Nathan Emery.



da kargaların “tuhaf” gaga şekilleri de etkili olmuş olabilir. Gaganın alt bölümünün düz yapısı alet kullanımını kolaylaştıran bir özelliktir. Bu nedenle düz gaga yapısının alet kullanımı ve alet tasarımı açısından önem taşıdığı düşünülmektedir.⁽⁷⁾

Maske düştü: Alet üretimi davranışı insanlara özgü değil

Aslında çok uzun süredir alet kullanımının insanlarla özdeşleşmiş bir davranış olduğu düşünülüyordu. Ancak primatolog ve etolog olan Jane Goodall, Doğu Afrika'daki Gombe Çayı'nın çevresinde bulunan şempanzelerin besin aramada ve besin aramayla pek de ilgisi olmayan pek çok bağlamda çeşitli araçlar kullandığını bildirdiğinde alet kullanımının insanlarla karakterize olduğu düşüncesi keskin bir değişime uğradı.⁽⁸⁾ Daha önceki araştırmalarda pek çok biliminsanı da -örneğin Darwin- benzer bir görüşü öne sürmüştü ancak Goodall'ın çalışması, hayvanlarda alet kullanımı ile ilgili diğer araştırmaları da peşinden sürükledi. Artık alet kullanımı, alet üretimi ve peşi sıra gelen kültürel evrim sürecinin doğadan kopuk bir yaklaşım üzerinden yanlış yorumlanmasıyla yüceltilen insanın en “nadide” özelliklerinden birinin zannedildiği kadar nadide olmadığı görülmüştü. Bir tür maske düşmesi durumuydu yaşanan... Ancak çalışmalar ilerledikçe başka bir soru daha gündeme geliyordu. Alet kullanımının yanı sıra bileşik alet üretimi ve belirli işler için belirli aletlerin kullanımı gibi bir durum hayvanlar dünyasında başka türlerde de var mıydı? Çalışmalar, nadir de olsa birkaç canlı grubunda bu özelliğin var olduğunu gösteriyor. Bir örneği de bahsettiğimiz gibi kargalar. Peki, bu nadir davranış evrimsel olarak nasıl açıklanıyor, davranışın olası evrimsel kökenleri neler?

Esaret altında yetiştirilmiş Yeni Kaledonya kargalarıyla yapılan çalışmalar, kargaların alet kullanımını ve alet üretimi açısından güçlü bir genetik yatkınlığa sahip olduğunu göstermiştir. Genç kargaların yetişkin kargaların alet kullanım davranışlarını inceleyerek benzer



davranışları gösterebileceği raporlanmıştır. Ayrıca genç kargalar, diğer kargaların kullandığı aletleri inceleyerek bunların nasıl kullanıldığını da öğrenebilirler. Son çalışmalar, her iki sürecin de kargalarda alet kullanımı açısından önem arz ettiğini vurgulamaktadır.⁽⁴⁾

Primatların alet kullanım ve alet üretim davranışlarına, kullandıkları araçların yapısına ve alet kullanım-üretim davranışlarının evrimine odaklanan çalışmalarda kullanılan paleontolojik yaklaşımlar, kargadaki benzer davranış anlayabilmek için de kullanılmıştır. Ancak hominidler ve şempanzeler gibi alet üretim davranışını gösteren canlı gruplarından farklı olarak yaban hayatı içerisindeki Yeni Kaledonya kargalarının ürettikleri tüm aletler bitkisel materyal bazlıdır. Bu durum kargaların ürettikleri araçların evrimi anlamayı zorlaştırır. Çünkü bitkisel materyal bazlı aletler, kargalar tarafından üretilmelerinden günler veya haftalar sonrasında bozulur.

Alet kullanımının ve üretiminin evrimini anlamak için, bu davranışların en açık biçimiyle görüldüğü Yeni Kaledonya kargalarının evrimsel kökenini de hesaba katmak durumundayız. Durum

Şekil 3: Yeni Kaledonya kargası, *Aleurites moluccanus* ağacının kökü içerisindeki bir böcek yuvasından larvaları çıkarmak için bir çubuk kullanıyor (A). Larvalara ulaşmasının ardından karga çubuğu ağaç kökünün içerisinde bırakır (B). Böylelikle diğer kargalar da aynı aracı kullanarak besine ulaşabilir.⁽⁶⁾ Fotoğraflar: J. Troscianko

bizi *Corvus* cinsinin ayrıntılı moleküler filogenisini incelemeye yönelir. Henüz *Corvus* cinsinin moleküler filogenisini temel alan ayrıntılı bir yayın yapılmamış olsa da bu konuya odaklanan çalışmalar sürmektedir.⁽⁸⁾ Fakat *Corvidae* ailesi üzerine yapılan çalışmalar ışığında Yeni Kaledonya kargalarının evrimsel süreçlerine ilişkin yorumda bulunmak mümkündür. Yeni Kaledonya kargalarının ataları, diğer kargalardan yaklaşık 53 milyon yıl önce yaşanan Eosen döneminden önce yalıtılmamıştır.⁽⁸⁾ Yalıtımın daha önce gerçekleşmesi tarihsel süreç anlamında mümkün değildir çünkü *Corvida* taksonu üzerine yapılan çalışmalar taksonun ortaya çıkışı için bu dönemi işaret etmektedir. *Corvida*, *Passeriformes* takımının alt takımlarından biridir ve *Corvidae*'nin, yani kargagillerin, üst taksonlarından biri konumundadır.

Coğrafi konum üzerinden çıkarımlar

Coğrafi konumu temel alarak yorum yapmak da mümkündür. Günümüzdeki Yeni Kaledonya kargalarının, Yeni Zelanda ve Yeni Kaledonya'nın yer aldığı güney kara kütlesinin parçalanmasının ardından yerinde evrimleşmek yerine, uçmak suretiyle Yeni Kaledonya

Bazı kuşlarda alet kullanma becerisi vardır. Bu kuşlardan biri –ve hatta bu konuda en “başarılı” olanı- kargadır.





Passeriformes taksonu içerisindeki diğer kuşların kargalarla yakın akrabalık derecesi Aves sınıfında bulunup Passeriformes takımında yer almayan kuşlardan daha yüksektir. Ötücü kuşlardan olan serçe de Passeriformes takımında bulunur.

kara kütesine dağılan kolonilerden türeyerek evrimleştiği düşünülmektedir.⁽⁸⁾ Yaklaşık 37 milyon yıl önce su yüzeyine çıkan bugünkü Yeni Kaledonya'nın, bu çıkıştan önce aşağı yukarı 20 milyon yıllık süre boyunca su altında kaldığına dair veriler bu fikri desteklemektedir. Çünkü Yeni Kaledonya'nın su altındaki hikâyesinden kalma küçük sığınak benzeri coğrafi formlar, kargaların mesken olarak kullanılabileceği yapılardır. Bu fikri destekleyen, başka kuş türlerinin evrimine odaklı çalışmalar da bulunmaktadır.

Yeni Kaledonya kargalarının atalarının yalıtımı muhtemelen 37 milyon yıldan çok daha yakın bir zamanda gerçekleşmişti, veriler bu fikri desteklemektedir. Bağlantılı kuş türleri üzerine yapılan çalışmalara göre, Yeni Kaledonya kargalarının sapma zamanı on milyonlarca yıl üzerinden değil milyonlarca yıl üzerinden irdelenmelidir. Bu durum, kargaların alet kullanım davranışlarının kökeni açısından daraltılmış bir zaman aralığı sağlar.

Kazılar yoluyla elde edilen Yeni Kaledonya kargalarına ait kemiklerin yaş tayini sonuçları son birkaç bin yıllık süreci işaret eder, sonuçlar evrimsel sürecin anlaşılması açısından yetersiz kalmaktadır. Çünkü kemikler kolonileşme ve hatta türleşme sürecinin anlaşılması için veri sağlayamayacak kadar yenidir.⁽⁸⁾

Yeni Kaledonya kargalarının alet üretim davranışı araştırmaları için bir engel daha var: Kargaların Yeni Kaledonya bölgesine gelmeden ön-

ce alet üretip üretmediklerine dair verilerin oldukça kısıtlı olması.⁽⁸⁾ Moleküler filogeni çalışmalarını tamamlayacak ek araştırmalar bu engelin ortadan kaldırılmasını sağlayabilir. Çalışmaların ne zaman tamamlanacağı, net sonuçlar elde edilip edilmeyeceği konusunda şimdiden bir şey söylemek zor, fakat Yeni Kaledonya kargaları üzerinden alet kullanım-üretim davranışının evriminin izlenebileceği açık. Yeni Kaledonya kargası hakkında edinilecek yeni bilgiler, alet kullanımının ve üretiminin olası kökenlerinin anlaşılmasına katkıda bulunacaktır.

Ancak Yeni Kaledonya kargalarını konu alan kısa bir öykülemeyle alet kullanımı davranışının nasıl gelişmiş olabileceğini anlayabiliriz. Bu öyküleme elbette bilimsel verilerin ışığında olacak... Karşımızda süngerlerin oyuntularına benzeyen oyuklara sahip sert materyal üzerinde duran bir karga var. Bu karga günümüzden değil, birkaç milyon yıl önceden bakıyor bize. O, Yeni Kaledonya kargalarının Güneydoğu Asya veya Avustralya kökenli atalarından biri. Muhtemelen alet kullanım davranışı göstermiyor veya bu özelliğin oldukça basit bir "sürümü" var onda. Dolayısıyla alet tasarımı ve bileşik alet üretimi özelliklerini göstermiyor. Ancak kendi habitatından yola çıkmış, bazen rüzgârları peşine takarak bazen rüzgâra karşı uçmuş ve kendini Yeni Kaledonya'da bulmuş. Belki bildiği bir güzergâhtan sapmış, kendini bambaşka bir coğrafyada bulmuştu. Kaybolmuş olması zor bir ihtimal, zekâsının göstergelerinden olan bakışları bile çok şey anlatıyor. Bir kâşifti o, kendinden sonraki nesillere zekâsının göstergesi olacak bir özellik kazandıracığından habersiz keşfe dalmıştı. Uçup geldiği bu yeni coğrafyada hayatta kalabilmesi için besin bulması gerekecek. Belki de zengin besin kaynak-

ları dikkatini çektiği için indi bu topraklara ve indiginde etrafta kimsecikler yoktu. Yeni yerinde doğrudan rekabet halinde olacağı hiçbir tür bulunmadığının da farkında. Suların altındaki milyonlarca yıllık sessizliği son bulan Yeni Kaledonya içerisinde kâşifler için gizli besinler saklıyor. Süngerlerin oyuntuları gibi oyuklar içerisindeki besinler kâşiflerini bekliyor gibi. Karganın besine ulaşma çabaları sonuç vermiyor, belki de gagası yeterince ince değil. Besine ulaşabilmesi için daha ince bir materyal gerekli. Etrafta küçük, ince dallar buluyor. "Bunu kullanarak oyuğun iç kısımlarına ulaşabilir miyim?" fikri, pratiğe dönüşüyor... Dalı çok da ustaca kullanamayarak oyuğu didikliyor. Dalı eğip bükerek kanca benzeri bir materyal üretiyor. Dala takılan bir larva mı var acaba? Bilemiyoruz ama bir besine ulaştığı aşikâr... Yeniden göze geliyoruz onunla, bir özelliğin kazanımına tanıklık ettik. Bu tanıklığımızla, saygıyla karganın yanından ayrılma vakti!

Bir pencere açıp karganın özellik kazanımına baktık ancak elbette ki evrimsel süreç böyle işlemiyor. Kargalarda alet üretiminin kökeninde çevre baskısından rekabete pek çok faktör etkili olmuş olabilir. Yine de Yeni Kaledonya'ya gelen ata kargaların, bir ağacı kendine mesken edinen ağaçkakan benzeri bir edayla kendilerine bir niş oluşturdıkları da açık.

Corvidae, Kargagiller olarak da bilinir ve karganın yanı sıra saksığan, kuzgun, alakarga gibi kuşlar da bu aile içerisinde sınıflandırılır. Fotoğrafta bir kuzgun görünmekte.



Kargalar zeki hayvanlar mı? Elbette!

Kargalar oldukça zeki canlılar, birkaç satır önce -biraz da abartarak- zekâlarının bakışlarından bile belli olduğunu söylemiştik. Peki, kargaların zeki hayvanlar olduğunu nereden anlıyoruz? Bu noktada bilimsel çalışmalardan önce fabllar karşımıza çıkıyor. Fabllar yapıları itibarıyla, asıl merakımızı doğada gözlemlediğimiz hayvan davranışlarından çıkarım yaparak ve yine hayvanları kullanarak anlattığımız bir edebi tür. Fabl okumak, anlatmak keyifli ancak hayvan davranışları ile ilgili çıkarımlarımızın eşlik ettiği bu anlatılardaki söylemlerimizin keskin yasalar gibi sunulması gerekir. Çünkü doğa, kafamızın içindeki şekilden çok başka işliyor. Canlıların içinde bulundukları koşullar, çevre baskısı, genetik faktörler ve benzeri pek çok durum davranışlarını şekillendiriyor. Bir örnekle açıklamak gerekirse Ezop'un bir masalında, susamış bir karga, içinde az miktarda su bulunan bir testiği görür. Ne yazık ki, su karganın gagasıyla ulaşamayacağı kadar düşük bir seviyede. Karga sürahinin yanında bulunan taş yığınının fark eder ve taşları sürahinin içine atmaya başlar. Böylece suyu yeterince yükseltebilir.⁽⁹⁾ Kargalar, kuraklık altında bulundukları bir durumda, koşulların baskısı altında böyle bir davranış gösterebilirler belki ancak hayvan davranışları ve zekâ üzerine çalışmalar, zekânın fiziksel sorunları çözmekten çok kimin kiminle bağlantılı olduğu gibi sosyal verileri işlemek ve kullanmak amacıyla geliştiğini gösteriyor. Doğada karşılaştıkları sorunları çözmek, yaşam alanları içerisindeki diğer türlerin ve kendi popülasyonları içerisindeki bireylerin sosyal konumlarını anlamak ve davranışlarını buna göre şekillendirmek hayvan davranışlarının bir parçası ancak fablların ve düşünce kalıplarının etkisi altındaki anlatıların aksine ne karıncanın hikâyesinin sonunda başarılı olmak gibi bir derdi var, ne de tilki kurnazlığı ile karganın peynirini çalmanın peşinde.

Ekin kargalarının laboratuvar ortamında alet yaparken görülmesi bilimsenleri için heyecan verici bir gözlem.



Şempanzeler, orangutanlar, ağaçkakan ispinozları (woodpecker finches) ve Yeni Kaledonya kargalarında alet kullanımı ve alet üretimi görülür. Fotoğrafta bir ağaçkakan ispinozu bulunuyor ve muhtemelen bir besine ulaşmak için kullandığı aracı ağızda tutuyor.

Kargalar ve zekâ: Biliş kavramı

İnsanı merkeze alan bakış açısının bilimsel düşünüşe etkisinin örnekleri sadece alet kullanımı-üretimi konusunda görülmedi. Karmaşık biliş çalışmaları, geleneksel düşüncelerin baskısıyla daha çok insanlara ve diğer primatlara odaklanmaktaydı.⁽⁹⁾ Bu nedenle kargalar, davranışları ile insanlar dünyasında da pek çok şeyi değiştirmiş gibi duruyor.

Hayvan davranışındaki konular içinde en karmaşığı biliştir. Biliş, bir hayvanın kendisini içinde bulunduğu andan ayırt edebilme ve geçmiş üzerinde düşünebilme, geleceği tahmin etme ve buna uygun olarak hareket etme yeteneğidir.

⁽⁶⁾ Zekâ ise, öğrenme, hatırlama ve problem çözme yeteneğinin ölçüsüdür. Biliş genellikle zekâ olarak yorumlanır.⁽⁶⁾ Peki, hangi tür hayvanlar zeki olarak nitelendirilir? Bu listede primatlar, memeli etoburlar (köpekçiller, kedigiller, sırtlanlar, rakunlar, fokbalıkları ve akrabalrı gibi Carnivora takımının üyeleri), kargagiller (Alakargalar, saksagılar, kargalar ve kuzgunlar), yunuslar, kafadan bacaklı yumuşakçalar (özellikle ahtapotlar) bulunmaktadır.⁽⁶⁾ Listenin uzunluğu ve bilimsel çalışmalar, zekâ yaşam ağacının tek bir dalındaki hayvanlar arasında evrimleşmediğinden monofiletik şeklinde yorumlanamaz. Zekâ bir kereden fazla evrimleşmiş olmalıdır.⁽⁶⁾



Zekânın evrimine etki eden faktörlerin avcı yaşam stilleri ve sosyal gruplarda yaşam bulduğu ifade edilmektedir.⁽⁶⁾ Peki kargalarda zekânın evrimi nasıl gerçekleşti? Kargalar vücut boyutlarına oranla tahmin edildenden önemli ölçüde daha büyük bir beyne sahiptir. Araştırmalar, kargaların beyin boyutunun şempanzelerin beyin boyuna yakın olduğunu gösterir.⁽⁹⁾ Kargalardaki ön beyin boyutu, bazı papağanlar hariç olmakla birlikte diğer kuşlardan büyüktür. Beynin nidopallium ve mesopallium gibi bölgelerinin memeli beyinleri ile benzerlik gösterdiği kaydedilmiştir. Kuşlarda prefrontal korteksteki genişleme, kargalarda primat benzeri bir zekâ görülmesini açıklayabilir.⁽⁹⁾

Kargalarda zekânın anlaşılmasını sağlayan davranışların başında alet kullanımı ve alet üretimi geliyor. Uzun uzadıya anlattığımız bu konuyu atlayarak kargalarda zekânın göstergelerini irdeleyelim. Kargalar, gelecekte tüketebilmek için besinleri saklamaktadır. Kargaların bir yerde zulaladıkları besinler, ancak belirli mevsimlerde karşılaşılabilecekleri, uzun süre saklayabilecekleri, çok miktarda tohum veya kısa bir zaman aralığı boyunca bir yerde depolayacakları, daha az miktarda,

Primatolog ve etolog olan Jane Goodall, Doğu Afrika'daki Gombe Çayı'nın çevresinde bulunan şempanzelerin besin aramada ve besin aramayla pek de ilgisi olmayan pek çok bağlamda çeşitli araçlar kullandığını bildirdiğinde alet kullanımının insanlarla karakterize olduğu düşüncesi keskin bir değişime uğradı.



daha yüksek kaliteli yiyeceklerdir. Ancak depolamak yetmez, depolamanın ardından o besinlerin nerede depo edildiğinin hatırlanması ve ihtiyaç halinde depo alanından alınarak tüketilmesi gerekir. Söz konusu durum da, geleceği düşünerek besin depolama davranışı gibi, bilişsel özellikler yoluyla sağlanabilir. Kuzey Amerika Dağları'na özgü ötücü bir kuş türü olan ve Corvidae ailesinde yer alan Clark's nutcracker kuşları (bir tür fındık kıran) geniş bir alanda 30.000 fındık çamı tohumu saklayıp bunları altı ay sonrasında gagasıyla bırakıp saklamış gibi bulabiliyor.

