

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>

JÖRG HACKER

İNSANLAR, SALGINLAR VE MİKROPLAR

ENFEKSİYONLAR VE PATOJENLERİ



Runik Bilgi
019

Çevirenler: BESTE HERTSCH
MAX FLORIAN HERTSCH

RUNİK KİTAP

No: 40 | Runik Bilgi Serisi: 19 |

İNSANLAR, SALGINLAR VE MİKROPLAR

Enfeksiyonlar ve Patojenleri

Jörg Hacker

ÖZGÜN ADI

Menschen, Seuchen und Mikroben:

Infektionen und ihre Erreger

GENEL YAYIN YÖNETMENİ

Kadir Yılmaz

ÇEVİRENLER

Beste Hertsch, Max Florian Hertsch

EDİTÖR

Muhammed Mustafa Albayrak

REDAKTÖR

Selim Sağır

SON OKUMA

Recep Kesici

KAPAK TASARIM

Şevket Dönmezoglu

KAPAKTA KULLANILAN GÖRSEL

Pieter Brueghel, *Ölümün Zaferi*, yak. 1562.

SAYFA DÜZENİ

Oğuz Yılmaz

BASIM VE CİLT

Repar Dijital Matbaası

BASKI

Kasım 2020 - 1. Basım

ISBN

978-625-7757-19-5

SERTİFİKA NO

40675

© Verlag C.H.Beck oHG, München 2003

Bu kitabın Türkçe yayım hakları, Verlag C.H.Beck oHG ile yapılan anlaşmayla alınmıştır.

Runik Yayınları, Repar Tasarım
Matbaa ve Reklamcılık
Ticaret Limited Şirketi'nin
tescilli markasıdır.

Mimar Sinan Mah.,
Selami Ali Efendi Cad., No:
34672 Üsküdar/İstanbul
Tel: 0 (212) 522 48 45

© Bu kitabın tüm hakları saklıdır
Tanıtım amaçlı, kısa alıntılar dışında
metin ya da Görseller yayıncının izni
olmadan hiçbir yolla çoğaltılamaz.

İNSANLAR, SALGINLAR VE MİKROPLAR
Enfeksiyonlar ve Patojenleri

Jörg Hacker

Çevirenler: Beste Hertsch, Max Florian Hertsch

RUNİK
KİTAP

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	7
I. EN ANLAŞILIR HALİYLE ENFEKSİYONLAR.....	9
II. MOLEKÜLER AÇIDAN ENFEKSİYONLAR	15
III. KANSER, KALP KRİZİ, ALZHEİMER: HEPSİ ENFEKSİYON MU?	21
IV. KOLERA VE DİĞERLERİ: BAĞIRSAK ENFEKSİYONLARI	27
V. ENFEKSİYON MODELİ VE PATOJENLER: İDRAR YOLLARI ENFEKSİYONUNA YOL AÇAN ESCHERİCHİA COLİ (KOLİ BASİLİ)	35
VI. HASTANEDE HASTA OLMAK? - DİRENÇLİ MİKROPLAR.....	39
VII. TEHLİKELİ BÜYÜME POTANSİYELİ: MANTAR ENFEKSİYONLARI	47
VIII. ÖZEL BİR DURUM: BAKTERİYEL TOKSİNLER	51
IX. SARS, GRİP VE DİĞERLERİ: SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI	57
X. MİKROPLAR, SADECE ÇOCUKLARI TEHDİT ETMİYOR.....	65
XI. DUŞTA KAPILAN ENFEKSİYONLAR: LEJYONER HASTALIĞI.....	69
XII. ESKİ VEBA: KARA ÖLÜM	73
XIII. YENİ VEBA: AIDS	81
XIV. SITMA VE DİĞER HASTALIKLAR: PARAZİT ENFEKSİYONLARI	91
XV. TROPİK ORMANLARDAN GELEN ENFEKSİYONLAR: HEMORAJİK VİRÜSLER	97
XVI. RAPORLAR VE SORULAR: PRİONLAR	101

XVII. BİYOLOJİK SİLAHLAR: ENFEKSİYON ARAŞTIRMALARININ KARANLIK TARAFI	107
XIII. SALGINLAR, DİL, POLİTİKA: MECAZİ ENFEKSİYONLAR	113
XIX. ENFEKSİYONSUZ, YENİ VE GÜZEL BİR DÜNYA MÜMKÜN MÜ?	117
KAYNAKÇA.....	123
DİZİN.....	125

ÖNSÖZ

Bu kitap, enfeksiyon hastalıkları bilimi uzmanları için değil, daha çok salgınların yarattığı sorunsala, kökenine ve mücadelesine ilgi duyan okurlar için kaleme alınmıştır. Bununla birlikte, enfeksiyon hastalıklarının toplumsal, kültürel ve tarihi boyutları gözden geçirilmeye çalışılmıştır. Moleküler biyoloji alanındaki gelişmeler ve genom araştırmaları enfeksiyon hastalıkları bilimini ciddi anlamda etkilediğinden, bununla ilgili bulgular da metinde işlenmiştir.

Bu yapıtta yer alan bilgilerin büyük bir bölümü 2000 yılında Paris'teki Pasteur Enstitüsünde yaptığım çalışmalara dayanmaktadır. Orada beni ağırlayan Elisabeth Carniel'e derin sohbetleri için sonsuz teşekkür ederim. Başta Würzburg'dan Werner Goebel ve Münih'ten Jürgen Heesemann olmak üzere sayısız meslektaşına ve arkadaşlarıma da kitaba olan katkıları için teşekkürü borç bilirim. Bu kitabı yazarken çokça faydalandığım, enfeksiyonların tarihi ve kültürel boyutuna ilişkin bir temel eser olan, *Geißeln der Menschheit: Kulturgeschichte der Seuchen* [İnsanlığın Salgın Hastalıkları: Salgınların Kültürel Tarihi] kitabının yazarı Stefan Winkle'ya ayrıca teşekkür ederim. Würzburg'dan Christine Gernert ve Gerbrunn'dan Gonda Maaß'a manuskriptlerin derlenmesi konusundaki yardımları için çok teşekkür ediyorum. Son olarak teşvikleri ve yapıta gösterdikleri içten ilgi için Münih'te bulunan Beck Yayınevine ve özellikle Stephan Meyer'e teşekkür ederim.

Jörg Hacker
Würzburg, Nisan 2003

I. EN ANLAŞILIR HALİYLE ENFEKSİYONLAR

Hayat tehlikeli, mikroplar daha da tehlikeli. Az çok gazete okuyan, radyo ve televizyondaki haberleri takip eden insanlar bunu bilir. Bu mecralarda, diğer felaketlerin yanında "öldürücü virüslerin" ortaya çıktığından, AIDS'in artarak yayılmasından, gıda zehirlenmelerinden ve SARS'tan hatta hayvanlar arasında meydana gelen salgınlardan bahsedilir. Bu haberlerin doğruluk payı nedir? Medyanın sıradan haberleri mi, yoksa arkasında yatan başka şeyler mi var? Doğru olan şu ki Dünya Sağlık Örgütü'nün (World Health Organization, WHO) istatistiklerine göre, belirtilen vakalarda enfeksiyonlar ve bu tür hastalıklar dünya genelindeki ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Dünya genelinde yıllık bildirilen ölümlerin üçte biri (yaklaşık 17 milyon) enfeksiyonlardan kaynaklanmaktadır. Sıtma, AIDS ya da bağırsak enfeksiyonları gibi ölümle sonuçlanan bu hastalıkların çoğu genellikle gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Fakat Almanya gibi sanayi ülkelerinde de enfeksiyonlar yeniden önemli bir konu haline geldi. Hastanelerde kapılan enfeksiyonlar, giderek artan mantar enfeksiyonları ya da çok sayıdaki grip hastası bu durumu kanıtlamaktadır.

"Enfeksiyonlar" konusu son zamanlarda birbiriyle çok bağımlı olmayan ama yine de enfeksiyon sorunsalının küresel anlamda önemini vurgulayan olaylar nedeniyle de dikkat çekmektedir: Bunlara örnek olarak "kirlenmiş gıda", enfekte olmuş çiftlik hayvanları, şarbon hastalığı ve biyoterörizm sorunsalları gösterilebilir. 2001 yılı baharında Büyük Britanya'nın birçok bölgesinde sığırlarda rastlanan bir enfeksiyon hastalığı olan şap salgını görülmüştür. Salgının Avrupa kıtasına yayılması riski haftalarca sürmüştü ancak daha sonra kısmen de olsa bu durumun önüne geçilmiştir. Ayrıca, 2000 yılından bu yana, Almanya da dâhil olmak üzere birçok Avrupa ülkesinde BSE ya da "Bovine süngeçimsi ensefalopati" olarak adlandırılan ve sığırlarda görülen bir

beyin hastalığı olan “deli dana hastalığı” ortaya çıkmış ve artarak devam etmiştir. Bu hastalığın insanlara geçtiği yönündeki tartışmalar nedeniyle Almanya’da da toplum içinde ciddi anlamda korku yaşanmıştır.

11 Eylül 2001 tarihinde New York’ta yaşanan terör saldırısından kısa bir süre sonra aynı yılın sonbaharında, Amerika’ya enfeksiyöz ajanları, yani şarbon sporlarını içeren mektuplar gönderildi. *Bacillus anthracis* (şarbon bakterisi) de denilen bu mikroplar ağır bir biyoterörizme hizmet ederek 5 kişinin ölümüne sebep oldu. O zamandan bu yana kamuoyunda biyolojik silahlarla ilgili tartışmalar devam etmektedir. 2003 yılı ilkbaharında, ağır bir solunum yolu hastalığı olan SARS (ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu) gazetelerin ilk sayfalarında yerini aldı. Sözü kısası, bugün “salgınların yeniden doğuşu” hakkında konuşmamız bir tesadüften ibaret değildir.

Veba, kolera ya da tüberküloz gibi belli başlı hastalıkların hızla yayılabilen hastalıklar olduğu gerçeği eski çağlardan bu yana tekrar tekrar tartışılmıştır. Ancak bunun konakçı olarak da adlandırılan başka bir organizmayı enfekte eden organizmalara, patojen mikroplara dayandığına ilişkin son kanıtlar oldukça yenidir. Bu arada, “enfeksiyon” kelimesi Latince “*inficiere*” kelimesinden gelir ve karıştırmak, zehirlemek, kirletmek ya da bulaştırmak anlamlarına gelir. Bilimsel anlamda enfeksiyon hastalıkları alanındaki kırılma noktası 24 Mart 1882 tarihinde Berlin’de bir fizyoloji derneği toplantısında yaşanmıştır. Robert Koch (1843-1910) bu toplantıda tüberkülozun sebepleriyle ilgili gözlemlerini paylaşmıştır. Koch, bu hastalığa kendisinin “patojen ajanlar” olarak tanımladığı küçük organizmaların neden olduğunu kanıtlamıştır. Böylelikle belirli hastalıkların, enfeksiyonların bulaşıcı oldukları ve bu nedenle hızla yayılabilecekleri düşüncesi kesin olarak kabul edilmiştir. Buna ek olarak, Orta Çağ’daki veba ya da kolera gibi salgın hastalıkların varlığı geçmişten bu yana bilinse de ilk defa enfeksiyonları bilimsel olarak incelemek ve onlara karşı mücadele etmek için yöntemler geliştirme fırsatı doğmuştur.

Koch, enfeksiyon hastalıklarının doğasına ilişkin “bulaşıcı” fikirlerini daha sonra “Koch postulatları” denecek üç

ana başlıkta topladı. Koch'a göre, eğer enfekte olan kişinin kanında, dokusunda, tükürüğünde vs. belirli virüslere rastlandığı ispat edilebilirse enfeksiyon hastalığı söz konusudur. Bununla birlikte bu virüs, (izole edilerek) laboratuvarı saf kültürde büyütülebilmelidir. Ayrıca bu "ajanlar", denek hayvanlarda da enfeksiyona yol açmalı ve bu hayvanların dokularında ya da kanlarında tespit edilebilir olmalıdır. Enfeksiyon biliminin 1880-1900 yılları arasındaki "altın çağı"nda Robert Koch, Louis Pasteur (1822-1895) ve bir dizi başka bilim insanı birçok yeni "patojen ajanı" izole etmiş ve tüberküloza neden olan bakteriyi *Mycobacterium tuberculosis*, koleraya neden olan *Vibrio cholerae* (1883), tifoya neden olan *Salmonella typhi* (1884), dizanteriye neden olan ise *Shigella dysenteriae* (1898) olarak tanımlamışlardır.

Koch postulatları hastalık patojenlerini tanımlamak için son derece verimli fikirlerdi. Ancak özellikle zamanla ilgi odağı haline gelen virüsler ve bakteriyel olmayan patojenlerin tanımı gibi mutlak doğruluğunun kesinleştirilemediği durumlar da bulunmaktadır. Günümüzde, enfeksiyonların çeşitli mikroplar yoluyla ortaya çıkabileceğini biliyoruz. Bunlardan bazıları veba, kolera, tüberküloz ya da difteri gibi enfeksiyonlara yol açan bakterilerdir. Bakteriler, hücre bölünmesiyle çoğalabilen, kendi metabolizması olan ve bağımsız yaşayabilen küçük varlıklardır. Boyutları milimetrenin yüzde biriyle binde biri arasında değişmektedir. Bakterilerden daha küçük virüsler kendi kendilerine çoğalma yetisine sahip olmayıp yaşam biçimleri konak organizmalara bağlıdır. Virüsler kendi metabolizmaları için konak hücreleri kullanırlar ve böylece konak hücrelere zarar verebilir ve onları tahrip edebilirler. Virüsler genellikle genetik maddelerini ve nükleik asitlerini konak hücrenin çekirdeğine entegre ederler. Çocuk felcine ve influenza gribine neden olan etkenler ve bir immün yetmezlik hastalığı olan AIDS'in nedeni de viral patojenlerdir.

Ayrıca, "parazit" ya da protozoa diye adlandırılan belirli mantarlar ve diğer organizmalar çok önceden enfeksiyon nedeni olarak gösterilmişti. Bakterilerden yaklaşık on kat daha büyük bütün bu mikroplar, gerçek bir hücre çekirdeğine sahiptir. Bu nedenle bunlar "ökaryot" diye adlandırılırken bakteriler "prokaryot" olarak adlandırılır. "Karyon"

kelimesi Yunancadan türemiştir ve “çekirdek” anlamına gelir. Hastalığa neden olan en önemli mantar türü “Candida albicans” olarak adlandırılan ve ağız içi pamukçuğa neden olandır. Patojen parazitler sıtmaya ve uyku hastalığına neden olurlar. Tek hücreden oluşan parazitlerden ya da mantarlardan hariç bir de solucanlar, böcekler ve akarlar gibi enfeksiyona neden olan çok hücreli organizmalar vardır. Son zamanlarda, birçok bilim insanı, enfeksiyona neden olabilecek proteinler (prionlar) olduğuna da işaret etmektedir. Kendi başlarına yaşayamayan ancak taşınabilir prionlar, vücutta diğer proteinlerin yapısını insanlarda “Creutzfeldt -Jakob hastalığı”¹ ya da hayvanlarda “deli dana hastalığı” gibi ağır beyin hastalıklarına yol açacak kadar bozabilirler. 1997 yılında, prionların keşfiyle enfeksiyona neden olan maddeleri yeniden sınıflandıran Amerikalı bilim insanı Stanley Prusiner bu alanda Nobel Ödülü almıştır.

Enfeksiyona neden olan etkenlerin oluşturduğu birçok tehlike olsa da patojen ajanların keşfiyle enfeksiyonlara karşı savaşmak için yeni stratejiler bulunması şaşırtıcı bir durum değildi. Bu stratejilerden biri de 1880’den itibaren Emil v. Behring (1854-1928), Louis Pasteur ve diğer bilim insanları tarafından geliştirilen aşılardı. Bununla birlikte, antimikrobiyal etkisi olan maddelerin, yani antibiyotiklerin geliştirilmesi salgınlarla mücadelede öncü başarılardan biridir. Söz konusu antibiyotiklerin bulunmasında Paul Ehrlich (1854-1915) ve penisilini de bulan Alexander Fleming’in (1881-1955) katkıları bulunmaktadır. Aşılar ve antibiyotiklerin kullanılmasının yanı sıra, hijyen ve genel refah durumunun artmasıyla gerçekten de enfeksiyon hastalıklarının kısa zamanda büyük ölçüde azalması sağlanmış ve 2. Dünya Savaşı sonunda, enfeksiyonların artık tamamen geçmişte kaldığı söylenmiştir. O dönemde Amerika’da sağlıktan sorumlu en rütbeli kişi General William Steward, 1969 yılında bir kongrede bu konu hakkındaki beklentileriyle ilgili büyük konuşmuş ve “Enfeksiyon hastalıkları defterini kapatmanın vakti geldi,” demiştir. Ancak 1970’li yıllarda çiçek hastalığını ortadan kaldırmak için sürekli uygulanan aşı programları, Amerikalı generalin hayalinin istisnai durumlar haricinde çok da gerçekçi olmadığını göstermiştir. Hayal kurmak

1 Bilişsel ve ruhsal durumda bozulma. (ç.n.)

güzel olsa da enfeksiyonları yeryüzünden tamamen silmek düşüncesi sadece bir aldatmacaydı.

Dünya Sağlık Örgütü'nün yıllık raporları, enfeksiyonların giderek artış gösterdiğini bildirmektedir. Günümüzde her yıl çoğunluğu çocuk 2,4 milyon insan ishalden ölmektedir. Bir immün (bağışıklık sistemi) yetmezlik hastalığı olan AIDS, her yıl 2,3 milyon can alırken, 300 milyondan fazla insan sıtmaya yakalanmakta ve bunların 2 milyonu hayatını kaybetmektedir. Ayrıca kullanılan ilaçlara karşı her gün daha çok mikrobun dirençli hale geldiği söylenebilir. Yalnız tüberküloz basili ve piyojenik (iltihap yapıcı) organizmalar değil, virüsler, sıtma parazitleri ya da patojenik mantarlar da direnç gösterebilmektedir. Bunun yanı sıra, geçtiğimiz 25 yılda, 30'un üzerinde yeni enfeksiyon etkeni bulundu. Bunların içinde öne çıkan patojenlerden bazıları Lejyoner hastalığına (*Legionella pneumophila*) yol açan bakteri, AIDS'e neden olan immün yetmezlik virüsü "human immune deficiency virus" (HIV), ya da aslında zararsız bakteriler olan *Escherichia coli*lerin ağır bir bağırsak ve böbrek hastalığına yol açabilen bakterinin yeni bir versiyonu Entero-hemorajik *Escherichia Coli*'dir (EHEC). Yani enfeksiyon hastalıkları defteri henüz kapanmadı, hatta aksine yeni başlıyor. Peki bunun sebebi nedir?

Patojenik mikroplarda, yeni durumlara çok çabuk alışabilen esnek ve sinsi canlılar söz konusudur. Mikropların yayılmak ve konaklarını tahrip etmek için nasıl kurnazca davrandıkları gelecek bölümlerde işlenecektir. Fakat çoğunlukla insanlar da tehlikeli salgınlar için mikroplara davet çıkarmaktadır. Dünya nüfusunun artmasıyla birlikte şehirlerin nüfusları da artmakta ve çoğunlukla hijyenik ve sosyal açıdan çok kötü koşullar oluşmaktadır. Dolayısıyla bu durum da hastalıklara zemin hazırlamaktadır. Keza 1990'lı yıllarda New York metrosunda belirli hatlara binmek tehlikeliydi. Ancak bu tehlike, sandığınız gibi hırsızlık vs. gibi suçlardan değil, dirençli tüberküloz bakterilerinin bulaşma riskinden kaynaklanıyordu. Nüfus artışının yanı sıra insanların giderek artan hareketliliği de önemli bir sorun oluşturmaktadır. Örneğin göç hareketleri hastalıkların yayılmasını kolaylaştırmaktadır. Uzak ülkelere seyahat eden ve orada kurallara uymayan turistler nedeniyle, en çok tatile giden

lkelerden biri olan Almanya'da, sıtma gibi tropik hastalık vakaları yıllardır artış göstermektedir. Bunun haricinde, sosyal ve politik sorunlarla birlikte ele alınması gereken korunmasız ilişki ve fuhuş sorunları ise AIDS'in ve diğeri zührevi hastalıkların yayılmasından sorumludur.

Gelişmekte olan fakir ülkelerin diğeri sosyal problemleri, başka alanlara da yansımaktadır. Başta Afrika ve Gneydoğru Asya olmak üzere birçok bölgeye temin edilen su yetersizdir. Suyun olmaması bir yana, kirli suyla kolera bakterileri ya da tifo ve dizanteri mikropları gibi hastalıklar taşınmaktadır. Aynı şekilde gıdaların işlenmesi ve dağıtımında da hastalıkların bulaşma riski bulunmaktadır. Toplu hayvancılık işletmeleri bile hayvandan insana geçen hastalıklara (zoonoz hastalıklar) yol açan enfeksiyonların artışına neden olabilmektedir. Bu hastalıklara örnek olarak grip, SARS ya da salmonella enfeksiyonları gösterilebilir.

Her ne kadar yukarıda bahsedilen gerekçelerle enfeksiyonların artışından üçüncü dünya ülkeleri sorumlu olsalar da sanayi ülkeleri de bu durumdan muaf değiller. Antibiyotiklerin tıpta ve ziraatte sorumsuzca ve çoğunlukla gereksiz yere kullanılması dirençli mikropların artmasına neden olmaktadır. Aralarında Almanya'nın da olduğu birçok ülkede, kızamık virüsü ya da difteri bakterileri gibi enfeksiyonların sayısını etkileyen "aşı yorgunluğu" olduğunu söyleyebiliriz. Klima gibi çağımızın gereklerinden ve ilk bakışta çok basit görünen şeyler bile hastalık mikroplarını yayabilmektedir. Örneğın ubuk şekilli bakteriler muhtemelen bu teknik vektörler aracılığıyla yayılacaklardır. Bu bağlamda, ABD'de "gelişim hastalıkları" hakkında tartışmalar yapılmaktadır. Bahsettiğimiz bütün bu örnekler, -diğeri tahminlerin aksine- enfeksiyonların 21. yüzyılın temel sorunu olacağını göstermektedir.

II. MOLEKÜLER AÇIDAN ENFEKSİYONLAR

Birçok bilimsel çalışmada, 20. yüzyılın ikinci yarısı “Molekülerbiyoloji Çağı” olarak tanımlanmaktadır. Aslında yaşam moleküllerinin (nükleik asitler ve proteinler) doğasında ve hücrel metabolizma işleyişinde son 50 yılda şaşırtıcı ve etkileyici bakış açıları kazanılmıştır. 1940’lı yıllarda, deoksiribonükleik asidin (DNA) genlerin taşıyıcısı olarak görev yaptığının anlaşılmasından sonra 1953 yılında Francis Crick ve James Watson aracılığıyla DNA’nın yapısı aydınlatılmıştır. Küçük DNA yapı taşlarının şeker molekülü, fosfat ve bir baz yapısından oluştuğu gösterilmiştir. Daha sonra genetik kodun formülü çözülmüştür. Bu kodlar DNA genlerinde kaydedilen bilginin “haberci ribonükleik asitlere (RNA)” aktarılabilmesini söylemektedir. Bu mesajcı RNA’lar ise daha sonra protein olarak adlandırılacak basit proteinlerin sentezinde devamlı surette bir şablon vazifesi görmektedir. Buna ek olarak, proteinler canlı hücrenin temelini oluşturmaktadır. Bu kanunlar en basit organizmadan, bakterilerden insanlara kadar tüm canlılar için geçerlidir.

Daha sonra, DNA genlerinin ani değişimleri, mutasyonları ya da yer değiştirmeleriyle proteinlerin yeni özellikler kazanabilecekleri kanıtlandı. Kanıtlanan başka bir şey ise DNA moleküllerinin hücreler arasında taşınabilir olduğuydu. Bu durum bakteriler için ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Bir iletim şekli doğrudan “çıplak” DNA ile karşılaşabilir, bu duruma da transformasyon denilmektedir. Ama DNA transferi “gen transferi” ile de gerçekleşebilir. Doğal yollarla oluşan bu gen transferine küçük DNA molekülleri olan ve konjugasyonla hücre temasından sonra transfer edilebilen plazmidler ve bazı hücrelerde ve bakterilerde ortaya çıkan virüslere benzeyen bakteriyofajlar örnek verilebilir. Bunlar da bakteriler arasında taşınabilmektedir. 1970’li yıllarda İsviçreli Werner Arber ve diğer bilim insanlarının katkılarıyla moleküler “kesici” ve “yapıştırıcıların”, restriksiyon enzim-

lerinin ve ligazların bulunmasıyla gen teknolojisi geliştirilmiştir. Restriksiyon enzimleri DNA moleküllerini spesifik şekilde ayırırken ligazlar uçları tekrar birleştirir. Bu teknikler aracılığıyla tek tek DNA genlerini genomdan ayıran ve izole eden yeni yöntemler bulunmuştur. İlgili genler böylece diğer organizmalara taşınabilir ve işlevleri test edilmek üzere çoğaltılabilir. Bu işleme klonlama denilmektedir.

Peki, bütün bunların enfeksiyonlarla ilgisi nedir? Enfeksiyona yol açan maddelerle yapılan çalışmalar sonucunda moleküler biyoloji alanında belirli bir bilgi birikimi oluşmuştur. Bunun yanı sıra, moleküler biyoloji bir enfeksiyonla birlikte gelişen süreçleri artık 30 yıl önceye göre daha iyi anladığımızı kesin surette ortaya koymuştur. Elbette yeni aşılı ve daha iyi antibiyotikleri kullanarak hedefe uygun bir şekilde yardım etmek için öncelikle anlamak önemli bir koşuldur. Hasta eden patojen mikroplar, üzerimize yerleşip etrafımızı saran mikroorganizmaların çokluğunun yanında azınlık kalmaktadır.

Görece daha az patojen türler, çok sayıdaki zararlı canlıdan nasıl ayrılıyordu? Bu sorunun cevabı, gen teknolojisi başta olmak üzere moleküler biyolojinin patojen mikropların analizinde de kullanılan metodlar ile verilebilir. Yukarıda tanımlanan klonlama metodlarının yardımıyla, öncelikle hasta eden etken maddeler, virölans ya da patojenik faktörleri ve bunun altında yatan genler kanıtlanmıştır. Bu hastalık molekülleri, tutunucu faktörler olan adezinlere dönüşebilirler ve bunun yardımıyla patojen mikroplar konak hücrelere kolaylıkla tutunabilirler. Mikropların kolonileşmesiyle çoğunlukla ilk etapta enfeksiyon ortaya çıkmaktadır. Birçok patojen mikrop konak hücrenin dışında kalırken -bunlar hücre dışı mikroorganizmalar olarak adlandırılır- diğer etkenler konak hücrelerin içine girer (penetrasyon) ve orada çoğalırlar. Bu mikroplar ise hücre içi mikroplar olarak adlandırılır. Etkenlerin konak hücrelerin içine girerken gerçekleştirdiği süreç "penetrasyon faktörleri" -invasinler- tarafından sağlanır. Buna ilaveten, mikrobiyel hücre yüzeyinin zarları, proteinleri ve şeker maddeleri, konak hücrelerin savunma faktörlerinin dirençli kılınması için katkıda bulunurlar. Hastalık etkenlerine iyon sağladıkları için demir alıcı sistemler önemlidir. Özellikle mikrop zehirleri -toksinler-

enfeksiyon hastalıklarının başlaması ve ilerlemesi açısından önem arz etmektedir. Çünkü bunlar konak hücrelere zarar verir ve hatta onları tamamen tahrip edebilirler. Biz, her ne kadar çok değişik ilerleyebilen enfeksiyon hastalığı tanısak da bu hastalıkların birçoğu söz konusu virülans faktörlerinin etkisiyle ve benzer bir süreçte kendini göstermektedir.

Moleküler biyolojinin doğru kullanılması sayesinde, günümüzde bu mikrobik hastalık faktörlerinin çoğu bilinmekte ve etkilerine karşı önlem alınabilmektedir. Özellikle genlerin klonlanması ve analiz edilmesi mikropların tesir etme şekillerini de anlamaya yardımcı oldu. Koch postulatlarına benzer şekilde, Amerikalı Stanley Falkow bu postulatların moleküler bir versiyonunu formüle etti. Buna göre, bir faktör genellikle hastalık patojenlerinden oluşuyorsa, bir mutasyonla ortadan kalkması, hiç olmazsa denek hayvanında hastalığın gerilemesini sağlıyorsa ve yeniden başladığında hastalığın şiddetlenmesine neden oluyorsa hastalık faktörüdür. Geçtiğimiz yüzyılda, 60'lı ve 70'li yıllarda ilginç bir şekilde, bakteriyel hastalık etkenlerinin hastalık ya da patojenlik genlerinin sıklıkla daha önce bahsettiğimiz plazmidler ya da bakteriyofajlar tarafından taşınabilecek oldukları, yani hareketli oldukları gösterilmiştir. Buna ek olarak, söz konusu genlerin genom içinde sıklıkla birbirine yakın yerleştiği tespit edilmiştir: Bunlara "patojenite adaları" da denir ve mikrobik hastalık faktörlerinden sorumludurlar.

Patojen mikroorganizmaların genomunda bulunan ve hastalık faktörleri için kodlanan "patojenik genler" kavramı büyük oranda kabul gördü. Böylece 1990'ların ortasında mikrobiyal genomların total dizilemesi aracılığıyla "genom araştırmaları" çağı başladı. 1995 yılında, Craig Vanter ve çalışma arkadaşları, bir bakterinin DNA yapı taşlarının ve genom diziliminin sıralamasını çözmeyi başarmışlardır. Bu mikroorganizmada *Haemophilus influenzae* türünde, solunum yolu enfeksiyonlarına ve menenjit hastalığına yol açabilen bir bakteri söz konusudur. Bu bakterinin tüm DNA'sı yaklaşık 2 milyon yapı taşından ve 2 megabazdan (Mb) oluşmaktadır. Bu sırada, hemen hemen bütün önemli hastalık etkenlerinin genom dizilimi bilinmektedir. Bununla birlikte, "hastalık genleri"nin çoğunun, çeşitli salgınların ortak enfeksiyon mekanizmalarına hizmet eden çeşitli patojen

etkilerinde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Ayrıca, içlerinde insan genomunun DNA dizilimi de bulunan birkaç konak organizmanın genom dizilimi tespit edilmiştir.

Patojenik ya da virülans faktörlerin moleküler yapısı, enfeksiyon hastalıklarının moleküler mekanizmasını daha iyi anlamamıza önemli katkılar sağlamasının yanı sıra işlevsel sonuçlar da getirmiştir. 19. yüzyılda kolera, tifo, tüberküloz ya da difteri gibi mikroplar yoluyla oluşan önemli enfeksiyonlar bir kere insan vücudunu konak olarak yakaladığında genellikle hastalık da başlamış olur. Bunlar “obligat patojen” mikroorganizmalar olarak adlandırılır. 20. yüzyılın ortasından itibaren vücut florasının ya da çevrenin bir parçası olan mikropların yol açtığı enfeksiyonlar en azından sanayi ülkelerinde önemli bir rol oynamaktadır. Bunlara *Escherichia coli*’nin yol açtığı idrar yolları enfeksiyonu, piyojenik (apse) bakterilerin, ya da stafilokokların sebep olduğu septik şok örnek gösterilebilir. Bu mikropların çoğunluğunun artık tamamen zararsız olan türleri bulunmaktadır. Diğer türler ise hâlâ adezin, toksin ya da kapsül gibi belirli virülans faktörlerini üretebilecek kapasitedirler. Bu türler enfeksiyona yol açan türlerdir ve obligat patojen mikropların aksine “fakültatif patojen” ya da fırsatçı patojen olarak tanımlanır. Gen klonlaması ve genom analizi sayesinde artık virülans faktörlerini ya da genlerini kanıtlamak mümkündür. Böylece sapla saman birbirinden ayrılabilir. Bu ayrımı yapabilmek enfeksiyonla mücadelede önemli yer tutar. Çünkü mikroorganizmaların çoğunluğunu oluşturan patojen olmayan türlere zarar vermeksizin patojen türler hedeflenerek tespit edilebilir ve onlara karşı mücadele verilebilir.

Konaklar ve bizim açımızdan önce insanlar, mikrobik virülans faktörlerinin karşısında korunmasız mıdır, yoksa mikroplara karşı bir savunma stratejisi oluşturmuşlar mıdır? Konak organizmalar kendi türlerinin gelişimi sürecinde zamanla çok etkili antimikrobik mekanizmalar ürettiler. Bu mekanizmalar olmasaydı, mikroplar ve çok hücreli organizmalar arasında doğal bir denge sağlanamazdı. Normal durumda bu denge sağlanırken, enfeksiyon durumlarında ağırlık mikroplardan yana kayar. Geçtiğimiz yıllarda moleküler biyoloji, konakların antimikrobik savunma fonksiyonlarını anlamak da dâhil olmak üzere bu konuda çok yol ka-

tetmiştir. Biyolog Rudolf Virchow (1821-1902) "Mikropların hücrelerle savaş"ından bahsetmiştir. Öncelikle konaklara sızan mikroorganizmalar sıklıkla sert koşullarla karşılaşır- lar: Mikropların sevmediği asidik ortam ya da mikropların hücre duvarlarına özellikle saldıran proteinler kelimenin tam anlamıyla onların "hayatını zorlaştırır." Buna rağmen konaklarının mukozalarına ya da dokularına ulaşabilen mikroplar, bu defa fagositler, makrofajlar ya da granülo- sitler tarafından sindirilirler; kanda ise kompleman faktörü olan proteinler mikrobik hücre duvarını delmek için hazır beklemektedir. Böylece içeri sızan mikroorganizmaların azaltılması sağlanır. İnsanlar ve birçok hayvan bu savunma faktörlerine doğuştan sahiptir ve bu "doğal bağışıklık siste- mi" dir.

Doğal bağışıklığın savunma faktörlerinin yanı sıra, be- lirli mikroplara ya da onların bileşenlerine karşı özel olarak geliştirilmiş bağışıklık sistem unsurları da bulunmaktadır. Böylelikle, bazı virülans faktörleri hızlıca tanınıp bertaraf edilebilir. İmmünolojide bu mikrobik bileşenler antijen ola- rak adlandırılır. Antijenlerle temastan sonra içlerinde belirli bir zaman sonra mikroplarla savaşan ve onları uzaklaştıran antikorların, B-Lenfositlerin oluştuğu belirli akyuvarlar ge- lişir. Ama aynı zamanda özel etkiye sahip fagositler, CD-8 hücreleri diye de adlandırılan toksik T-Lenfositler savunma- ya katkı sağlar. Aktive olmuş B- ve T-Lenfositleri immüno- lojik hafızanın bir parçasıdır. Bir kez üretilmiş antikorlar ya da toksik T hücreleri antijenle temas kurduktan sonra yeterli sayıda oluşabilir. Bu karışık ve bağlantıları iyi kurulmuş sa- vunma sistemi sitokin ve interlökin gibi kimyasal haberciler aracılığıyla konağın savunmasını yöneten ve koordine eden ayrı parçalar yoluyla sağlanır. Buna karşılık, belirli bir sa- vunmanın koordinasyonunda başka akyuvarlar, yardımcı T hücreleri (CD4 hücreleri) de önemli bir rol oynar. Sonuç olarak, konağın savunma süreci savunma hücrelerinden, kimyasal habercilerden ve antikorlardan oluşan karmaşık bir yapıda ilerler. Görüldüğü üzere enfeksiyon etkenleri için konağın savunma çemberini aşmak ve hastalığı yaymak çok da kolay değildir. Ama mikroplara ait birçok virülans ya da patojenik faktörler de konak hücrelerin savunmalarında çok uzun zamandır bulunmaktadır.

Diğer yandan, mikroplar da konakların savunma fonksiyonlarını aşmak için hileler geliştirmişlerdir. Mikrobik hastalık faktörleri sabit bir yapıda kalmaz, “ihtiyaca” göre devreye girerler. Bununla birlikte doğa, belirli çevre faktörlerine ya da savunma hücrelerinin oluşumuna reaksiyon gösteren ve mikrobik hastalık genlerini gerekli hallerde aktiveştiren mükemmel bir gen anahtarı geliştirmiştir. Tam da bu noktada, konak savunmasının ve uygulamalı enfeksiyon biyolojisinin büyük bir sorunu vardır. Enfeksiyon biyologlarına göre hastalık etkenleri, sürekli şekil değiştirerek ya da yeni türler geliştirerek her zaman bir adım öndedir. Buna karşı savaşmak için bilim adamlarına yalnızca bu süreçleri izleyip çözüm bulmak kalıyor. Patojenler hep daha önde olacağından, bilim insanlarına bir tek yeni bir enfeksiyonun ortaya çıkışıyla onunla savaşmak arasındaki süreyi kısa tutmak için çaba göstermek kalıyor.

III. KANSER, KALP KRİZİ, ALZHEİMER: HEPSİ ENFEKSİYON MU?

Antibiyotiklerin piyasaya sürülmesi ve başarılı kullanımı 20. yüzyılda tıbbın enfeksiyon hastalıklarına karşı sürdürdüğü savaşta önemli bir başarıdır. Bu nedenle, etkisini çabuk gösteren bu ilaçların yardımıyla hastalıklara karşı hızlı ve basit bir mücadele yürütmemizi sağlayan bu yöntem, tıbbın diğer alanları için de örnek olmuştur ve olacaktır. Bu nedenle, Almanya gibi sanayi ülkelerinde yaygın kanser ya da kardiyovasküler hastalıklara da böyle hızlı ve etkili bir ilaç bulmanın mümkün olup olmadığı sorulur: Yani kansere ve kalp krizine karşı bir antibiyotik? Soru kulağa biraz safça geliyor, çünkü bu esnada antibiyotik tedavisiyle mide kanserine yakalanma riski azaltılabilir ve kardiyovasküler hastalıklara karşı antibiyotik kullanarak önlem almak çok düşünülmüş bir konudur. Bu durum nasıl gelişti?

İnsan midesinin bakteriler için yaşanılmaz bir ortam olduğu, mide asitlerinin ve antimikrobik etki gösteren salgıların her biçimdeki mikrobu öldürdüğü uzun zamandır bilinen bir gerçektir. Midedeki ve on iki parmak bağırsağındaki spiral şekilli bakterilere dikkat çeken az sayıdaki eski raporlar göz ardı edilmiştir. Bu bilgi, 1984 yılında Avusturyalı mikrobiyologlar Barry Marshall ve Robin Warren, insan midesinde bakterilerin yaşayabileceğini, bu bakterilerin laboratuvar ortamında incelendiğini ve bu mikropların gastrite yol açtığını göstermişlerdir. Koch postulatları doğrulandı; mikroplar ve hastalıklar arasında bir ilişki olduğu kanıtlandı. Ayrıca Marshall ve Warren, deneylerin bir kısmını kendilerinde de denediler. Tanımladıkları mikroorganizmalara sonradan *Helicobacter pylori* denildi. Tüm insanların ortalama yarısında *H. pylori* [*Helicobacter pylori*] bakterileri bulunmaktadır ve gençlere oranla daha çok yaşlılarda, sanayi ülkelerinden çok gelişmekte olan ülkelerde yaşayan insanlar *H. pylori* taşımaktadır. *Helicobacter pylori* 1975'te "yeni

çıkan patojenler” olarak tanımlanan 30 yeni enfeksiyon etkeninden biridir. Elbette *H. pylori* türü keşfedilmeden önce de enfeksiyonlara yol açmıştır, ancak yetersiz teknik ispat yöntemleri nedeniyle henüz tam bilinmiyordu.

Bizim incelemelerimiz için önemli olan, kanser gibi halk arasında çok yaygın hastalıkların enfeksiyonlardan kaynaklanıp kaynaklanmadığı ve buna bağlı olarak antibiyotikle tedavi edilip edilemeyeceğidir. *H. pylori* bulunan bazı insanlarda gastrit, mide ülseri ve hatta mide kanseri görüldüğü de bir gerçektir. Böylece öncelikle kanser hastalığıyla bakteriyel enfeksiyon arasında bir bağ kurulabilir. İnsanlarda kansere yol açan bakteri mekanizmaları henüz keşfedilmedi ancak *H. pylori* ile kanser arasında bir bağlantı olduğuna hiç şüphe yoktur.

H. pylori ile birlikte hastalığın nasıl geliştiğine dair süreç henüz belirgin olmasa da genom araştırmaları sayesinde olası hastalık süreçleriyle ilgili yeni bilgiler öğrenilmiştir. Bu arada, *H. pylori* türünden iki genom deşifre edilmiş ve genomların yaklaşık 1,6 milyon yapı taşından oluştuğu gösterilmiştir.

İnsanda hastalığa yol açan *H. pylori* türündeki genomlarla patojenik olmayan izole gruplar kıyaslandığında, genomun belirli alanlarının farklı yapıya sahip oldukları tespit edilebilmektedir. 1990’lı yılların sonlarında, Sienali Antonello Covacci ve Rino Rappuoli, bu DNA alanlarının patojenite adalarıyla ilgili olduklarını, 40.000 yapı taşı barındırdıklarını ve zararsız izole gruplardan değil, hastalığa yol açan türlerden oluştuklarını göstermiştir.

Bu patojenite adaları tarafından kodlanan proteinler büyük olasılıkla hastalık süreçlerine doğrudan katılmaktadır. Bir *H. pylori* patojenite adası proteinlerin bakterilerden çıkarak konak hücrelere girdiği Tip IV bakteri transport sistemini kodlar. Zehirli bir maddenin -bakteri toksini- Tip IV sistemi yoluyla konak hücreye sızdığı bilinmektedir. Daha fazla proteinin konak hücrelere ulaştığı ve orada hastalık sürecini başlattığı düşünülmektedir. Tip IV sistemi yardımıyla nükleik asitlerin de konak hücrelere taşındıkları ve orada kanser oluşumunu başlattıkları şimdiye kadar kanıtlanamamış olsa da iyi bir hipotezdir. Gastritin, ülserin ve mide kanser-

ının *H. pylori* oluşumuyla bağıntılı olduğu açık bir şekilde bilinmektedir. Ancak antibiyotik tedavisi iltihaplanmaları ve ülseri yatıştırarak kanser olma riskini azaltmaktadır. *H. pylori*'ye karşı bir aşı geliştirmek için yoğun çalışmalar yürütülmektedir ama konu hakkında hâlâ bilinmeyen hususlar olduğundan aşının bulunması biraz daha zaman alacaktır.

Helicobacter pylori'nin varlığıyla mide kanserinin ortaya çıkması arasındaki ilişkiye yönelik çok iyi bir bulgu olmasına rağmen, enfeksiyonla kanser arasındaki ilişkiyi kurmak için yeterli değildir. Geçtiğimiz yüzyılda 70'li ve 80'li yıllarda çeşitli ülkelerden virologlar kansere yol açan farklı virüsleri bulmayı başardılar. Bunlardan biri de retrovirüstür. Bu virüsler RNA'dan oluşur ve özel bir enzim yoluyla (Ters transkriptaz) DNA'ya dönüşebilirler. Daha sonra, DNA molekülleri insanın genetik yapısına girer ve burada HTLV olarak ("İnsan T-Hücreli Lenfotropik Virüs, Tip I ve Tip II") I ve II tip kansere yol açar. Bu bağlamda, AIDS'e, HIV'e yol açan virüslerin, daha sonraki bölümlerde anlatılacağı üzere akyuvarların genomuna giren ve daha sonra bu hücreleri işlevsiz hale getiren retrovirüsler olduğu belirtilmelidir.

Retrovirüsler "ksenotransplantasyonlar" da olası enfeksiyon riski tartışmalarında da rol oynamaktadır. Bu kavramla maymun ya da domuz gibi hayvanların organlarının alınarak insanlara nakledilmesi teorisi kastedilmektedir. Örneğin böbrek yetmezliği olan birçok hastanın, yıllarca ve hatta bazen boşuna, çalışan yeni bir böbrek için beklediğini ve dünya çapında organ nakline uygun çok az organ olduğunu biliyoruz. Diğer organizmalardan gelen organlar yoluyla bu ihtiyaç karşılanabilir. Ancak, bugüne kadar kanıtlanamamış olmakla birlikte, bu organizmalardaki retrovirüslerin insanlara taşınabileceğinden korkulmaktadır.

HTLV grubu virüslerinin yanı sıra, karaciğer kanseriyle Hepatit B ve C virüsleri arasında; rahim ağzı kanseriyle de papilloma ya da diğer bir deyişle siğil virüsleri arasında bir bağlantı olduğu bilinmektedir. Herpes virüsü, Epstein-Barr virüsü (EBV) ya da HHV8 virüsü kanserin çeşitli türlerine yol açmaktadır. Sadece virüslerin veya bakterilerin değil, aynı zamanda şistozomalar grubundan parazitik yassı solucanların da kanser oluşumuna neden olabileceği gerçe-

gi de aynı şekilde kesin olarak kabul edilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü son zamanlarda tüm kanser vakalarının %20 -%30'unun enfeksiyöz (bulaşıcı) nedenlerden kaynaklandığını tahmin etmektedir. Burada teşhis, tedavi ve önlemlere ilişkin soruların cevapları *Helicobacter* enfeksiyonlarında olduğu gibi net olmasa da kanserle enfeksiyonlar arasında bir bağlantı olduğu gerçeği umutlanmamıza sebep oluyor. Muhtemelen çok uzak olmayan bir zamanda, kanser sorununu tetkikler, erken teşhisler, yeni ilaçlar veya aşılar yoluyla bugün olduğumuzdan daha iyi kontrol eder hale geleceğiz.

Avrupa ve Kuzey Amerika ülkelerinde en çok görülen kanser türleri büyük oranda ölümle sonuçlanan ve ciddi tıbbi sorunlara yol açan kardiyovasküler hastalıklar olarak görülmektedir. Bu açıdan, bu hastalıkların kısmen de olsa enfeksiyöz bir nedene sahip olabileceğine dair ilk bulguların büyük dikkat çekmesi şaşırtıcı değildi. Bu hastalıkların teşhis ve tedavisindeki devrim niteliğindeki değişikliklerden zaten söz edilmişti. 1990'lı yıllarda, Finli bir çalışma grubu, gerçekten de damar sertleşmesiyle *Chlamydia pneumoniae* bakterisinin oluşması arasında bir bağ kurdu. Klamidyalar, sadece ökaryot hücrelerde yaşayabilen ve çeşitli hastalıklara yol açan küçük bakterilerdir. *Chlamydia pneumoniae* ilk kez 1986 yılında tanımlandı ve bir akciğer iltihabı sebebi olarak düşünüldü. Buna bağlı olarak, damar sertliği bulunan hastaların veya kalp krizi geçirenlerin hastalık sonrasında, klamidyaya karşı kontrol gruplarına göre daha çok antikor ürettikleri ve bu hastalardan alınan doku örneklerinde klamidya DNA'larının daha sık saptanabilir olması nedeniyle damar hastalıklarıyla klamidya enfeksiyonları arasında bağlantı kurulmuştur.

Bakteri oluşumu ile hastalık süreçleri arasında neden-sonuç ilişkisi gösterilememesi nedeniyle klamidyalara kalp hastalıklarının nedeni olarak gösterilmesine duyulan ilgi azalmıştır. Bunun yanı sıra, mikropların oluşumuyla önemli hastalıkların ortaya çıkışı arasındaki diğer ilgi çekici bağlantılar kabul edilebilir ya da en azından ispatlanabilir olarak görülmemiştir. Bu durum, hem Borna virüsüyle depresyonun oluşması arasındaki ilişki hem de alzheimer ya da Multiple Skleroz (MS) hastalıklarının virüsten kaynaklanması için ge-

çerlidir. Enfeksiyonlar da önemlidir, ancak görünen o ki, tıpla ilgili tüm süreçleri etkileyecek kadar güçlü değildir.

Ancak, enfeksiyonlarla önemli hastalıkların ortaya çıkışı arasındaki ilişkiye yönelik başka bir örnek daha bulunmaktadır. Bağışıklık sistemiyle ilgili belirli kronik hastalıklar kesinlikle enfeksiyon etkenlerinden kaynaklanmaktadır. Reaktif artrit [eklem hastalığı] ile *Chlamydia trachomatis*, *Salmonella* ve *Yersinia* oluşumunun yanı sıra romatizmal ateş ve *Streptococcus* enfeksiyonları arasındaki ilişki için de geçerlidir. Aynı zamanda romatizmaya benzer bir hastalık olan “Lyme hastalığı” da *Borrelia* bakterisinden kaynaklanır. Ayrıca kısa süre önce, sarkık felce yol açabilen ve yılda 100 bin kişide yaklaşık 4 ila 5 vaka sıklığı bulunan ve nörolojik komplikasyonları da olan Guillain-Barre Sendromu’nu (GBS) da *Campylobacter jejuni* bakterisinin yol açtığı ortaya çıkarılmıştır. Hatta bazı vakalarda, bağışıklık sisteminin bozulmasına yol açan hastalık süreçlerinin arka planında ne olduğu da bilinmektedir. Romatizmal ateşin sebebi *Streptococcus pyogenes* veya GBS’nin etkeni *C. jejuni* gibi bakteriler, bazı konak faktörlerine benzer şeker ve protein yapıları üretir. Böylece bağışıklık sistemi vücudun kendi maddelerine karşı antikor üretmesi için uyarılır ve bunun sonucunda felce varabilen ağır komplikasyonlar yaşanır. Tüm bu örnekler, hastalık süreçlerinin enfeksiyonlarla ilgili nedenlerine dair ipuçlarının araştırılmaya değer olduğunu göstermektedir. Buna karşın her ipucu, tüm hastalıkların arkasında her zaman mikropların olduğunun kanıtı olarak görülmemelidir.

IV. KOLERA VE DİĞERLERİ: BAĞIRSAK ENFEKSİYONLARI

Besteci Carl Friedrich Zelter (1758-1832), Johann Wolfgang von Goethe'ye (1756-1832) 16 Kasım 1831 tarihinde Berlin'den gönderdiği mektubunda "Siz şimdi iyi dostum olan Hegel'i toprağa vereceksiniz, oysa daha cuma akşamı benim evimdeydi ve ertesi gün de okumalarını yapmıştı," diye yazmıştır. Filozof Georg Friedrich Wilhelm Hegel (1770-1831), 1831 yılı Ağustos ayından 1832 yılı baharına kadar Berlin'de ve Prusya'nın geri kalanında ortalığı birbirine katan ve 1.400 kişinin ölümüne sebep olan kolera epidemisi nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Salgın, 10 yıldan fazla Avrupa'nın başına dert olan ikinci büyük kolera pandemisinin bir parçasıydı ve Alman şair Heinrich Heine (1797-1856), salgın hakkında "Paris'te salgına karşı çok fazla endişe duyulmadığını, çünkü Londra'dan gelen habere göre çok az insanın öldüğünü" yazmıştı. Ama sonrasında Paris'in de Berlin'den bir farkı kalmadı: Kolera binlerce kişinin ölümüne sebep oldu, 120.000 insan şehri terk etti. Salgın nedeniyle ölen sayısız insandan biri de Başbakan Casimir Perier'di (1777-1832). Kolera 19. yüzyılın en büyük felaketi idi. Keza Thomas Mann (1875-1955) kolera salgını arka planında geçen *Venedik'te Ölüm* adlı eserinde sanatçı Gustav Aschenbach'ın ölümünü anlatırken salgına sembolik anlamlar yükleyerek kolerayı bütün bir çağın çöküşü olarak betimlemiştir.