“Ne, nerede, ne zaman?”

Depolama ve saklama davranışı ile paralel başka bir bilişsel özellik daha var. Kargalar, depoladıkları besinlerin bozulmadan ne kadar süre saklanabileceğini kestirebiliyor. Batı ekin kargaları ile yapılan bir araştırmada⁽⁹⁾, kargaların çabuk bozulan ve uzun süre bozulmadan kalabilen besinleri depolamaları sağlandı. Ekin kargaları sadece hangi yiyecekleri nereye sakladıklarını değil, aynı zamanda onları ne kadar süre önce depoladıklarını hatırlayabildiler. Depolama ve bulma arasında kısa bir süre geçtiyse, çabuk bozulan yiyecekleri depolandıkları yerden çıkarıp tükettiler. Dikkat çekici bir nokta daha var ki, ekin kargaları aynı yere depoladıkları farklı yiyecekleri hatırlayabildiler, ayrıca farklı zamanlarda depoladıkları aynı tür besinden önce depolanana ayırt edebildiler. Sonuçlar, kargaların “ne, nerede, ne zaman?” gibi sorulara yanıtları olduğunu göstermektedir.

Kargaların zekâsına dair bir özel-

Yeni Kaledonya kargalarının bulunduğu bölgede büyük bedenli memeli canlıların bulunmaması, dolayısıyla da kargaların leşleri ile beslenebilecek bir canlı bulamaması ölü hayvan bedenleri ile beslenme davranışının zamanla gelişen ve evrimsel süreç içerisinde edinilen bir özellik olduğunu göstermektedir.

lik de depo korunması ve hırsızlık konusundaki sosyal bilişlerdir.⁽⁹⁾ Yiyeceklerini depolayan kargalar, depolarının güvenliğini de sağlamalıdır, çünkü depolar hırsızlığa açıktır. “Besin hırsızları probleminin üzerine odaklanmak ve ‘hırsız bilmek için kabullenmek gerekmektedir’ mantığını kullanmak için, hırsız olmayanlar ve deneyimli besin hırsızları bir deneyde karşılaştırılmıştır ve deneyimli kuşların besinlerini daha iyi koruyabilecek bir şekilde davranıp davranmadıkları sorusu sorulmuştur. Gerçekten de hırsızlık deneyimi olan kuşlar, potansiyel bir hırsız olanların saklanma davranışını izlerken daha büyük bir atiklik göstermişlerdir ve besini yeniden saklama şeklinde tepki vermişlerdir. Bu yeniden saklamanın, saklanan besinleri çalan kuşlarda daha sık meydana geldiği fikri ile uyumludur çünkü hırsızlar diğer kuşların hırsızlar gibi davranabileceklerini öngörmekte ve bu zihinsel tahmini kendi davranışlarını şekillendirmek için kullanabilmektedirler.”⁽⁶⁾

Kargaların bilişsel özelliklerine dair araştırmalar, bu kuşların kuyruksuz maymunlarla (apes) benzer akıllı davranışlar gösterdiğini ortaya koyar. Davranışların benzer olmasının temel nedeni, bu iki canlı grubunun besin bulma-saklama ve büyük sosyal gruplar içerisinde bireyler arasındaki ilişkileri anlamak gibi konularda benzer zorluklarla karşı karşıya kalmalarıdır. Bu çevresel sorunlar, kargalarda ve kuyruksuz maymunlarda bilişin evrimini yönlendiren dört aracın kullanımıyla çözülmüştür. Bunlar, **nedensel akıl yürütme, esneklik, hayal gücü ve araştırma, keşfetme**.⁽⁹⁾ Nedensel akıl yürütmenin en önemli göstergelerinden biri alet kullanımı ve alet üretimidir. Alet kullanımı davranışının gösterilebilmesi için kargaların bu aletlerin nasıl çalıştığını anlayabilmeleri ve alet kullanımı ile amaca ulaşma arasındaki nedensel ilişkileri hesap edebilmeleri gerekmektedir.



Yeni Kaledonya'nın su altındaki hikâyesinden kalma küçük sığınak benzeri coğrafi formlar, kargaların mesken olarak kullanabileceği yapılardır.

Nedensel akıl yürütme kargaların bilişsel yeteneklerinin önemli bir bölümünü oluşturur.

Esneklik, akıllı davranışın temel taşlarından biridir ve yaratıcılığın da temelini oluşturur. Çalı kargaları ile yapılan bir araştırmada kargaların, çabuk bozulan cırcır böceği besini ile uzun süre bozulmadan saklanabilecek yerfistiklerini depolaması sağlandı. Depolama işlemi ile bulma arasındaki süreçte başka bir deneysel düzenek aracılığıyla cırcır böceklerinin depolandıkları bölgede beklediklerinden daha hızlı bozulabileceğine dair bilgileri edinen kargalar, yeni bilgileri kullanarak çoktan bozulmuş olan cırcır böceklerinin yerine yerfistiklerini tüketmeyi seçti. Esneklik davranışının temelindeki önemli hususlardan biri, öğrenilen kuralları yeni durumlarda uygulamak için genelleme ve soyutlama yapma kabiliyetleridir.⁽⁹⁾

Hayal gücü, şu anda algılanamayan durumların zihinde oluşturulabilmesini ifade eder. Hayal gücünün avantajı, olası durumların gerçekleşmeden önce düşünülebilmesidir. Bu durum yeni uyaranlara karşı korunmada etkili olabilir. Araştırma, keşfetme de zekânın en net göstergelerinden biridir. Karmaşık bilişsel özelliklerin bu araçların bir kombinasyonu olduğu bilinse ve maymunlar ve kargalar bu bilişsel özellikleri paylaşıyor olsalar da, bilişin yakınsak evrimi beynin ve sinir sisteminin yakınsak evrimi üzerine inşa edilmemiştir.

“Saldırganlık” ve kargalar

Kargalar söz konusu olduğunda akıllara belirli bir sebebin oluşmasının ardından insanlara veya diğer canlılara saldırma davranışı gelir. Böylesi davranışlar kargaların bilişsel özelliklerinin göstergesidir. Kargaların belirli bir kişiyi davranışı ile ilişkilendirerek tanınması olağüstü bilişsel özelliklerden biridir. Bu durum genel olarak kargaların zekâlarının düzeyi ile açıklanır.

Tehlike arz eden bir durumu bertaraf etme konusunda akıllara ilk kargalar gelir. Kargalar ortamda başka bir yırtıcı kuş bulunduğunda, çıkardıkları ses ve çeşitli hamlelerle kuşu ortamdan uzaklaştırmaya çalışır. Aslında bunu pek çok kuş türü yapar⁽¹⁰⁾ ancak kargaların sesleri ve

hamlelerinin tehlike düzeyi oldukça yüksektir. Kargalara karşı herhangi bir kötü davranışta bulunan insanlar, karga sürüsünün saldırısına maruz kalabilir. Bu durum kargalar arasındaki iletişimin ve kargaların sosyal becerilerinin göstergesidir ve belki kargalar arası dayanışmanın da göstergesi olabilir. Çünkü kargalar da birey bazlı bir yaşamdansa sosyal gruplar içerisindeki bir yaşamı tercih eder ve o grup içerisindeki bir bireye yönelen tehlike, bütün gruba yönelmiş gibi algılanır. Bilinçli veya bilinçsiz olarak, bir kargaya kötü bir davranışta bulunmak, son davranışınız olabilir. Çünkü kargalar yüzleri sadece anlık olarak değil, yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde de hatırlar ve yeni bir karşılaşma kargalar için yeni bir “intikam” saldırısına dönüşebilir.

Kargalar avlanma amacıyla da grup halinde saldırma davranışı gösterebilir. Bezdiri, kuşlar arasında oldukça yaygın bir olaydır ve tahmin edilebileceği üzere kargalar tarafından sıklıkla kullanılır. Bezdiri sırasında daha küçük kuşlar grup oluştururlar ve av kuşlarını da içeren daha büyük kuşları, avlanmalarını veya fark edilmelerini zorlaştırmak için taciz ederler.⁽⁶⁾

Doğru bilinen bir yanlış: Kargalarda ömür uzunluğu

Kargalar zekâ, alet kullanımı, yavru bakımı gibi pek çok özellikle

Kargalar vücut boyutlarına oranla tahmin edilenden önemli ölçüde daha büyük bir beyne sahiptir. Kargalardaki ön beyin boyutu, bazı papağanlar hariç olmakla birlikte diğer kuşlardan büyüktür.



bilinir. Ancak kargaların hakkındaki bilgilerin bazıları gerçek ile çelişir. Bu konulardan biri ömür uzunluğudur. Kargagillerde ömür uzunluğu değişken olsa da, zannedildiği gibi yüzyılı bulmaz. Kuzgunlarda maksimum ömür uzunluğu esaret altında büyümelerinde 69 yıl, yaban hayatı içerisinde ise 21,9 yıldır. Kuzgunların doğadaki yaşamda ömürlerinin oldukça düşük olduğu görülmüştür.⁽¹¹⁾ Amerikan kargası olarak bilinen *Corvus brachyrhynchos* türü kargaların ömür uzunluğu 20 yıl, Avrasya alakargasının ömür uzunluğu 17,9 yıl, siyah gagalı saksaganın ömür uzunluğu 20 yıldır.

Biz olmadan çok eğleniyorlar...

Kargaların bazı davranışları, insanlara çok kurnazca gelir. Hatta “kurnazlıkları” ve “düzenbazlıkları” nedeniyle çakallara benzetilirler. “Çakal” argo olarak da kullanılan bir sözcük; insanlara özgü yargılarla, beğenmediğimiz bir özelliği nedeniyle canlıları yeriyoruz. Aslında doğa bu yargıların çok dışında işliyor. Ne bir tür kurnazlık yapıyor ne de nankörlük, ne çalışkanlığı ile başka türlere örnek olmak gibi bir derdi var ne de gözlerinin güzelliği ile beğeni toplamak istiyor. Tüm bunlar gözlemlerimizi insanmerkezci bakış açısıyla değerlendirmemizin bir sonucu. Yaban hayatı biyoloğu Adolph Murie’nin bazı davranışları ile birbirlerine benzetilen iki türün yer aldığı gözlemi, bakış açımızı gözden geçirmemiz gerektiğini gösteriyor:



Çakal ve kuzgun.



Kuzey Amerika Dağları’na özgü ötücü bir kuş türü olan ve Corvidae ailesinde yer alan Clark’s nutcracker kuşları (bir tür fındıkçıran) geniş bir alanda 30.000 fındık çamı tohumu saklayıp bunları altı ay sonrasında gagasıyla bırakıp saklamış gibi bulabiliyor.

döndü. Öncekiler gibi saldırıları 5-6 kere tekrarlandı. Çakal, kuzguna doğru havaya sıçradı ve iki kere kara düşünce yuvarlandı. En sonunda kuzgun nehre doğru uçtu ve çakal da berabere biten bu oyundan sonra görünmez oldu. Her iki hayvanın da eğlenmekten zevk aldığı görülmüyordu, çünkü kuzgun için çakalı kızdırarak kaçmak oldukça kolaydı ve leş fazla olduğunda iyi beslenen bir çakal için de durum böyleydi, oyundan zevk almazsa bunu böyle devam ettirmeyecek gibi görünüyordu.”⁽⁶⁾

“15 Ocak 1938 sabahında geniş bir düzlüğün kenarında, Evert Dağı’nın eteği boyunca koşan bir çakal gördüm. Düzlüğün karşısındaki kuzgun, bir kar yığını üzerinde duruyordu. Çakal yaklaşık 200 yard ötedeki kuzgun karşısındaki bir noktaya gittiğinde, kuşa doğru koşmaya başladı. O zamana kadar kuzgunun yanına, beslenmek için ikinci bir kuzgun onu taşıyan minicik ayakları üzerine kondu. Çakal, beslenen kuzgunun on yarıdan biraz daha yakınına geldiği zaman süratli bir koşu yaptı. Kuzgun kolayca kaçtı ve birkaç yard öteye tekrar kondu. Çakal, kuzgunun beslendiği noktayı kokladı ve onu kovmak için bir başka koşu yaptı. Bu taktikler, kuş yaklaşık 250 yard kadar uzaklaşana kadar 6-7 kez tekrarlandı. Giden kuş, hayal meyal görünmez olduktan sonra ve takip edilip edilmediği hakkındaki tereddütlü görünüm ortadan kalkana kadar veya artık izlemeyi bırakana kadar çakal onu kovaladı. Çakal, mesafeyi yarıl-
dığı anda kuzgun geri döndü, 15-20 adım ona bakan çakala yaklaştı. Kuzgun küçük parçalar üzerinde beslenmek için yeniden kara kondu ve çakal onu geçecekmiş gibi ileriye koştu fakat bir diğer saldırı yapmak için aniden geri

Onlar bizsiz çok eğleniyor gibi, canlıları eğlenceleri ile baş başa bırakmak yapacağımız en doğru davranış olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1) Utku Perktas, Kuşların evrimine genel bir bakış: Archaeopteryx’den günümüze kuşlar, *Bilim ve Gelecek*, Sayı: 149, Temmuz 2016
- 2) <https://www.itis.gov/>
- 3) <https://animaldiversity.org/accounts/Aves/>
- 4) Bird, C. D., & Emery, N. J. (2009). *Insightful problem solving and creative tool modification by captive nontool-using rooks. Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(25), 10370-10375.
- 5) Weir, A. A. S. (2002). Shaping of Hooks in New Caledonian Crows. *Science*, 297(5583), 981-981.
- 6) Hayvan Davranışı - Animal Behavior, Michael D. Breed, Janice Moore, NOBEL Akademik Yayıncılık, s.496.
- 7) Kenward, B., Rutz, C., Weir, A. A. S., Chappell, J., & Kacelnik, A. (2004). *Morphology and sexual dimorphism of the New Caledonian Crow Corvus moneduloides, with notes on its behaviour and ecology. Ibis*, 146(4), 652-660.
- 8) Rutz, C., & St Clair, J. J. H. (2012). *The evolutionary origins and ecological context of tool use in New Caledonian crows. Behavioural Processes*, 89(2), 153-165.
- 9) Emery, N. J. (2004). The Mentality of Crows: Convergent Evolution of Intelligence in Corvids and Apes. *Science*, 306(5703), 1903-1907.
- 10) <https://www.popsoci.com/story/blogs/ask-us-anything/crow-raven-aggressive-behavior/>
- 11) https://genomics.senescence.info/species/entry.php?species=Corvus_corax

Dünya'nın yaşı bilmecesi nasıl çözüldü?



*Dünya'nın yaşının belirlenmesi,
modern bilimin en önemli
kazanımlarından biri olmanın*

*ötesinde, bir devrim niteliğindedir. Bu keşif, biyoloji dahil pek çok bilim alanında
derin sonuçlar yaratmakla kalmadı, insanoğlunun dünyaya bakışını temelden sarstı.
Dünya'nın yaşının tespiti öyküsü, heyecan verici olmanın yanı sıra bilimsel ilerlemenin
nasıl cereyan ettiğini göstermek bakımından da hayli ilginçtir.*

Charles Darwin'in başını ağrıtan temel bir sorun vardı.

Türlerin Kökeni'nin 1859 yılının Kasım ayında yayımlanışından sonra, 19. yüzyılın en önemli fizikçilerinden biri olan Britanyalı Sir William Thompson gibi birçok biliminsanı, evrimin, Darwin'in kitabında açıklandığı şekilde mümkün olamayacağını ileri sürmüştü. Bu kişilere göre, evrim kuramının ana mekanizmasını oluşturan doğal seçilimin, canlı organizmalara etki edip uyarlamalara yol açabilmesi için gerekli olan süreler, Dünya'nın yaşından katbekat fazlaydı.

Kimi zaman kendi kuramına bile şüpheyile bakmasına neden olan bu eleştirileri Darwin çok ciddiye aldı ve karşı koymaya çalıştı: "Sir William Thompson'un itirazı, herhalde şu ana dek yapılan itirazların en ağırıdır. Sadece şunu söyleyebilirim: Bir defa türlerin hangi hızla, yani kaç yılda değiştikleri bilinmiyor; ayrıca pek çok düşünür, Dünya'nın ne kadar zamandır var olduğu hususunda güvenilir bir fikir ileri sürebilmek için, evrenin yapısı ve yerküremizin iç kısımları ile ilgili, şu aşamada yeterince bilgiye sahip olduğumuzu kabul etmiyor." Sonradan Lord Kelvin unvanını alacak olan ünlü Sir William Thompson'un eleştirisi beton gibi sağlamdı. Darwin 1882 yılında hayata veda ettiğinde, Dünya'nın yaşının on milyonlarca yıl mertebesinde olduğu düşüncesi hâkimdi bilim dünyasında - ancak evrimsel dönüşüm için çok ama çok yetersiz rakamlardı bunlar.