Uzun zamandır bilinmesine rağmen, salgın ilk kez 19. yüzyılın başlarında dünya çapında ve büyük ölçekte ortaya çıktı; bugün dahi her yıl binlerce insan kolera nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Salgın bugüne kadar bilinen sekiz büyük seferde dünyanın her yerine yayılmıştır. 1892'de Almanya'nın Hamburg şehrinde başlayan ve 8.600'den fazla insanın hayatını kaybettiği felakete yol açan, beşinci salgındı. Sekizinci ve son salgın ise 1992'de Bengal'den Güney Amerika'ya yayılmış ve hâlâ tamamen kontrol altına

alınamamıştır. Büyük ihtimalle, yeni bir kolera basili türü olan O139, Hint alt kıtasından Peru'ya ve oradan da diğer ülkelere gemiyle ulaşmıştır. 1883 yılında Robert Koch tarafından keşfedilen *Vibrio cholerae* bakterisinden kaynaklanan kolera, esas olarak kirli suyla bulaşmaktadır. Günümüzde kolera bakterilerinin balık, midye, istiridye ve diğer deniz canlılarına, hatta planktonlara bile yerleştiği ve oradan da insanlara bulaşabileceği bilinmektedir. Daha sonra mikrop- lar ince bağırsakta çoğalır ve açık renkte, çok sıvı olan bir ishal, vücutta günde 20 litreye kadar su kaybına neden olur. İnsan vücudunu "susuz bırakan" kolera, tedavi edilmedi- ğinde, sıklıkla ölümle sonuçlanır.

Kolera enfeksiyonunun biyolojik temelleri artık çok iyi anlaşılmıştır ve patojen kolera vibriyonlarının genomu ta- mamen çözüldükten sonra en önemli hastalık faktörleri bi- linir hale gelmiştir. Öncelikle Cholera-Toksin (Ctx) olarak tanımladığımız şey, vücuttaki küçük bir düzenleyici pro- teini değiştirerek moleküler anahtarın değişmesine ve ince bağırsaktan sürekli sıvı sızmasına neden olur. Harvard Tıp Fakültesi'nden John Mekalanos, kolera toksini için genlerin aktarılabilir bir genetik unsur olan Ctx üzerinde bulundu- ğunu ispatlayabilmiştir. Böylece tehlikeli genetik yük ko- laylıkla bir vibriyon türünden diğerine aktarılabilir. Ayrıca kolera bakterileri ince bağırsağa yerleşebilmek için tutunma faktörlerine ihtiyaç duymaktadır. Baltimore'dan James Kaper'ın kanıtladığı üzere, TCP ("toxin co-regulated pilus") adezinleri için genler bir vibriyon patojenite ada- sında (VPI) yer almaktadır. Bu hücre duvarı uzantılarına, vibriyonlarca sadece bağırsakları kolonize etmek için de- ğil, aynı zamanda kolera toksin genleri olan Ctx ile yüklü bakteriyofajlara bakterilerle bağıntı kurma ihtimalini sağla- mak için de ihtiyaç duyulmaktadır. Bu süreçlerde, patojenik mikropların harika hilelerinden biri açığa çıkıyor: Bakteriler bağırsağın hücre duvarına eklenmeden zehir oluşumu ger- çekleşmiyor; dolayısıyla bir tarafın uyumu diğer tarafın tok- sin üretimi arasında birlikte evrim oluşuyor. Kolera toksini ve TCP uyum faktörlerinin yanı sıra kolera bakterileri başka patojenite faktörleri de geliştirir. Hücre duvarı proteinle- ri, diğer toksinler, yukarıda bahsedilen polisakkarit OI ve O139 vb. bunlar arasında yer almaktadır. Tüm bu bakteriyel

virölans faktörlerinin dozları moleküler anahtarlar tarafından belirlenir ve yalnızca gerektiğinde açılıp kapatılırlar. Yani bu bakterilerin başarısının sırrı, sadece hastalığa neden olan faktörlere sahip olmak değil, aynı zamanda onları çok idareli bir şekilde kullanmaktır.

Daha önce belirtildiği gibi kolera, 8 ayrı salgınla dünya üzerinde yayılmıştır. Bu hastalık, bugün de en çok üçüncü dünya ülkelerinde görülen bağırsak enfeksiyonlarına yol açmaktadır. DSÖ, dünya çapında her yıl 1-1,5 milyar ağır bağırsak enfeksiyonu vakası olduğunu varsaymaktadır. En çok çocukların yenik düştüğü bu hastalıkta her yıl 2-3 milyon insan hayatını kaybetmektedir. Diğer bir deyişle, bağırsak enfeksiyonları tüm dünyada çocuk ölüm oranının kesinlikle en yüksek olduğu hastalıktır. Bağırsak enfeksiyonlarının yayılmasındaki nedenler özellikle tropikal ülkelerdeki yetersiz sağlık imkânları, içme suyunun yeterli şekilde arıtılamaması, kirli yiyeceklerin dağıtılması ve hastalık etkenlerinin yayılmasına neden olan atık suyun arıtılamamasıdır. Ancak bağırsak enfeksiyonları sanayi ülkelerinde de görülmektedir. Almanya'da yılda 1-1,5 milyon civarında vaka görüldüğü düşünülmektedir. Yiyeceklerle bulaşan enfeksiyonlara ek olarak Almanların tatil için sıklıkla uzak ülkelere gitmesi ve bu tropik ülkelerde hijyen kurallarına uymamaları nedeniyle bağırsak enfeksiyonları yayılmaktadır. Tropik ülkelere seyahat edenlerin en az %30-40'ı ishal olmakta ve %5'i de doktora giderek tedavi görmek durumunda kalmaktadır. Buradan anlaşıyor ki, bizim yaşadığımız yerlerde de bağırsak enfeksiyonu önemsenmeyecek bir şey değil, aksine ağır komplikasyonlara yol açabilecek ciddi bir hastalıktır.

Şu anda dünyada yılda 1-1,5 milyar bağırsak enfeksiyonu sadece koleranın etkilerinden kaynaklanmamaktadır. *Vibrio cholerae*'nin yanı sıra, ağır ishal hastalıklarına yol açan birçok patojen mikroorganizma mevcuttur. Bunlar virüsler, ökaryot parazitler ya da diğer bakteriler olabilmektedir. Bağırsak enfeksiyonlarının neredeyse yarısına Norwalk virüsü denilen ve calicivirus familyasına ait bir virüsün ve rotavirüsün neden olduğu tahmin edilmektedir. Rotavirüs daha çok bakteriyel etkenlerle ortaya çıkar. Ancak bağırsak hastalığı etkenleri sadece bağırsak enfeksiyonlarına yol açmaz-

lar, aynı zamanda diğer organlara da tutunarak orada çok ağır hastalıkların başlamasına sebep olurlar. Bu etkenlerden birisi de bağırsakta çoğalan ve daha sonra sinir sisteminde çocuk felcine benzer semptomlar gösteren enfeksiyonlara neden olan Poliomyelitis virüsüdür. Diğer birçok bağırsak patojenlerinin aksine, 1950'lerden beri, Almanya da dâhil olmak üzere birçok ülkede uygulanan etkili bir aşıyla bu polio virüsünden korunmak mümkündür.

Bağırsakta sıklıkla görülen patojenlerden bir diğeri de amipli dizanteriye yol açan *Entamoeba histolytica*'dır. Bu etken, aynı familyadan gelen ancak daha zayıf olan *E. dispar*'dan [*Entamoeba dispar*] toksin, amebapor ve proteaz gibi birtakım patojenik faktörleri konularında ayrılan ökaryotik bir hastalık etkenidir. Proteazlar başka proteinleri parçalayabilen enzimlerdir. Amipli dizanteriye, en çok Afrika'da ve Güneydoğu Asya'da görülen ağır bir hastalıktır. Buna karşılık "gerçek" dizanteriye *Shigella* denilen bakteriyel etkenlerle ortaya çıkmaktadır. *Shigella* enfeksiyonu, insanda ağır ishal ve kanlı dışkıyla seyreden bir hastalığın başlaması için 100 bakterinin yeterli olması ve belirli koşullar altında hastalıktan sinir sisteminin de etkilenmesi açısından endişe vericidir.

Shigella enfeksiyonu ilk kez 1898 yılında Japon Bakteriolog Kiyoshi Shiga (1870-1957) tarafından tanımlanmıştır ve ilginç bir enfeksiyon döngüsüne sahiptir. Bu döngüde, mikroplar ince bağırsak hücrelerine sızarak ve insan hücreleri içinde çoğalabilir ve hatta hücreden hücreye hareket edebilirler. Çeşitli grupların çalışmalarından, özellikle Paris'teki Pasteur Enstitüsü'nden Philipp Sansonetti'nin deneylerinden anlaşıldığı üzere *shigella* enfeksiyonunda proteinler bir plazmid tarafından kodlanan ve Tip III sekresyon sistemiyle ökaryot hücrelere taşınabilen bir patojenik faktörü işlevi görmektedir. Bu dizanteri proteinlerinin bazıları "invazin" olarak tanımlanır ve bağırsak hücrelerine saldırarak orada çoğalmaları için bakterilere izin verirler.

Bakterilere burada ne antikorlar ne de fagositler ulaşabilir, üstelik bağırsak hücrelerinin besin zengini iç kısımlarında iyice beslenebilir ve en nihayetinde ağır bir dizanteriye çeviren hastalıkları tetikleyebilirler.

Önemli bir bağırsak patojeni hastalık etkeni olarak da bilinen patojenik Salmonella, aynı zamanda insan bağırsak hücrelerinde de hücrelerarası yerleşme gösterir. Shigella gibi Salmonella da kontamine olmuş su (kirli, bulaşık) ve kirlenmiş gıda yoluyla bulaşmaktadır. Dizanteri etkenlerinin aksine, Salmonella bir kere insan hücresine ulaştığında ince zarlarla kaplanmış boşluklarda, kofulda yerleşmekte ve burada çoğalmaktadır. İnsandaki bağırsak patojeni Salmonella türlerinin çoğunun yaşam alanı aslında hayvanların midesi ya da bağırsaklarıdır. Kanatlı hayvanlar, danalar, keçiler ya da domuzlardan insana bulaşır -kontamine et ya da enfekte yumurtalar yoluyla- ve sonrasında bağırsak enfeksiyonlarına -Salmonelloza- sebep olurlar. Bu şekilde hayvandan insana geçen enfeksiyonlar zoonotik olarak tanımlanır. Eskiden zoonotik hastalıklara çok önem verilmezdi ancak günümüzde insandaki birçok enfeksiyonun hayvanlardan kaynaklandığını biliyoruz. Salmonella ve EHEC enfeksiyonları gibi ishalleri hastalıkların yanı sıra grip veya SARS'a neden olan Influenzae ve Corona virüsleri, stafilokoklar, hatta AIDS'e sebep olan HI virüsleri ve BSE ile enfekte olmuş ineklerden kaynaklanan priyon proteinleri de zoonotik etken olarak kabul edilmektedir.

Salmonellaya dönecek olursak, Salmonella'nın *Salmonella typhi* ve *Salmonella paratyphi* gibi türleri, bağırsaktan kan yoluyla diğer organlara yayılabilir ve burada ağır yaygın enfeksiyonlara sebep olabilirler. Çocuk felci enfeksiyonu durumunda, önceden bağırsak patojeni olan patojenlerin insan vücudunun diğer bölgelerinde de enfeksiyona yol açabileceği zaten belirtilmişti. Tifo bakterileri de kirli su yoluyla bulaşabilir. Enfeksiyonun diğer bir kaynağı ise insanın kendisidir, çünkü vücutlarında tifo bakterisi bulunanların %5'i, asemptomatik taşıyıcı olarak hastalığı başka insanlara bulaştırabilirler. *Salmonella typhi*'nin sebep olduğu bağırsak enfeksiyonu kanda veya diğer organlarda da enfeksiyona yol açabilir ve bu enfeksiyonlar tedavi edilmediğinde sıklıkla ölümle sonuçlanırlar. Bundan 100 yıl önce Thomas Mann *Buddenbrooklar* adlı romanında, güncelliğini koruyan *Typhus abdominalis*'in klinik semptomlarının klasik bir tanımını yapmıştır. Genç Hanno Buddenbrook hastalanır ve Thomas Mann "işte tifo böyle bir şeydir" diye başlayarak hastalığı tanımlar: "Ruhsal bir huzursuzluk" olarak ifade ettiği başlangıç, "ağır titreme nöbetleri" ve "sayıklayarak zayıf düşü-

ren yüksek ateş” gibi safhalarla ilerler ve hastanın kendini kaybetmesiyle son bulur. Romanda, küçük Hanno’nun bu hastalığa yenik düşerek ölmesi Buddenbrook ailesinin de çöküşünü simgeler.

Bizim yaşadığımız bölgede abdominal tifo artık önemini kaybederken, bağırsak dışında da semptomlara yol açan başka bir bağırsak enfeksiyonu son yıllarda adını duyurmuştur: EHEC enfeksiyonu. EHEC bakterileri, “enterohemorajik *Escherichia coli*”, patojenik *E. coli* türlerinin grubundandır. Bir sonraki bölümde, bu *E. coli* bakterilerinin insanda ve hayvanda bulunan normal bağırsak bakterileri olduğu daha detaylı bir şekilde anlatılacaktır. Belirli ilave genlere sahipse, zararsız bağırsak bakterileri hem bağırsakta hem de bağırsak dışında ağır enfeksiyonları tetikleyebilecek tehlikeli salgın etkenlerine dönüşebilirler. İlk kez 1982’de tanımlanan EHEC türleri, kalın bağırsakta “hemorajik kolit” (HC) de denilen kalın bağırsak iltihaplanmasına yol açabilmektedir. Bu patojenik EHEC bakterileri “Shiga toksini” (Stx) diye tanımlanan ve ökaryot hücrelerin RNA’sını değiştirerek onları hızla yok eden bir zehir oluşturur.

Toksin, böbreklere girerek burada yoğunlaşır ve böbrek yetmezliğine kadar varan ağır hasarlara yol açar. Böbrek nakliyle tedavi edilebilen bu hastalık ölümle de sonuçlanabilir. EHEC enfeksiyonunun en kötü yanı, hemolitik üremik sendrom olarak da tanımlanan bu komplikasyonların en çok çocuklarda görülmesidir. Bu arada birçok *Salmonella* gibi EHEC bakterilerinin de rezervlerinin sığırların sindirim sisteminde bulunduğu, buradan çiğ et ya da kirli süt yoluyla insanların besin zincirine girdiği bilinmektedir. Ayrıca, Stx toksinleri insan hücrelerine erişebilmek için bağırsak ya da böbrek hücreleri üzerindeki bir reseptörü kullanır. EHEC bakterileri sığırların bağırsağında çok miktarda bulunmasına rağmen hiçbir zarar vermezken, insana bulaşır bulaşmaz enfeksiyonlara yol açmaktadır.

Stx toksinine ek olarak EHEC bakterileri insanda enfeksiyona yol açabilecek hastalık faktörleri oluşturmaktadır.

EHEC türlerinin yanı sıra insanlarda ve birçok hayvanda bağırsak enfeksiyonuna yol açan başka *E. coli* türleri de vardır. Bununla birlikte patojen bir *E. coli* türü, kolera zehri olan

Cit'x'e çok benzeyen bir toksin üretir ve bu E. coli türlerinin neden olduğu enfeksiyon daha sonra kolera gibi ilerler. E. coli'nin bir diğer türü de dizanteriye benzer enfeksiyonlara neden olur ve bu türler de Shigalla'nın ürettiği patojenik faktörleri üretir.

Genellikle çok ağır seyreden sayısız bağırsak enfeksiyonu incelendiğinde, ortaya çıkan soru, en nihayetinde yeterli tedavi ve tedbir olanaklarıyla ilgilidir. Bugün birçok hastalık etkenini çok iyi tanırken ve hatta hastalık süreçlerini bilebilirken neden hâlâ ağır seyreden birçok bağırsak enfeksiyonuyla karşılaşıyoruz? Bu sorunun cevabı biraz karışık: Öncelikle, konu ishalleri hastalıklar olduğunda sosyal ve toplumsal etkenler rol oynamaktadır. Hastalık etkenlerinin çoğu kirli su veya gıdadan bulaşmaktadır. Sanayi ülkelerinde su ve gıda kalitesi denetlenirken -sıklıkla yetersiz kalsa da- bu denetim gelişmekte olan ülkelerde tamamen eksiktir. Böylece kolera basili, Salmonella ya da amipler içme suyu ve gıdalar yoluyla tehlike saçarlar.

Eskiden de olduğu gibi bağırsak enfeksiyonlarının sebeplerine karşı etkili aşılar bulmak çok zordur. Çünkü *V. cholerae* gibi bazı hastalık etkenleri hücre yapısını değiştirmekte ve bulunan aşılar etkisiz hale gelebilmektedir. Diğer yandan aşılar aracılığıyla insan vücuduna verilen koruma mekanizmalarının ömrü uzun olmayıp yeterli bağışıklık sadece kısa süre için sağlanmaktadır. Bu da demek oluyor ki belirli aşılardan hep yeniden geliştirilmesi gereklidir ve bu da altyapısı kötü ülkeler için mümkün olamamaktadır. Ayrıca birçok bağırsak enfeksiyonu antibiyotiklerle gerektiği gibi tedavi edilemez ve bazı durumlarda, EHEC enfeksiyonlarının tedavisinde olduğu gibi, antibiyotik tedavisi kısa bir süre için toksin oluşumunu arttırdığı ve böylece enfeksiyonu daha da tetiklediği için olumsuz bir etkiye bile sahip olabilir. Bu nedenle bağırsak enfeksiyonları için standart ve etkili tedavi yöntemlerinin çalışılması ve uygulamaya konulması gerekmektedir. Ancak gelişmekte olan ülkelerdeki altyapının genişletilmesinden başlayarak, gıda denetiminin iyileştirilmesi ve su arıtma işleminin daha verimli yapılmasından yeni aşılardan geliştirilmesine ve yeni tedavi konseptlerinin oluşturulmasına kadar koordineli şekilde alınmış çok sayıda önlem yoluyla bağırsak enfeksiyonlarını kalıcı olarak en aza indirmek mümkün olacaktır.

V. ENFEKSİYON MODELİ VE PATOJENLER: İDRAR YOLLARI ENFEKSİYONUNA YOL AÇAN ESCHERİCHİA COLİ (KOLİ BASİLİ)

Theodor Escherich (1857-1911) 1886 yılında genç bir asistan doktor olarak Würzburg'da bir hastanede (Juliussspital) "Bebeklerde Bağırsak Bakterileri ve Bunların Sindirim Sistemiyle İlişkileri" başlıklı doçentlik tezini sunduğunda, araştırmalarıyla bakteri alanında örnek bir kariyer yaptığından haberi yoktu. Sadece bağırsak florasının bilimsel analizi ve ishalleri hastalıkların ve idrar yolları enfeksiyonlarının aydınlatılmasını başlatmakla kalmayan Escherich'in çalışmaları özel bir başarı hikâyesinin de başlangıcıydı: Dünyadaki en önemli bakteri modeli olan ve 1919'dan beri Escherich'in adını taşıyan *Escherichia coli*'nin araştırmaları.

Escherich ilk önce Würzburg'da başladığı ve kariyerinin diğer durakları Münih, Graz ve Viyana'da yürüttüğü bilimsel çalışmalarında insanın bağırsak florasının birçok mikrop türünden oluştuğunu gösterebilmişti. Günümüzde biliyoruz ki bağırsaklarımızda koşturup duran ortalama 400 tür bulunmaktadır, bunların bazıları hastalıkları tetiklerken çoğunluğu da zararsız hatta belki de faydalı komensal² mikroplardır; yani *Homo sapiens*'in küçük "ortakyaşarları." Escherich, incelediği deneklerin hemen hemen tamamında belirli bir türün izole edilebilir olduğunu kanıtlamıştır. Bu mikroplara *Bacterium coli commune* adını verdi ancak 1919 yılında onun onuruna *Escherichia coli* olarak yeniden adlandırıldı. Bununla birlikte, *Escherichia coli* veya *Bacterium coli commune*, elbette yalnızca insanların ve birçok hayvanın bağırsaklarında yaşayan normal canlılar olarak görülmemelidir. Keza Escherich ve zamanının diğer mikrobiyologları, önceki bölümde gösterildiği gibi zararsız *E. coli* bakteri türlerinin ishalleri hastalıklardan sorumlu olabileceğini kanıtlamışlardır.

2 Ortakyaşar canlılardan birisi ortak yaşamdan fayda sağlarken, diğeri bu birlikten etkilenmez. (ç.n.)

20. yüzyılın ikinci yarısında, Joshua Lederberg ve Stanford'daki diğer bakteri genetikçileri oradaki tıp fakültesinde saklanmış ve 1922 yılında izole edilmiş bir *E. coli* türü bulduklarında, *E. coli* bambaşka bir yola çıkmış oldu. Bir difteri hastasının dışkılarından alınan bu bakteriye *E. coli* K-12 adı verildi. K-12 izolesi daha sonra dünya çapında moleküler biyologların ve genetik bilimcilerin evcil hayvanı gibi oldu, zira 3.000'in üzerinde farklı mutant için temel oluşturdu ve onun yardımıyla bakteri fizyolojisinin temel mekanizmaları, gen transferleri ve gen regülasyonu çalışıldı. Geçtiğimiz 40 yıl içinde *E. coli* çalışmalarına 8 Nobel Ödülü verildi.

Ancak *Escherichia coli* başka bir nedenden ötürü, mikrobiyologların tercih ettiği bir araştırma konusu haline geldi. Bu tür bakteriler sadece birçok bağırsak enfeksiyonu için değil, aynı zamanda bütün idrar yolları enfeksiyonlarının -özellikle mesane ve böbrek hastalıklarının- yarısından fazlası için de tetikleyici konumdadır. Theodor Escherich 1894 yılında yazdığı tezinde, bağırsak florasının idrar yolu patojenik mikroorganizmalarının kaynağı olabileceğini ve idrar yolları enfeksiyonunda bağırsaktaki bir bakterinin mesaneye ya da böbreklere taşınabileceği fikirlerini ortaya koymuştu. "Genetik parmak izi" tekniğiyle -bakterilerin genetik olarak tespit edilmesi için uygulanan bir yöntem- bu teorenin tamamen doğru olduğu ve bağırsak florasının idrar yolları enfeksiyonunun rezervi olarak görüldüğü kanıtlanmıştır.

Patojenik mikroorganizmaların vücudun kendi florasından oluştuğu gerçeği sadece idrar yolları enfeksiyonuna yol açan üropatojen *E. coli* bakterileriyle sınırlı değildir. Burada söz konusu olan ve birçok başka enfeksiyonlarda da gözlemlenen, enfeksiyon biyolojisinin önemli bir prensibidir.

İdrar yolları enfeksiyonu nadir rastlanan bir şey değildir, aksine sanayi ülkelerinde en çok görülen bakteriyel enfeksiyon hastalığıdır. Almanya'da yılda yaklaşık 2 milyon kişi idrar yolları enfeksiyonu nedeniyle doktora gitmektedir. Çoğunlukla enfeksiyonların %95'i sistitten (mesane iltihabı) kaynaklanır ve antibiyotik yardımıyla kolaylıkla tedavi edilebilir. Kalan %5 ise çok ağırlı olabilen ve ileride sepsise (kan zehirlenmesi) ya da böbrek kapsülü iltihaplanmasına çevirebilecek böbrek iltihaplanmalarından oluşur. Üstelik

böbrek kapsülü iltihaplanması çok ağır durumlarda böbrek nakli gerektirebilir.

Genellikle idrar yolları enfeksiyonlarında yineleyen ve sonrasında sürekli tedavi edilmesi zorlaşan kronik enfeksiyonlar ya da tekrar eden enfeksiyonlar söz konusudur. Burada hastanın özellikleri de rol oynar. Öyle ki, hastada böbrek taşı varsa, ürenin çıkışında bir sorun varsa ya da bir enfeksiyon sonrası kateter takılması gerektiyse, idrar yolları enfeksiyonları ortaya çıkmaktadır. Görüldüğü gibi idrar yolları enfeksiyonları küçümsenmemeli ve gerektiği şekilde araştırılmalı ve tedavi edilmelidir. Tedavi genellikle antibiyotikle yapılır. Enfeksiyona dirençli bakteriler eşlik ediyorsa ya da enfeksiyonlar sürekli tekrar ediyorsa, o zaman savunmayı güçlendirecek başka önlemler alınmalıdır. Enfeksiyonun kaynağı, yani vücudun kendi bağırsak florası da probiyotik etki yapan bakteriler ya da mantarlar aracılığıyla desteklenerek tedavi planlanabilir.

Yukarıda belirtildiği üzere birçok idrar yolu enfeksiyonu, *Escherichia coli* bakterilerinden kaynaklanmaktadır. Buna ek olarak stafilokok ve enterokok gibi *Pseudomonas aeruginosa* ya da *Klebsiella pneumoniae* türü bakteriler de sebep olabilmektedir. Burada, bütün *E. coli* türlerinin ya da genel olarak insanların ve hayvanların bağırsaklarında bulunan her tür bakterinin böyle enfeksiyonlara sebep olup olamayacağı ve bunun için sadece belirli tür bakterilerin mi olduğu sorusu ortaya çıkmaktadır. 20 yıldır bilindiği üzere aslında özellikle *E. coli*'nin belirli türleri bu tür enfeksiyonlara yol açmaktadır ve bunlar üropatojen *E. coli* (UPEC) olarak tanımlanmaktadır. Bu UPEC türleri grubu, sepsise neden olan *E. coli*'yi ve gebelerin doğum kanalına yerleşerek yenidoğanlarda menenjitte neden olabilen küçük *E. coli* mikropları grubunu da içerir. Bütün bu *E. coli* türleri genellikle üzerlerinde onları insanların savunma sistemine karşı dokunulmaz yapan bir kapsül taşırlar. Bunun yanı sıra, bu türler, aralarında Würzburglu Werner Goebel'in çok yoğun çalışmış olduğu hemolizinde bulunduğu, kırmızı kan hücrelerini ve aynı zamanda diğer insan hücrelerini yok eden toksinler üretmektedir. Bu patojen *E. coli* türleri ayrıca fimbrial adhezin gibi tutunucu faktörler üreterek idrar yolunu kolonize ederler. Bunun haricinde, üropatojen bakteriler, hayatiyetle-

ri için zaruri olan demiri çevrelerinden çok güzel bir şekilde karşılarlar ve böylece daha çok hücre içine özel demir alma sistemi üretebilirler.

Üropatojen *E. coli* bakterilerinin genomlarının total dizilemesi aracılığıyla ve patojen olmayan bir *E. coli*-K-12 türü dizimi karşılaştırmasıyla bu virülans faktörleri için kodlanan genler daha iyi tanınabilmekte ve çalışmaları sürmektedir. Bu kapsamda, idrar yolu patojenleri *E. coli* bakterilerinin analizi diğer patojen bakterilerin analizinde kullanılabilecek bir bilgi birikimi sağlamış oldu. UPEC türlerinde de “patojenite genleri” daha önce patojenlik adaları olarak bahsedilen, kromozomların ayırt edici yapıları üzerinde yer almaktadır. Ayrıca plazmidler de sıklıkla üropatojenik bakterilerin genetik yapısında rol oynarlar. Burada ilginç olan bu genetik öğelerin farklı kökler ve türler arasında birbirinin yerine geçebilir olmasıdır, öyle ki doğada, yatay gen transferinin yardımıyla açıkça yeni türler gelişir ve bunlar daha sonra bağırsaktaki yaşam koşullarına, birincil konumlarına ve aynı zamanda enfekte oldukları idrar yoluna en iyi şekilde uyum sağlar.

Böylece geçtiğimiz 100 yıl içinde, *Bacterium coli commune* yalnızca en önemli patojenlerden biri haline gelmekle kalmadı, *Escherichia coli* de patojenik enfeksiyöz etkenlerin moleküler analizi için mükemmel bir model sistemi oldu ve böylece tüm moleküler biyolojide hayati bir araç haline geldi.

VI. HASTANEDE HASTA OLMAK? - DİRENÇLİ MİKROPLAR

Enfeksiyon hastalıkları üzerine düzenlenen uluslararası bir konferansın sonunda önemli bir İspanyol mikrobiyolog kendi görüşü sorulduğunda konuyu "Bacteria never forget!" [Bakteriler asla unutmaz!] diyerek özetlemişti. Burada ifade edilmek istenen, bakterilerin kollektif bir hafıza oluşturarak anılarını kaydettiği değildi elbette. Bilindiği gibi bu, biz insanlara mahsus bir şeydir ve genellikle gerektiğinden daha kısa olduğu görülür. Anlatılmak istenen şey daha çok mikropların "genetik hafızası" idi. Diğer bir deyişle, bir kere mikrobik gen havuzuna giren ve sürekli seçilen genlerin artık kaybolmaması demektir. Bu daha çok antibiyotiklere karşı direnç gösteren genler için geçerlidir. Bakterilerin hiçbir şeyi unutmamasıyla anlatılmak istenen düşünce buydu.

Bugüne kadar insanlarda ya da hayvanlarda kullanılan istisnasız her antibiyotiğe, sadece kısa bir süre sonra direnç gelişti. Bu durum, belirli toprak bakterilerinden üretilen ve daha sonra kendi ürünlerine dirençle kendilerini koruyan bakteriler için anlaşılır bir şeydir. Fakat tamamen sentetik olarak üretilen kinolon gibi maddelere de bakteriler direnç geliştirdiler. Üstelik birçok dirençli gen son derece hareketlidir, yani beklenmedik ve hatta üzerinde rahatsız oldukları türlerde bile görülebilmektedirler. Bu nedenle 2002 yılı Temmuz ayında Amerika'nın Michigan eyaletinde bir klinikte ilk kez izole edilen bir apse bakterisinin, bir *Staphylococcus aureus* türünün, Vankomisin antibiyotiğine karşı direnç genleri içerdiği görüldüğünde pek de sürpriz olmamıştı. 1986 yılında, belirli bağırsak bakterilerinde, enterekoklarda, Vankomisin direnci ortaya çıktığında, Vancomycin stafilokok enfeksiyonları için oldukça güvenli ve en güncel ilaçtı. Ancak onun da sonuna gelinmişti. Vankomisin dirençli *S.-aureus* bakterisi, Milieu hastanesinden izole edildiğinde, yani sözde bir "nozokomiyal enfeksiyon"dan türediğinde de çok beklenmedik bir durum gibi karşılanmamıştı.

Son yıllarda hastanelerden kaynaklanan bu nozokomiyal enfeksiyonlar özellikle sanayi ülkelerinde istikrarlı şekilde artış göstermiştir. Toplum tarafından da tıp alanındaki gelişmelerin dezavantajı olarak görülmektedir. Bu tür enfeksiyonların Almanya'da yılda 1 milyon kişide görüldüğü tahmin edilirken bu sayı, Amerika'da yılda yaklaşık 3-4 milyonu bulmaktadır. Bu enfeksiyonların artmasının nedeni tıbbın kendi içinde yatmaktadır. Yoğun bakım ünitelerinde, transplantasyon cerrahisinde ya da onkolojide bugünkü konumumuzu 20 yıl önceyle kıyasladığımızda şu anda eskiye göre daha çok yaşlı hastanın tedavi edildiği görülmektedir. Dahası, son derece ağır vakaların sayısı giderek artarken tedavi stratejileri de gittikçe daha zor ve maliyetli hale gelmektedir. Bu muazzam tıbbi ilerleme, birçok hastanın hayatını kurtarır ve daha uzun yaşamasını sağlar. Bir yandan tıbbın ilerlemesi bizi çok sevindirirse de öte yandan "hastane enfeksiyonları" gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bu durumda, nozokomiyal enfeksiyonlara, yaşlı hastalarda özellikle katater takılmasından sonra oluşan idrar yolları enfeksiyonunun, solunum cihazı kullanımı sonrası solunum yolları ve akciğer enfeksiyonlarının, ağır operasyonlardan ve transplantasyonlardan sonra oluşan yara enfeksiyonlarıyla sepsisin ve kemoterapi sonrası enfeksiyonların eşlik etmesi şaşırtıcı bir durum değildir.

Enfeksiyon etkeni olarak en başta fırsatçı (organizmada hastalık oluşturmaksızın hasta edici etkisini yalnızca bağışıklığı zayıflatan önceki bir hastalıktan ya da tedaviden sonra gösteren) mikroplar gösterilmektedir; idrar yolları enfeksiyonunda anlatıldığı üzere burada stafilokok ve enterekok grubundan belirli patojenler önemli rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra idrar yolları enfeksiyonunda ve sepsis vakalarında, yine *Escherichia coli* ve *Pseudomonas aeruginosa* yoğun bir şekilde karşımıza çıkmaktadır. Bir sonraki bölümde detaylı şekilde anlatılacak mantar enfeksiyonları artış göstermeye devam etmektedir. Kısa bir süre öncesine kadar stafilokoklar arasında enfeksiyon etkeni olarak karşımıza en çok *Staphylococcus aureus* çıkıyordu ve çoğunlukla yara enfeksiyonlarında ve deri iltihaplanmalarının sebebi olarak görülüyordu. Nozokomiyal etken olarak *S. aureus*'un yanında ağır şekilde görülen *Staphylococcus epidermidis* bulunuyordu. Bu

bakteri daha önce sadece, deride patojen olmayan bir flora sakini olarak dikkat çekmişti. *Staphylococcus epidermidis*'in klinik anlamdaki önemi, özellikle Almanya'nın Köln ve Münster şehirlerinde çalışmalarını sürdüren Gerhard Pulverer ve Georg Peters'in araştırmaları aracılığıyla kavranmıştır.

Her şeyden önce *S. epidermidis* ve diğer nozokomiyal mikropların artık sepsis etkenleri olarak ve vücudunda kateter, kalp pili veya protez gibi yabancı cisimler olan hastalarda bulaşıcı mikroplar olarak da ortaya çıkması, bu mikropların patolojik mekanizmalarının daha ayrıntılı bir analizinin yapılmasına yol açmıştır. Bu analiz sonucunda, hastalardan alınan kanda izole edilen mikropların kateter ya da protez gibi yüzeylerde yoğun tabakalar oluşturabileceği gözlemlenmiştir. Bu tabakalar "biyofilm" olarak da adlandırılır. Biyofilmler aslında doğada su sistemlerinde, her türlü doğal ve yapay yüzeyde bulunmaktadır. Ayrıca biyofilm oluşumu bağışıklığı zayıflamış hastalarda ölümcül sonuçlar doğurabilir. Savunma hücreleri ve hatta antibiyotikler için biyofilmler içindeki bakterilere ulaşmak çok zordur, öyle ki, bu bakteriyel öbekler birleşerek vücutta daha çok miktarda mikrop oluştururlar. İlginç bir şekilde, *S. epidermidis*'te sağlıklı kişilerin cildinden alınarak izole edilen çok az sayıda bakteri ancak birçok patojen böyle bir biyofilm oluşumu gösterir, böylece biyofilm oluşturabilen *S. epidermidis* türlerinin enfeksiyona yol açmaya özellikle eğilimli olduğu düşünülebilir. Bu arada, *S. epidermidis*'te biyofilm oluşumuna yönelik genlerin, gen transferi yoluyla edinilmiş ve daha sonra *S. epidermidis* genomuna uyarlanmış olabilecek bir genetik DNA fragmanı üzerinde yer aldığı bilinmektedir. Biyofilm oluşumu hiçbir şekilde *S. epidermidis* ile sınırlı değildir; diğer nozokomiyal patojenler de bu yaşam biçiminde var olabilir ve böylece enfeksiyonları tetikleyebilir.

Patojen stafilokoklardaki biyofilm oluşumuna bağlı olarak *Pseudomonas* gibi diğer bakterilerde de şimdilerde "Quorum algılama" olarak tanımlanan ve büyük ilgi gören bir olgu gözlemlenmiştir. Quorum algılama, bakterilerin, bakteriyel yaşam belirli bir yoğunluğa ulaştıktan sonra belirli genleri aktif hale getirme yeteneği anlamına gelmektedir. Genleri istedikleri gibi açıp-kapatılabilmek için bakteri-

ler bunu, bakteriyel hücre duvarından kolaylıkla geçebilen "Autoinducer"lar adı verilen moleküller üreterek yapmaktadır. Bir yerde çok az sayıda bakteri varsa, bakteriyel hücre yoğunluğu sağlanamaz ve "Quorum", gen regülasyonuna yarayacak Autoinducer maddesi üretmek mümkün olamaz. Belirli genleri aktif hale getirmek için sadece büyük gruplar bu maddeyi üretebilirler. Bu tip Autoinducerler çeşitli bakteri türleri arasında yer değiştirebilmektedir, böylece bakteriler kendi aralarında iletişim kurabilirler, biraz sohbet ederler, ya da daha bilimsel bir ifadeyle "Mikrobiya sosyobiyojoloji"den bahsedilir. Stafilokokların bu Quorum algılama sisteminin biyofilm genlerini de aktive edip etmediği hâlâ tartışılırken Pseudomonadlar için bu kanıtlanmıştır. Biyofilm oluşumunun yanı sıra toksin oluşumundan hücre duvarına yer alan şeker moleküllerinin üretimine kadar başka birçok bakteriyel özellikler, oldukça idareli çalışan Quorum algılama sistemi üzerinden ayarlanır.

Biyofilm oluşumu ve Quorum algılama sistemine ek olarak patojen stafilokokların özellikle nozokomiyal enfeksiyonlarda önem kazanan bir özelliği daha bulunmaktadır: küçük, çoğalamayan "mini mikroplar" olarak insan hücrelerinde oyalanma ve böylece hem antibiyotik tedavisinden hem de insan savunmalarından kaçınma yeteneği. Bakterilerin "small colony variants" (SCV) [Küçük koloni türleri] olarak var oldukları söylenir. SCV türlerinin aylar sonra ortaya çıkabilecek ısrarcı, uzun süren bir enfeksiyona yol açabildiği gerçeğinin yanı sıra bu türlerin sıklıkla laboratuvar da bakteri üretme gibi geleneksel tespit yöntemleriyle algılanamadığı göz önüne alınmalıdır. Buna ilaveten, hücre duvarının değişmesi nedeniyle SCV türleri Gentamisin gibi bazı yaygın antibiyotiklere karşı dirençli hale gelmiştir ve bu da antibiyotiklerin savaşımını zorlaştırmaktadır.

Biyofilm oluşumunun yukarıda anlatılan mekanizmaları, Quorum algılama ve Small Colony türlerinin yanı sıra stafilokokların ve diğer nozokomiyal etkenlerin virülans özellikleri bir dizi adherens molekülünün, toksinin ve hücre dışı enzimlerin üretimini de kapsamaktadır. Diğer mikroplar için de daha önce açıklandığı gibi bu özelliklerin çoğu sürekli geliştirilmez; daha çok bir dizi düzenleyici fenomene ve sabit bir faz değişimine tabidirler, bu da mikropların

belirlenmesini ve uygun bir tedaviyle kalıcı olarak ortadan kaldırılmasını oldukça zorlaştırır.

Ayrıca nozokomiyal etkenlerde daha önce dikkat çekilen ve bu mikroplarla sınırlı kalmayan ve burada en büyük etkiye sahip bir fenomenin etkisi bulunmaktadır: Antibiyotik direnci sorunu. Antimikrobik kemoterapi çağının başlangıcından bu yana, yani 20. yüzyılın ortalarından beri ilaçlara karşı direnç olduğu yukarıda açıklanmıştı. Özellikle enfeksiyonlara yol açan bu mikroplara karşı bir tedavi elde etmek nesiller boyu doktorların hayali olmuştur. İlk başarı ise 1909 yılında Paul Ehrlich tarafından treponema denilen sifilis mikrobuna karşı Salvarsan ile gerçekleştirilmiştir. Daha sonra, 1929 yılında Alexander Flemming, Penicillium notatum mantarına ait doğal bir ürün olarak penisilini keşfetmiştir. Penisilin bileşiminin hazırlanması biraz zaman almış olup, ilk ilaç 1940'lı yıllarda kullanılabilmektedir. O esnada, Gerhard Domagk (1895-1964) tarafından sülfonamid geliştirilmiştir. Böylece antimikrobiyal kemoterapi çağı başlarken antibiyotik direnci devri de beraberinde geldi.

Ancak antibiyotik çağının başlangıcında, her şeyden önce yeni bileşimlerin başarıları yer aldı. Penisilin ve sülfonamide ek olarak 1950'li ve 60'lı yıllarda başka madde sınıfları geliştirildi ve tanıtıldı. Antibiyotiklerin hedef yapıları, penisilin ve diğer beta-laktam antibiyotiklerin yanı sıra vankomisin gibi glikopeptidlerin yönlendirildiği bakteri hücre duvarıdır. Aminoglikozidler, makrolidler, tetrasiklin ve diğer maddeler bakteriyel protein biyosentezine karşı etki eder. Rifampisin, kinolonların yanı sıra trimetoprim ve sülfonamidler de bakterilerin nükleotid değişimine müdahale eder.

Tüm bu maddelerin kullanılmasından kısa bir süre sonra doktorların ve halkın korkuları nedeniyle antibiyotiklerin etkisine karşı dirençli hale gelen bakteriler izole edildi. Beta-laktamlar yoluyla beta-laktam antibiyotiklerinin yapısı değişmiş ya da bozulmuştu ve bu nedenle etkilerini kaybetmişlerdi. Bununla birlikte, antibiyotiklerin bakteri hücrelerindeki hedef yapıları da değişmektedir, örneğin penisilin etkisi için önem arz eden penisilin bağlayıcı proteinler ya da DNA yapısının enzimleri olan topoizomerazlara karşı kino-

lonlar etki etmektedir. Bunun haricinde, bazı antibiyotikler artık dirençli bakteriler sebebiyle hücrelere yeterli miktarlarda absorbe edilmemekte veya etkisini gösteremeyecek şekilde özel pompa mekanizmaları yoluyla tekrar bakterilerden dışarı taşınmaktadır. Sonuç olarak bu durumda da bakterilerin son derece aldatıcı olduğu kanıtlandı, çünkü insanlar tarafından geliştirilen çeşitli antimikrobiyal maddelere karşı hızlı bir şekilde direnç mekanizması oluşturdular.

Daha da kötüsü, 1950'li yıllarda birbirinden bağımsız olarak çalışan Japon bilim insanı Watanabe, İngiltereli Anderson ve Bern'de çalışan Alman bilim insanı Gerhard Lebek, direnç özelliklerinin farklı bakteri türleri arasında taşınabilir olduğu prensibini keşfettiler. Bu tür transfer durumlarından küçük DNA moleküllerinin sorumlu olduğu ve bunların sonrasında R (resistenzen "direnç") faktörleri ve daha da sonra plazmidler olarak adlandırılacağı görüldü. Daha önce belirtildiği gibi bu plazmidler genleri taşıma özelliğine sahiptirler ve burada da tartışıldığı gibi direnç özelliklerini kodlayan genler de buna dâhildir. Günümüzde birçok direnç geninin, asla hastalık etkeni rolünü almayan ancak antibiyotik üreticileriyle doğal konumlarında, çoğunlukla da toprak florasından bakteri veya mantarlarla karşılaşan toprak bakterilerinden geldiği bilinmektedir. Bu direnç genleri sadece gen transferi yoluyla hastalık etkeni olabilirler. Ayrıca sadece bir değil birçok direnç geninin taşınabilir bir plazmidde yer alabileceği kısa süre içinde anlaşıldı; çok dirençli ve çok az antibiyotiğe karşı duyarlı endişe verici patojenler gelişti. Bugün, yeni bir ilacın uygulanmasından sonra birkaç hafta ya da birkaç ay içinde belirli direnç türleri gelişmesi beklenir ve böylece sağlık politikası açısından büyük öneme sahip "mikroskop altında evrim" başlar.

Direnç sorunsalı 1980'li yıllarda biraz hafiflemiş olsa da geçtiğimiz 10-15 yıl içinde hem Almanya'da hem de dünyada tekrar yoğunlaştı. En dirençli mikroplar ise hastaneden kapılan nozokomiyal hastalık etkenleridir. Örneğin 1998 yılında Almanya'da, tüm nozokomiyal patojenlerin %12'den %20'ye kadarı bir ya da birkaç antibiyotiğe karşı dirençliyen bu oran Amerika Birleşik Devletleri'nde %60'lara varmaktaydı. Bununla birlikte, penisiline benzer bir madde olan metisilinin stafilokok enfeksiyonu tedavisinde kulla-

nılması büyük bir soruna yol açmıştır. 1976'da Amerika Birleşik Devletleri'nde stafilokokların sadece %2,4'ü metisiline karşı dirençliyken 1996'da mikropların %35'i dirençli hale gelmiştir. Almanya'da ise MRSA denilen ve metisilin dirençli olan *S. aureus* türü 1990 yılında %1,7 iken 1995 yılında %8,4'e yükselmiştir.

Stafilokok ve enterekok enfeksiyonlarının tedavisinde metisilin yanı sıra daha önce de bahsedilen Vankomisin kullanılmaktadır. Son yıllarda, vankomisin dirençli enterekoklar (VRE) başta olmak üzere bu ilaca karşı da çok yüksek oranda direnç gelişmiştir. Almanya'da direnç oranı 1990 yılında çok düşük oranlardan 1995 yılında %4'lere yükselmiştir. ABD'de ise 1989 yılındaki %0,9 oranından 1997 yılında %12'ye yükselmiştir. Şimdiyse vankomisin direnci ve yayılması korkunç bir etkiye sahip olabilecek *Staphylococcus aureus* türü ortaya çıkmıştır. Direnç sorunsalını izah edecek daha birçok örnek bulunmakla birlikte bu durum sadece stafilokokları ve enterekokları kapsamamaktadır. Multi-dirençli *Pseudomonas* ve *Salmonella* türlerindeki artıştan, penisiline dirençli pnömokok ve gonokok oluşumunun artmasından ve multi-dirençli mikobakterilerin yayılmasından da bahsedilmelidir.

Giderek daha tehlikeli ve daha dirençli hale gelen enfeksiyon etkenlerinin, özellikle hastane enfeksiyonlarının artış trendini durdurmak ya da hatta mümkünse tersine çevirmek mümkün müdür? Antimikrobiyal kemoterapiyi enfeksiyonların tedavisinde olması gereken role geri döndürmek için belirli stratejiler var mıdır? Bu konuda başarılı olmak için birtakım önlemler alınması gerekmektedir: Öncelikle, piyasadaki antibiyotiklerin kullanımı iyileştirilerek amacına uygun hale getirilmelidir. Dirençli mikropların büyük kısmı, en çok antibiyotik kullanan ve tüketen kurum hastanelerinde yaşamaktadır. Antibiyotik kullanımının ve dozajının amacına uygun şekilde düzenlenmesi bile birçok şeyi düzeltecektir. Ayrıca, 1997 yılında Avrupa Birliği'nde 10.000 ton antibiyotik kullanıldığı, ancak bunun sadece yarısının beşeri tıpta kullanıldığı unutulmamalıdır. Bir kısmı veteriner hekimlik alanında kullanılırken %15'i de hayvancılıkta sözde performans artırıcı olarak kullanılmıştır. Ek olarak meyve yetiştiriciliğinde, örneğin meyve zararlılarıyla müca-

dele için de antibiyotik tüketilmektedir. Gelecekte, antibiyotik bazlı performans arttırıcılardan tamamen vazgeçilerek, hem veteriner hekimlikte hem de beşeri tıpta kesinlikle farklı maddelerin kullanıldığı rezervlerden yararlanmak mümkün olacaktır.

Ancak, hâlihazırda mevcut olan, eski antibiyotikleri daha dikkatli kullanmak yeterli olmayacaktır, yeni maddeler de geliştirilmelidir. 20 yıldan daha fazla bir zamandır yeni bir antibiyotik maddesi geliştirilmemiş ya da tanıtılmamıştır; bunun yerine daha çok zaten bilinen bileşiklerin modifikasyonları ve optimizasyonları yapıldı. “Rational drug designs” [rasyonel ilaç tasarımı] ve kimya bileşenleri yardımıyla bu duruma bir son verilmelidir. İleride, tropikal yağmur ormanları bitkileri, mercan resifleri ve hatta tarıma elverişli olmayan toprak mikroorganizmaları gibi yeni kaynaklardan elde edilebilecek tamamen yeni maddelere ihtiyaç duyulacaktır. Genel olarak hâlihazırda bilinen bakteriyel hedef yapılarının, hücre duvarının, protein ve nükleotid metabolizmasının yanı sıra antibiyotiklerin yönlendirilebileceği yeni saldırı alanları yani yeni “hedefler” belirlenmelidir. Bakteriyel düzenleyiciler, taşıma sistemleri ya da virülans özellikleri de bunun için uygundur.

Zor zamanlarda, bazı bilim insanları çok tuhaf karşılanabilecek ama belki de işe yarayabilecek bir yoldan gitti: Eski ot kitaplarından ve Orta Çağ manastır tıbbının kayıtlarından faydalandılar. Geçmişte atalarımızın hastalıkları iyileştirmek için kullandıkları özleri ve karışımları yeniden keşfetmeyi umut ettiler. Kim bilir, belki bu araştırmalardan enfeksiyonlara karşı da yeni bir ilaç ortaya çıkacaktır.

VII. TEHLİKELİ BÜYÜME POTANSİYELİ: MANTAR ENFEKSİYONLARI

“Yeni Bir Savaş: Candida”, “Vücudumuzdaki Etoburlar”, “Bağırsağınızda Candida Varsa Ne Yapmalısınız?” Bu ve benzeri başlıkları birkaç yıl önce her tür yayında, konferans duyurularında, seminerlerde ve bazı derneklerin faaliyetlerinde görmek mümkündü, çünkü konu hep aynıydı: İnsan vücudunda mantar oluşumu ve tedavisi. Ve tıbbi bir alanda yeni sorunlar ortaya çıktığında sıklıkla olduğu gibi gerçekte yalan, bilimle fantezi, doğru ve yanlış birbirine karışmıştı. Bu histeri ve çaresizlik dalgası nasıl ortaya çıkmıştı? Bu süreçte mantarlar ve özellikle Candida albicans mantarı tıbben mümkün olan neredeyse her hastalıktan sorumlu tutuldu: depresyon ve romatizma, aşırı iştah ve obezite, baş ağrısı ve halsizlik, egzama, diyabet ve hazımsızlık vb. Bu tür toplumsal kaygı durumlarında çoğunlukla olduğu gibi son zamanlarda biraz hafiflemiş Candida dalgasında da muğlak fikirlerle gerçekçi ve doğru gözlemler birbirine karışmıştı.