20. yüzyılın başlarında yerkürenin tarihsel oluşumu ve iç katman yapısının daha iyi anlaşılmasıyla, Dünya'nın yaşı üzerindeki sır perdesi aralandı. Dünya'nın yaşının belirlenmesi, modern bilimin en önemli kazanımlarından biri olmanın ötesinde, bir

devrim niteliğindedir. Bu keşif, biyoloji dahil pek çok bilim alanında derin sonuçlar yaratmakla kalmadı, insanoğlunun dünyaya bakışını temelden sarstı. Dünya'nın yaşının tespiti öyküsü, heyecan verici olmanın yanı sıra bilimsel ilerlemenin nasıl cereyan ettiğini göstermek bakımından da hayli ilginçtir.⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾

Katmanbilimin doğuşu

17. yüzyılın ortalarına dek Batı dünyasında, gezegenimizin yaşı ile ilgili tahminler *İncil*'den elde edilen "verilere" dayandırılıyor, kutsal metinlerdeki anlatılara uyum sağlamaya özen gösteriliyordu. Örneğin 1654 yılında yayımladığı bir eserde, İrlanda Armagh Başpiskoposu James Ussher *İncil*'i inceleyip, aktarılan her bir olayın muhasebesini yaptı ve Dünya'nın milattan önce 4004 yılında yaratılmış olduğunu duyurdu. Cambridge Üniversitesi rektör yardımcısı Dr. John Lightfoot, Ussher'in hesaplarını gözden geçirerek daha kesin bir tarih verebildi: Dünya milattan önce 3929 yılının Eylül ayında yaratılmıştı...

Alman jeolog Abraham Gottlob Werner'in (1749-1817) çalışmaları, konuya daha ciddi bir yaklaşımın önünü açtı. Werner, yerkağına kaya tabakalarını oluşturan tortul kayaların, Dünya tarihinin ilk başlarında tüm yerküreyi kaplayan devasa bir okyanusun zamanla kuruması ve bu kuruma sürecinde sudaki eriyik maddenin çökmesi ile meydana geldiğini, adını denizler tanrısından alan "Neptünizm" kuramı ile açıkladı. 18. yüzyılın sonlarına doğru yapılan kaya tabakaları incelemeleri, Neptünizm'in bilimsel bir karşılığı olmadığını ortaya koymuş olsa da (ve ayrıca bundan böyle yerkağıunun tarihçesini açığa kavuşturmak için

sadece tortul kayaçların oluşum sırasına değil, aynı zamanda fosilleri araştıran taşıl bilimine, yani paleontolojiye de kulak vermek gerektiğini göstermiş olsa da), Werner'in çalışmaları yabana atılacak türden değildi; Alman jeologun, kuramını fiziksel deliller ile desteklemesi ve onu üstelik bir tarihsel gelişim perspektifiyle ele alması, jeoloji bilimini yeni bir mecraya oturttu. Böylece, yanlış bir kuram ortaya atmış olan Werner, stratigrafi, yani katmanbilimin gelişmesine önayak oldu.

Bir yandan katmanbilim Dünya'nın oluşum süreçlerine ışık tutmayı başarırken diğer yandan gezegenimizin yaşı bilmececi, bilimsanlarının gündemine iyiden iyiye oturdu. Dünya'nın yaşı sorunsalına cevap arayan 19. yüzyıl Avrupa'sını hayli ilginç gelişmeler bekliyordu...

İki farklı kuram: Hangisi doğru?

O dönemde jeoloji camiasında, yerkürenin oluşumu hakkında esasen iki farklı hipotez mevcuttu: Afetçilik (*catastrophism*) ile tekbiçimcilik (*uniformitarianism*). Birbiriyle çelişen bu iki hipotez, Dünya'nın yaşı ile ilgili çok farklı sonuçlar veriyordu.

Afetçilik bakışına göre, Dünya ilk oluştuğunda olağanüstü sıcak bir küreydi ve doğal afetlerin neredeyse tümü, bu ilk başlardaki aşırı sıcak evrelerde meydana gelmişti. Daha sonra yerküre soğumuş ve akabinde yerkabuğu önemli değişikliklere

uğramamıştı. Nispeten kısa bir zaman aralığı içerisinde şekillenen bir yerkabuğu anlayışını benimseyen bu modelde, doğal olarak, uzun jeolojik zaman dilimlerine ihtiyaç yoktu.

Britanya'da, afetçiliğin bayraktarlığını yapanlar arasında Sedgwick, Murchison ve Buckland gibi isimleri saymak mümkün. Fransa'da meşhur Georges Cuvier, afetçilik hareketinin önde gelenlerindendi. Ona göre fosil kayıtları, yeryüzünün eski çağlarda doğal felaketler tarafından şekillendiğini çok açık biçimde gösteriyordu: Günümüzden fazla uzak olmayan bir geçmişte doğal afetler, dünyanın çeşitli bölgelerinde bazı hayvan topluluklarını yeryüzünden silmiş, onları yeraltına gömmüştü. Bu yıkımların yok ettiği türlerin yerini ise, dünyanın başka yerlerinden göç eden hayvanlar almışlardı. Dolayısıyla afetçilik teorisi, katmanbilimin ortaya koyduğu gerçeklere, yani farklı yerkabuğu tabakalarının farklı fosiller barındırdıkları gözlemine, bir açıklık getirebiliyordu.

Tekbiçimcilik ekolü ise, böyle bir modeli kesinlikle reddediyordu. İlk olarak 18. yüzyılda İskoçyalı jeolog James Hutton tarafından öne sürülen tekbiçimcilik kuramı, 19. yüzyılda İngiliz yerbilimci Charles Lyell tarafından geliştirildi. Genç bir Dünya modeline karşı çıkan Lyell, yerkabuğu katmanlarının oluşumuna denk gelen jeolojik zaman dilimlerinin tahmin edildiğinden çok daha uzun olduğu fikrinin bayraktarlığını yaptı ve bu fikri halk arası-

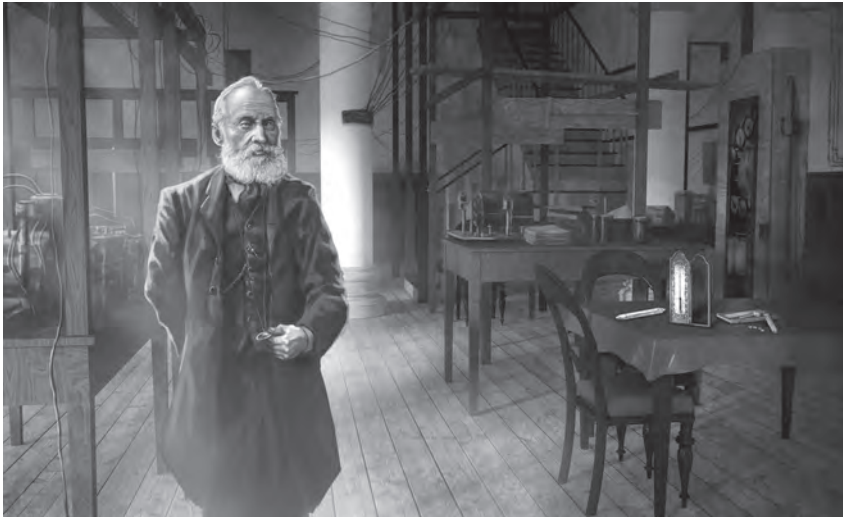


Georges Cuvier, afetçilik hareketinin önde gelenlerindendi.

na yaymakta başarılı oldu.

Tekbiçimcilik, afetçiliği bilimdisi ilan ederken, onun her türlü bilimsel gözlem, metot ve yaklaşımdan uzak olduğunu öne sürüyordu. Bu tür suçlamalar tamamen yersiz değildi, çünkü bazı afetçilik kuramı yanlıları, Dünya'nın oluşumunu *İncil*'in Yaratılış kitabına uydurmaya çalışıyordu. Bu yüzdendir ki bilim tarihi anlatılırken, afetçilik bir "kötü bilim" örneği olarak gösterilmiştir pek çok kaynakta. Ancak günümüzde bu bakış açısının gerçeği yansıtmadığı düşünülmekte: Afetçilik yanlılarının aslında az bir kısmının *İncil* ile uyum sağlamak gibi bir kaygısının olduğu, büyük bir çoğunluğunun tam aksine Dünya tarihini salt fiziksel olaylara dayandırmaya çalıştığı görüşü ağırlık kazandı. Ayrıca, afetçiliğin katmanbilim disiplinini geliştirmiş ve günümüzde hâlâ kabul gören katman sıralamasını ortaya koymuş olması, bu kuramın katkıları hanesine yazılması gerekir.

Modern jeoloji biliminin temelini oluşturduğu söylenen tekbiçimcilik (bu iddia da artık bilim tarihçileri tarafından sorgulanmakta), bilimde salt gözlemlenebilir olayların dikkate alınması gerektiğini vurgulamış, Dünya'nın yaşının çok büyük bir değerde olduğunu ileri sürerek doğrulara parmak basmıştı. Ancak nesnel bilimsel yaklaşımın kendi tekeli altında olduğu yanılgısına kapılan tekbiçimcilik de, dünyanın oluşumuna dair birtakım ilişkilerden yoksun değildi. Bir iki örneğe bakalım:



Sonradan Lord Kelvin unvanını alan Sir William Thompson, evrimin, Darwin'in kitabında açıklandığı şekilde mümkün olamayacağını ileri sürmüştü. Ona göre, doğal seçim için gerekli olan süreler, Dünya'nın yaşından katbekat fazlaydı.

Tekbiçimcilik kuramına göre, jeolojik süreçler, çevrimsel olarak, hep aynı evrelerden geçiyordu, dolayısıyla Dünya tarihinde, bir defaya mahsus bir afetler çağına yer alması olanaksızdı. Ayrıca, tam da aynı nedenden dolayı, afetçilerin iddia ettikleri gibi, Dünya'nın zamanla soğumuş olması da olanaksızdı. Bu bakış açısının bir diğer sonucu, Dünya'nın bir başlangıç anının olmamasıydı. James Hutton bu görüşü 1785 makalesinde açıkça ortaya koymuştu: Yerküre jeolojisi, "ne bir başlangıç izini, ne de bir son bulma beklentisini" taşıyordu.

Fizik ne diyordu?

Fizikçilerin konuyla ilgilenmesi, Dünya'nın yaşı probleminde yeni bir boyut kazandırdı. Belki bu konuda sesini en çok duyuran tekrar fizikçi William Thomson, namı diğer Lord Kelvin, oldu. Kelvin, yerkürenin,

kendinden daha soğuk bir ortamda bulunduğundan, soğumamasının olanaksız olduğunu ileri sürerek, tekbiçimcilik yanlılarının gazabını üzerine çekti. Dünya'yı büyük bir küre varsayıp, bu kürenin eriyik bir halden başlayıp sürekli soğuyarak günümüzde ölçtüğümüz kabuk sıcaklığına gelme zamanını hesaplama işlemini, yıllar önce 1779'da, Buffon Kontu olarak bilinen Fransız Georges-Louis Leclerc yapmıştı: Takriben 75 bin yıl bulmuştu Buffon. Tekbiçimcilik ve evrim yanlıları bundan çok daha büyük rakamlar duymak istiyorlardı. O yüzden fizikçi Lord Kelvin'in kanaatini sabırsızlıkla bekliyorlardı. Ancak Kelvin, tekbiçimcilik taraftarlarının gazabını kendi üzerine bir kez daha çekmeyi başardı. 1862 yılında, soğuyan bir küre modeline dayanan hesapları, Dünya'nın yaşının en fazla birkaç 100 milyon yıl mertebesinde ol-

duğunu gösteriyordu, ama sonradan bu rakamı düzeltip gerçek yaşının 25 milyon yıl olduğunu ilan etti.

Kazan kaynıyor

Bu, Darwin için ümitsiz bir durumdu. 25 milyon yıl yaşındaki bir Dünya'da canlı türlerinin, "bir ya da birkaç atadan başlayarak" evrimleşebilmesi zor görünüyordu. Fakat bu konuda fizikten başka başvuracak daha sağlam bir bilim dalı da yoktu! Darwin'in her zamanki yakın dostu ve destekçisi doğa bilgini Thomas Huxley, her ne kadar ünlü ve otorite sahibi bir fizikçi olsa da Kelvin'in sonucuna isyan edip karşı çıktı. 1869 yılında yaptığı bir konuşmada, hesapların doğru olabileceğini, ancak yanlış varsayımlara dayandıklarını iddia etti. Daha ileri bir tarihte, 1892 yılında, zamanın ünlü yerbilimcilerinden Archibald Geikie yaptığı bir konuşmada, jeolojik verilerin Dünya'nın yaşının yaklaşık 450 milyon yıl olduğunu gösterdiğini beyan etti. Kelvin ise, Nuh diyor peygamber demiyordu. 1897'de, Darwin'in ölümünden tam 15 yıl sonra, "20 milyondan daha fazla ve 40 milyondan daha az bir yaşta, ama herhalde 20'ye 40'a nazaran çok daha yakın" şeklinde nihai bir tahminde bulundu.

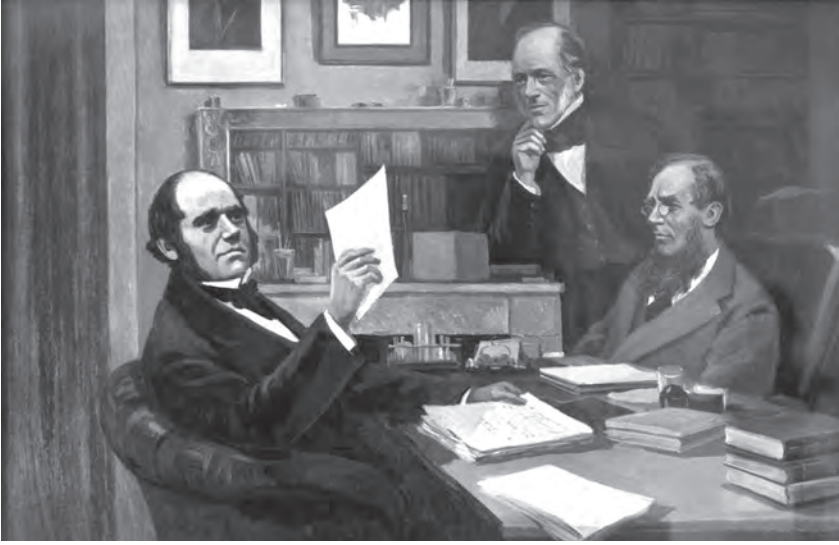
Kim haklıydı?

Günümüzde, bu konulara daha sakın bir kafayla baktığımızda, nasıl bir değerlendirme yapabiliriz?

İlk önce şunu belirtebiliriz ki, afetçilik-tekbiçimcilik çekişmesinin tek bir galibi veya tek bir mağlubu olmadı. Her iki hipotezin doğru, fakat aynı zamanda yanlış yönleri vardı. Dünya'nın tarihini yazarken modern jeoloji bilimi, yanlışları ayıkladı, doğruları benimsedi. Yukarıda belirttiğimiz gibi, Lyell'in belki de en önemli katkısı, söz konusu jeolojik süreçlerin yer alabilmesi için, tasavvur edilemeyecek kadar uzun zamanlar gerektiği fikrini ısrarla savunmuş olmasıydı. Ama hiç soğumayan bir yerküre hakkında ısrar edışı tabii ki abesti, bilimdişiydi. Bu konuda afetçiler de, Lord Kelvin de haklıydı, çünkü bugün de artık bildiğimiz gibi, yerküremiz zamanla soğumaktadır. Öyleyse, hesaplarda

Genç Dünya modeline karşı çıkan Charles Lyell, yerkabuğu katmanlarının oluşumuna denk gelen jeolojik zaman dilimlerinin tahmin edildiğinden çok daha uzun olduğu fikrini savundu.





Charles Darwin, Charles Lyell ve J. Dalton Hooker bir arada (Tablo: Victor Eustaphieff).

da hata olmadığına göre, sorun ne-redeydi?

Thomas Huxley'nin deyimiyle varsayımlar yanlıştı veya daha doğrusu, hesapların dayandığı Dünya modeli yanlıştı. Lord Kelvin, bilim tarihinin en önemli fizikçilerinden-dir. Ancak, bilmediği veya fizik dünyasının o yıllarda henüz keşfet-memiş olduğu bir olay vardı: Radyo-aktivite (ışınletkinlik). Eğer radyoak-tif elementler olmasaydı, Kelvin'in sonuçları anlamlı olabilirdi.

1896 yılının bahar aylarında, Fransız fizikçisi Henri Becquerel, radyum tuzunun ışın yaydığını or-taya koyarak radyoaktiviteyi keşfetti (bu ışınlar, 1898 yılına kadar Becqu-erel ışınları olarak adlandırıldı; daha sonra 1898 yılında Marie Curie, bu terimi daha genel bir isim olan rad-yoaktivite ile değiştirdi). Radyoakti-vitenin keşfi sonrasında, araştırmalar hız kazandı. 16 Mart 1903 günü, radyum tuzu üzerine çalışan Pierre Curie ve genç asistanı Albert Laborde, bu maddenin, çevresine ısı yay-dığını, böylece doğal bir enerji kay-nağı oluşturduğunu gösterdi. Keşif haberi bilim çevrelerinde hızla ya-yılınca, fizik dünyası harekete geçti.