Daha önce de anlatıldığı gibi 1980’lerin ortasından bu yana beşeri tıpta çoğunlukla ağızdan alınan antibiyotiklerin kullanımında artış yaşandı. Bu da bazı hastalarda, “normal” bakterilerin olduğu bağırsak florasının zarar görmesine yol açtı ve bağırsak bakterilerinin, başta mantar olmak üzere antibiyotik dirençli mikroorganizmalar tarafından sarılmasına sebep oldu. Aslında zaten insanların yarısının bağırsağında antibiyotikle çoğaltılabilecek -özellikle Candida türünde- mantarlar bulunur. Fakat Candida mantarını bütün şikâyetlerden ve hastalıklardan sorumlu tutmak kesinlikle hata olur.

1990’lı yıllarda, yoğun bakım alanında çok iyi ilerlemeler kaydedildi ancak bu gelişmenin sonucu olarak hem daha önce söz edilen bakteriyel nozokomiyal enfeksiyonlarda hem de mantar kaynaklı hastane enfeksiyonlarında bir artış yaşandı. Örnek vermek gerekirse, 1980 yılında Amerika Bir-

leşik Devletleri'nde mantar kaynaklı hastane enfeksiyonları %6 iken, bu rakam 1990 yılında %11'e yükseldi, günümüzde ise bu enfeksiyonlar nozokomiyal patojenler listesinde dördüncü sırada yer almaktadır. Hayati risk taşıyan, yayılmacı Candida enfeksiyonu Almanya'da her yıl ortalama 40.000 civarında görülmektedir ve bunların %10'u ölümle sonuçlanabilmektedir. Ayrıca AIDS hastalarının %70'i hastalıkları boyunca bir kez Candida enfeksiyonu geçirmektedir. Bu durumda enfeksiyon daha çok ağız içinde ve yemek borusunda görülmektedir. Mantar enfeksiyonlarının ciddi anlamda tehlikeli bir büyüme potansiyeline sahip olduğu bir gerçektir ve 1990'lı yılların Candida histerisinin haklı yanları vardır. Ancak bu organizmayı çağımızın bütün hastalıklarından sorumlu tutmak için hiçbir sebep yoktur.

Mantarlarda, ökaryot grubundan sayılan, oldukça heterojen ve çok yaygın bir organizma öbeği söz konusudur. Bu zamana kadar 500.000 farklı mantar türü tanımlanmıştır ancak bunların 100 tanesi bile hastalık etkeni olarak görülmemektedir. Mantar, hayvanlarda ve bitkilerde olduğu gibi doğal olarak insanlarda da yaygın olduğundan ve çevrede çokça bulunduğundan bu organizmaların özellikle bağışıklık sistemi çok zayıfladığında, örneğin kemoterapi esnasında, organ naklinden sonra veya vücutta halihazırda HIV gibi başka bir enfeksiyon varken; fırsatçı hastalık etkenleri olarak ortaya çıkması şaşırtıcı değildir. Mantar enfeksiyonlarında konak çok önemli bir rol oynamaktadır ancak bu hastalık hakkında bundan başka çok fazla ayrıntı bilinmemektedir.

Mantar hastalığı ilk olarak 1850 yılında Rudolf Virchow tarafından tanımlandı ve o zamandan bu yana mantar hastalığı enfeksiyon hastalıklarının bir konusudur. Mantar enfeksiyonları sayıca en çok deride görülmektedir. En çok bilinen türü ayak mantarı olup bu mantar insanın kendi derisinin florasından kaynaklanmaktadır. Ancak bu tür enfeksiyonlar havuzlardan da bulaşabilmektedir ve eğer tedavi edilmezse uzun süren ve can sıkıcı bir hastalık haline gelebilir. Ağır mantar enfeksiyonlarının en önemli sebebi olarak daha önce de bahsedilen ve insanlarda sıklıkla sindirim sistemine yerleşen tek hücreli bir maya mantarı olan Candida albicans türü görüldü. C.albicans'ın yanı sıra başka Candida türleri

de enfeksiyon etkeni olarak tanımlanmıştır. Candida enfeksiyonları mukoza üzerine yerleştikten sonra pamukçuk, yemek borusu enfeksiyonu ya da örneğin hamilelik esnasında görülen bir vajinal enfeksiyona çevrilebilir. Bazı koşullar altında, örneğin bağışıklığı zayıflamış kişilerde, Candida bakterileri kana ve damarlara karışabilmektedir. Böyle sistematik bir şekilde yayılan bir Candida enfeksiyonu çok tehlikeli olabilir, özellikle de mikroplar kullanılan Antimikotik'e (Anti-mantar ilacı) karşı direnç gösteriyor ise.

Candida albicans, daha önce de bahsedildiği gibi insanlarda mide-bağırsak bölgesinde görülmektedir ve özellikle birçok bakteriyel etmenden sorumlu gösterilen etkili patojenik faktörleri oluşturan belirli bir grup mikrop olup olmadığı hâlâ bilinmemektedir. Bununla birlikte, Candida'nın, bir enfeksiyonun seyrinde rol oynayan proteinleri veya yağları, yani proteazları ve lipazları parçalayan bir dizi enzim ürettiği bilinmektedir. Ayrıca *C.albican*'lar sindirim sisteminin normal kolonizasyonu için önemli ama aynı zamanda bir enfeksiyon seyri esnasında da önemli hale gelebilen birçok adherens faktörü üretirler. Candida'da özellikle esnek ve sürekli yapısını değiştiren bir mikroorganizma söz konusudur. Farklı türler arasında, maya denilen küçük yuvarlak hücrelerle hif denilen uzun, çok hücreli iplikler arasındaki değişimin özellikle belirgin olduğu bir "switch" gerçekleşebilir. Şu anda invaziv vasküler enfeksiyonlarda sıklıkla rol oynayan hif biçimleridir, bu nedenle bu türlerin özellikle öldürücü olarak görülmesi gerektiği varsayılır.

Son yıllarda enfeksiyon etkeni olarak Candida'ya ek olarak iki organizma daha önem kazanmaktadır: Aspergillus ve kriptokoklar. Cilt mantarları ve Candida'nın aksine bu mikroorganizmalar insanın "normal florası"na ait değildir. Bunlar daha çok çevreden insan vücuduna taşınmaktadır ve enfekte sporlar yoluyla enfeksiyon başlamaktadır. Aspergillus toprakta, örneğin doğal gübrede bulunur. Daha çok, kemoterapi alan kanser hastalarında ve organ nakli geçirmiş hastalarda akciğer enfeksiyonu olarak ortaya çıkmasından korkulur. 1985 ve 1995 yılları arasında Amerika'da yoğun bakım hastalarında görülen Aspergillus enfeksiyonu dört kat artmıştır. Candida gibi Aspergillus da proteaz, ipliksel üretir ve bu miseller akciğerde toplanarak tedavinin

zorlaşmasına sebep olabilir. Kriptokoklar kuş pisliği yoluyla vs. yayılırlar, en çok da AIDS hastalarını etkilerler. Ayrıca HIV taşıyan hastalarda sıklıkla *Pneumocystis carinii* mantarı yoluyla ortaya çıkan akciğer enfeksiyonu görülmektedir; öyle ki bu hastalığın görülmesi HIV enfeksiyonunun ana belirtisi olarak kabul edilmektedir.

Maalesef daha önce bakteriler için anlatılan şey, patojen mantarlar için de geçerlidir: Her geçen gün daha çok hastalık etkeni, ilgili antimikotiğe karşı dirençli hale gelmektedir. Bakteri kaynaklı hastalıkların tedavisinde olduğu gibi mantar enfeksiyonlarının tedavisinde de özellikle mikrobiyal hücrelere saldıran ancak insan hücrelerine dokunmayan olası preparatların listesi çok uzun değildir. Bunlar ise azol bileşikleridir. En bilineni ise mantarın hücre duvarına zarar verebilen flukonazoldur. Tedavi için ayrıca, amfoterisin B ve nistatin gibi polienler ve nükleik asit antagonistleri mevcuttur. Polien tedavisinde sıklıkla istenmeyen ve tehlikeli yan etkiler ortaya çıkmaktadır. Azol tedavisinde ise son zamanlarda gittikçe daha çok dirençli mikroplara rastlanmıştır. İlerleyen zamanda, mantar kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde de bakteriyel enfeksiyonların tedavisi için tartışılan metotlara benzer stratejiler benimsenmelidir: Burada mevcut bileşiklerin bilinçli kullanımına işaret etmek isterim. Azol bileşikleri, tarımda, örneğin mildiyö³ ile mücadele etmek için de kullanılmaktadır ve bu, bu bileşiklerin mahsul üretiminde kullanımının azaltılması hakkında bir tartışmaya yol açmıştır. Mikotik patojenlerin genom dizilerinin, etkili yeni ilaçların geliştirilmesine yol açabilecek yeni hedef yapıları ortaya çıkarması mümkündür. Mantar enfeksiyonlarının giderek artan sayısı bunu zorunlu kılmaktadır.

VIII. ÖZEL BİR DURUM: BAKTERİYEL TOKSİNLER

Genellikle her gerçek enfeksiyon bir patojenden kaynaklanır. Tifo enfeksiyonunun *Salmonella typhi*'den kaynaklandığı, koleranın *Vibrio cholerae*'den geldiği ya da vebanın *Yersinia pestis*'tan oluşması gibi 100 yıldan fazladır bilinen bir gerçektir bu. İyi bir teşhis ve başarılı bir tedavi kadar önemli olan bir diğer şey patojenin saptanmasıdır. Bir patojenin ispat edilmesi her zaman mümkün değildir. Örneğin botulizm olarak bilinen ve kontamine et ve en çok kontamine konserve gıda tüketimiyle oluşan bir hastalık durumunda patojen ispatı mümkün değildir. Burada özel bir durum geçerlidir: Hasta eden faktörler bakteri zehridir, yani toksinlerdir. Botulizm ağır sinir hastalıklarına yol açabilir. Çoğalabilen mikroorganizmaların etkisinden kaynaklanmadığından böyle bir zehirlenme gerçek bir enfeksiyon sayılmaz. Ancak gıda zehirlenmesi durumu sıklıkla görüldüğünden tehlikeli ve ciddi olabilir.

Toksinlerin (kelime kökeni yunanca "toxicon" kelimesinden gelmektedir) kusma, felç, kasların kasılması, ishal vb. birçok etkisi olduğu uzun yıllardır bilinmektedir. İlk zehir, 1888 yılında Fransız bilim insanları Emile Roux (1853-1933) ve Alexandre Yersin (1863-1943) tarafından izole edilen difteri toksinidir. Günümüzde, bazı etki mekanizmalarına uyan ve klasik tanıma göre "konakçı hücrenin normal metabolizmasını çözünür maddeler olarak değiştirerek konakçı organizma üzerinde zararlı bir etkiye neden olan" yaklaşık 400 farklı bakteriyel toksin tanımlanmıştır. Toksinlerin üretimi ise bakterilerle sınırlı değildir: yılanlar gibi daha büyük organizmalar ve hatta bitkiler de zehir üretirler.

İlginç bir şekilde, en çok toksin üreten organizma grupları, yani Clostridiumlar ve basiller, klasik hastalık etkenleri sınıfına girmezler. 100'den fazla çeşidi bulunan Clostridiumlar ve basiller toprakta yaşarlar ve endosporlar denilen

daimi bir hale girebilirler. Böylece olumsuz koşullardaki bir çevrede aktif olarak üremeksizin yıllarca yaşayabilirler. Elverişli koşullara kavuştuklarında yeniden metabolizmalarını aktif hale getirerek bölünür ve toksin üretirler. Memeli hayvanlar gibi büyük ve çok hücreli organizmaların ölümünden sonra toprak bakterileri toksinlerinin ölen hayvanın besinlerinden uygun şekilde ve uzun süre faydalanması yoluyla ekolojik işlev gerçekleşmektedir. Otuzun üzerinde Clostridium ve basil türü enfeksiyonlarla insanlara, hayvanlara ya da bitkilere bulaşmıştır. Bunların arasında bir insan patojeni olarak şarbona neden olan ve biyoterörizmle ilgili olarak sıkça tartışılan, ilerleyen bölümlerde daha detaylı olarak anlatılacak *Bacillus anthracis* de bulunmaktadır. Bunun yanı sıra, daha önce bahsedilen botulizmin etkeni *Clostridium botulinum* ve tetanoz bakterisi *Clostridium tetani* insan patojeni potansiyeli olan ve toprakta yaşayan mikroorganizmalardır. Bu bağlamda önemli olan, taze yaralara girerek burada tetanoz toksini üretebilen ve ağır sinirsel hasar bırakabilen çoğunlukla da ölümle sonuçlanan *C. tetani*'dir. Gazlı kangren hastalığının etkeni olan *Clostridium perfringens* ile toprakta birincil olarak oluşmayan bir bağırsak patojeni olan ve kısmen antibiyotiğe dirençli bir mikrop olarak antibiyotik tedavisi sonrası bağırsak enfeksiyonlarını tetikleyebilen *Clostridium difficile* da Clostridium grubuna girmektedir.

Clostridiumlar ve basiller sadece en bilinen bakteriyel toksinleri üretmekle kalmaz aynı zamanda zehirleri de en güçlü zehirler olup, insanlar için çok tehlikeli biyomoleküllerdendir. Örneğin, bir gramın milyarda biri kadar nanogram botulinum zehri bile bir insanı öldürmeye yetebilir. *C. Botulinum* toplamda 7 farklı zehir türü oluşturmaktadır ve bunların içinden en iyi Botulinum Toksin A tanımlanabilmiştir. İtalyan bilim insanı Cesare Montecucco, tetanoz toksini gibi bu toksinin de proteaz aktivitesine sahip olduğunu ve böylece diğer proteinleri spesifik olarak etkisiz hale getirebileceğini kanıtlamıştır. Her iki toksin de substratları olarak sinir hücrelerindeki molekülleri seçer, ancak iki toksinin de etkisi farklıdır. Botulinum zehri kaslarda flask (gevşek) yol açarken, tetanoz zehri spazm oluşumuyla birlikte bir kas kasılmasına neden olur.

Patojen bakterilerin büyük bir kısmı toksin üretebilmektedir, hatta çoğunlukla bir bakteri, birkaç zehir birden üretir. Ancak çok farklı bakterilerin benzer ya da aynı toksini üretmeleri çok ilginçtir. Bu durum da toksin genlerinin sıklıkla mobil genetik elementlerde konumlandığı gerçeğini ortaya çıkarmaktadır. Örneğin Shiga toksiniyle bitkisel bir zehir olan risin çok benzer yapıdadırlar ve aynı etkiyi gösterirler. Bu nedenle, şu anda bilinen 400'den fazla bakteriyel toksinin yalnızca çok farklı patojenlerde uygulanabilen birkaç etki mekanizmasına uyması şaşırtıcı değildir. Alfa toksini gibi "gözenek oluşturan toksinler", konakçı hücrelerin zarlarına delikler açan ve ökaryotik hücrelere zarar veren stafilokoklardan bilinmektedir. Buna karşılık, diğer toksinler ökaryotik hücrenin protein biyosentezini anahtar moleküllerini kullanılamaz hale getirerek durdurur çünkü bu anahtarlara bir şeker molekülü bağlıdır. Kolera ve difteri toksinleri bu etkinlik prensibini izler.

Diğer bakteriyel toksinler, regülatörlerdeki fosfat gruplarını eklemek veya ayırmak suretiyle ökaryotik hücreleri bakterilere hücre içi ve hücre dışı yaşamları için uygun çevreyi sağlayacak şekilde manipüle edebilirler. İlginç bir şekilde, ökaryotik hücrelerin fonksiyonlarını anlamak için hücre araştırmalarında bakteriyel toksinlerden sıklıkla "araç" olarak bahsedilmektedir. Bakteriyel toksinlerin incelenmesiyle önemli ölçüde şekillenen bu araştırma sahası ayrıca isimlendirildi: "Hücrel Mikrobiyoloji"

Tıpta önemli bir yer tutan bir diğer toksin grubu, ilk olarak Hamburglu Mikrobiyolog Bernhard Flesicher tarafından tanımlanan ve "süper antijenler" olarak bilinen gruptur. Süper antijenler grubu streptokoklardan ve stafilokoklardan çok sayıda toksin içerir. Süperantijenler, ökaryotik savunma sisteminin iki hücrelerini, makrofajları veya fagositleri ve akyuvarları, CD -T lenfositlerini, büyük miktarlarda kimyasal haberci maddelerin, sitokinlerin veya interlökinlerin oluşmasını sağlayacak şekilde ağ kurma ve uyarma yeteneğine sahiptir. Bu sinyal molekülleri, daha sonra bağışıklık sisteminin aşırı reaksiyonunun bir sonucu olarak ateşe, dolaşımın çökmesine ve ölümle sonuçlanabilen çoklu organ yetmezliğine yol açabilen enflamatuar reaksiyonları tetikler. Tüm bu reaksiyonlar çok hızlı gerçekleşir, böylece

süperantijenlerin etkisiyle tanımlanan enfeksiyonlar, fulminant bir seyirle karakterize edilir. Süperantijen enfeksiyonları, süperantijen oluşturan stafilokoklar içeren tamponların bu tür hastalıkların kaynağı olarak tanımlanması nedeniyle 1990'larda "Tampon hastalığı" olarak da bilinen "Toksik Şok Sendromu" adı verilen enfeksiyonları da içerir. Bununla birlikte, streptokoklardan kaynaklanan yumuşak doku enfeksiyonlarında veya stafilokoklardan kaynaklanan gıda zehirlenmelerinde de sıklıkla süperantijen gösterilir.

Şimdiye kadar açıklanan toksinler, aktif bakteriler tarafından üretildikleri için proteindir. Bu nedenle ekzotoksin olarak da adlandırılırlar. Ancak şeker artıkları ve yağ asitlerinden oluşan ve bu nedenle lipopolisakkaritler (LPS) olarak adlandırılan bakteri hücre duvarının bileşenleri de toksik etkiler geliştirebilir. LPS'in bakteri hücrelerine entegre bir parça olması ve ancak hücre erimesinden sonra salınabilmesi nedeniyle bunlar endotoksin olarak da tanımlanır. Böylece serbest endotoksin süperantijenlere benzer bir etki geliştirebilir, ancak endotoksinler belirli hücrelere özgü değildir. Aksine birçok farklı hücre tipinin kimyasal haberci maddeleri çok sayıda üretmesine ve dolayısıyla bağışıklık reaksiyonunu aşmasına neden olabilirler. Aynı zamanda bu reaksiyon, Salmonella veya E. coli ile ortaya çıkan enfeksiyonlar gibi sistemik bir enfeksiyon sonucu oluşursa "septik şok" olarak da adlandırılmaktadır. Septik şokun tedavisi günümüzde bile çok zordur. Endotoksinlerin yapısını ve biyolojik etkisini aydınlatmak için yapılan araştırmalarda Alman bilim insanları Otto Westphal, Otto Lüderitz ve Ernst Rietschel'in büyük etkisi vardır.

Toksinler farklı şekillerde etki edebilir ve insanlarda farklı semptomlar gösterebilirler. Peki, insan kendini toksinlerden nasıl koruyabilir? Bu konuyla ilgili detaylı bir çalışma bir asır önce Emil von Behring tarafından yapılmıştır. Behring, deneyler yoluyla difteri toksinlerinin etkisini göstererek zehirlerin antikorlar aracılığıyla etkisiz hale geldiğini kanıtlamıştır. Bu çalışma sayesinde toksinlere karşı aşılar bulunmuştur ve bunlardan bazıları hâlâ başarıyla kullanılmaktadır. Buna difteri ve tetanos aşılarının yanı sıra şu anda test aşamasındaki şarbon aşıları da dâhildir. Gerekli durumlarda, zehirlenmeden sonra tetanos veya botulinum

gibi belli başlı toksinlere karşı antikorlar kullanılarak pasif aşılamalar da yapılabilir. şimdilerde, doğrudan toksinlere yönelik oluşturulmuş moleküller, diğer bir deyişle antagonistler aracılığıyla onları etkisiz hale getirme girişimleri gerçekleştirilmektedir.

Daha önce değinildiği üzere, geçtiğimiz yıllarda, birçok patojenik bakterinin ve diğer organizmalarla simbiyotik partner olarak başarılı bir şekilde yaşayan bakterilerin de dâhil olduğu bir dizi mikroorganizmanın genomu üzülmüştür. şaşırtıcı bir şekilde, bu "iyi huylu" mikropların birkaçı da toksin üretebilmektedir. Öyleyse, toksinler sadece ölüm ve sıkıntı veren korkunç varlıklar değiller midir? Toksin kelimesinin klasik tanımının, toksinlerin organizmalarla birlikte yaşarken simbiyotik ve hatta "yararlı" olabileceği şeklinde genişletilmesi mi gerekmektedir? Aslında, biyomoleküllerin bu çift yönlülüğü, toksinlerin içinde en güçlüsü Botulinum'un 10 yıldan fazladır spazm, tremor (titreme) ve diğer kas hiperaktivitesi gibi ağır nörolojik vakaların tedavisinde ilaç olarak kullanılması gerçeğiyle kendini ifade etmektedir. Aynı zamanda şaşılık, migren ve baş ağrıları da bu toksinle tedavi edilmektedir. Dahası, son zamanlarda botulinum toksini "Anti-Aging" (yaşlanma karşıtı) madde olarak kırışık cildin gerdirilmesinde bile kullanılmaktadır. Bir molekül ve iki farklı etki: bir yanda ağır bir hastalık, diğer yanda sinir hastalıklarının hafifletilmesi. Ancak belirli biyomoleküllerin farklı yoğunluklarda kullanıldığında çok farklı sonuçlar doğuracağı da unutulmamalıdır.

Bazı maddelerin farklı etkileri olabilmektedir, Paracelsus'un (1493-1541) da dediği gibi, "Her şey zehirdir, zehir olmayan hiçbir şey yoktur, zehri zehir yapan ise dozudur." İşte toksin hikyesi de böyledir. Mikrobiyolojide bir Dr. Jekyll ve Mr. Hyde hikyesi.

IX. SARS, GRİP VE DİĞERLERİ: SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

Her yıl olduğu gibi 2003 yılında da İsviçre'nin Basel ve Zürih şehirlerinde büyük İsviçre Saat ve Takı Fuarı gerçekleştirildi. Bu olay normalde sadece ilgili basın gruplarında ve yerel medyada yer alırken bu defa uluslararası alanda büyük çaplı bir yankı uyandırdı. Çünkü Güneydoğu Asya'dan gelen iş insanları fuardan hiç tereddüt edilmeden çıkarıldı. Normalde daha itinalı olan İsviçreli, 2003 yılı Şubat ayında Çin'in Guangdong ve Hong Kong bölgeleriyle Singapur, Tayvan ve Vietnam'da ortaya çıkan "severe acute respiratory syndrome"-SARS [ağır akut solunum yolu yetersizliği sendromu] adındaki enfeksiyon hastalığından korkmuşlardı. O sırada SARS etkeninin yapısı ve bulaşma yolları henüz tam olarak bilinmediğinden İsviçreli fuar organizatörlerinin tepkisi insanların bulaş riskinden ne kadar korktuğunu ortaya koymuş oldu. Peki, nedir SARS? Enfeksiyon, yüksek ateş, öksürük ve solunum güçlüğü gibi grip semptomlarıyla başlar ve ağır vakalarda ölümcül bir genel enfeksiyona dönüşebilir. 2003 yılında yüz binlerce insan SARS'a yakalandı ve bunların %8'i enfeksiyona yenik düştü. SARS patojenlerinin damlacık yoluyla insandan insana bulaştığı ve Coronavirüs grubundan yeni bir virüsün enfeksiyona neden olduğu artık bilinen bir gerçektir. Coronavirüsler, RNA virüsleri olarak yıllardır bilinmektedir. Bu virüsler insanlarda soğuk algınlığına neden olurken birçok hayvanda da ağır solunum yolu enfeksiyonlarına yol açmaktadır. SARS virüsünde özellikle insanlar için agresif, yeni bir corona türü söz konusudur ve çok yüksek ihtimalle insanlara hayvanlardan, büyük olasılıkla da yaban kedilerinden geçmiştir. Her şeyden önce bu, uluslararası araştırma ekiplerince girilen yarışta ışık hızında hazırlanan ve hayvan kökenli korona virüslerin genom dizileriyle benzerlik gösteren patojenin genom dizisini akla getiriyor.

Şimdilik virüse sadece ağız ve gözlerin korunması ve genel hijyen önlemleriyle karşı koyabiliriz. Bir aşının olması henüz mümkün değilken genom dizilerinin hazırlanması etkili aşıların geliştirilmesi için bir başlangıç noktası olabilir. Bu arada, bir genetik test sayesinde virüs daha güvenilir şekilde tespit edilebilmektedir.

Bu virüsün çıkış noktasının Güneydoğu Asya olması bilim insanlarını şaşırtmadı. Çünkü bu bölgedeki nüfus yoğunluğu ve genelde insanlarla evcil hayvanların iç içe yaşaması, yeni ve tehlikeli enfeksiyon patojenlerine çok uygun bir ortam hazırlamıştır. Örneğin, tehlikeli grip virüslerinin birçoğunun Güney Çin’den geldiği uzun yıllardır bilinmektedir. SARS enfeksiyonunun yarattığı panik abartılı görünebilir. Buna karşın SARS, enfeksiyonların sınır tanımadığını, hastalığın en başta hava yolları aracılığıyla bulaştığını ve bu nedenle Avrupa ve Kuzey Amerika’ya ulaşmasının zor olmadığını ortaya koymuştur. Ayrıca enfeksiyon, hastalığa karşı en iyi önlemin eksiksiz ve doğru bilgi paylaşımı politikası olduğunu bir kez daha doğrulamaktadır. Çin’de eksik olan şey tam da buydu ve bir kez daha enfeksiyonun boyutları ile ilgili bilgiler uzun süre saklandı.