Ernest Rutherford'un buluşu

Montreal McGill Üniversitesi genç profesörü İngiliz Ernest Rut-herford, konuyla ilgili araştırmalar yürüten isimlerin başında geliyordu. Curie-Laborde keşfiyle hazırlıksız yakalanmamıştı Rutherford, çünkü kendisi de birkaç yıldır radyoak-

tif madde üzerine çalışmalar yürüt-mektedir. Dolayısıyla, önemli bir buluşa imza atması fazla gecikmedi: Ekim 1903'te, birlikte çalıştığı Ho-ward Barnes ile, radyoaktif bir mad-denin saldıgı alfa ışını sayısı ve üre-tilen ısı miktarının doğrudan ilintili olduğunu gösterdi. Tüm radyoak-tif elementlerin atomları ve belki de tüm atomlar, muazzam bir ener-jî kaynağı niteliğindeydi. Dolayısı-yla, radyoaktif elementler, Dünya'nın soğumasına karşı gelen çok önem-li bir ısı kaynağı olarak görülebilir miydi? Lord Kelvin'in Dünya'nın ya-şısı ile ilgili hesapları bu yüzden tüm-den hatalı olabilir miydi?

Ulaştığı sonuçları Rutherford, 1904 yılının baharında, İngiltere'ye yaptığı bir ziyaret vesilesiyle, Ro-yal Institution nezdindeki konu-şmasında açıklayacaktı (o yıl kendisi 33, Lord Kelvin ise 80 yaşındaydı). Bu olayı kendi ağzından dinleyelim: "Yarı karanlığa bürünmüş odaya gir-mem ile birlikte, seyirciler arasında bulunan Lord Kelvin derhal gözü-me ilişti ve Dünya'nın yaşını konu alan ve onun görüşlerine ters düş-tüğünü bildiğim konuşmamın ikin-ci kısmında başımın derde girece-gini anlayıverdim. Kelvin'in hemen kestirmeye başladığını görünce der-in bir oh çektim, ancak önem-li noktaya gelmemle, yaşlı kurdun yerinde dikilip bir gözünü açtığını ve bana tehditkâr bir bakış fırlattı-gını gördüm! Tam o anda bir ilham geldi ve şöyle dedim: "Lord Kelvin Dünya'nın yaşını sınırlamıştı, eğer herhangi yeni bir kaynak keşfedil-

mez ise. İşte onun bu kâhinlik do-lu haykırışının karşılığı, bu akşam-ki konumuz olan radyum'dur." Sıkı durun! Yaşlı kurdun gözleri parla-mıştı.

Ve şu sözlerle noktalamıştı Rut-herford konuşmasını: "Bozunma sü-reçleri esnasında muazzam enerji miktarları salan radyoaktif element-lerin keşfi, bu gezegendeki yaşamın varoluş süresi hakkındaki sınırları genişletip, evrim olayının gerçekleş-mesi ile ilgili jeolog ve biyologların aradıkları zaman sürelerini müm-kün kılmaktadır."

Kelvin, Rutherford'un argüman-larının tümünü kabul etmeye hazır değildi. Ancak bu toplantıdan sonra, Rutherford ve Pierre ve Marie Curie ile merakını çeken radyum konusu hakkında görüşüp, tartışmaya de-vam edecekti.

Büyük Alman fizikçisi Max Planck'ın dediği gibi, "Bilimsel teo-riler, eski biliminsanlarının fikir de-ğiştirmesiyle değişmezler; eski bili-minsanlarının ölmesiyle değişirler".

En son ölçümlere göre, Dünya'nın yaşı 4,55 milyar yıl ola-rak belirlendi.

KAYNAKLAR

- 1) P. J. Bowler ve I. R. Morus, Making Modern Science, University of Chicago Press, 2005.
- 2) Joe D. Burchfield, Lord Kelvin and the Age of Earth, University of Chicago Press, 1990.
- 3) Scientific American, Determining the Age of the Earth, Mart 2013.



Ernest Rutherford'un buluşu tartışmayı sona erdirdi.

Beni siz delirttiniz

Tarih boyunca iktidar koltuklarına oturanlar arasında zihinsel sağlığından şüphe edilenlerin sayısı hiç de az değildir. Roma İmparatoru Caligula'dan Büyük Britanya Kralı III. George'a kadar pek çok ismin neredeyse unvanı olmuştur delilik. Bazılarının hastalığı, gösterdiği belirtilere bakarak bugünün bilgileri ışığında teşhis edilmiştir, bazıları için ise akıllı bir kenara bıraktıracak ölçüde bir güç zehirlenmesinden söz edilebilir. Osmanlı tahtında delilik deyince akla gelen ilk isim, her ne kadar öyküsü diğerlerinden farklı da olsa, şüphesiz Padişah İbrahim'dir. Ancak İbrahim tahtta otururken akıl sağlığının sınırlarını zorlayan tek örnek de değildir.

Dört yüzyıla yakın süren bir büyüme sürecinin ardından 16. yüzyılın sonlarına doğru Osmanlı'nın hızı kesilmiş, savaş meydanlarında tıkr tıkr dönen çarklar teklemeye başlamıştır. Hem iç hem dış unsurların sonucudur bu duraklama. Dinin dizginleyici baskısından kurtulup akla dayalı bir yapılanma yoluna giren Avrupa karşısında üstünlükler kaybedilmekte, değişen dengeler savaş ekonomisinin getirilerinde azalmaya yol açmakta, küresel coğrafi keşiflerin ticaret yollarını değiştirmesi sonucunda Anadolu canlılığını yitirmektedir. Bunların yanında yapısal bozukluklar da baş göstermektedir Osmanlı'da. Tımara dayalı toprak düzeni işlerliğini

Padişah I. Mustafa'nın akli dengesi pek de yerinde değildi, ama şakacı adamdı.



kaybederken, köylünün üzerine binen yükün artması üretim düzenine çomak sokmaktadır. Saltanat gelirlerindeki azalmayı halkın boğazından çalarak karşılama yoluna giden devlet, adaletsizliklerin ve başıbozuklukların yol açtığı Celali isyanlarının tehdidi altındadır.

Bu olumsuz gidişe karşın imparatorluk henüz dönülmez akşamın ufkunda değildir. Giderek büyüyen sorunların farkına varabilecek ve uygulanabilir çözümler üretecek yöneticilerle tarihin dizginlerini yeniden yakalama şansı bulunmaktadır. Ancak Sadrazam Sokullu Mehmet Paşa'nın ölümünün ardından ciddi bir yönetim zaafı ortaya çıkmış, adı hatırlanmayacak bazı padişahlar giderek acımasızlaşan saray entrikalarının pasif birer figürü olurken, sahip olduğu gücün hakkını vermeye çalışanların etkisi ancak elindeki güzrün yetiyeceği sınırlarda kalabilmiştir. Bazıları çocuk yaşta tahta çıkan bu padişahların dönemi, onların adına devleti annelerinin yönettiği saltanat naipliği uygulamasının da ipuçlarını taşır. Artık padişahların ve şehzadelerin kaderi annelerinin turnaklarının sivriliğine bağlıdır. Öyle fırtınalı bir dönemdir ki içinden geçilen, geleceğin padişahlarının akıllarını daha şehzadeyken yitirmelerine şaşkırmamak gerekir.

Eğlenceli bir padişah: I. Mustafa

Kısaca özetlemeye çalışayım yaşananları. III. Mehmet'in 1603 yılındaki ölümünün ardından iki oğlunun büyüğü, bugün Sultanahmet Meydanı'ndaki camiye adını veren I. Ahmet tahta çıkar. Yaşı henüz 14 olduğundan mühür fiilen annesi Handan Sultan'dadır. Onun döneminde, yüz küsur yıl önce Fatih Kanunnamesiyle yasalaşmış olan kardeş katli uygulaması, yol açabileceği sorunlar öngörülerek kaldırılır, küçük kardeşi Mustafa da boğdurulmak yerine kafes denilen ev hapsine yollar. Saltanat süresi boyunca 23 çocuğu olur I. Ahmet'in, 12 tanesi erkek, aralarından en büyüğü ise Osman'dır. Mahfiruz Hatice Sultan'dandır Os-

man. Kardeşleri arasındaki Murat'ın annesi Kösem ise padişahın nikâhlı eşi olmasına rağmen erkek çocuk doğurmakta biraz geç kalmıştır. I. Ahmet öldüğünde oğlu Osman 13 yaşında olduğundan, yeni veraset sistemi gereği Ahmet'in kafesteki kardeşi I. Mustafa tahta oturmak zorunda kalır. Zorunda kalır diyorum, hakikaten de devlet işlerine hiç ilgisi yoktur Mustafa'nın. Belli ki annesi Valide Sultan'ın itelemesi söz konusudur. Ama çok geçmeden Padişah I. Mustafa'nın akli dengesinin pek de yerinde olmadığı ortaya çıkar. Nasıl olsun ki? Babası III. Mehmet kendi padişahlığına tehdit gördüğü için tam 19 kardeşini çocuklarıyla birlikte öldürtmesiyle ünlüdür. Üstelik abisi I. Ahmet'in annesi Handan Sultan'ın oğluna rakip olmasın diye Mustafa'yı öldürteceği söylentisi dillerdedir. Bu koşullarda yetişen Mustafa naif de birisi olmalı ki, padişahlığı sırasında yollarda karşılaştıklarına para dağıtmakta, denizdeki balıklara altın atmakta, divan toplantılarına pat diye girip paşaların sarıklarını başlarından alarak top gibi yerlerde yuvarlamaktadır. Görüleceği üzere eğlenceli bir adamdır Mustafa ama saray çevreleri şakadan anlamaz, yerine bu sefer yaşına bakmadan II. Osman'ı geçirirler.

Bir soluklanıp devam edelim. II. Osman dönemi bir yandan da annesi Mahfiruz Hatice Sultan'ın iktidar dönemidir. Önceki padişahların anneleri birer birer saraydan uzaklaştırılır, asıl rakip Kösem Sultan da ayakaltından çekilir. Ancak üç yıl bile sürmez bu iktidar dönemi, kadıncağız oğlunu padişahlıkta tek başına bırakarak ölür. Bir süre önce tahttan el çektirilmiş I. Mustafa'nın annesi Valide Sultan'a gün doğmuştur yine. II. Osman'ın 1622'de, annesi Mahfiruz'un ölümünden bir buçuk yıl sonra Yedikule zindanlarında vahşice katledilmesinin ardından bu kadının parmağı olduğu bellidir. Mustafa'nın padişahlık müjdesini kapalı olduğu odada aldığı inandığı, müjdecinin kendisini öldürmek için geldiğini zannettiği söylenir. Sarayın ileri gelenlerince herhalde, hasta, masta, başımızda bir padişah bulunsun, zamanla iyileşir diye düşünülmekte-

dir. Ancak 15 ay sabredilir bu kez. O sırada Mustafa 32 yaşındadır. Annesinin uğraşlarına rağmen kadınlara el sürmeyip, tahta varis bir erkek evlat getirtemediğinden, kozlar Murat'ın annesi Kösem'in eline geçmiştir.

Gaddar padişah: IV. Murat

11 yaşında padişah olan IV. Murat'ın sünneti bile tahta çıkışından günler sonra yapılır. Kendisi 20 yaşına gelene kadar iktidar resmen ilk saltanat naibesi olan Kösem Sultan'dadır. Hem dışarıda hem içerde ciddi karışıklıklar Murat'ın gücü devraldıktan sonra acımasız bir sertlik uygulamasına yol açar. Günlük yaşama ilişkin koyduğu çeşitli yasaklara kendi uymaz belki ama halka kan kusturur. İmparatorluğun tarihini yazan kalemlerden biri olan Dimitri Kantemir'in kaydettikleri doğruysa, IV. Murat'ın bazı davranışları gaddarlığın ötesinde farklı tanımlamalar gerektirmektedir. Kantemir bu heybetli padişahı, canı sıkıldıkça sarayın pencerelerinden

IV. Murat'ın bazı davranışları gaddarlığın ötesinde farklı tanımlamalar gerektirmektedir. Canı sıkıldıkça sarayın pencerelerinden dışarıdakilere ok atan ya da geceleri üzerinde entari elinde kılıçla şehrin sokaklarına fırlayıp rastladıklarını doğrayan birisi olarak anlatılır.



dışarıdakilere ok atan ya da geceleri üzerinde entari elinde kılıçla şehrin sokaklarına fırlayıp rastladıklarını doğrayan birisi olarak anlatır. Bu kadarından emin olamıyoruz tabi ama bilinen o ki IV. Murat da kendisinden öncekiler gibi kardeşlerinin kanlarını bol bol dökecek, ancak belki de erkek çocuğu olmadığı için geride kalan tek kardeşi İbrahim'i ortadan kaldırma iznini annesinden koparamadan 27 yaşında ölecektir. Taht Kösem Sultan'ın bir oğlundan diğerine geçmiştir.

Deli İbrahim'e bir çocuk lazım

Amcası I. Mustafa, kardeşi VI. Murat ya da iki yüzyıl sonra tahta geçecek torunu V. Murat'ın davranışları göz önüne alındığında, deli padişah deyince akla yalnızca İbrahim'in gelmesinin bir haksızlık olduğu söylenebilir. Sekiz yıl süren saltanatı boyunca yaptıkları yüzünden öyle dışlanır ki, kendisinden sonra hiçbir şehzadeye İbrahim adı verilmez. Tanzimat öncesi sultan-

lar arasında, kurucu atası Orhan'ın da padişah değil bey olduğunu düşünürsek, adının başında bir rakam olmayan tek padişah odur. Dahası, aynı dertten mustarip amcası I. Mustafa'nın yanına gömülür ve sonrasında hiç kimse onun yanına gömülme istemez.

Oysa kardeşlerinin erkenden kesilen yaşam çizgileri düşünüldüğünde, çocukluk yıllarında talihin İbrahim'in yüzüne güldüğü açıktır. IV. Murat'ın ölümünün ardından Osmanlı soyunun tek taşıyıcısı olmak onu, yıllar sonra II. Mahmut'un da başına geleceği gibi, tahtın tartışmasız tek adayı yapmıştır. Bu durumda İbrahim hem Osmanlı soyunu sürdürecekt,



Deli İbrahim'in annesi Kösem Sultan.

hem de kendisinden sonra gelen tüm Osmanlı padişahları mutlaka İbrahim'in çocukları ya da torunları olacaktır. Tabi en az bir erkek çocuk sahibi olması şartıyla. Bu kritik durum, 25 yaşındaki İbrahim'in cinsel yaşamı ile performansını başta annesi Kösem Sultan olmak üzere saray ileri gelenlerinin en önemli sorunu haline getirir. Çeşit çeşit cariyeler, hacılar hocalar, okumalar üflemler, uzak ülkelerden ilaçlar merhemler derken, müjdeli haberi padişahlığının hemen ilk yılında zevcesi, yakın gelecekte imparatorluğun en güçlü kadın figürlerinden biri olarak tarih sahnesine çıkmaya can atan Hatice Turhan Sultan verir. İbrahim üzerine yoğun uğraşlar sonucunda ve kısa aralıklarla, Hatice Turhan Sultan'dan (V.) Mehmet, Saliha Dilaşub Sultan'dan (II.) Süleyman ve Hatice Muazzez Sultan'dan (II.) Ahmet dünyaya gelir. Padişahlık işinin imparatorluk yönetme tarafını bir tarafa bırakırsak, İbrahim devletin bekası için yapabileceğini yapmış sayılmalıdır. Kaldı ki ilk yıllarda diğer işleri Kösem Sultan yürütmektedir.

İbrahim'in Cinci Hocası

1640-1648 yılları arasında geçen Padişah İbrahim dönemi, açıkçası kötü yönetim deyince akla gelen pek çok özelliği içinde barındırır. Yöneticinin çalışacağı ekibi yanlış insanlardan seçmesi, karar yetkisini kendinde toplamış tek kişinin sağlıksız bir ruh haline sürüklenerek

değerlendirme yetisini kaybetmesi ve kendi çıkarlarını ortak faydanın üzerinde tutması bu özellikler arasında öne çıkar. İbrahim de tüm bu hatalara ayrı ayrı düşmekten kurtulamaz. Sağlıksız ruh haliyle çektiği bedensel acılar ve şiddetine dair söylentileri, saraydan taştan sinir krizleri belli ki doğru kararlar vermesini engellemektedir. Kendisinden öncekilerden devraldığı hazine giderek kuruyup pas tutan ekonomik çarklarla yeniçeri maaşları bile ödenemezken, mali reformlarla devlete biraz nefes aldırın Sadrazam Kemankuş Kara Mustafa Paşa'yı çeşitli entrikalarla boğdurur. Girit Adası'nı kuşatıp başarılarla dönen Kaptanı-ı Derya Silahtar Yusuf Paşa'yı bir öfke krizi sonucu cellada teslim eder. Ama bu kararları verirken, örneğin Yusuf

Paşa'nın ayakları dibine yuvarlanan başına bakıp, "ne de güzel kırmızı yanakları varmış, keşke vurdurmasaymışım başını" diyecek kadar dengesiz olduğu söylenir. Buna karşın tarihe Cinci Hoca olarak geçen Karabaşzade Hüseyin Efendi adlı bir üfürükçüyü baş tacı eder. Cinci Hoca dönemin Rasputin'idir sanki. Her ne yaptıysa artık, padişahın acılarını dindiren bir tedavi uygulamıştır Cinci Hoca. Yıldızı yükseldikçe devlet işlerine burnunu sokar, aldığı armağanlar ve rüşvetlerle kúpünü tıka basa doldurur. Deli İbrahim döneminin simge ismi olması da şaşırtıcı değildir. Ama balık baştan kokmaktadır.

Padişahların zevk ve eğlence düşkünlüğü söz konusu olduğunda tabi ki tek isim İbrahim olamaz, ama kendisinin bu konuda o zamana kadarkilere parmak ısırtacak bir ünü olduğu da açıktır. Yıllar boyu teşvik edildiği üzere, zamanının çoğunu haremde cariyeleriyle halvet olarak geçirir. Her türden sayısız kadın bir şehzade doğurabilmek ama-

İster çılgın diyelim ister deli, İbrahim kendisinden sonra gelen bütün Osmanlı padişahlarının soy atasıdır.



cıyla sıraya girmişken, özellikle şişman kadınlara düşkünder İbrahim. Bütün İstanbul taranıp bulunan 150 kiloluk bir gözdesine Şekerpare adını verir, ama kadıncağzın ölümü de ellerinden olur. Bir söylentiye göre de saray dışından birisiyle ilişkiye girdiğini düşündüğü bir cariyeyi bulabilmek için 280 cariyeyi birden boğdurup denize attırır. Bazı tarihçilere göre haremde bekleneni vermekten uzaktır İbrahim. Bugünün farmakolojik desteği o zamanlar söz konusu olamadığından Cinci Hoca'nın karışımlarının etkisi çabucak geçmektedir.

Samur Devri

Neyse ki tensel zevkleri yalnızca kadınlarda bulmaz Padişahımız. Samur kürklere dokunup onlarla sarmalanmanın hazzına erişmek daha kolaydır. O da giderek, deyim yerindeyse, bir samur manyağına dönüşür. Üstünde başında, sağında solunda değil yalnızca, bütün Topkapı Sarayı'nı samur kürküyle kaplatır. Şaka değil, kapı tokmaklarından pencere pervazlarına kadar. Osmanlı üzerine sayısız çalışması olan Ahmet Refik Altınay o dönemi *Samur Devri* adını verdiği bir kitapla anlatacaktır. Lale Devri'nde lale neyse, İbrahim için samur odur, belki de daha fazlası. Uzak vilayetlere gönderilen görevlilere samur armağan edilir, tabi gittikleri yerlerden daha fazla samur getirmeleri koşuluyla. Tarihte ilk kez Rusya'ya ticaret tüm diğer ülkelerle yapılandan fazla olur. Rusya en büyük samur kaynağı olduğu için. Ama konuyu iyice ciddileştiren, halkın üzerine bindirilen samur vergisidir. Kimi günler yiyecek ekmek bulamayan halk, padişahın tensel hazları için samur manyaklığını finanse etmeye zorlanmaktadır. Hani, "delinin zoruna bak" sözü o günlerden miras dense yeridir.

Gelin-kaynana savaşı

Bir eli samur kürklerde diğer eli cariyelerinde geçerken zaman, ne yazık ki Padişah'ın acıları artmaya başlar. Kendi anlatımıyla "Sanıcı deyü yaturum, kah arkama gelir irkülürüm. Kulaklarım tıkalur. Şöyle sıkılmam var ki ölüyorum. Gayetle

halim yaman olmuştur. Eski hastalığım ziyadeleni. Ne kollarım, ne başım vardır. Ziyade elem-deyim" diye tarif etmektedir durumunu. Büyük başın büyük derdi olur diye düşünebilirsiniz. Ama bu dertlerin yol açtığı sinir krizleri ve ölçsüz davranışlar artmakta, yalnız saray çevrelerinin değil halkın da huzursuzluğu büyümektedir. Her ne kadar halk IV. Murat'tan bir parça alışıksa da, günlük yaşamı zorlaştıran uygulamalar illallah dedirtecek boyutlara ulaşır. Örneğin, zevceleri ve cariyeleri dışarı çıktıklarında gürültü olup başları ağrımazın diye, sonuçları düşünülmeyen bütün şehirde at arabası kullanımı yasaklanır. Tüm bunlar yetmezmiş gibi İbrahim bir de mücevherlerle kaplı yeni bir saltanat kayığı isteyip bunun için vergi salınca padişah hal etme konusunda yeterince deneyimi olan devlet erkânı yeni arayışlara yönelir. İbrahim tahttan indirilirken şaşkınlığını "elhamdülillah cemaatin başıyım" sözüyle dile getirir de, hapsedildiği demir kapının kilidine kurşun mührü döken annesi Kösem Sultan olur.

Artık tahtın yeni sahibi henüz altı yaşındaki IV. Mehmet'tir. İktidarı bir kez daha fiilen ele alan Kösem Sultan, ileride kendisine ayak bağı olmasın diye oğlu İbrahim'i boğdurtur, ama artık karşısında genç ve en az onun kadar ihtirastlı olan Hatice Turhan Sultan, çocuk padişahın annesi olarak dimdik durmaktadır. Gelin kaynana arasındaki bu mücadelenin galibi, tahmin edilebileceği gibi Hatice Turhan olur. Osmanlı tarihinin resmi olarak ikinci saltanat naibi o-



Deli İbrahim'in eşi, en az Kösem Sultan kadar ihtirastlı Hatice Turhan Sultan.

lan Hatice Turhan, Kösem'i öldürtmekte gecikmeyecektir. Dönemin karakterleri üzerine akıl yoranlar olayların sonuçlarını tartınca Hatice Turhan'ın, eşi İbrahim'in tahttan indirilip öldürülmesinde parmağı olduğunu da söyleyebilir.

İbrahim üzerine yapılan çalışmalarla onu konu alan sanat yapıtları padişahın sorununun delilik olarak adlandırılmasını tartışmaya açmıştır. Bugün İbrahim'in dönemini düşündüğümüzde, çocukluğu her an öldürülme korkusu, gençliği ise cinsel performans baskısı ile geçen bir insandan, hele bir de annesi Kösem Sultan'sa, nasıl bir akıl sağlığı bekleneceği üzerinde durmak gerekir. İbrahim'i Freud döneminin kavramlarıyla değerlendiren çağımız hekimleri kendisine daha çok psikonevroz teşhisi koymayı tercih eder. Psikonevroz, "nörolojik ya da organik işlev bozukluklarına bağlı olmayıp içsel çatışmalardan kaynaklanan ruhsal rahatsızlık" diye tanımlanmaktadır. Kanımca bu durum İbrahim'i deli olarak adlandırıp I. Mustafa'yla birlikte delilik mezarına gömmektense, IV. Murat'ın çılgınlıklarına daha yakın bir yere koyar. Ama ister çılgın diyelim ister deli, İbrahim kendisinden sonra gelen bütün Osmanlı padişahlarının soy atasıdır.

Çelişkiyle kanıt ve bilmeceler

Matematiksel kanıt yöntemlerinden biri olan çelişkiyle kanıtın geçmişi Antik Yunan'a kadar uzanır.

Felsefede bir tartışma yöntemi olarak da kullanılan çelişkisizlik ilkesi Heraklitos'tan Aristoteles'e kadar birçok filozof tarafından ele alınmıştır. Kabaca ifade edersek hem kendisi hem de olumsuzluğu aynı anda doğru olan önermelerin varlığı "çelişki" kavramını ortaya çıkarır. Örneğin, çelişkisizlik ilkesine göre bir nesnenin aynı anda hem katı olduğunu, hem de katı olmadığını düşüneyiz. Aristoteles'in çelişkisizlik ilkesini kanıtlamaya çalışırken verdiği örneklerden biri şöyledir: "Her şey doğrudur" önermesi yanlıştır. Eğer her şey doğru olsaydı önermelerin hem kendileri hem de olumsuzları doğru olurdu. Bu durumda insan ve insan olmayan, Sokrates ve Sokrates olmayan aynı şey olacaktır. Gemi de bir Sokrates olmayan olduğundan, çelişkisizlik ilkesi reddedilerek her şeyin doğru olduğunun savunulması durumunda "Sokrates gemidir" önermesinin de doğru olduğunun önünde herhangi bir engel bulunmamaktadır.⁽¹⁾

Aristoteles'in bir önermenin doğruluğunu ya da yanlışlığını belirlemenin mutlak bir yöntemi olarak "çelişkisizlik ilkesini" kullanmasına itiraz eden filozoflar olmuştur. Ama bu yöntem matematikte felsefeden bağımsız olarak Öklid'le (MÖ 330-275) başlayan süreçle yaklaşık 2400 yıldır kullanılıyor. Öklid, *Elemanlar* adlı eserinde birçok önermeyi çelişkiyle kanıt veya Latince adı *Reductio ad absurdum* (saçmaya indirgeme) olan ve Türkçede de *olmayana ergi* adıyla bilinen yöntemle kanıtlamıştır.

Bu teknik, bir önerme öne sürerek ve ardından bunun bir çelişki ile sonuçlandığını göstererek ilerleyen ve böylece önermenin doğru ya da yanlış olduğunu gösteren bir ispat yöntemidir. Örneğin "En küçük pozitif bir rasyonel sayı yoktur" önermesini kanıtlarken en küçük pozitif bir rasyonel sayının olduğunu kabul edip, bu rasyonel sayının yarısının yine bir rasyonel sayı olacağını ve başlangıçta en küçük rasyonel sayı olarak kabul edilen o sayıdan daha küçük bir sayı elde edildiğini göstererek "En küçük pozitif bir rasyonel sayı yoktur" önermesinin doğruluğu kanıtlanır. Öklid, "Asal sayılar sonsuz sayıdadır", "İkinin karekökü irrasyonel sayıdır" gibi birçok önermeyi de benzer yolla kanıtlamıştır. (Bu köşenin okurları önceki sayılarda olağanüstü güzellikteki bu kanıtları yaptığımızı anımsayacaklardır.)

Kanıtlanacak önermenin doğru olmadığını varsayarak yola çıkmanın çarpıcı yanına vurgu yapan ünlü İngiliz matematikçi G. H. Hardy, çelişkiyle kanıtı satrançtaki gambitle karşılaştırır: "Öklid'in

çok sevdiği *Reductio ad absurdum*, bir matematikçinin en iyi silahlarından biridir. Bu yöntemde herhangi bir satranç oyunundan çok daha incelikli bir gambit (feda) vardır. Bir satranç oyuncusu bir piyon veya başka bir taşı feda eder, ancak bir matematikçinin ortaya koyduğu şey oyununun kendisidir."

Matematik tarihine bakarsak şu sözü söylemek yanlış olmaz sanırım: Eğer çelişkiyle kanıt yöntemiyle yapılan ispatlar olmasaydı günümüz matematiği var olamazdı. Sadece matematik mi? Bu ispat yönteminin konuşma dilinden, felsefeye kadar farklı alanlara etkisi olmuştur. Örneğin mantık bilmeceleri... Birçok bilmecelyi *olmayana ergi* yöntemini kullanarak çözüyoruz, adeta matematiksel bir önermeyi kanıtlarcasına sonuca ulaşıyoruz.

Yazının bundan sonraki bölümünde keyifle uğraşacağınızı düşündüğüm, matematiksel düşünmenin ipuçlarını taşıyan ve çözümlerinde olmayana ergi yönteminin kullanıldığı iki güzel bilmecelyi paylaşmak istiyorum.

Birinci bilmecce: Aşağıdaki listede kaçınıcı sıradaki önerme doğrudur?

- 1) Aşağıdakilerin tümü doğrudur.
- 2) Aşağıdakilerin hiçbirisi doğru değildir.
- 3) Yukarıdakilerin tümü doğrudur.
- 4) Yukarıdakilerin biri doğrudur.
- 5) Yukarıdakilerin hiçbirisi doğru değildir.
- 6) Yukarıdakilerin hiçbirisi doğru değildir.

Meraklı okurun aşağıdaki çözümü kapatıp her önermeyi "çelişkisizlik ilkesine" göre irdeleyerek bilmecelyi kolayca çözeceğini umuyorum.

Çözüm: 1'inciden başlayarak her önermeyi tek tek inceleyelim.

Eğer 1'inci önerme doğruysa, 5'inci önermenin doğru olması gerekir. Oysa 5'inci önerme yukarıdakilerin hiçbirinin doğru olamayacağını söylüyor. Bu durumda 1'inci önerme hem doğru hem de yanlış olamayacağından "çelişkisizlik ilkesi" gereği yanlıştır.

Şimdi 2'den önce 3'e bakalım: Eğer 3 doğruysa 1 doğrudur, oysa 1'in yanlış olduğunu bulmuştuk, dolayısıyla 3 yanlıştır.

2'ye bakalım: Eğer 2 doğruysa 4 yanlıştır, eğer 4 yanlışsa, 1 ve 3'ün yanlış olduğunu bildiğimizden, 2 de yanlış olmalı, ama 2'yi doğru kabul etmiştik, o halde 2 hem doğru hem de yanlış olamayacağından yanlıştır.

Artık işimiz kolay, 4'e bakalım: Eğer 4 doğruysa 1, 2 ve 3'ten biri doğru olmalı, ama bu üç önermenin de yanlış olduğunu bulmuştuk, dolayısıyla 4 de yanlıştır.

Şimdi 5'ten önce 6'ya bakalım: Eğer 6 doğruysa 5 yanlıştır, 5 yanlışsa 1, 2, 3 ve 4'ten en az birinin doğru olması gerekir. Ki bu önermelerin tümü

ma-
te-
ma-
tik

soh-
bet-
leri

Ali Törün

a_torun60@hotmail.com

nün yanlış olduğunu bulmuştuk. O halde 6 da yanlıştır. Doğru cevap ve doğru önerme 5'inci sıradakidir.

İkinci bilmece: Aşağıdaki listede kaçinci sıradaki önerme doğrudur?

- 1) Bu listedeki ifadelerden tam olarak bir tanesi yanlıştır.
- 2) Bu listedeki ifadelerden tam olarak iki tanesi yanlıştır.
- 3) Bu listedeki ifadelerden tam olarak üç tanesi yanlıştır.
- 4) Bu listedeki ifadelerden tam olarak dört tanesi yanlıştır.
- 5) Bu listedeki ifadelerden tam olarak beş tanesi yanlıştır.
- 6) Bu listedeki ifadelerden tam olarak altı tanesi yanlıştır.
- 7) Bu listedeki ifadelerden tam olarak yedi tanesi yanlıştır.
- 8) Bu listedeki ifadelerden tam olarak sekiz tanesi yanlıştır.
- 9) Bu listedeki ifadelerden tam olarak dokuz tanesi yanlıştır.
- 10) Bu listedeki ifadelerden tam olarak on tanesi yanlıştır.

Bu bulmacanın bir çeşitlemesi de şöyledir. Üçüncü

bilmece: Yukarıdaki önermelerde yer alan “tam olarak” sözcüklerinin yerine “en az” sözcüklerini koyalım. Bu durumda bu 10 önermenin kaç yanlıştır?

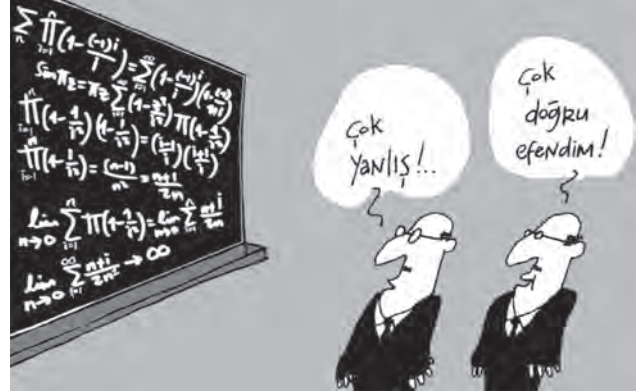
Meraklı okurun bu bilmecelerin doğru sonucunu bulacağını umuyor ve çözümleri önümüzdeki sayıya bırakıyorum.

KAYNAKLAR

- Aristoteles, *Metafizik*, çev. Ahmet Arslan, (İstanbul: Sosyal Yayınlar, 1996), 1007b19-1008a1, 210-212.

- <https://iep.utm.edu/reductio>

Karikatür:
Tayfun Akgül



Yeni baskılarıyla kitapçılarda

Bilimin Öncüleri
Cemal Yıldırım

5. BASKI

Bilim ve Gelecek Kitaplığı

Eve Curie
MARIE CURIE
Bir bilimkadınının olağanüstü yaşamöyküsü

4. BASKI

Marie Curie
Eve Curie

Soldan sağa

- 1) "Simetri ve Evrenin Görkemi", "Tanrı Parçacığı" gibi yapıtları da olan, fizik dalında Wolf Ödülü'ne ve nötrinalar üzerine yaptığı (iki arkadaşı ile) araştırmalar nedeni ile 1988 yılında Nobel Fizik Ödülü'ne layık görülmüş, 1932-2006 yılları arasında yaşamış ABD'li fizikçi. – Hıyarı, dalaşı, kuyruğu vardır.
- 2) Eskimoların buzdan yaptıkları kulübeğe verilen ad. – Birbiriyle dayanışma içine girme.
- 3) Herhangi bir sanat yapıtında işlenen konu. – Şifre. - Denizli yöresinde "hırka" anlamında kullanılan bir sözcük. – Sunma, sunu.
- 4) Osmanlı kaynaklarına göre, Gürcistan'da bulunan ve "Açıkbaş Hanlığı" olarak bilinen bir prenslik. – Deri ile kaplı kitap ciltlerinde kurt yeniklerinden dolayı meydana gelen iz.
- 5) Zayıf, ince, uzun boylu kimse. – Holminyum'un simgesi. – Van'a özgü ünlü bir peynir cinsi.
- 6) İskambil'de "birli". – İtalya'da Napoli balıkçılarının söylediği şarkılara verilen ad. – Şarkı, türkü.
- 7) Ayrılık. – Sirküler.
- 8) Japon folklorunda dev yapılı şeytanımsı yaratık. – Avustralya'ya özgü bir devekuşu. - En kurak kayalık ve taşlık bölgelerde yaşayan kertenkeler içeren cins.
- 9) Açık duran başparmağın ucundan işaret parmağının ucuna kadar olan uzaklık. – Büyük ve süslü çadır. – "... söğüdü, akıllı öğüdü sever." (halk deyimi).
- 10) Önder, en önde bulunan kimse. – Boyun eğen. – Güreşte bir oyun. – "... Kapanı" (Üstün Dökmen'in bir romanı).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1															
2															
3															
4															
5															
6															
7															
8															
9															
10															
11															
12															

- 11) Öge. – Kütahya'ya özgü bir sürahi türü.
- 12) Yunan mitolojisinde kötülük tanrısı. – Eğiklik, eğim. – "... gözlerini sevdiğim dilber/ Seni görmeyeli göresim geldi." (Karacaoğlan)
- 8) Hayvanlara vurulan damga. – Lutesyum'un simgesi. – Kemiklerin toparlak ucu.
- 9) Bolluk, rahatlık. – "... insanın kanatlarıdır." (Kırgız atasözü).
- 10) Madencilikle ilgili bir kurumumuzu simgeleyen harfler. – Saygı uyandıran, ağırbaşlı kimse.