Patojenin kökeni ve hastalığın seyri göz önünde bulundurulduğunda, SARS, her yıl yüz binlerce insanın hastalanmasına ve bunların çoğunun hayatını kaybetmesine sebep olan “gerçek” ve tehlikeli enflüenza-gribine benzetilebilir. SARS’la birlikte 20 milyon insanın ölümüne sebep olan 20. yüzyılın büyük salgın felaketi de hafızalarda canlandı: 80 küsur yıl önce dünyayı kasıp kavuran enflüenza. Benzer bir durum SARS’ta yaşanmayacak olsa da “İspanyol Gribi” diye tanımlanan bu salgını hatırlamak yerinde olacaktır.

İspanyol gribi 1918 yılında 4 yıl boyunca süren savaş yıllarında cephenin her iki tarafında ciddi asker kayıplarının artmasıyla başladı. Askerler ateş ve titreme gibi grip benzeri belirtilerle revirlere taşındı. Alman Başkomutan Mareşal Erich von Ludendorff (1865-1937) hiç düşünmeden “kaytarmak”tan vazgeçilmesinden söz ettiğinde çok yanılmıştı. “İspanyol gribi” Avrupa’ya ulaştı, kıtayı talan etti, Afrika ve Asya’ya kadar yayıldı ve başladığı yer olan Amerika’da da ortalığı birbirine kattı; 1918 ile 1919 yıllarında 700 milyon insana bulaştı. Dünya genelinde 20 milyondan fazla insan

İspanyol Gribi nedeniyle hayatını kaybetti, bu rakam Birinci Dünya Savaşı'nda ölenlerin sayısından 3 kat daha fazlaydı. Almanya'da ise salgın nedeniyle 200.000 kişi hayatını kaybetti. İspanyol gribi, toplamda AIDS epidemisinden daha çok can alırken, 20. yüzyılın en yıkıcı salgını olarak tarihe geçti. Veba salgınlarından bu yana, 1346 ve 1351 yılları arasında Asya ve Avrupa'yı etkisi altına alan böylesine yıkıcı bir salgın yaşanmamıştı. Buna rağmen İspanyol gribinin biraz geri planda kalmasının ve sadece şimdi geçmişin büyük salgınlarından bahsederken hatırlanıyor olmasının nedeni, Birinci Dünya Savaşı'nın sona ermesiyle aynı zamana denk gelmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Enflüenza enfeksiyonu genelde "grip" olarak tanımlansa da her yıl büyük kitleleri "öksürük, burun akıntısı, ses kısıklığı" ile etkisi altına alan hafif bir soğuk algınlığıyla çok az benzer yanları vardır. Enflüenza enfeksiyonu klasik grip semptomlarıyla başlayarak pnömoni (zatürre), enfeksiyonun kana yayılması, organların işlevini yitirmesi gibi ciddi boyutlara varabilir ve ardından ölümle sonuçlanabilir. Çok uzun zamandır bilinen enflüenza, 1829-1833 yılları arasında Avrupa'yı etkisi altına alan epidemi esnasında, ünlü Alman yazar Goethe'nin de 1832 yılı Mart ayında gerçekleşen ölümüne sebep olmuştur.

Enflüenza enfeksiyonu, yüzeylerinde HA ("hemaglutinin") ve NA ("nöraminidaz") proteinleri olarak bilinen ve farklı virüs kökenlerinde farklı şekilde yapılandırılmış olabilen proteinleri taşıyan küçük RNA virüsleri tarafından tetiklenmektedir. İlginç bir şekilde, HA molekülü enfeksiyon sürecinde parçalanır ve "işlenir" Bu işlenme aşamasında, kendi katalitik aktivitesi nedeniyle HA molekülü tepkimeye etki edebilir. Elbette solunum yolundaki bakteriyel patojenler, örneğin proteazlarıyla stafilokoklar da işlenmeyi destekleyebilir. Viral bir proteinin bakteriyel proteazlar aracılığıyla işlenmesindeki bu etkileşim, solunum yolunda çok fazla olduğu görülen ve "karışık enfeksiyon" adı verilen farklı bulaşıcı ajanların bir araya gelmesine verilebilecek birkaç iyi örnekten biridir.

Fakat enflüenza virüsü yüzeylerinde bulunan farklı HA ve NA moleküllerine dönecek olursak, bu proteinlerin belir-

li türleri artık esas olarak insanlardan izole edilen virüsler tarafından üretilmektedir. Esas olarak hayvanlardan, örneğin domuzlar ve kuşlardan izole edilen diğer virüs türleri başka HA ve NA molekülleri taşımaktadır. Öyle ki, farklı konakları olan virüsler, farklı HA ve NA proteinleri üretmektedir ancak bu zamana kadar toplam 15 HA türü ve 9 N şekli tanımlanmıştır. Enfeksiyon sırasında her iki protein de konakçı ile ilk temas edendir ve bu nedenle bağışıklık tepkisinin özgüllüğünden de sorumludur. Enflüenza enfeksiyonunun sorunsalı işte burada başlar. Daha önce diğer patojenlerin yüzey moleküllerinde de gözlemlendiği gibi enflüenza virüsleri HA ve NA proteinlerinin yapıları da sürekli olarak değişmektedir. Bir taraftan bu iki protein, nokta mutasyonlar geçirerek her bir amino asit yapı taşıını değiştirebilir. Bu süreçler aynı zamanda "Genetik ya da Antijenik drift" [genetik sürüklenme] olarak da bilinir. Ancak bununla birlikte, farklı virüsler arasında tüm gen segmentlerinin alışverişi gerçekleşir. Almanya'nın Gießen şehrinden Rudolf Rott ile Marburg şehrinden Hans-Dieter Klenck'in çalışma grupları, farklı HA ve N tiplerine sahip iki virüsün bir hücreyi enfekte ettiği esnada her daim böyle bir alışverişin gözlemlenebileceğini kanıtlamışlardır. Ama " Genetik ya da Antijenik shift" [genetik kayma] olarak bilinen bu değişikliklerin dramatik sonuçları olabilmektedir, çünkü tamamen yeni yüzey yapılarına sahip yeni virüs türleri çok kısa bir süre içinde oluşabilmekte ve bu da bağışıklık sistemini kolayca yanıltabilmektedir. Böyle bir gen değişimi sıklıkla domuz hücrelerinde meydana gelir çünkü burada domuz, kuş ve insan virüslerinin genleri birbirine "karışır"; yeni ve tehlikeli türler buradan yeniden insanlara taşınabilir.

Bu insan ve hayvan proteinlerinin bileşenleri virüsü çok tehlikeli hale getirdi. Enflüenza virüsünün ana yüzey proteinlerinin yüksek değişkenliği, aynı zamanda "mevsim virüsü"ne tam olarak uyan bir aşının önceden üretilmesini zorlaştırır. Yine de enflüenza enfeksiyonundan en azından kısmen koruyacak temel bir bağışıklık oluşturabileceği için grip aşısı yaptırmak mantıklıdır.

Sözünü ettiğimiz enflüenza, enfeksiyonlar grubuna dâhil olup, Almanya'da yılda 20 milyon vaka ile açık ara en sık görülen solunum yolları hastalığıdır. Bu hastalıklar;

burun, boğaz, yemek ve soluk borusunu kapsayan üst solunum yolları ve bronşlar ile akciğerleri kapsayan alt solunum yolları olmak üzere ikiye ayrılır. Üst solunum yolları enfeksiyonu sık görülür, genelde hafif geçer ve adeno, rino ve ekovirüslerinin yaydığı mikroplarla oluşur. Ancak üst solunum yollarında da ağır enfeksiyonlar olabilmektedir. Streptokok enfeksiyonları bazen kızıl hastalığına, Bordetella enfeksiyonları boğmacaya neden olabilir. Her iki durumda da enfeksiyonlarda toksinler önemli bir rol oynamaktadırlar. Önce üst solunum yollarında başlayan sonrasında ise toksinin kalbe, karaciğere ve böbreklere indiği difteri için de aynı durum geçerlidir.

Üst solunum yolu enfeksiyonları, kistik fibrozdan (CF) muzdarip hastalarda özel bir durumdur. Bu, insanlarda görülen en yaygın kalıtsal hastalıklardan biridir. CF hastalarında, solunum yollarının epitel hücrelerinde tuz ve suyun taşınmasından sorumlu kusurlu bir CFTR ("cystic fibrosis transmembrane conductance regulator") [kistik fibrozis transmembran iletkenlik düzenleyici] proteini vardır. Bu tür bir CFTR etkisine sahip kişiler, tuzun atılmasında sorun yaşarlar; bu, yoğun mukus oluşumu, spesifik olmayan savunmanın tıkanması, iltihap semptomları ve solunum yolundaki mikroorganizmaların yerleşimiyle ilgilidir. Epitel özellikleri nedeniyle kusurlu CFTR'si olan kişilerde, solunum yolu enfeksiyonlarının riskleri ciddi oranda yüksek olup, bu enfeksiyonlar bu hastalarda ana komplikasyonlardır. Çocukluk çağında stafilokoklar rol oynar, daha sonra ise CF hastalarında enfeksiyonlara neden olan şey, esas olarak psödomonaslardır. Son yıllarda kistik fibroz hastalarında, enfeksiyonun akut safhalarında, planlı kemoterapiyle birlikte yaşam boyu tedavi programlarının uygulanması, hastaların ortalama yaşam beklentisini istikrarlı bir şekilde artırmıştır.

Üst solunum yolu enfeksiyonlarının yanı sıra genellikle çok ağır seyrettikleri için akciğer iltihaplanması veya pnömoni başta olmak üzere alt solunum yolu enfeksiyonları özellikle dikkate alınmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünya çapında yılda 250 milyon insan bu ağır enfeksiyonlara yakalanmakta ve yaklaşık 4 milyonu ise hayatını kaybetmektedir. Bu ağır hastalıkların, özellikle akciğer tüberkülozunun başlıca nedeni olan bakteriyel pa-

tojen *Mycobacterium tuberculosis*'tir. Bununla birlikte, sanayi ülkelerinde pnömonilerin en yaygın görülen etkeni pnömokoklar, yani *streptococcus pneumoniae*'dir. Bir toksin olarak pnömolizin ve hepsinden önemlisi kapsül, patojenlere hastalık yapan etkiyi sağlar. Kapsülün değişkenliği -seksenin üzerinde farklı tip bilinmektedir- ve giderek daha çok patojenin önemli antibiyotiklere, özellikle de penisiline karşı direnç kazanması, *Streptococcus pneumoniae*'yi korkunç bir patojen yapmaktadır. Buna ek olarak, sanayileşmiş ülkelerde son zamanlarda pnömoninin nedeni sözde "yeni ortaya çıkan patojenler"dir. Bu "yeni" patojenler arasında daha önce anlatılan ve kalp hastalıklarıyla da ilgili olan *Chlamydia pneumoniae* mikropları ve lejyoner hastalığının patojeni olan ve ilerleyen bölümlerden birinde anlatılacak *Legionella pneumophila* ve *Mycoplasma pneumoniae* bakterisi yer alır.

Dünya genelinde incelendiğinde, pnömoninin en önemli nedenlerinden biri mikobakterilerdir. Bu özellikle güney yarım küre ülkeleri, Doğu Avrupa ve Asya için geçerlidir. "Verem" veya "beyaz veba" olarak da bilinen tüberküloz (TB, Latince "tuberculum", küçük düğüm) raporları antik çağlardan beri mevcuttur. Orta Çağ'da bu hastalık oldukça yaygındı, Franz von Assisi (1182-1226) ve Elisabeth von Thüringen (1207-1231) de veremden ölmüşlerdir. 19. yüzyıl Orta Avrupa'sında tüberküloz hâlâ çok yaygındı; Almanya'da her 4 ölümden biri tüberküloz kaynaklıydı. Daha çok maddi durumu kötü insanlarda görüldüğünden "fakir hastalığı" olarak adlandırılan verem, "sanatçı hastalığı" olarak da biliniyordu. Çünkü Friedrich Schiller (1759-1805) ya da Novalis (1772-1801) gibi ünlü yazarlar ile Carl Maria von Weber (1786-1826) ve Frederic Chopin (1810-1849) gibi ünlü besteciler tüberküloz nedeniyle hayatlarını kaybetmişlerdir. Zenginler ise, 19. yüzyılın ortalarından itibaren yüksek dağlara, bilhassa tüberküloz için kurulmuş sanatoryumlara gitmiş ve buralarda acılarını hafifletmeye çalışmışlardır. Thomas Mann'ın tüberküloz hastalığının arka planda geçtiği ve sosyal roman türünde büyük öneme sahip *Büyük Dağ* adlı kitabı, sanatoryumların ve 19. yüzyıl sonlarındaki tıbbın dünyasına ışık tutar.

Sanatoryumların kurulmasına ve işletilmesine ek olarak toplumun daha geniş kesimlerinde genel yaşam standar-

çindeki yükselme ve aşılama programları, 20. yüzyılda Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da tüberküloz sayılarının düşmesini sağladı. Örneğin 2000 yılında Almanya'da tüberküloz kaynaklı sadece 607 ölüm gerçekleşti. 2002 yılında ise 100.000 kişi başına hasta sayısı 9,4'tü. Bu, 1,9 milyar insanın enfekte olduğu ve bunların arasından yaklaşık %5'inin ileride tüberküloza yakalanacağı bir dünyada çok düşük bir sayıdır. Yılda yaklaşık 8-9 milyon yeni vaka ile *M. tuberculosis* kaynaklı 2-3 milyon ölüm gerçekleştiği kabul edilmektedir. Özellikle Doğu Avrupa'da tüberküloz vakalarında güncel bir artış söz konusudur. Amerika'da ise HIV taşıyanların enfeksiyonlarına bağlı olarak 1985'ten bu yana tüberküloz vakaları yeniden artış göstermektedir.

Tüberkülozun patojeni, *Mycobacterium tuberculosis* ilk olarak Robert Koch tarafından kapsamlı bir şekilde tanımlanmıştır. Daha önce de bahsedilen ve 24 Mart 1882 tarihinde Berlin'de gerçekleşen ünlü "Fizyoloji Toplumu" isimli konferansında patojenle hastalık arasındaki ilişkiyi açıkça ortaya koymuştur. Bakteriler damlacık yoluyla insandan insana geçer ve akciğerde iltihaplanmalara ve doku hasarlarına yol açabilecek bir enfeksiyon başlar. Enfeksiyon, yavaş ilerler ve iyileşebilir ancak yine de akciğerde yaralar ve sertleşmeler kalır. Bilindiği kadarıyla patojen, toksin üretmekle birlikte kendisine *M. tuberculosis* mikroplarının hücrelerarası yaşam sürdürdüğü ökaryotik hücrelere girdikten sonra koruma sağlayacak kalın ve ağdamsı yapıda bir hücre duvarı hazırlar. Bu hücrelerarası lokalizasyon, *M. tuberculosis* bakterilerinin bağışıklık sistemi için zor erişilebilir olmasının da nedenidir. Tüberküloz çeşitli antibiyotiklerle tedavi edilebiliyor olsa da son zamanlarda çok daha dirençli türler meydana çıkmıştır ve bu da başarılı bir tedaviyi zorlaştırmaktadır. İlginç olansa, *M. tuberculosis*'in tüberküloz olmayan mikobakterilerden bir dizi akrabasının olması ve bunlardan bazı patojenlerin özellikle bağışıklığı zayıf insanlarda akciğerde ya da diğer organlarda enfeksiyonlara yol açabileceğidir.

Mikobakteriyel enfeksiyonları, özellikle tüberkülozu küresel ölçekte kontrol altına almak neden bu kadar zordur? Mikobakterilerin, özellikle tüberküloz olmayan türlerinin bağışıklığı zayıf insanlarda giderek daha sık görüldüğü bi-

linmektedir. Her zaman AIDS düşünülse de tüberkülozdan etkilenen insan sayısı her geçen gün artmaktadır. Bununla birlikte, büyüyen kentleşme, kötü ve dar yaşam alanları ve ulaşım altyapısının yetersiz olması gibi sosyal faktörler *M. tuberculosis* enfeksiyonunu etkileyerek mikropların yayılmasına ve tüberküloz oranlarının artmasına neden olmaktadır. Ayrıca küresel çapta gösterilen tüm çabalara rağmen hâlâ tatmin edici bir aşının bulunmadığını da belirtmek gerekir. 1921 yılında Pastör Enstitüsü tarafından geliştirilen, sığır tüberkülozunun etkeni olan *Mycobacterium-bovis* kökünden gelen, canlı ve virülansı zayıflatılmış BCG ("Bacille de Calmette Guérin") aşısı kullanılmaktadır. BCG'nin en azından küçük çocukları serebral tüberkülozdan koruduğu gösterilmiştir, ancak yetişkinlerdeki etkisi tam olarak kanıtlanmamıştır. *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı yeni, aktif aşının geliştirilmesiyle ilgili sorun, daha önce de belirtildiği gibi, patojenin hücre içinde çoğalması ve bu nedenle bağışıklık sisteminin karşı saldırıya geçmesinin zor olması gerçeğinde yatmaktadır. Şu anda mevcut genom dizileri, daha iyi bir aşının temelini oluşturabilecek yeni antijenlerin belirlenmesine katkı sağlayabilir.

X. MİKROPLAR, SADECE ÇOCUKLARI TEHDİT ETMİYOR

Bilim dergisi *Science*'ın 28 Temmuz 1995 tarihli baskısında, Craig Venter'in çalışma grubu tarafından ilk defa bir organizmanın tam genom dizilimi yayınlandı. Daha önce de belirtildiği üzere, böylece genom araştırmaları çağı başlamış oldu. Venter tarafından genom analizi alınan organizmada söz konusu olan *Haemophilus influenzae* bakteri türüydü. *H. influenzae* türü bakteriler solunum yolları enfeksiyonlarına yol açabilir. Ancak *H. influenzae*'nın yol açtığı solunum yolu enfeksiyonlarından daha tehlikeli olanı yine *H. influenzae* kaynaklı menenjitir.

Menenjit, her yaşta ortaya çıksa da özellikle çocuklarda çok ağır seyretmektedir. Hastalık etkenleri çoğunlukla damlacık yoluyla insandan insana bulaşmaktadır. Hastalık ateş, baş ağrısı ve halsizlikle ortaya çıkarken esas belirtisi ense sertliğidir. Nedense menenjit vakaları son yıllarda oldukça fazla bilinmeye başlandı. Bu durum enfeksiyon oranlarından kaynaklanamaz çünkü bu oran yıllardır sabit olup, Almanya'da 100.000 kişi başına yaklaşık 1,4 menenjit vakası düşmektedir. Son zamanlarda, menenjitin bu denli kamuoyunun ilgisini çekmesinin nedeni belki de bu hastalığa sıklıkla çocukların yakalanmasıdır.

Menenjit *H. influenzae*'nın yanı sıra, başka bakteriyel ya da viral etkenlerden de kaynaklanabilmektedir. Çoğunlukla nazofarenks (üst yutak) bölgesinde yer alan iki etken bu hastalığa sebep olur. Bunlardan biri, zatürrenin etkeni olarak da bahsedilen *Streptococcus pneumoniae*, yani bilinen adıyla pnömokoklardır. Genç insanlarda menenjit çoğunlukla *Neisseria meningitidis*'in neden olduğu meningokokka bağlıdır. Menenjitte, hastalık etkenleri öncelikle üst yutak bölgesinden kana karışmalı, oradan beynimizin koruduğu ve girilmesi oldukça zor "kan-beyin bariyeri"nden içeri girmeli ve son olarak beyinde çoğalmalıdır. Burada yapışkanlık faktör-

leri, moleküler kesici enzimler gibi antikorları tahrip eden ve "IgA Proteazları" olarak tanımlanan proteinler gibi özel proteinler kapsüler hastalık etkenlerine yardımcı olurlar.

Erken teşhis edildiği takdirde menenjit antibiyotikle iyi bir şekilde tedavi edilebilir. Bunun haricinde, Haemophilus enfeksiyonlarına karşı son zamanlarda çok etkili bir aşı kullanılmaktadır. Böylece menenjite neden olan bu patojen, birkaç yıldır neredeyse ortadan kaybolmuştur. Pnömonokok enfeksiyonlarına karşı da bir aşı yapılması mümkündür. Fakat özellikle Orta Avrupa'daki nüfusun yaklaşık %10'u meningokok taşıyıcısı olduğundan meningokoklar potansiyel menenjitlerin ana kaynağını oluştururlar. *N. meningitidis* bakterileri kendi içinde çeşitli gruplara ayrılır ve bunlardan Tip A ve C'ye karşı aşı bulunmaktadır. Ancak Almanya'da en çok Tip B görülmekte olup, bu *N. meningitidis* türüne karşı henüz bir aşı geliştirilememiştir. Bunun nedeni, B grubu meningokokların kendilerini, insan hücrelerinde de bulunan şeker yapısına çok benzeyen bir kapsül antijeni olan "görünmezlik pelerini" ile ustaca donatmış olmalarıdır. Bu nedenle insan vücudu, bu yüzey molekülüne karşı antikor üretemiyor çünkü bağışıklık sistemi bu kapsül türünü "göremiyor" Bu bağlamda önemli olan, daha önce de belirtildiği gibi, eğer yeni doğan bebekler annenin doğum kanalındaki mikroplarla enfekte olursa, bazı *Escherichia coli* türlerinin de yeni doğan menenjitini de tetikleyebilmesidir. Bu özel *E. coli* menenjit türleri B grubu meningokokların kapsülleri gibi "görünmezlik pelerini" taşırlar. Bu muhtemelen patojenlerin evriminde gen transferinin öneminin bir başka örneğidir. B grubu meningokoklara karşı bir aşının geliştirilmesine yönelik olası bir çözüm, bir bağışıklık reaksiyonunun yönlendirilebileceği diğer bakteri yapılarının belirlenmesidir. Belki de şu anda mevcut bulunan meningokok genomları dizisi, B grubu meningokoklara karşı bir aşı geliştirilmesine bile yardımcı olacaktır.

Menenjit çok ağır bir enfeksiyon tablosu çizse de bu hastalıklar hem yetişkinlerde hem de çocuklarda oldukça nadir görülmektedir. Diğer enfeksiyonlar, sıklıkla çocukluk çağında görüldüğünden "tipik çocuk hastalıkları" olarak adlandırılırlar. Ancak günümüzde bu hastalık etkenlerine karşı oldukça etkili aşılar bulunmaktadır. Daha önce anlatılan dif-

teri ve kızıl hastalıkları doğaları gereği bakteriyeldir ve esas olarak toksinlerinin etkisiyle oluşurlar. Difteri bakterilerine karşı iyi bir koruma sağladığından difteri aşısı mutlaka önerilmektedir. Bunların haricinde, çocuklarda bir dizi viral enfeksiyon meydana gelmektedir ve bu enfeksiyonlarda patojen çoğunlukla damlacık yoluyla taşınmaktadır. Sırada ise nazofarenks (burun-boğaz/ üst yutak) bölgesi enfeksiyonları gelmektedir. Örneğin kulak bölgesinde lokal enfeksiyonlar oluşturan kabakulak bunlardan birisidir. Diğer bir tipik çocukluk hastalığı kızamık, sanayi ülkelerinde gayet iyi kontrol altına alınmış olsa da dünya üzerinde her yıl bu hastalık nedeniyle 1 milyon kişi hayatını kaybetmektedir. Volker ter Meulen'in⁴ Würzburg şehrinde yürüttüğü çalışmalardan anlaşıldığı üzere, beyindeki kızamık enfeksiyonları oldukça tehlikelidir. Bu bakımdan kızamık aşısı söz konusu olduğunda pek çok yerde görülebilen aşı yorgunluğuna hiçbir şekilde fırsat verilmemiştir. Buna karşın kızamıkçıkta solunum yollarında seyreden daha hafif bir enfeksiyon söz konusudur. Ancak hamilelikte geçirilen kızamıkçık fetüste ağır anomalilere neden olabilir. Bu üç hastalığın (kabakulak, kızamık ve kızamıkçık) etkenlerine karşı gayet etkili ve zarsız karma bir aşı önerilmektedir.

Eski zamanlarda korkulan iki hastalık, günümüzde etkisiz hale gelmiştir ancak yine de burada değinmeden geçmeyelim: Çocuk felci ve çiçek hastalığı. Tutarlı bir şekilde yürütülen aşı programlarıyla çocuk felci büyük oranda azalmıştır. Dünya Sağlık Örgütü, 2000 yılında dünyada çocuk felci hastalığının kalmamasını hedeflemişti fakat bu hedef gerçekleşemedi. En çok Afrika'da olmak üzere, çocuk felci günümüzde de görülmektedir. Ama çiçek hastalığı, 1979'da dünya üzerinden silinmiştir. Önce genizde başlayan ve sonrasında bütün vücuda yayılan bu virüs-enfeksiyon eski zamanlarda büyük dehşet yaşatırdı. Bu hastalıktan üç kardeşini kaybeden ve kendisi de bu hastalıktan muzdarip Alman yazar Goethe, *Yaşamımdan Şiir ve Hakikat* adlı otobiyografik eserinde bu korkuyu açıkça anlatmıştır. 1796 yılında İngiliz Doktor Edward Jenner (1749-1823) çiçek hastalığına karşı aşı bulma girişimlerinde bulunmuştur ve çiçek hastalığı

4 Volker ter Meulen viroloji ve immünoloji alanlarında ünlü, tıp alanında birçok ödülü bulunan Alman tıp profesörüdür. (ç.n.)

etkeninin akrabası sığır hastalığı virüsüne (Cowpox virüs) karşı bunu başarmıştır. Jenner aynı zamanda aşılarının başarısıyla canlı ancak zayıflatılmış patojenlerin aşılar da kullanılabilceğini göstermiştir. Son olarak, çocukluk çağında görülen enfeksiyonlara karşı verilen başarılı mücadele, 20. yüzyıl tıbbının en büyük başarılarından biridir.