Yukarıdan aşağıya

- 1) Davalardan ve mahkemelerden korkma.
- 2) İlk Türk antibiyotiği. – Eskişehir'e özgü bir tür helva.
- 3) İ.Ö. 1000-300 arasında Meksika'da yaşamı bir halk ve yarattıkları uygarlığa verilen ad. – Kitapçık.
- 4) Japon lirik dramı. – Tırpana da denilen balık. – Halk dilinde "hala, babanın kız kardeşi.
- 5) Eski dilde "karga. – Anadolu halklarının en eski ana tanrıçası.
- 6) Ekolojik ırk. – Araştırmacı, mütecces-sis.
- 7) Giybet. – Bir yazın türü.
- 11) Kadın seslerinin en pesi. – Konya'nın bir ilçesi.
- 12) Bir soru sözcüğü. – Pozisyon. – Oyunda cezalı çocuk.
- 13) Çerkeslerin ünlü destanlarına verilen ad. – "... Farrow" (Amerikalı ünlü aktrist). – Yüze sürülen pembe düzgün.
- 14) Marmara Denizi'nde bir ada. – "... Sevdası" (R. Mahmud Ekrem'in bir romanı).
- 15) "Dost ben gidersem de yaşın yaşın ağlama/ Bu muhabbet bize ... ayrılık getirir." (Pir Sultan Abdal). – Okçulukta "vurmak amacıyla, hedefe yönelik" anlamında bir sözcük.

GEÇEN SAYININ YANITI

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	G	A	Z	I	Y	A	S	A	R	G	I	L	K	A
2	A	L	A	M	E	T	K	A	R	G	A	M	I	S
3	M	I	L	A	S	I	L	K	E	L	A	N	I	
4	E	Y	I	R	I	T	S	K	A	N	D	A	L	
5	T	E	Y	E	M	M	Ü	M	O	Z	A	N	I	
6	O	R	A	T	O	R	A	D	R	A	S	A	N	
7	F	O	N	R	A	M	R	O	T	S	I	S		
8	O	N	Ü	R	H	I	T	A	M	K	A	S	A	
9	B	A	I	L	O	E	K	E	L	E	A	L		
10	I	A	T	A	R	I	U	N	A	M	U	N	O	
11	E	L	I	M	M	A	L	K	E	S	M			
12	P	R	I	M	A	T	N	A	Z	A	R	I	Y	E

Eylül sayımızdaki bulmacayı doğru yanıtlayan okurlarımızdan **Elife Bulut (Ankara)**, **Nesrin Taştan (İstanbul)** ve **Yavuz Selim Uluca (İzmir)** Shelley Emling'in Alfa Yayınları'ndan çıkan *Fosil Avcısı* adlı kitabını kazandı. Ekim bulmacamızı doğru yanıtlayacak okurlarımız arasından belirleyeceğimiz üç kişi ise, Jonathan M. Bloom'un Kitap Yayınevi'nden çıkan *Kâğıda İşlenen Uygarlık* adlı kitabını kazanacak. Çözümlerinizin değerlendirmeye girebilmesi için, en geç 20 Ekim tarihine kadar posta, faks veya e-posta yoluyla elimize ulaşması gerekiyor. Kolay gelsin...



KİTAPÇIL



Nautilus / Özer Or

Okuyunca ne oluyor?



Has(r)et

Irmak Gültekin

Haset ve Rekabet / Leyla Navaro



Neanderthal

İlayda İnan

Neanderthal Man: In Search of Lost Genomes / Svante Pääbo



İyi Söyleşi: 'Kendi yağıyla kavurmak'

Batuhan Saç

Yazma Üzerine Sohbetler / Ursula K. Le Guin



Demir Pranga, Kör Bıçak

Melis Mine Şener Avşar

Aile Bağları / Irène Némirovsky

KİTAPÇI

RAFI

Has(r)et

Irmak Gültekin

Hayatın apaçık tam içinde ancak bir Ho kadar da üzeri örtülü bir halde varlığını sürdüren “haset”, üzerine düşünmek ve incelemek için bayağı zengin içerikli bir kavram. Peki, haset ne demek? Hasetin genelde çok karıştırıldığını ve yanlış kullanıldığını söyleyerek başlamak iyi olur. Kıskançlık, özenmek, haset ve rekabet sıklıkla birbiri yerine ve birbiriyle iç içe geçmiş bir halde kullanılır. Bu bağlamda, bu kavramların sınırlarını belirgin bir biçimde ortaya koyan Melanie Klein’i referans alarak bu kavramları anlamaya çalışmak çok zihin açıcı olacaktır. Melanie Klein, *Haset ve Şükran*’da bu kavramları detaylıca işler. Birbirlerine benzedikleri ve birbirlerinden ayrıldıkları noktaları, her birinin sınırlarının nerede başlayıp nerede bittiğini ve birbirleriyle ilişkilerini anlatır. Psikanalitik teorinin temel hattında var olan bu anlatım ve yorumlar okuyucuya hem psikanalitik teoriye dair bir zenginleşme fırsatı hem de herkesin hissettiği ve tecrübe ettiği bu kavramlara dair bir içgörü vaadi sunar.

Haset çok basit ve özet ifadeyle “onda var, bende yok” durumunun yarattığı bir duygusal deneyimdir. Klein’a göre hasedin temelleri anneye bebeğin, o en ilksel ilişkinin, varlığında yatar: Bebeğin doyuran, ona iyi gelen “meme” bebeğin değil annesindir. Açlığını gideren, teskin eden, iyi hissettiren bu nesnenin bebeğin kendisinin değil de annenin olması insanın ilk ciddi haset sebebidir. Anne ve bebek örneğindeki gibi, nesneye sahip olan ve olmayan iki kişi olması iti-

barıyla haset, iki kişiliktir. Hasetle sıklıkla karıştırılan kıskançlık içinse üç kişi olması gerekir; çünkü kıskançlık sahip olunan bir şeyin diğerine verilmesi korkusudur; yani kayıp korkusu. Örneğin kardeş kıskançlığı: Ebeveynin sahip olunan sevgi ve ilgisinin bir üçüncüye gidecek olmasıyla ilişkili bir korku. Birbiriyle karıştırılan bu kavramları Navaro (2011) kitabında şöyle anlatır: “Haset, olmayanı arzu etmek; kıskançlık, olanı kaybetmemeyi istemek üzerine kuruludur. Rekabet ise, haset ya da kıskançlık yaşandığında girilen çetin mücadeledir.” (s. 25)

Neden haset duyarız? Bu sorunun pek çok farklı cevabının hem teknik hem de tekniğe hakim olmayan biri tarafından bile anlaşılır bir şekilde verilebildiğini okumak Navaro’nun kitabını özgün kılan çok değerli bir özellik. Kitapta da bulabileceğiniz bazı cevaplara şöyle bir dalalım:

Psikanaliz dediğimizde onun da adını zikretmemek mümkün olmaz elbette: Freud, kız çocuğunun kendisinde penis olmadığını fark etmesiyle hissettiği haset olarak “penis haseti” kavramını ileri sürer. Bilhassa kadın analistler ve feminizmi benimseyenler tarafından eleştirilen bu kavrama getirilen farklı yorumlar, insanın ruhsallığındaki derinliğe bir kez daha hayran bırakacak niteliktedir.

Horney, penise organ olarak haset değil; penise sahip olmaya atfedilen güç ve iktidara haset duyulduğunu söylemiştir. Torok, kadınlara penis hasedinin yüklenmesinin onları edilgen kıldığını ve onları kendi istek ve arzularından uzaklaştırmaya yaradığını vurgular. Torok’tan gelen ilginç ikinci yorum şudur ki; erkeğin penis haseti vasıtasıyla

kendi hasedini kadına yansıtarak aslında kendinde bulunan hasetten arınmasını sağladığının altını çizer. Günümüzde sosyal hayatta ve iş hayatında erkeklerin kadınlardan daha çok alan kaplamasına dair söylemi de bununla düşünsük neler bulabiliriz acaba? “Erkeklerde var, bizde yok” söy-



Leyla Navaro, *Haset ve Rekabet*, Remzi Kitabevi, 2018, 152 s.

lemi kadına projekte edilmiş bir hasete mi aittir yoksa? Eğer öyleyse bir güzel soru daha, kadın kendisine projekte edilen haseti neden ve nasıl tutup kendiliğine almaktadır?

Sözü biraz daha ilginç yorumlara getirirsek, haset ile ilgili açıklamalara bireyselleşme konusundaki işlevleriyle devam edebiliriz.

Chasseguet-Smirgel Freudun öne sürdüğü penis hasedine -bence- çok duyarlı ve hassas bir yorum getirir: Penis hasedi kız çocuğunun anneden ayrışma yolunun başlangıcıdır. Kız çocuğunda anneden ayrışabilmek adına, annenin tümgüçlülüğüne – o her şeye muktedir (ki başta böyle bir ilişkilene olması gerekiyor ki bebeğe bakım verebilsin ve bebekle derin bir ruhsal bağ kurabilsin) gördüğü varlığın gücüne karşı koyacak bir şey yoktur; ancak erkek çocuğunda “güç”ü simgeleyen penis vardır. Kız çocuğu kendi gücünü kendi yaratmak ve ortaya koymak durumundadır biraz da. Haset, bu gücün ortaya koyulmasını kolaylaştıran bir duygu olarak vuku bulabilir kız çocuğunun ruhsallığında. Hizmet ettiği şey de büyük resimde kız çocuğunu ruhsal olarak annenin ruhsallığından ayırtmak ve onu bir “birey”, bir “özne” haline getirmektir. Benzer şekilde, Benjamin de penis hasedini kız çocuğunun bireyselleşme arzusu olarak yorumlar. Kız çocuğu kendi arzusunu kendisinden farklı olanla yani babayla özdeşleştirerek olumlayabilir. Bu noktada Navaro’nun kitabında belirttiği görüşü, kendi arzusunu sahiplenebilmiş annelerin kız çocuklarının da bunu gerçekleştirebilmelerinin önünü açtıktır. Arzudan bahsediyorken, yine Navaro’nun kitabında kurduğu arzu ve hasete dair bir bağlantı da epey üzerine düşünülesi. Navaro, “haset ve arzunun iç içe” olduğunun altını çizmektedir. İnsanın haset duyması, ya-



Leyla Navaro

şam gücünün -terimle ifade edecek olursak libidonun- canlılığının göstergesidir. Böylece şuraya varmak mümkündür: insanın canlılığına ve hayat mücadelesine dair bir deneyim olan hasetin yokluğunda bir vazgeçmişlikten bahsedilebilir. Genelde yalnızca yıkıcı tarafıyla akla gelen hasetin belki de o insanın ruhsallığına dair güçlü bir parçayı temsil ediyor olabileceği fikri, alışılmışın dışında ve çarpıcı gelebilecektir bazı okurlara. Anne ve bebek örneğine geri dönersek, yaşama tutunmaya ve büyümeye çalışan bebeğin sıkı sıkıya sarıldığı en önemli

nesne memedir. Bebeğin memeye haseti, büyümeye ve yaşamaya duyduğu hasretin -sağlıklı- sembolüdür.

Navaro, hasetin -fark edilir ve üzerine düşünülürse- bir fırsat olduğunu söyler. Kişinin kendi ruhsallığından ona gelen bir sinyal, bir kendini tanıma ve geliştirme fırsatı. Sıklıkla birlikte alındığı “yıkıcı” çağrışımların yanı sıra başka çağrışımlara da kulak vermek belki de kişinin kendi “hasretini” (yani arzusunun) duyulmasına fırsat vermek demektir. Psikanalizde epeyce kıymet verilen “bireyin kendi arzusunu

sahiplenmesi”ne ve bizim sandığımız arzusunun aslında “ötekinin arzusu” olabileceğine gidiyor aklım yazının sonuna geldikçe. Özetle, kendi ruhsallığımızı haset üzerinden keşfetmeye yönelik ilham verici bir kitap olarak Leyla Navaro’nun *Haset ve Rekabet*’i, epeyce şaşıracak ve kendimizle karşılaşıp okuyacağımız bir kitap.

Kaynaklar:

Leyla Navaro, *Haset ve Rekabet* (2018), 4.basım, Remzi Kitabevi.

Melanie Klein, *Haset ve Şükran* (2016), Metis Yayınları.

Neanderthal

İlayda İnan

Bir bilim insanının *Eureka!* anının pek az şey ile karşılaşılabileceğini düşünüyorum. Pääbo, moleküler immünogenetik çalışmalarıyla ses getiren bir laboratuvarda araştırmalarına devam ederken, 13 yaşında annesiyle beraber gittikleri Mısır gezisiyle başlayan ilgisini ilerleyen yıllara taşımış. “Her şeyin ortasında Antik Mısır ile olan romantik çekimimi sürdürmeyi ihmal etmiyordum. Vakit bulduğumda Mısır Bilimi Enstitüsü’nün derslerine gidiyordum; Pharanoik Mısır dili olan Coptic derslerime devam ediyordum”, diye anlatıyor ve bir gün Mısır bilimci arkadaşına sohbet sırasında biyolojik mekanizmaları anlatırken merak ediyor: “Tüm bunları açıkladıktan sonra gitgide aklımda bir soru oluşmaya başladı. Mısır mumyalarından DNA molekülleri elde edilebilir mi? Antik DNA sekanslarıyla çalışılabilir mi?”

Svante Pääbo’nun bilimsel anlatı ve kişisel anektodlarını bir

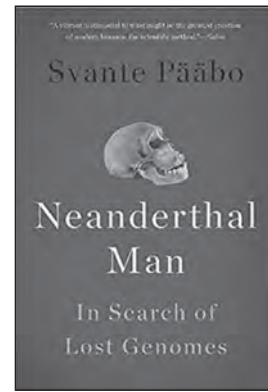
araya getirdiği amı niteliği taşıyan kitabı, *Neanderthal Man: In Search of Lost Genomes*, dedektif kurgusunu andırıyor. “1996 yılında bir gece yataкта uyuklarken telefonum çaldı. Arayan Münih Üniversitesi Zooloji Enstitüsü’ndeki laboratuvarımdan Matthias Krings’ti.”

“İnsan değil”

Neanderthallerin moleküler bilgisini yayınlamaya kadar giden süreçte diğer bilim insanlarıyla iletişimini takip etmek keyif verici. Bu anlamda belki de en dikkat çekici kısım birleşmeyi takip eden yıllarda, 90’larda Münih’te aynı enstitüde çalışmak zorunda kaldığı, zoolojide tanınan isimlerden biri olan ve o yıllarda *Naturwissenschaften*’ın editörlüğünü sürdüren, Nazi Partisi üyesi olmakla kalmayıp Stormtroopers (SA) üyesi de olan Hansjochem Autrum ile karşılaşmasıydı.

“During my first days in Munich, when I passed him on the staircase I greeted him cordially, but I got no response. One of my technicians reported that afterward he was heard to loudly complain that many good young German scientists could not find jobs and what did the department do but hire “international trash”(internationaler Schrott). I decided to ignore him from then on.”*

C. Darwin ve A. R. Wallace’in makalesi yayınlanmadan iki yıl, C. Darwin’in *Origin of Species*’i yayınlanmadan üç yıl önce 1856 yılında Düsseldorf yakınındaki Neander Vadisi’ndeki küçük bir mağarayı temizleyen işçiler bir aya ait olduğu düşünülen bazı kemikler buldular. Ardından yıllar içinde kemikler incelendi ve soyu tükenmiş bir insan formu olduğu belirlendi. Günümüze ka-



Svante Pääbo, *Neanderthal Man: In Search of Lost Genomes*

dar Neanderthallerin kim oldukları, nasıl yaşadıkları, ve neden ortadan kayboldukları üzerine çalışmalar bu kemiklerle ve daha sonra elde edilenlerle devam etti.

Kitabın ilerleyen bölümlerinde Max Planck Evrimsel Antropoloji Enstitüsü’nün de nasıl kurulduğunu anlatan Pääbo’nun insanın tarihini incelerken dünyanın her yerindeki bilim insanlarıyla olan etkileşimine Anatoly Derevianko da dahil oluyor. Rus Bilimler Akademisi Sibirya kolunun başkanı olan deneyimli arkeolog A. Derevianko’nun ekibiyle birlikte Altay bölgesinde Denisova mağarasında buldukları kemiklerle başlayan yeni hominin keşfi üzerinden taksonomi kritiği benim için bu kitabın en önemli noktasıydı.

Genç bir öğrencinin “gizli hobi”sinin bilimkurgu senaryosu gibi görünen projelerle sonlandığını görmek ilham verici.

Notlar:

* Münih’teki ilk günlerimde merdivenlerde karşılaştığımızda içten bir selam verdim ama yanıt alamadım. Teknisyenlerimden biri departmanın birçok Alman gencin iş bulamazken yabancı çerçöpü işe aldığına dair çekinmeden söylediğini duymuş. Bunu öğrendikten sonra selamı sabahı kestim.



Svante Pääbo

İyi söyleşi: 'Kendi yağıyla kavurmak'

Batuhan Saç

Bir söyleşiyi oluşturan parçalardan mühim olanın, soranın sorduğu kişiye dair hafızası olduğunu öğreniyoruz. Soru soracağı alana dair Le Guin'in yazıp çizdiği pek çok şeyi taşıyor David Naimon. O an duyduğu sözlerin, Le Guin'in çalışmalarındaki hangi paragrafla ilişkili olduğunu kavlıyor. "Kavırıyor" diyorum, çünkü bunu yapmayı beceriyor, tutuyor – taşıyor Le Guin'i. Bir yerdeki konuşmasından, bir paragraftaki ifadesinden ya da imasından ele alıyor konuyu, sözü oradan oraya taşıyor. Ursula o çalışmanın varlığını unutsa dahi diyaloglar esnasında yeniden gündeme geliyor.

Mutfak diliyle konuşursak, "kavuruyor" da diyebiliriz. Çoğu yemek kitabında, kavurmayı diğer yemek hazırlama tekniklerinden ayıran şeyin, "kendi yağıyla kavurmak" olduğunu görürüz. Kavrulan yemeğe kendisinden başka malzeme koyulmaz, su katılmaz, öylece, kendi haliyle karıştırılır ve pişirilir. David Naimon bunu başarıyor, söyleşi yaptığı kişinin kendi yağını kullanıyor. Kitap bu anlamda "Söyleşi Üzerine Sohbetler" olarak da okunabilir.

Yazma Üzerine Sohbetler üç farklı büyük başlıkta yapılan söyleşileri içeriyor. Kurmaca ve şiir hakkında olanlar bir radyo istasyonunda; üçüncüsü Ursula'nın evinde gerçekleşiyor, hatta ev de sohbe konu oluyor. Kitaba başlık olan "yazma üzerine" kitabın amaçlarından biriyse, bunun temel bir amaç gibi gözükmediğini söyleyebilir miyiz? Daha çok "yazdıkları" ya da "yazılanlar" üzerine sürüyor diyaloglar. Le Guin'in yazdıkları, yazma üzerine konuşulacak şeylerin de zemini oluyor. Onun okumaları, tercihleri, görüşleri, yazar olmak isteyenlerle yaptığı atölyelerdeki deneyimleri konuşuluyor aynı zamanda. Söyleşi boyunca bir tür eleştiri de duyuluyor. Toplumsal cinsiyet, yarıncıların piyasası ve "şimdiye düşünen editörler", hayvanlarla mesafemiz, noktalama ve dilbilgisi, "duru" yazmak, kurmacada bakış açısı, Taoizm ve Budizm... Kimi zaman seyrek, kimi zaman yoğun bir şekilde konuşuluyor konular. Le Guin dokunduğu her konunun politik bağlamını konuşmayı dert ediniyor,

bunu kendi üslubuyla yapıyor elbette. Bülent Somay'ın *Ursula K. Le Guin'in ardından...* adlı yayınında söylediği ifadeyle "aceleci radikal" gibi davranmadan yapıyor (Somay, 2018).

"*Karanlığın Sol Eli*"nin bir bölümünü, bütün eril şahıs zamirlerini dişil şahıs zamirlerine çevirerek yeniden yazdım – ilk versiyonu okuduktan sonra bu ikinci versiyonu okumak ilginç bir deneyim oluyor." diyor Le Guin (Guin, *Yazma Üzerine Sohbetler*, 2020, s. 31). Ardından da bu sözüne ek yapıyor: "Ama o da doğru değil. Onlar diş de değil. Onlar 'onlar'." Bilimkurgu alanının iki önemli ödülü olan Hugo ve Nebula'yı kazanan *Karanlığın Sol Eli* bu anlamda ayrıca kıymetli bir çalışma alanı açıyor. Cinsel kimliğin bir belirleyen olmadığı, hikâyenin Kış adlı gezegende geçtiği bu romanın sakinleri çift-cinsiyetli, androjen. Böyle bir "dünya"nın mümkün olduğu, hayali kurulduğunda mümkün olduğunu söylemekte ısrarcı.

Bir aşırı yorum olabilir ama Le Guin'in hayal gücüne verdiği payenin "Ya Tutarsa?" anlatısına benzer bir yanı var (Fuat, 2018). Üstelik inancı da ihtimale bırakmayan, mücadele eden yönü ağırlık merkezini oluşturuyor bu yaklaşımın. Amerikalılar *Ejderhalardan Neden Korkar?* adlı metnin son sayfasında şöyle diyor Le Guin: "Çocuk tek boynuzlu atların gerçek olmadığını tabii ki bilir, ama öte yandan tek boynuzlu atlar üzerine yazılan bir kitabın, eğer yeterince iyiyse, hakiki bir kitap olduğunu da bilir (Guin, *Kadınlar, Rüyaalar, Ejderhalar*, 2006)." Nasreddin Hoca da ötedeki hakikate işaret etmez mi? *Bura'nın* mutlaklığını reddeder, "başka bir dünya mümkün/var" der. Anahtarını evde kaybeder, bunu biliyordur. Ama bahçede arar, aramanın kendisine vurgu yapar. Dolayısıyla hikâyeleri iç içe geçirebiliriz:

Bir gün Ursula Le Guin'in göl kıyısında elindeki çanakdan kaşık kaşık yoğurt alıp suya bıraktığını gören dostları:

"Ursula! Ne yapıyorsun? Balıklara yoğurt mu yediriyorsun? diye sormuşlar.

"Yok!" demiş. "Göle maya çalışıyorum."

Gülmüşler:

"Sen sapıttın mı? Koca göl maya tu-



Yazma Üzerine
Sohbetler
Ursula K. Le Guin,
Söyleşi: David Naimon,
Çev. Özde Duygu
Gürkan, Metis Kitap,
2020, 128 s.

tar mı?"

Ursula şöyle bir bakmış yüzlerine:

"Ya tutarsa!.."

Aynı metinde hayal gücünün insanın temel melekesi olduğunu söylüyor Ursula. Hakikate ulaşmanın yolunu tarifliyor aynı zamanda. Hakikate "Evvel zaman içinde bir ejderha varmış" ya da "Topraktaki delikte bir hobbit yaşarmış" gibi cümlelerle ulaşabileceğini aktarıyor.

Kitap Le Guin hayranları için yeterince çekici mi? Bu soruya yanıt verecek kadar sıkı bir Le Guin okuru değilim. Kitabın öncelikle bir tanışma olabileceğini düşünüyorum. Le Guin okurları için çalışmalarında yaptığı manevraların düşünsel dayanakları görünür olabilir. Kitap hem bu sebeplerle hem de söyleşi yapmanın incelikleri konusunda okunabilir. Önsözünde Le Guin "iyi söyleşi" varsa, onun ne olduğunu anlatmaya girişiyor. İyi söyleşinin iyi bir badminton maçına benzediğini aktararak, tek yapmamız gerekenin topun uçuşunu izlemek olduğunu söylüyor. Söyleşi bu tarife harfi harfine uyuyor. Kurmaca, kurmacadışı ve şiir hakkında bir badminton maçı. Le Guin gerçekliğe, geri dönmemesini sağlamak üzere, bir "tüy-lü top" yolladığını söylüyor, belki de "ya dönmezse" diyerek.

KAYNAKLAR

- 1) Fuat, M. (Dü.). (2018). *Nasreddin Hoca Fıkraları* (6. b.). İstanbul: Türkiye İş Bankası Kültür Yayınları.
- 2) Guin, U. K. (2006). *Kadınlar, Rüyaalar, Ejderhalar*. İstanbul: Metis Yayınları.
- 3) Guin, U. K. (2020, Haziran). *Yazma Üzerine Sohbetler*. (D. Naimon, Raporaj Yapan) Metis Yayınları.
- 4) Somay, B. (2018, Ocak 18). Ursula K. Le Guin'in ardından Bülent Somay ile söyleşi. (E. Gök, Raporaj Yapan) <https://medyascope.tv/2018/01/24/ursula-k-le-guin-in-ardindan-bulent-somay-ile-soylesi/> adresinden alındı

Demir pranga, kör bıçak

Melis Mine Şener Avşar

Irène Némirovsky'yi bilir misiniz? Ben Can Yayınları'nın Kısa Modern serisine kadar adını hiç duymamıştım. 1903'te Kiev'de doğan yazar genç yaşında, 1942'de Auschwitz toplama kampında hayata veda etmiş, Türkçede yayımlanan birkaç eseriyle de bizlere selam etmekteymiş meğer. *Aile Bağları*, şimdiki çocukların pek çoğunun bilemeyeceği ama bir zamanların orta sınıf ailelerinde kardeşleriyle büyüyen pek çok çocuğun okurken hissedeceği detaylarla bezeli uzun öyküsü Némirovsky'nin. Kimi zaman aynı yataкта yattığınız, kimi zaman beşiğini salladığınız kardeşiniz zaman içinde size çok yakın olabilir, şanslısanız... Kimileri ise yıllar geçtikçe öyle uzak düşer ki, en iyi oyun arkadaşının nasıl da bir yabancıya dönüştüğünü anlayamaz. Tabii ki kardeşiniz en yakınınızdır ama bunun da bazı olumsuz yönleri olabilir, kusurlarını en iyi bildikleriniz en yakınınızdakilerdir. İşte *Aile Bağları* özellikle kardeşler arasında değişen, dönüşen ilişkileri temel alan sade, gösterişsiz ama etkileyici bir öykü.

Üçü erkek, dört kardeşin her Pazar aile yemeginde bir araya geldikleri anne evleri, hem kendileri hem de eşleri için sıkıcı, boğucu zamanlardır. Ancak hiç biri de “görev icabı” yapılan

bu toplantılara sırt çevirme cesaretini gösteremez. Annenin çocuklarını hâlâ eskisi gibi, “yemeğini ye, kardeşinle iyi geçin” komutlarıyla yönlendirip koruyabileceğini düşünmesine rağmen, artık birer yetişkin olan evlatları için bu buluşmalar katlanıp geride bırakılması gereken mecburi birlikteliklerdir. Bir gün annelerinin hastalanması ile bu rutin de değişime uğrayacaktır. Her evlat, bir yandan çocukluğuna dönüp -şimdi bu kadar uzak oldukları kardeşleriyle sanki hiç ayrılmamışlar gibi kenetlenerek- geçmiş günlerin ortak tanıdıklarını konuşurken, diğer yandan da kendi hayatlarına, ailelerine, eşlerine olan uzaklıklarını sorgulayacaklardır. Kardeşler arasındaki gerginliğin yok olsa ve ortak bir endişede birleşen çocuklar kendilerini eski günlerdeki gibi hissetse de bu birliktelik ne kadar sürebilir? Demestre ailesinin üyeleri, anneleri Anna'nın evinde yeniden hiç ayrılmamış gibi bir birlik hissettiklerinde şimdiki hayatlarının merkezinde olduğunu düşünen eşleri ayrı bir huzursuzluğa düşer. Bu açıdan baktığımızda, kadınların sahipleniciliği ve kimi zaman erkeklerin farkında olmadığı bazı detayları da ele alır Némirovsky: “Birbirlerine güvenle gülümsediler. “Kadınlara” diye daldı Augustin, “güvenebilmek imkânsız. Şunları, şu anıları bile açgözlülükle dinlerler, sevdikleri adamın geçmişine dair her bir kırıntıyı toplar, kendileri ile ilgili olup olmamasına göre ya benimser ya da sonuza dek yadırlar: “Bu beni tanımadan önce miydi? Bu bizden sonra mı oldu?” Gerisi yoktur. Erkeklerin hayatı, kadınların onlara ele geçirdiği gün ve anda başlamalıdır.”

Annenin hastalığı ve ölümüne dair bekleyiş sürerken, ailenin küçüğü Alain, kardeşlerinden istediği borcu yeni bir işe atılmaktan ziyade metresinin peşinden ülkeyi terk etmek için istediğini itiraf eder. Daha önce bu işe yanaşmayan ağabeyleri onun çaresizliğine, istediği hayatı ya-



Aile Bağları,
Irène Némirovsky,
Çev. Ebru Erbaş,
Can Yayınları,
2020, 66 s.

şayamayışına üzüldür, yardımcı olmak isterler. “Hayatımızı fena ıskaladık... Zaten sırf yaşayarak bile ıskalamaya devam ediyoruz.” diye düşünür her biri. Ancak herkesin hayatının içinde mecburiyetleri, sorumlulukları ve esaretleri vardır. Kim bir başkasının sorumluluklarını onun yerine sırtlanabilir ki? Ölüm fikrinin yaklaştırdığı vakitte aile bağlarını hatırlayan Albert ve Augustin, tehlikenin hafiflediğini hissettiklerinde aynı şekilde kararlı olacaklar mıdır? Ya onların kendisine tekrar sırt çevirmeleri ihtimali Alain'ın içinde nasıl bir isyan yaratacaktır?

Öte yandan anne iyileşmeye başlayınca, bir başka gerginlik daha ortaya çıkar. Zaten boşanmış olduğu için bir nebze de olsa hor gördükleri Mariette'in bundan sonrası için annelerinin yanına taşınmasını önerdiklerinde Mariette itiraz eder: “Ben de varım sonuçta, benim de bir hayatım var, tıpkı sizinkiler gibi.” Bu tür bir *vazifelen-dirme* hikâyenin yazılmasının üzerinden 100 yıla yakın bir süre geçmiş olduğu halde ülkemizde de dâhil olmak üzere ataerkil yaklaşımların baskın olduğu toplumlarda sıkça görülür. Malum, hem kadın, hem de boşanmış olduğu için toplumun dışına itilmiş, atıl kalmış görünen ve ancak böylesi bir fedakârlıkla kendini görünür kılan kadınlar alışılmıştır. Aksi durumda, kadın asi, saygısız, hürmet göstermeyen yahut nankör sayılacaktır. Peki, ya yıllarını çocuklarına adayan annenin sorumluluğunu kim alacaktır?

Aile ilişkilerini pek çok yönüyle ele alan bu uzun öykü, kimimizin kendi ailesinde, kimimizin de çevresinde görmüş olduğu pek çok hesaplaşmayı hatırlatıyor. Bu öyküyle yazar en yakın hissettiğimize uzaklaşmayı sadelikle anlatırken, sanki kitapların her zaman yanı başımızda olup bizden uzağa hiç düşmeyeceğini fısıldıyor.



Irène Némirovsky

KİTAPÇI
RAFI

Yeni Karanlık Çağ

James Bridle, Çev. Kemal Güleç, Metis, 2020, 276 s.

Yazar James Bridle *Yeni Karanlık Çağ* kitabında teknolojinin geçtiğimiz yüz yılda yakaladığı ivmenin gezegenimize, yaşadığımız toplumlara ve insanları hızla dönüştürdüğü durumu açıklamaya çalışmış. Yazar kitabını şu cümlelerle açıklıyor; bugün teknolojik sistemlere öylesine gömülmüş haldeyiz ki pratiğimizi de düşünce tarzımızı da onlar şekillendiriyor artık. Ne bu sistemlerin dışında durabiliyoruz, ne de onlarsız düşünebiliyoruz. Karşı karşıya olduğumuz en büyük sorunların bir sorumlusu da sahip olduğumuz teknolojilerdir: İnsanların çoğunu yoksullaştırıp zenginle fakir arasındaki uçurumu her gün biraz daha genişleten zıvanadan çıkmış bir ekonomik sistem; siyasi ve toplumsal mutabakatlardaki çöküş ve bunun sonucu olarak milliyetçiliğin, toplumsal ayrışmaların, etnik çatışmaların ve gölge savaşların tüm dünyada artması; hepimiz için varoluşsal bir tehdit oluşturan küresel ısınma. Teknolojinin bizi götürdüğü yerde deliye mi döneceğiz, yoksa huzur mu bulacağız; bu sorunun cevabını dünyadaki yerimizi, birbirimizle ve makinelerle ilişkimizi düşünme, kavrama biçimimiz verecek. Benim sözünü ettiğim “karanlık”, bir nihilizmin sonucu değil. Mevcut krizin beraberinde getirdiği fırsatla alakalı daha ziyade; önümüzü net biçimde görüp dünyada anlamlı, sorumlu, adaletli bir tavır geliştirmekte yaşadığımız o bariz sıkıntıyla alakalı.

Algoritmalar Ne İster?

- Hesaplama Çağında Hayal Gücü, Ed Finn, Tellekt, 2020, 296 s.



Hesaplamalı sistemlerin bugünkü dünyayı nasıl dönüştürdüklerini anlamak amacıyla algoritma hakkında daha derin bir kavrayışa sa-

hip olunması gerektiğini söyleyen Ed Finn, Neal Stephenson'ın *Parazit*'inden Diderot'nun *Ansiklopedi*'sine, Adam Smith'ten *Star Trek* bilgisayarına kadar çeşitli kaynaklardan yararlanarak teorik fikirler ile pragmatik komutlar arasındaki boşluğu araştırıyor. Siri gibi akıllı yardımcılarda geliştirilişini, Netflix'te algoritmik estetiğin yükselişini, Ian Bogost'un satirik Facebook oyununu *Cow Clicker*'i ve Bitcoin'in devrim niteliğindeki ekonomisini inceliyor. Google'ın sorularımızı nasıl tahmin etmeye çalıştığını, Uber'in çizgi haritalarını, Facebook'un programlanabilir değer konusundaki girişimlerini ele alıyor. Algoritmalar Ne İster? soyutlama ve günlük gerçeklik arasındaki boşluğu anlamak için yeni deneysel beşeri bilimlere öncülük eden algoritmik okuma ve modelleme konularına ışık tutmayı amaçlıyor.

Sanatta ve Beyin Biliminde İndirgemecilik: İki Kültür Arasında Köprü Kurmak

Eric R. Kandel, Koç Üniversitesi Yayınları, 2020, 215 s.