XI. DUŞTA KAPILAN ENFEKSİYONLAR: LEJYONER HASTALIĞI

200 yıl önce kurulan “gods own land”⁵ 1976 yılında, Amerika’nın her yerinde anıldı. Kutlamalarda elbette “Amerikan Lejyonu”nun cephe savaşıları da katıldılar. 1776 yılında Philadelphia’da yayımlanan bağımsızlık bildirgesini coşkuyla kutlamak üzere yaklaşık 4.000 lejyoner yine Philadelphia’da bir araya geldiler. Ancak kısa süre içinde katılımcıların bazıları ciddi anlamda hastalandı. Toplamda 221 lejyoner ya da lejyoner yakını, kuru bir öksürükle başlayan, sonrasında ateş, titreme, bitkinlikle devam eden ve en sonunda 34 kişinin ölümüne yol açan esrarengiz bir enfeksiyon geçirdi. Basında “legionnaire killer” [lejyoner öldüren] hakkındaki spekülasyonlar gecikmezken biyolojik terör saldırısı ihtimali de göz ardı edilmedi. Atlanta’da “Center for Disease Control”da (CDC) çalışan Joseph Mc Dade ve ekibi tarafından yapılan araştırmalar, daha sonra “Legionnaires Disease Bacterium” [Lejyoner Hastalığı Bakterisi], *Legionella pneumophila*, olarak adlandırılacak ve şimdiye kadar bilinmeyen bir mikroorganizmanın salgını tetiklediğini kanıtlamıştır. Böylece saldırı spekülasyonlarının ne kadar anlamsız olduğu anlaşıldı. Daha sonra lejyonerlerin konakladığı Bellevue Startford Hotel’in klimalarında çok sayıda bakteriye rastlandı. Bakteriler buradan yayılarak kutlamalara katılanların çoğunun solunum yollarına aerosol olarak girmiş ve enfeksiyona yol açmıştır.

Tatlı suda yaşayan *Legionella* bakterisi, dünya üzerinde doğal ya da yapay su sistemlerini mesken edinerek buralarda çoğalmaktadır. Bugüne kadar 46 *Legionella* türü belirlenmiş olup bunların birkaçı insan vücudunda enfeksiyona yol açmaktadır. Ancak en çok görülen türü *Legionella pneumophila*’dır. Özellikle klimalar, soğutma sistemleri, hava nemlendiriciler gibi “teknik vektörler” üzerinden ya da su boruları

5 Amerika’nın Bağımsızlık Bildirgesi kastediliyor. (ç.n.)

yoluyla yayılmaktadırlar. Aynı zamanda umumi duşlarda da Legionella kapılabilir. Bu bakteri, özellikle büyük kamu- sal binalarda, hastanelerde, rehabilitasyon merkezlerinde, kamuya açık havuzlarda ve hatta huzurevlerinde ya da otel- lerde görölmektedir. 1998’de Melbourne Akvaryumu’nda, 1999’da Hollanda’nın Bovenkarspel bölgesindeki bir çiçek fuarında, 2001’de Portekiz’in Algarve bölgesi kıyılarında ve 2002’de İngiltere’deki plajlarda görölen vakalar gibi bölge- sel salgınlar bildirilmiş ve bu salgınlarda hayatını kaybe- denler olmuştur. Bahsedilen bölgelerin hepsinde yapılan araştırmalarda çoğunluğu doğal su sistemlerinde bakteri sayısının çok fazla olduğu -litre başına 10 bakteriden fazla- gözlemlenmiş ve salgınlar çoğunlukla bağışıklığu zayıf ve risk grubundaki yaşlıları vurmuştur.

Legionella, aerosollar üzerinden yayılır; akciğer makro- fajlarına yerleşerek burada çoğalabilirler. Bu arada yüzey proteinleri ve Helicobacter bakterilerinden zaten bilinen bir tip IV protein taşıma sistemi dâhil olmak üzere bazı legi- onella patojenik faktörleri bilinmektedir. Zamanında tanı konulursa legionella antibiyotiklerle oldukça iyi tedavi edi- lebilir. Sorun genellikle hızlı ve güvenilir tespittir. Alman- ya’da yılda 4.000 lejyoner hastalığu vakası olduğu düşünöl- mektedir. Bunların %10-20’si ölümcöl olmaktadır. Önlem olarak yapay su sistemlerini arada 70 °C’ye kadar ısıtmak ve yoğun bakım üniteleri gibi risk gruplarının olduğu bina- lara özel filtre sistemleri kurmak önerilmektedir. Bunun ha- ricinde, su sistemleri onarılırken mikrop yoğunluğu düzenli olarak kontrol edilmelidir. Buna karşın Legionella bize eşlik etmeye devam edecektir, Amerikalı mikrobiyologların da söylediğu gibi bunlar “insan gelişiminin enfeksiyonları”dır (“infections of human progress”).

Legionella suda kendiliğinden kolayca oluşmaz; daha çok, diğer tek hücreli, ökaryotik mikroorganizmalarda, çoğunlukla tatlı su amibinde bulunurlar. Burada, amiple- rin içinde, insan fagositlerine ve akciğer hücrelerine nüfuz etmek için kullandıkları hücre içi yaşam biçimini “öğren- mişlerdir” Bir “Truva atı” yoluyla insanların akciğerleri- ne sızan ve buradan da serbestçe yayılan legionellanın, bir amip içindeki sayısı bini bulabilir. Legionellalar için doğal

ortamlarında amiplerin içinde yaşamalarının bazı avantajları vardır: Burada avcı bakterilere ve Legionella'yı tahrip edebilen Bdellovibrio'ya karşı korunaklıdır ve klor gibi anti-mikrobiyal maddeler ona zarar veremez. Daimi amip formları, örneğin kistler, bunlara çok miktarda dayanırlar. Sonuç olarak Legionella, amipleri "taşıma konteyneri" mahiyetinde kullanarak insanlara doğal kaynaklardan ulaşan yaygın "çevresel patojenlerdir"

Amiplerin içinde böylesi bir bakteriyel yaşam sürdürmek böyle güzel ve rahatsa, akıllara Legionella haricinde başka bakterilerin, belki başka patojen organizmaların da bu "Truva atını" kullanıp kullanmadığı sorusu gelmektedir. Aslında daha önce sözü geçen klamidyalar ile belki de psödomonadlar ve listeria'lar muhtemelen buradan insanlara bulaşıyorlardır. Doğal su sistemlerinde, göllerimizde veya nehirlerimizde meydana gelen amiplerde çok sık olarak klamidyaya ve riketsiya gruplarından mikroorganizmalara rastlanır. Enfeksiyonların bu şekilde çevresel kaynaklardan insanlara geçme yollarının tespiti, kanıtlanması ve anlaşılması yeni bir araştırma konusudur ve "Enfeksiyon Ekolojisi" özellikle bu konuyla ilgilenmektedir.

Bu bağlamda, sadece çevrede değil aynı zamanda bizim mikrobiyolojik laboratuvarlarımızda da yaşayan bakterilerin geleneksel yöntemlerle kültürde üretilmemesi şaşırtıcıdır. Bu, amip-konteynerlerine yerleşen mikroorganizmalar için olduğu gibi kültürde üretilen ama doğada "uyku evresi"ne giren bakteriler için de geçerlidir. Bu nedenle enfeksiyon ekolojisine düşen görevlerden biri de çevrede henüz tanınmayan patojenik mikropları tespit etmek ve bunlara karşı başarılı bir mücadele başlatmaktır. Aksi takdirde Philadelphia'daki Legionella salgını gibi başka sürprizlerle de karşılaşabiliriz.

Norveçli oyun yazarı Henrik Ibsen (1828-1906) *Bir Halk Düşmanı* adlı oyununda, yeni, ancak tanımlanamayan patojenler sorununun yüz yıl önce bile bilinmiş olabileceğini anlatmaktadır. Oyun bir "veba cehennemi" gibi ve "su boruslarında hayvanların yüzdüğü" bir kaplıcada geçer. Deri ustası Morten Kiil Dr. Thomas Stockmann'a bu hayvanların

görölüp görölemeyeceğini sorar. “Onları göremeyiz” diye yanıtlar doktor. Deri ustası der ki: “Aman Allah’ım, bu sizden duyduğum en güzel şey!” Son yıllarda enfeksiyon hastalıklarının geliştirilmesi ve algılanması gözlemlendiğinde, Ibsen’in deri ustası Morten Kiil’in yalnız olmadığı anlaşılıyor.

XII. ESKİ VEBA: KARA ÖLÜM

Floransalı şair Giovanni Boccaccio (1313-1375) 1348 yılında büyük eseri *Decameron*'a başlamıştır. Şair bu kitabı yazarken hem onun yaşadığı şehir Floransa'yı hem de bütün Avrupa'yı tehdit eden veba salgını baş göstermiştir. Boccaccio bir öyküsünde şöyle anlatır:

Salgın, dehşet verici ve yıkıcı etkilerini göstermeye geçen yılın ilkbahar aylarında başladı. Başta kadınlarda ve erkeklerde kasık bölgesinde ya da koltuk altlarında veba yumruları denilen ve bir elma ya da yumurta büyüklüğünde şişlikler oluştu. Sonrasında hastalık bambaşka bir hal aldı. Bütün vücutta siyah ya da morumsu lekeler görüldü... Bu ölümün habercisiydi.

Boccaccio'nun burada etkili bir dille anlattığı, aslında veba mikroplarının insan vücuduna girmesinden sonra başlayan semptomlardır. Veba, damar kanamasından kaynaklanan mor-siyah lekeler nedeniyle "kara ölüm" olarak da adlandırılır. Veba bakterileri aslında kemirgenleri, en çok da sıçanları kolonize eder. Oradan da kirli fare kaniyle birlikte bakterileri de alan fare piresi yoluyla insanlara taşınır. Bu karmaşık bulaş yolu ilk defa yüz yıl önce keşfedildi, Boccaccio'nun anlattığı hastalık (hıyarcıklı veba) ise binlerce yıldır bilinmektedir. Hıyarcıklı vebaya ek olarak bir de pnömonik veba vardır ve solunum yollarının bu bakteriyle enfekte olmasıyla ortaya çıkar. Hastalığın bu türünde, veba bakterileri damlacık yoluyla insandan insana geçebilir. Pnömonik veba neredeyse hep ölümle sonuçlanır.

1346-1352 yıllarında yaşanan veba salgını, sadece salgınlar tarihinde değil, Batılı ülkelerin genel tarihinde bir dönüm noktası olmuştur. Çünkü 20 milyonun üzerinde insan salgın nedeniyle hayatını kaybetmiştir, bu da o zamanın Avrupa'sında nüfusun üçte biri demektir. Tüm bölgeler boşalmış, şehirlerin nüfusu azalmış ve Doğu Avrupa'daki yerleşim uzun süre kesintiye uğramıştır. İnsanlar hastalıktan Yahudileri sorumlu tuttular ve yaşanan ölümlere bir

de Avrupa'nın birçok şehrinde yaşanan Yahudi katliamları eklendi. Bunun sonucunda birçok şehirde Yahudi nüfusu ya çok azaldı ya da hiç kalmadı. Sonuç olarak bu salgının boyutları tarihte benzersizdir, yine de bazı yönleriyle 1918 yılında yaşanan ve 20 milyon üzerinde insanın öldüğü İspanyol Gribi'ni hatırlatmaktadır.

14. yüzyıl vebasının çıkış noktası Asya'ydı. Büyük olasılıkla İpek Yolu üzerinden Kırım'da, bugünkü Feodosya olarak adlandırılan ve geçmişte Ceneviz ticaret kolonisi olan Kefe'ye ulaştı. Kefe şehri 1346 yılında Tatar ordusu tarafından kuşatılmıştı. Ancak Tatar birlikleri baş gösteren veba nedeniyle ağır kayıplar verdi, bu da onların geri çekilmesi ne neden oldu. Ancak şehri terk etmeden önce Kefe surları üzerine birkaç vebalı ceset bıraktılar, böylece hastalık şehre de yayılmış oldu. Bir savaş durumunda enfeksiyon etkenlerinin silah olarak kullanılması sebebiyle bu olay, "biyolojik savaş"ın bilinen ilk örneği olarak gösterilmektedir. Salgının baş göstermesiyle Ceneviz birlikleri geri çekildiler ama veba bakterisi taşıyan sıçanları da gemilerinde beraberlerinde götürdüler. Böylece salgın Konstantinopolis, Cenevre ve Marsilya üzerinden Avrupa'ya taşınmış oldu ve bahsettiğimiz yıkıcı sonuçlar yaşandı.

14. yüzyılda yaşanan veba salgını, yaşanan en ağır salgın olsa da tarihte belgelenen tek büyük salgın değildir. 1348'den sonra sayısız veba salgını belgelendiği gibi Antik Çağ'da ve Erken Orta Çağ'da da veba vakaları anlatılmıştır. Bir Orta Çağ şiirinin "Kara ölümdür benim adım, en hızlı gemiyi geçer, en hızlı atlıdan bile daha hızlı koşarım," mısrasında ve Albrecht Dürer'in ok ve yayla kuşanmış bir adamın salgını sembolize ettiği ünlü "Mahşerin Dört Atlısı" gravüründe olduğu gibi salgınla ilgili duygular anlatılmıştır. Avrupa şehirlerinde birçok yerde veba azizi St. Rochus'u tipik veba yumrularıyla gösteren sunaklar ve veba sütunları- içlerinde belki de en ünlüsü Viyana'nın merkezinde Graben'dedir- bulunur ve salgının önemini etkileyici bir şekilde gösterirler. Elbette edebiyatta da bu konu hep işlenmiştir. 1630 yılında Milano'da yaşanan salgın, 19. yüzyılda İtalyan yazar Alessandro Manzoni (1785-1873) tarafından anlatılmış ve Daniel Defoe (1660-1731) 1722 yılında yayımlanan ve 1665 yılında Londra'daki salgında yaşanan olaylara ışık

tutan *Veba Yılı Günlüğü* adlı yapıtıyla tanınmıştır. Yine 20. yüzyılda Karel Capeks'in (1890-1938) 1937'de çıkan romanı olan *Die weiße Krankheit*'ta [Beyaz Hastalık] ve elbette Albert Camus'nün (1917-1960) 1947'de yayımlanan *Veba* adlı romanında veba, edebi bir eğretileme olarak karşımıza çıkar. Bu arada, "pest" (veba) kelimesi Orta Çağ'da bile büyük kayıplar için kullanılan genel bir kavram olmakla birlikte vebanın büyük felaketler için kullanılan bu sembolik anlamı günümüzde de yerini korumaktadır.

Avrupa'da veba çağı 1684'ten itibaren sona erdi. Vebanın, 17. yüzyılın sonunda neden aniden bu kadar azaldığı hiçbir zaman tam olarak bilinemedi. Muhtemelen gerçeğe en yakın görüş ise, Avrupa'da o dönemde sıçanların yerini gezgin farelerin aldığını ve bunlar yerleşim yerlerinden uzak durdukları için bu yeni sıçan türlerinin salgının taşıyıcısı olarak daha az uygun olduğunu savunmaktadır. Buna ek olarak, hijyen açısından iyileşmeler yaşanmış, Türklerle yapılan savaşların bitmesiyle Güney Doğu Avrupa ve Asya ülkeleriyle mal alışverişi azalmış ve böylece veba salgınının yayılması yavaşlamıştır. Günümüzde vebayı tamamen yendiğimizi söyleyebilir miyiz? Salgının şu anda Avrupa'da bir önemi yok, ancak bu soruyu tüm dünya için düşünecek olursak, cevap "hayır" olacaktır. 1894'te Hong Kong'dan gelen veba bakterileri yeni bir pandeminin sonucu olarak tüm dünyaya yayıldı ve kemirgenler bir kez daha gemilerde taşıyıcı görevi gördü. DSÖ'nün verilerine göre veba vakaları günümüzde yeniden artış göstermektedir. Hastalık etkenleri "reemerging pathogens" [yeniden ortaya çıkan patojenler] olarak sınıflandırılmıştır. 1981 yılında dünya çapında kaydedilen 200 veba vakası varken, 1998'de bu rakam 3.000'e yükselmiş olup, bunun %65'i Afrika'dadır. 1994 yılında Doğu Afrika'da ve Hindistan'da bölgesel salgın ilan edilmiş olup büyük endişe yaratmıştır. Bu bağlamda esas endişe verici olan, 1998'de Parisli mikrobiyologlar Elisabeth Carniel ve Patrice Courvalin'in normalde veba tedavisinde kullanılan antibiyotiklere karşı çoklu direnç geliştiren bir veba bakterisini ilk kez tanımlamış olmalarıdır. Kinolonlar gibi bu dirençli türlere karşı hâlâ etkili diğer preparatlar olsa da çoklu dirençli *Y. pestis* varyantlarının ortaya çıkması, hem gelecekteki hastalıkların tedavisi hem de biyolojik silah

olarak kullanılma ihtimali açısından bir uyarı işareti olarak anlaşılmaktadır.

Vebaranın etkeni *Yersinia pestis*, ilk kez 1894'te Alexandre Yersin tarafından izole edildi. Bu patojen, 11 farklı türü bulunan ve bunlardan üçünün hastalık etkeni olduğu *Yersinia* ailesinden gelmektedir. Bu türlerden biri *Yersinia pseudotuberculosis*, diğeri ise *Yersinia enterocolitica* olarak adlandırılmaktadır. İlginç bir şekilde bu iki *Yersinia* patojeni *Y. pestis*'ten çok farklı özellikler göstermektedir. Genelde bağırsak enfeksiyonlarına yol açarlar; kirli su ve kirli besin yoluyla doğrudan insandan insana geçerler. En son yapılan moleküler biyoloji araştırmaları, *Y. Pseudotuberculosis* ve *Y. pestis*'in çok yakın akraba türler olduğu ama muhtemelen geçen 1.000-10.000 yıl içinde birbirlerinden ayrıldıklarını göstermiştir. Bakteri evrelerinin bütün süreçleri izlendiğinde 2-3 milyar yılın söz konusu olduğu düşünülürse, 1.000-10.000 yılın çok kısa bir zaman dilimi olduğu anlaşılabacaktır. Farklı *Yersinia* türlerinin genomlarını birbirleriyle karşılaştıracak olursak, hastalığa neden olan belirleyici faktörleri ve bunların genlerini belirlemek aslında mümkün olmalıdır.

Son yıllarda çeşitli laboratuvarlar tam da bu konu üzerinde çalışmaktadır. Patojenik *Yersinia* türlerinin genomlarının, diğer patojenlerinki gibi son derece değişken olduğu bir kez daha gösterilmiştir. Üç patojenik *Yersinia* türünün hepsi, belirli efektör proteinleri konakçı hücreye sızdıran bir Tip III taşıma aparatını kodlayan bir plazmide sahiptir. İlk kez Münihli Mikrobiyolog Jürgen Heesemann tarafından tanımlanan bu efektörler, enfeksiyonun ortaya çıkışında rol oynarlar. Bununla birlikte, üç patojenik tür de ek bir demir alım sisteminden sorumlu patojenite adası taşır. *Y. pestis* ayrıca, diğer *Yersinia* türlerinde bulunmayan ve bundan dolayı kısa zaman önce *Y. pestis* genomuna dâhil edilen iki başka plazmit içerir. Bu plazmidlerden biri tarafından bakterilerin fare pirelerinin midesinde hayatta kalması için gerekli olan bir toksin, bir lipaz üretilir. Diğer plazmid ise konakçı hücrenin yani plazminin bir proteinini bölen proteaz diğer bir deyişle moleküler bir kesici enzim oluşumundan sorumludur ve muhtemelen bu nedenle bakterilerin sıçanın kan dolaşımına girmesini sağlar. *Y. pestis*'te bulunan ek işlevler, bakterilerin sıçanlarda ve böceklerde yayılmasıyla ve böyle-

ce dolaylı da olsa sonuçta insanlarda enfeksiyona yol açan dolaşım ile ilgilidir.

Çeşitli *Yersinia* türlerinin karşılaştırmalı genom analizi iki bağırsak patojeni *Yersinia* türü olan *Y. pseudotuberculosis* ve *Y. enterocolitica*'da bozulmamış yüzden fazla *Yersinia* geninin *Y. pestis*'te kusurlara sahip olduğunu göstermiştir. *Y. pestis*'te bu genetik kusurlar, yeni bir konağa veya yaşam formuna uyum sağlayan bakterileri yansıtır gibi görünmektedir. *Y. pestis* durumunda, bu genetik kusurlar, böcek hücrelerindeki bakterilerin hayatta kalmasını sağlamak için gerekli olabilir, çünkü karıncaların veya bitlerin hücrelerinde simbiyonlar olarak yaşayan diğer bakteriler de küçük bir genoma sahiptir. *Y. pestis* durumunda, genlerin inaktivasyona uğramasıyla belirlenen ve yeni bir hastalık etkeninin gelişimiyle bile bağlantılı olabilecek genetik bir uyuma dair bu ilginç yeni bakış açısı "indirgeme yoluyla evrim" olarak da tanımlanır. Başka türlü açıklayacak olursak: Evrimsel gelişme yalnızca DNA geni alındığında gerçekleşmez; örneğin sadece plazmitler, bakteriyofajlar veya genom adaları şeklinde değil, aynı zamanda gen kaybı da yeni patojenlerin gelişimine katkıda bulunabilir. Burada evrim açıkça az ve öz ilkesini izlemektedir.

Ancak enfeksiyon biyolojisinin bir başka önemli ilkesi, veba enfeksiyonu örneğinde geliştirildi: -Veba bakterilerinin fare piresi yoluyla taşındığı gibi- bakterilerin diğer organizmalar yoluyla taşınması. Böcekler ve bazen de kemirgenler sıklıkla karşımıza enfeksiyon taşıyıcısı olarak çıkmaktadır. Bu nedenle "doğal vektörler" olarak adlandırılırlar. Bu bağlamdan yola çıkarak *Legionella*'nın duşlar, klimalar ve içme suyu sistemleri yoluyla yayılmasına karşılık olarak "teknik vektörler" kavramı kullanılmıştır. Hastalık etkenlerinin "doğal vektörler" yoluyla yayılması çok sık yaşanmaktadır ve asla sadece *Yersinia pestis* ile de sınırlı değildir. İlerleyen bölümlerde daha detaylı bir şekilde anlatılacak tropik parazitler vektörler yoluyla taşınmıştır. Sıtma etkeni Anofel sineğinden, uyku hastalığı etkeni Çeçe sineğinden ve Leishmania etkeni başka bir tropik sinek türü olan Tatarcık-giller'den bulaşır. Sarı humma veya Dang humması hastalıklarına neden olan daha başka tropik virüsler de böcekler yoluyla yayılmaktadır.

Orta Avrupa'da da böceklerden yayılan bir dizi enfeksiyon bulunmaktadır. Eski zamanlarda, özellikle savaşların ve kıtlığın ardından, bizim bölgelerimizde de sıklıkla lekeli humma salgınları yaşanmıştır. Zorunlu bir hücre içi canlı bakteri olan patojen *Rickettsia prowazekii*, ev bitlerinden insanlara geçerek ciddi sistemik enfeksiyonlara yol açabilir. Ancak son zamanlarda bulaşıcı ajanların taşıyıcısı görevini en çok üstlenenler, genellikle "sakırğa" olarak adlandırılan kalkan keneleridir.

Hem Borreliose hastalığının yayılmasında hem de "Tick-borne encephalitis virüsünün" (TBEV) [keneye geçen ensefalit] bulaşmasında rol oynarlar. TBEV Güney Almanya'da, Avusturya'da ve Güneydoğu Avrupa'da yaygındır ve ağır beyin enfeksiyonlarına neden olabilirler. TBEV'e karşı bir aşı mevcuttur ve bu virüsün yaygın olduğu yerlerde özellikle çocuklara aşı uygulanması tavsiye edilir.

TBEV'nin aksine Borreliose *Borrelia burgdorferi* türündeki bakterinin etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Keneler tarafından bulaşan *Borrelia*, başlangıçta cildin kızarması ile lokal bir enfeksiyona yol açar, daha sonra eklem hastalıklarını tetikleyebilir ve bu daha uzun bir süre sonra menenjitte bile dönüşebilir. Almanya'daki tüm kenelerin %20-30'u *Borrelia* tarafından kolonize edilmiştir, bu nedenle kene ısırığından sonra *Borrelia* ile enfekte olma olasılığı bir hayli yüksektir. Bu nedenle sadece Almanya'da yılda 60.000 *Borrelia* vakası olduğu varsayılmaktadır. *Borrelia* enfeksiyonunda ilk evrede antibiyotik kullanımı başarılı olabilir. Önemli olan ise bakterilerin yayılma ihtimalini minimuma düşürmek adına, ısırıldıktan sonra keneyi vücuttan hemen almaktır.