Kandel, bilimin insan algısının karmaşıklıklarını nasıl keşfedebileceğini ve harika sanat eserlerinin algılanmasına takdir edilmesine ve anlaşılmasına nasıl yardımcı olabileceğini göstermeye çalıştığı çalışmada, indirgemeciliğin modern sanatın evrimine katkısını ortaya koymayı amaçlıyor. Resim sanatının Turner, Monet, Kandinsky, Schoenberg ve Mondrian'ın eserlerinden Pollock, de Kooning, Rothko, Louis, Turrell ve Flavin'in soyut dışavurumculuğuna ulaşmak için nasıl bir indirgemeci yaklaşım içinde olduğunu ayrıntılarıyla aktararak, bu yolculuğun sonunda Katz, Warhol, Close ve Sandback'in eserlerini analiz etmeye çalışıyor. Yazar ayrıca şu sorulara cevap arıyor; Sanat ve bilim, uzlaşmaz biçimde birbirinden ayrılmış mıdır, yoksa ortak bir zemin bulabilirler mi? Sanata da derin ilgisi olan Nobel Ödüllü Eric R. Kandel, bu yeni kitabında, bilimin bir sanat eserini deneyimleme ve anlamlandırmadaki etkisini sorguluyor. Hafızanın nörobiyolojik temellerini ortaya koyan çalışmalarını bu kez sanata uygulayan Kandel, öznel dünyalarını renk, biçim



ve ışığa damıtan modern sanatçıların nörobilimsel analizini yapıyor.

Mama'nın Son Sarılışı

- Hayvan ve İnsan Duyguları, Frans De Waal, Çev. Gülşün Arkan, Sander Yayınları, 2020, 368 s.



Kırk yıldan uzun süredir hayvanların duygu ve davranışları üzerine çalışan Frans de Waal hayvan ve insan duygularının dünyasını keşfetmeyi amaçlıyor. *Mama'nın Son Sarılışı*, biyolog Jan von Huff ile derin bağlar kuran bir şempanzenin ölümüyle başlıyor. Mama, ölmek üzereyken Van Huff gece vakti son bir sarılma için onu ziyaret etti. Bu olay filme alınmıştı ve tüm dünyada bu veda vakti büyük popülerite kazandı. Milyonlarca insan için, *Mama'nın* genellikle insanlara özgü olduğu düşünülen ancak bütün primatlar için ortak bir davranış olan kocaman bir gülümsemeyle güven veriş, profesörün sırtını okşayıp onu kucaklaması çok etkileyiciydi. Waal bu kitabında, insanların sevmek, nefret etmek, korkmak, utanmak, suçluluk duymak, neşelenmek, iğrenmek ve empati kurmak gibi becerilere sahip tek tür olmadığını göstermeyi hedefliyor. Waal yüz ifadelerini, insan politikalarının ardındaki duyguları, özgür iradeyi, hayvan sevgilerini ve tabii ki *Mama'nın* hayatını ve ölümünü tartışıyor.

Modern Bütünleşik Afet Yönetimi

İrfan Macit, Gece Akademi, 2020, 158 s.

Mobil bilişimin günümüzde her alanda olduğu gibi afetlerde de kullanılmaya başlaması ile afetlerde yeni mobil çözüm yaklaşımları ortaya çıkmaya başlamıştır. Okuyucuya kitabın ilk bölümlerinde afetlerin ortaya çıkardığı istemeyen etkilerden kurtulmak, zararlarını azaltmak, önleyici planlar yapmak için afet yöneticilerinin alması gereken kararlar anlatılmaktadır. Kitabın son bölümlerine doğru mobil bilişim sistemlerinin afetlerde etkin olarak kullanılması ile ilgili çeşitli bilgiler bölümler halinde anlatılmıştır. İnsanların günlük yaşantısını aniden kesintiye uğratan doğa, teknoloji veya insan kaynaktan olaylar afet olarak adlandırılır. Her an Dünya'da veya Ay'a gidilmesinden bu yana son 50 yıldan sonra uzayda yaşayabileceğimiz bu

istenmeyen olaylar nedir? Zararları nasıl azaltılır? Bir afet yöneticisi stratejik planlarını yaparken nelere dikkat etmeli, bilişim teknolojisinin afetlerdeki yeni faydaları nelerdir, bilişim afetlerin etkisinden kurtulmamıza ne kadar yardımcı olur. Bu kitapta bahsi geçen bu sorular ile ilgili çok sayıda soruya cevap aranmıştır.

Zihindeki Benlik - Bilinçli Beynin Gelişimi

Antonio Damasio, Odtü Yayınları, 2020, 392 s.

Sinirbilimci Antonio Damasio; bu kitabında beynin zihni nasıl geliştirdiğini ve bu zihni nasıl bilinçli hale getirdiğini araştırıyor. Damasio, son 30 yılı beynin nasıl çalıştığını araştırıp çözmeye çalışarak geçirdi. Bu kitabında, bilincin bedenden ayrı bir şey olduğunu ileri süren kalıplaşmış fikirleri reddediyor ve evrimsel açıdan bakan yeni bilimsel kanıtlar sunuyor. Damasio'nun, beynin insan benliğini geliştirmesinin doğanın kayıtsızlığına bir meydan okuma olduğu yönündeki görüşü, bilinçli zihnin tarihine bakışı kökten değiştirme iddiasında. Bu gelişme, düşünen ve kendinin farkında olan varlıklar olan insanların en belirleyici özelliklerinden biri olan kültürün ortaya çıkmasını sağlamayı amaçlıyor.



Ulus ve Harabeleri

Yannis Hamilakis, Çev. Ayşe Boren, İletişim, 2020, 480 s.

Ulus ve Harabeleri, Yunanistan'da klasik antikite, arkeoloji ve ulusal imgelem arasındaki ilişkileri inceliyor. Bir-biriyle bağlantılı birçok soruya cevap arıyor: Ulus tasavvurunun geçmişe ait maddi izlere neden ihtiyacı vardır? Bu izler, ulusun hayal edilme sürecinde nasıl bir işlev görür? Batı modernliğinin araçlarından biri olan arkeoloji, ulusun varlığına kanıt oluşturduğu düşünülen eserleri nasıl üretir? Ulus-devletler, aydınlar ve ulusun "ötekileri" de dahil olmak üzere farklı



gruplar, kendi ulusal fikirlerini kurulumada eski eserleri nasıl kullanırlar? Bu soruların cevaplanması, hem arkeoloji ve antikite hakkında, hem de ulus

hakkında bugüne kadar aydınlatılmamış ne gibi noktalara ışık tutabilir?

Ginkgo

- Zamanın Unuttuğu Ağaç, Peter Crane, Çev. Şule Olez, Ginkgo Bilim, 2020, 346 s.

Belki de dünyanın en kolay ayırt edilebilen ağacı olan ginkgo, iki yüz milyon yılı aşkın bir süredir inatla değişmeden ayakta kalmıştır. Büyük buzul çağlarından sadece Çin'de bir kalıntı halinde ve dinazorların çağından günümüze canlı bir bağlantı olarak sağ çıkabilmeyi başarmış, ancak 1000 yıl kadar önce insanlar ginkgonun faydalarını keşfetmeye başladıklarında feraha kavuşmuştur. Günümüzde ginkgo, yapraklarının zarafetine hayranlık duyulan, yenebilir fındıksı meyveleri için değer verilen, uzun yaşamı nedeniyle saygı duyulan bir ağaçtır. Bu kitap, insanlar tarafından nesli tükenmekten kurtarılan bir ağacın zengin ve merak uyandıran öyküsünü anlatmayı amaçlıyor.

Zaman Yolculuğu ve Işıktan Hızlı Sürüşler

Allen Everett, Alfa Bilim, 2020, 352 s.

Zamanda ileri geri seyahat etmek ya da yıldızlar arasında kestirme yolları gitmek gerçekten mümkün olabilir mi? Günümüzün fiziği bu sorulara henüz yanıt veremese de insanlara bazı olasılıklar sunuyor. Allen Everett ve Thomas Roman okurları zaman ve uzayın şu an itibarıyla anladığımız doğası boyunca özlü bir tura çıkarak, uzay ve zamanı istek ve amaçlarımız doğrultusunda değiştirip değiştiremeyeceğimizi sorguluyorlar. Lise cebirinin ötesinde matematik kullanmaksızın Einstein'ın özel göreliliğinin açıklamasını sergileyen yazarlar, zamanda ışık hızından daha hızlı olarak ileri ve geri yolculuklar arasındaki farklara değinip, zamanda geriye gidip ve ışıktan daha hızlı seyahat etme arasındaki kuramsal ilişkiye değinirler.



Matematiksel İmha Silahları

Cathy O'Neil, Çev. Akın Emre Pilgür, Tellekt, 2020, 256 s.

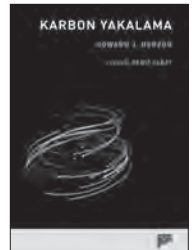
Algoritma çağında yaşıyoruz. Yaşamlarımızı etkileyen kararlar –okula gittiğimiz yer, araba kredisi alıp almadığımız, sağlık sigortası için ne kadar ödeyeceğimiz– insanlar tarafından değil

matematiksel modeller tarafından veriliyor. Teoride bunun daha fazla adale sağlaması gerekir çünkü bu şekilde herkes aynı kurallara göre değerlendirilmiş olur, dolayısıyla önyargı ortadan kalkar. Cathy O'Neil, aslında bu durumun tam tersinin yaşanmakta olduğunu söylüyor. Bugün kullanılan modeller, şeffaflıktan ve tartışılabilir olmaktan çok uzaklar. En rahatsız edici olansa, ayrımcılığı güçlendirmeleri... “Demokrasi için zehirli bir kokteyl” yaratan Büyük Veriler'in karanlık tarafına hoş geldiniz! Hem birey hem de toplum olarak geleceğimizi şekillendiren kara kutu modellerinin; yani “matematiksel imha silahları”nın özgeçmişleri nasıl sıraladığını, kimlere nasıl kredi verdiğini (veya vermediğini), çalışanları nasıl değerlendirdiğini, seçmenleri nasıl hedeflediğini ve sağlığını nasıl izlediğini göz önüne seren O'Neil, modelcileri ve politikacıları algoritmalarla ilgili daha fazla sorumluluk almaya davet ediyor. Yine de günün sonunda, hayatlarımızı yöneten modeller hakkında daha fazla bilgi sahibi olmak bize kalmış. *Matematiksel İmha Silahları* zor soruları sormamıza, gerçeği ortaya çıkarmamıza ve değişim talep etmemize yardımcı olacak.

Karbon Yakalama

Howard J. Herzog, Çev. Deniz Ulkat, Pan Yayıncılık, 2020, 240 s.

İklim değişikliği azaltımının bir yolu olan Karbon Yakalama ve Depolama (KYD) hak ettiği önemi görmese de umut vadeden bir yöntemdir. Bu kitapta MIT Enerji Girişimi araştırmacısı Howard J. Herzog, Karbon Yakalama'yı ana hatlarıyla okura tanıtmayı amaçlıyor. İçinde bulunduğu anlık bilgi hazzı çağında görüşlere, gerekçelendirmelere ve yüzeysel açıklamalara kolayca erişebiliyoruz. Çok daha zor olansa dünyaya dair ilkelere dayalı bir anlayış geliştirmemizi sağlayacak temel bilgiyi edinebilmek. Gerekli Bilgiler serisi bu ihtiyacı karşılıyor. Uzman olmayan okurlar için özelleşmiş alanlarda bilinenleri bir araya getiren ve önemli konu başlıklarını temel bilgilerle birbirine bağlayan bu kitapların her biri karmaşık fikirlere bir erişim noktası sağlamaktadır.



Okuyunca ne oluyor?

Soruyu yanıtlamak zor değil mi? Okudum da ne oldu? Karnım doydu, boyum uzadı, kilo verdim, terfi ettim. Pat diye karşıma çıkan bu mütevaciz soruya böyle kısa ve somut yanıtlar bekleniyorsa kendimi savunmak adına söyleyecek tek sözüm yok. Okuyanların okumayanlara karşı bu konuda anlamlı cümleler kurabileceğinden emin değilim, henüz tanışığı da olmadım. Uzatmamak için belki en iyisi, hiçbir şey olmuyor, deyip geçmek.

Sanki yalnızca okumakla mümkünmüş gibi nöronlarımızın nasıl geliştiğiyle, mutluluğumuzun nasıl arttığıyla ilgili uçuk iddialar bir yana, okuyunca okumuş olmaktan başka bir şey geçmez ele. Yalnızca okurun kendisi için ve başka okuyanlar arasında anlamı vardır okurluğun. Bu anlamı da aslında çok az kişi merak eder. Okurluğa yine okurlar kıymet verir. Yoksunu olan için değeri de yoktur böyle bir özelliğin. Herhalde bu nedenle, karşılaştıklarında kısa sürede tanışabilen, üyeleri yeryüzüne dağılmış bir okurlar cemaatinden bahseder Enis Batur.

Popüler psikolojinin, kendine yardım kitaplarının, kişisel gelişim çözümlerinin kitapçı raflarındaki yeri giderek genişliyor. Sevmediğimi herkes bilir; maaşesef “kişisel gelişim”in ilk iki türe dair okuma tarzlarını da hayli olumsuz biçimde etkisi altına aldığını düşünüyorum. Eğlenmenin, hoş vakit geçirmenin dışında, okuyunca “bir şey olmasını” isteyenler daha çok bu kitaplara yöneliyor. Hiç kuşkusuz pek çok pratik faydasının yanında kılavuz kitapların ve hâkim kıldıkları okuma kültürünün sebep olduğu bir büyük yanılgı var. Doğru yaşam kılavuzlarını ele geçirdiklerini sananların kendi okurluklarının çerçevesini ve bu çerçeve içinde kalarak elde ettikleri bilgiyi yeterli sanmaları.

Bu tip okur genellikle faydalı ve pratik olanı arıyor kitapların içinde. Kendini çevreleyen hayatı ve dünyayı pek çok yönüyle, istisnaların bozmadığı tüm kaideleriyle verili, hatıta değiştirilemez kabul edi-

yor. Bu peşin kabullenişle başlayan okuma ödevi labirentin çıkışında peynire kavuşturacağından şüphe duyulmayan bir define haritası arayışına dönüşüyor giderek. Açıkçası böyle kitapların çoğu ortalamanın ortalaması bir yaşamı sürdürülebilmek için nesnesi de öznesi de okurunun kendisi olan bakım ve onarım talimatnameleri gibi görünüyor bana. Sanki çarklar arasındaki yolculuğumuza duraksamadan devam edebilmemiz için neremizi nasıl yağlayacağımızın, hangi cıvatalarımızı nasıl sıkacağımızın tarif edildiğini görüyorum baktıkça.

Kişisel tecrübe çok değerlidir. Montaigne gençliğin yaşlılık karşısındaki bütün avantajlarını dengeleyen, giderilemez yoksulluğu olduğunu söyler tecrübe eksikliğinin. Bu eksikliği nasihat dinleyerek ortadan kaldıracağımızı umarız veya bunu ummamız beklenir. Oysa dikkatle dinlemek de ancak ihtiyaçtan doğan merakla mümkün olabilir. Söyleyeceğinizi merak etmeyene neredeyse hiçbir şey anlatamazsınız. Belki de bu nedenle, genel geçer yargılarını merak etmediklerimin bir eliyle omzumdan tutup kenara çekmesi, diğer elinin işaret parmağını da burnuma doğrultarak sallamaya başlaması başta sıkır, uzarsa da ürkütür beni. Genellikle kılavuz kitapların yazarları da benzer duygulara neden oluyor. Dünyaya dair birkaç sırrı ve sınırı keşfettiğini sananlar kaleminin ucunu sivriltilip başlıyor hayatın, insanın, aşkın, dostluğun, mutluluğun, servetin, zamanın “aslında” ne olduğunu anlatmaya.

Tuhaf ve bir ölçüde komik olansa kılavuzluk iddiası güden kitaplarda anlamı pek sorgulanmadan bolca tekrar e-



Albert Camus

dilen kavramların çoğunun felsefe ve bilim cephesindeki tartışmalarda kesinliklerden çok uzakta görünmeleridir. Ömrünü bu konuların araştırılmasına vakfetmiş olanlara kulak verdiğimizde onların bir takım tartışmalardan, iddialardan, kuramlardan bahsetmeyi tercih ettiklerini anlarız. Kılavuzların yapmaya çalıştığının tam tersini yaparlar. Biraz daha ileri gidip sanatın, edebiyatın bahçesine girdiğimizdeyse felsefenin ve bilimin ihtiyatlı varsayımlarına karşı da hayli uyanık bir dikkatle, kolay teslim alınamayacak şüphelerle karşılaşırız. *Yeraltından Notlar* benzer şüphelerin sonuçlarından biri değil midir? Camus, *Yabancı* ile edebiyatın sahasından ciddi hamleler yapmış olmaz mı varsayımların, kuramların tarafına doğru? Onlar bilimin savlarını, kuramlarını değil, ha-

yatın ve insanın o sınırlara sığmayan yanlarını göstermek isterler. Baştaki soruyu tekrar edersek, kılavuz kitaplardan başka kitaplara, romana, öyküye, şiire, denemeye doğru açıldığımızda “çözümlemeyen sorunların farkına varmayı göze almış oluyoruz” yeterli bir cevap sayılabilir mi? Bu bile iddialı oldu galiba. Öyleyse son denememi yapayım: Okuyunca ne oluyor? Sandığım kadar basit değilmiş, demeyi öğreniyorum.

Kişisel tecrübe çok değerlidir. Montaigne gençliğin yaşlılık karşısındaki bütün avantajlarını dengeleyen, giderilemez yoksulluğu olduğunu söyler tecrübe eksikliğinin. Bu eksikliği nasihat dinleyerek ortadan kaldıracağımızı umarız veya bunu ummamız beklenir. Oysa dikkatle dinlemek de ancak ihtiyaçtan doğan merakla mümkün olabilir. Söyleyeceğinizi merak etmeyene neredeyse hiçbir şey anlatamazsınız.