Borreliose, 1975 yılında Connecticut'taki Lyme şehrinde çok sık görülmesi nedeniyle "Lyme hastalığı" olarak tanımlanır. Bakteriyolog Willy Burgdorfer 1983 yılında *Borrelia* enfeksiyonu ile eklem hastalıkları arasındaki bağlantıyı bulmuştur. Bundan sonra *Borrelia burgdorferi* olarak tanımlanan hastalık etkeni, 1975'ten beri keşfedilen yaklaşık 30 "yeni çıkan patojenler" grubuna dâhildir. *Borrelia* ayrıca, hastalığın gelişiminde rol oynayan çok çeşitli yüzey proteinleri üretebilir. Bu proteinler aynı zamanda aşılarda geliştirilmesinin temelini oluşturur, ancak henüz tatmin edici bir sonuca varı-

lamamıştır. Sonuç olarak insanlara doğal rezervuarlarından veya ara konakçılardan vektörler aracılığıyla bulaşan nispeten çok sayıda insan patojeni vardır. Sadece Almanya'da bile vektörler aracılığıyla bulaşan yirminin üzerinde patojen olduğu düşünülmektedir. Ne *Borrelia*'nın da dâhil olduğu bu patojenlerin birçoğuna, ne sıtmaya ve Dang hummasına ne de vebaya karşı etkili ve uyumlu aşılar bulunduğundan, enfeksiyonla mücadele edebilmek için "vektörler" in ortadan kaldırılıp kaldırılamayacağı ya da değiştirilip değiştirilme-yeceği tartışılmaktadır. Bunun prensipte mümkün olduğu, 1960'larda Afrika'da sıtmanın taşıyıcısı Anofel sivrisineklerini kontrol etmek için kullanılan pestisitlerin başarılı bir şekilde kullanılmasıyla gösterilmiştir. Bununla birlikte, çivi çiviye söker düsturunca, çok fazla zararı olan dikloro-difenil-trikloroetan (DDT) da bu amaç için kullanılmıştır. Kullanılmaya devam edilmesine karşın bu kimyasal önlemler çok tartışıldı. Bunun haricinde, özellikle vektörleri azaltmak veya tamamen ortadan kaldırmak için "ekolojik" yöntemleri kullanmak da bir seçenektir. Enfeksiyon bulaştıran böceklerin çoğu, belirli bölgelerde yaşamaktadır. Nem veya bitki örtüsü gibi çevre koşulları değiştirilirse bu vektörler de yaşam alanlarından geri çekilebilir ve böylece enfeksiyon süreci bu durumdan bir fayda sağlayabilir. Özellikle Güney Avrupa'da bataklıkların kurutulması sıtmanın ciddi anlamda azalmasını ve nihayet 19. yüzyılda ve 20. yüzyılın başlarında büyük çapta ortadan kaldırılmasını sağladığı için bu tür önlemler hâlâ düşünülmektedir.

Bunun ötesinde, son zamanlarda, örneğin artık patojenleri taşıyamayan, ancak vahşi formlarına benzer özelliklere sahip olacak ve genetik olarak değiştirilmiş vektörlerin salınmasının mantıklı olup olmayacağı tartışılmaktadır. Elbette, ekolojik sonuçlarla ilgili henüz cevaplanamamış birçok soru vardır.

XIII. YENİ VEBA: AIDS

Nasıl ki 20. yüzyılın başlangıcı, korkunç boyutlarda bir salgınla, 20 milyondan fazla can alan ve tüm kıtaları kasıp kavuran “İspanyol Gribi” ile akıllara kazındıysa, geçen yüzyılın sonunu da hâlâ devam eden ve sonu görünmeyen bir küresel enfeksiyon süreci belirledi: HI (“human immune-deficiency”) [insan bağışıklığı yetersizliği] virüsü enfeksiyonları ve bağışıklık yetersizliği hastalığı AIDS (“acquired immune deficiency syndrome”) [kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu]. Birkaç sayısal veri durumun ciddiyetini açıklayacaktır: 2002 yılına kadar 60 milyonun üzerinde insan HIV’e yakalandı ve 18 milyonun üzerinde insan hayatını kaybetti. Enfekte olan yaklaşık 42 milyon kişiden yaklaşık üçte ikisinde AIDS belirtileri görüldü. Her yıl yaklaşık 5,6 milyon yeni vaka görülmekle birlikte HIV taşıyan takriben 3,1 milyon kişi hayatını kaybetmektedir. Demek oluyor ki dünya üzerinde her gün 15.000 yeni vaka görülmektedir. HIV taşıyan insanların hemen hemen %95’i gelişmekte olan ülkelerde yaşamakta olup, %70 oranla Afrika ilk sırada gelmektedir. Öyle ki Afrika’nın bazı bölgelerinde nüfus yoğunluğuna göre HIV pozitif olan insanların oranı %35’lere kadar çıkmaktadır. Bu şaşırtıcı gerçekler nedeniyle AIDS, birçok yerde “yeni veba” olarak da adlandırılır.

Almanya’da durum Afrika’nın, Asya’nın ya da Latin Amerika’nın bazı ülkelerinde olduğu kadar ciddi değildir. Buna karşın Almanya’da, 2002 yılına kadar toplamda 60.000 insanın HIV’le enfekte olduğu varsayılmaktadır ve 2002 yılındaki güncel HIV taşıyan kişi sayısı 39.000’dir. Bunların içinden 5.000 kişide AIDS belirtileri görülmüştür. Yıllık yeni vaka sayısı yaklaşık 2.000 iken, AIDS kaynaklı yıllık ölüm sayısı takriben 600’dür. Bu rakamların esas korkutan tarafı, yakın bir zamanda, en azından sanayileşmemiş ülkelerde durumun iyileşmeyeceğidir. AIDS aynı zamanda birçok sosyal problemi de beraberinde getirmektedir: annesini, ya

da hem annesini hem de babasını bağışıklık hastalığı sebebiyle kaybetmiş "AIDS yetimi çocuklar"

HIV vakalarının %75'inden fazlası cinsel ilişki yoluyla bulaşmaktadır. Ancak enfekte olmuş bir anneden çocuğa geçmesi de mümkündür. Bunun yanı sıra, madde bağımlısı insanların kontamine olmuş iğneleri yoluyla virüsün taşınması da mümkündür. HIV, özellikle 1980'lerde, sıklıkla kan ürünleri yoluyla da yayıldı. Bu nedenle hemofili hastası olanlar da dâhil olmak üzere bu şekilde yaklaşık 3 milyon yeni enfeksiyon meydana geldi. Bu kalıtsal hastalığın özelliği, yaralanmalardan sonra kanın pıhtılaşmaması ve bu nedenle hastaya bir kan ürünü olan pıhtılaşma faktörü VIII'in sürekli olarak sağlanması gerekliliğidir. 1980'lerde, bahsedilen faktör VIII preparatlarının çoğu AIDS virüsleri ile kontamine olmuştu.

Sonradan AIDS olarak adlandırılan hastalığın semptomları ilk olarak 1981 yılında belirtildi. 5 Temmuz 1981 tarihinde Atlanta'daki CDC tarafından haftalık yayımlanan raporda, *Pneumocystis carinii* mantarının neden olduğu bir akciğer enfeksiyonu geçiren 5 eş cinsel genç erkekte tuhaf hastalıklar görüldüğü ifade edildi. Kısa bir süre sonra, başka türlü sağlıklı eş cinsel erkeklerde nadir görülen bir kanser türü olan Kaposi sarkomunun arttığını açıklayan bir rapor yayımlandı. Benzer şikâyetle başvuran hastaların tamamı eş cinsel olduğu için hastalık başlangıçta "GRID" ("gay related immune deficiency") [eş cinsellerle ilgili bağışıklık yetmezliği] olarak adlandırılmıştır ancak 1982'den bu yana AIDS olarak anılmaktadır. Bu hastalığa ilişkin patojen arayışı, Paris'teki Pasteur Enstitüsünden Luc Montagnier'in çalışma grubu ile ABD Bethesda'daki "Ulusal Sağlık Enstitüsü"nden Robert Gallo'nun laboratuvarı arasında bazen tuhaf bir yarışa dönüştü. 1983 yılında Paris grubu, beyaz kan hücrelerinden LAV (lymphadenopathy associated virus) adı verilen bir patojenin izolasyonunu yayımlamayı başardı. Gallo ise HTLV I ve II olarak adlandırılan insan retrovirüslerine benzer şekilde, belirli örneklerden izole ettiği ve HTLV III ("human T-cell lymphotropic virus") olarak adlandırdığı bir virüsü tanımlamıştır. Bununla birlikte, Montagnier, hazırlanan virüsün bir örneğini Gallo'ya göndermişti ve daha sonra Amerikan laboratuvarı tarafından yayımlanan veri-

ler, Fransız bilim insanları tarafından yayımlanan sonuçlarla aslında aynıydı. Bu nedenle, günümüzde AIDS virüsünü keşfeden kişi olarak genelde Montagnier gösterilmektedir. Bununla birlikte, hem Montagnier'in hem de Gallo'nun laboratuvar çalışmaları, daha sonra HIV I olarak adlandırılan virüsün AIDS'in etkeni olarak görülmesi gerektiği bilgisine büyük katkı sağlamıştır. Daha sonra 1986 yılında Montagnier, AIDS ile ilişkilendirilen HIV II adlı ikinci bir bulaşıcı ajanı tanımlamıştır.

Hastalık etkeni, daha önce tanımlanmış ve kansere neden olabilen bazı onkovirüslerde olduğu gibi, bir retrovirüstür. Hastalık aşamalı olarak ilerler ve kroniktir. Retrovirüslerde olduğu gibi, virüs RNA'sı DNA'ya kopyalanır ve daha sonra insan hücrelerinin genomuna entegre olur. Enfekte insanda başta genellikle ağır geçmeyen grip benzeri semptomlar görülür. Ancak, enfekte olduktan 6 ay sonrasına kadar hastalık oluşabilir. Virüsler ilk önce bağışıklık sisteminin kontrolünde çok önemli bir rol oynayan ve bağışıklık sisteminin akyuvarları olan CD4 lenfositlerine saldırdığından bağışıklık sistemi önemli ölçüde zayıflar.

Buna çoğunlukla daha önce bahsedilen fırsatçı mikroplar tarafından tetiklenen ve normalde bağışıklığında sorun olmayan kişilerde nadiren enfeksiyonlara neden olan "ikincil enfeksiyonlar" eşlik eder. HIV ile enfekte kişilerde sıklıkla *Candida albicans*'a ek olarak, daha önce anılan ve pnömoniye yol açabilen bir mantar cinsi olan *Pneumocystis carinii* izole edilir. HIV ile enfekte olan kişilerde sıklıkla kriptokoklar da enfeksiyonlara yol açmaktadır. Fakat önceki bölümlerde anlatılan ve hem tüberküloz etkeni olan *M. tuberculosis*'i hem de atipik mikobakterileri içeren mikobakterilerle Herpes virüsü ya da Sitomegalovirüs gibi etkenler sıklıkla HIV taşıyan kişilerde "ikincil enfeksiyonlar"ın nedeni olarak gösterilmiştir. Ayrıca başka bir herpes virüsü HHV8'in neden olduğu özel bir kanser türü olan Kaposi sarkomu, AIDS hastalarında nispeten yüksek oranlarda görülmektedir. Bu nedenle, HIV ile enfekte kişiler genellikle HIV enfeksiyonunun kendisinden değil, neredeyse tamamen çökmüş bağışıklık sisteminin artık baş edemediği enfeksiyonlardan dolayı hayatını kaybeder. Burada kısaca özetlenen semptomlar nispeten hızlı bir şekilde de gelişebilir, ancak enfeksiyondan

sonra 10-12 yıl içinde de ortaya çıkabilir. HIV bulaşmasına rağmen hiçbir şekilde AIDS seyri görülmeyen bazı vakalar bile vardır.

Bu noktada doğal olarak HIV enfeksiyonuna karşı alınabilecek önlemler ve tedavi imkânlarının neler olabileceği soruları akıllara gelmektedir. AIDS'ten nasıl korunulacağı sorusunun cevabı aslında çok basittir. İlk başta, özellikle yabancı partnerlerle kurulan cinsel ilişki esnasında prezervatif kullanmak, fuhuştan kaçınmak, aşırıya kaçan cinsel hareketlerden uzak durmak gerekmektedir. Bu nedenle, "seks turizmi" denilen şeye karşı daha güçlü bir mücadele verilmelidir. Bunun yanı sıra AIDS'e karşı verilen savaş aynı zamanda madde kullanımına karşı da verilen savaştır. AIDS sorununun bundan başka birçok yönü vardır. Örneğin promisküite, yani çok sayıda kişiyle cinsel ilişkiye girme, Afrika'nın bazı bölgelerinde uzun süre yaygındı ve bazı yerlerde çok zor kontrol altına alınabildi. Bu tür durumlarda halkı aydınlatacak kampanyalar yürütülmelidir. Ancak hastalığın çok yaygın olduğu bölgelerde virüs genellikle aneden bebeğe geçmektedir. İlaçlar yoluyla bu risk minimuma indirilebilir ancak böyle tedaviler genellikle maliyetlidir ve bu nedenle ilaçlar en çok gerekli olan yerlerde, örneğin Güney Afrika'da, acil durumlarda kullanılmak üzere saklanır. Bu sebeple DSÖ, Dünya Bankası ve bazı ilaç firmaları tarafından gelişmekte olan ülkelerde söz konusu ilaçların ücretsiz dağıtılması veya sanayi ülkelerine oranla çok cüzi fiyatlarla satılması için girişimlerde bulunuldu. Ancak bu girişim programları henüz yavaş yavaş etkisini göstermeye başlıyor. Bu dünyadaki dağıtım adaletini etkileyen sosyal faktörler, AIDS sorununu son derece karmaşık hale getirmektedir.

Ne yazık ki, bütün bu çabalara rağmen hâlâ görünürde HIV enfeksiyonuna karşı bir aşının olmadığını belirtmek gerekmektedir. Yine de yeni aşı türleri tekrar tekrar test ediliyor; HI virüsünün bir yüzey proteini olan gp120'ye dayalı olası bir aşı, özellikle test aşamasında oldukça ilerlemiştir. HIV'e özgü proteinlerin, normalde tüberküloz veya çiçek aşısı için kullanılan ve BCG türleri veya Vaksin virüsü genomlarının içine "yerleştirilen" rekombinant aşılar da test edilmektedir. Ayrıca çıplak nükleik asitlerin uygulanması-

na dayalı olarak geliştirilen DNA aşılı, HIV'e karşı bağışıklık koruması sağlamanın yolları olarak görölmektedir. Ancak şimdiye kadar farklı denemelerin hiçbirisi bir hedefe ulaşamamış olup pek çok uzman, AIDS virüslerine karşı bir aşının geliştirilemeyeceğinden şüphelenmektedir.

Ancak geçtiğimiz yıllarda, en azından virüsün vücutta çoğalmasını engelleyen ve HIV taşıyan insanların ömrünü uzatan ilaçlar üretilmiştir. Bu kemoterapötikler, virüsün insan vücudunda çoğaldığı iki süreçte kendini gösterir: ters transkripsiyon, yani retrovirüslerde olduğu gibi RNA'nın DNA'da yeniden yazılması ve proteinlerin şekillendirilmesiyle virüs olgunlaşması. Böylece her iki süreç de transkriptaz inhibitörleri ve proteaz inhibitörleri olarak adlandırılan uygun maddeler tarafından büyük ölçüde kesintiye uğratabilir. Bu iki maddeyi kullanan "HAART" ("highly active anti viral therapy") [yüksek aktif antiviral terapi] adlı terapi, araştırmalar sonucu özenli bir çalışma elde etmiş ve dikkate değer bir başarıya yol açmıştır. Bir taraftan bu terapinin maliyeti yüksek olduğundan genellikle gelişmiş ülkelerdeki hastalarda uygulanabilmektedir. Diğer taraftan ise bütün iyileştirmelere rağmen terapi, hastalar için son yıllarda oldukça sıkıntı vericidir. Üstelik AIDS virüsleri çok değişken genomlara sahip mikroplar olup tekrar tekrar yeni varyantlar üretirler ve bu da tedaviye karşı kısmen dirençli olduklarını kanıtlar. Şimdilerde bu sorunu en azından kısmen aşmak adına, örneğin virüs bir insan hücresine bağlandığında enfeksiyonu önlemeye etki eden yeni ilaçlar geliştirilmektedir. Muazzam değişken bir yapıya sahip virüsle bu virüsün yayılmasına bir sınır koymak isteyen insanlar arasında sonu belli olmayan uzun bir yarış devam etmektedir.

Bir virüs enfeksiyonu sırasında, virüs parçacıkları, örneğin bir akyuvar hücresi veya bir fagosit gibi yeni bir hücreye saldırana kadar hastanın kanında bir süre dolaşır. Virüsler, reseptörler denilen ve insan yüzey proteinlerinden yararlanarak oluşturdukları insan hücrelerine kenetlenmek zorundadır. Virüsler, akyuvar hücrelerinde CD4 molekülünü reseptör olarak tercih eder. Çoğu zaman yalnızca bir reseptörle bağlantı kurmak virüslere yetmez. Fagositlere nüfuz etmek için, AIDS virüsleri bu nedenle CCR5 ko-reseptör molekülü adı verilen başka bir insan proteini kullanır.

Ko-reseptörler, genellikle bir enfeksiyon sürecinin patojenik mikroorganizma anlamında “başarılı” işlemesine izin vermek için gereklidir. Bununla birlikte, HIV enfeksiyonunda CCR5 molekülünün bir başka özel durumu vardır.

HIV taşıyan bazı kişilerde AIDS seyri görülmediğinden ve hatta enfeksiyonun gerilediğinden daha önce bahsedilmiştir. Çeşitli laboratuvarların çalışmalarında, HIV enfeksiyonu ile uzun süre hayatta kalanların bazılarında, hemen hemen herkesin aksine, farklı bir CCR5 molekülünün yapısının olduğu gösterilmiştir. CCR5 yapısındaki bu değişiklikler, insan genomunda altta yatan gendeki varyasyonlardan kaynaklanmaktadır. İnsanlar da dâhil olmak üzere, bir türün farklı bireyleri arasında görülen genomun belirli bölgelerindeki bu tür farklılıklara “polimorfizm” denilmektedir. Bu tür varyasyonlara sahip olan gen alanları, SNP’ler, “tek nükleotid polimorfizmleri” ile karakterize olmaktadır. Bu tür SNP’lerin ve bunlara bağlı olarak belirli hastalıkların ortaya çıkması, genetik bilim insanlarının insana ait tüm genom dizisini kullanarak aşmaya çalıştığı bir zorluktur. AIDS’e karşı değişen hassasiyete ek olarak, elbette daha sonra diğer genlerde de oluşan bu tür SNP’ler, bireylerin sıtmaya yatkınlığındaki değişikliklerden de sorumludur. Bu bir sonraki bölümde daha detaylı şekilde açıklanacaktır.

Görünüşe göre, bazı bireylerin “HIV-dirençli” olması, enfeksiyona karşı direnç oluşturan bir gen polimorfizminden, yani hücresel bir molekül olan CCR5 proteininden kaynaklanmaktadır. Doğal olarak bu heyecan verici bulgu, ko-reseptör yapısındaki bu değişikliği HIV enfeksiyonlarıyla savaşmak için kullanma düşüncelerini harekete geçirdi. Örneğin, değiştirilmiş, yani HIV dirençli CCR5 reseptör molekülüleri, virüsün asıl yerleşme alanlarından “saptırılması” için ilaçlara temel oluşturabilir. Ayrıca değiştirilmiş bir CCR5 gen kopyasının insan hücrelerine dâhil edilmesi, yani “hassas” bir CCR5 molekülünün dirençli bir varyantla değiştirilmesi hakkında da tartışmalar sürmektedir. Tüm bunlar mümkün olduğunda, böyle bir “gen terapisi” ile hassas olmayan insan hücreleri daha sonra enfekte kişilerin organizmasında gelişebilir ve bu da enfeksiyonu geriletebilir ve hatta iyileşmesini bile sağlayabilir. Bu çabaların olası nihai başarısını değerlendirmek için henüz çok erken olmakla bir-

likte böyle masraflı bir tedavinin maliyet sorunu henüz ele alınmamıştır. Yine de "HIV-dirençli" CCR5 varyantlarıyla, HIV virüsünün zayıf noktası keşfedilmiş gibi görünmektedir ve bu belki de onu gelecekte savunmasız hale getirebilir. AIDS hastalığının bulaşması ve kontrolüne ilişkin yöneltilen sorulara ek olarak virüsün nereden kaynaklandığına dair sorular da defalarca kamuoyundaki tartışmalarda yer aldı. Üstelik bu sorun, sadece bilim alanını değil siyaseti de ilgilendiriyordu. Hiç olmazsa Doğu Berlinli Biyolog Jakob Segal 1980'li yılların ortalarında, Zimbabve'nin Harare kentinde düzenlenen "Bağlantısızlar Hareketi Toplantısı"nda virüsün Amerika'nın Fort Detrick'teki biyolojik silah deposundan sızdığını ve böylece ABD ve Amerikan emperyalizminin insanlığa sadece yoksulluk ve sefalet değil aynı zamanda AIDS virüsünü de getirdiğini iddia etti. Eski Sovyet gizli servisi KGB'nin arşivlerindeki araştırmalar, bu gülünç tezin dünya çapında bir dezenformasyon kampanyasının bir parçası olduğunu göstermiş olsa da 2000 yılında Durban şehrinde düzenlenen Dünya AIDS Konferansı'nda Güney Afrika hükümetince yeniden masaya yatırılmıştır. Bununla birlikte birkaç yıldır, HIV I ve HIV II olarak adlandırılan virüslerin, şempanze virüsleri olan -"Simian immune deficiency virus"- SIV I ve SIV II'nin akrabası olduğu ve şempanzelerde de HIV taşıyan insanlara benzer etkiler gösterdiği bilinmektedir. Özellikle Alabama'daki Birmingham şehrinde araştırmalarını yürüten Alman Virolog Beatrice Hahn'ın çalışmalarından, şempanze virüslerinin insan virüsleriyle akraba olduğu anlaşılmıştır. HIV I ailesi Orta Afrika'daki şempanzelerde görülürken, HIV II ailesi Batı Afrika'daki başka bir şempanze türünde görülmektedir. Geçmişte Afrika'da seyrek de olsa SIV'in insanlara bulaştığı kabul edilmektedir. Bu bulaşların 20. yüzyılın ikinci yarısında daha sık görülmesinin sebebi belki de "Vahşi Hayvan Av Yemeğinin" (bush meat) daha sık yapılmasıdır. Belki o zaman belirli virüs varyantları insanlara birkaç kez geçerek adapte olmuşlardır. AIDS virüsünün dünya çapında yayılmasının değişen yaşam tarzlarımızla, yoğun seyahat faaliyetlerimizle, birden fazla kişiyle cinsellik yaşamakla ve özellikle ABD'de 1970'lerde eş cinselliğin görünür olmasıyla ilgisi vardır. Şempanze virüsünün insanlara adaptasyonunun birçok detayı henüz kesin olarak bilinemese de kesin

olan şey şudur: AIDS, Fort Detrick'ten değil, Afrika'dan geldi ve buradan da dünyaya yayıldı.

AIDS salgınının daha büyük boyutlara ulaşması bir sorunu daha beraberinde getirmiştir. Salgın, başta muhafazakâr gruplar ve ABD'deki radikal dinci kiliseler olmak üzere belirli çevreler tarafından eş cinselleri dışlamak için bilinçli olarak kullanılmıştır. AIDS'in en çok bu grupta (eş cinsellerde) görülmesi ve korunmasız ilişkiyle yayılması, salgının "gay salgını" diye tabir edilmesine ve eş cinsellerin küçük düşürülerek suçlanmasına sebep oldu. Cinsel yolla bulaşan hastalıklara karşı geçmişte gösterilen basmakalıp davranışlar yeniden kendini gösterdi.

Cinsel yolla bulaşan tek enfeksiyon hastalığı AIDS değil elbette. Herpes virüsleri, klamidy ve trikomonaslara ek olarak, "sexually transmitted diseases" (STD) [cinsel yolla bulaşan hastalıklar] enfeksiyonlarına yol açan başlıca iki bakteriyel patojen vardır: gonokoklar ve sifilis patojenleri. Gonokoklar, *Neisseria gonorrhoeae*, -bu arada meningokoklarla aynı familyadandır-, eski çağlardan beri bilinir. Esas olarak kadınların yumurtalıklarında ve erkeklerin idrar yollarında akut ve lokal iltihaplanmalara neden olurlar ancak bu enfeksiyon günümüzde antibiyotiklerle kolayca tedavi edilebilmektedir. Buna karşın yakın zamanda penisilin dirençli olduğundan tedavisi zor olan gonokoklar olduğu keşfedilmiştir. Gonokok'un aksine sifilis ya da diğer bir deyişle frengi, kronik bir hastalık olup *Treponema pallidum* bakterisiyle oluşur. Tedavi edilmezse enfeksiyon evreler halinde ilerler. Bir bekleme döneminden sonra ağır psikiyatrik komplikasyonlar gibi sinir sistemi hastalıkları ya da felçler görülebilir. İtalyan besteci Gaetano Donizetti'den (1797-1848), Alman yazar E. T. A Hoffmann'a (1776-1822) ve filozof Friedrich Nietzsche'ye (1844-1900) kadar birçok tanınmış sanatçı frengiden muzdarip olmuş ve en sonunda akıllarını yitirerek hayatlarını kaybetmişlerdir. Alman şair Heinrich Heine de Paris'te kaleme aldığı ve "ölüm döşegi" anlamına gelen *Matratzengruft* adlı yapıtında geçen "Speichelfluß und Gliederzucken, Knochendarre in dem Rucken" satırlarında bu hastalığın ona verdiği sancıları betimlemiştir. Görünen o ki, bu hastalık birçok yazarın, ressamın ve müzisyenin yaratıcılığına kaynak olmuştur. Örneğin, Tho-

mas Mann *Doktor Faustus* isimli romanını yazarken sifilis enfeksiyonuna yakalanan Friedrich Nietzsche'nin hayat hikâyesinden esinlenmiştir.

Frengi, muhtemelen 1493 yılında Kristof Kolomb'un (1451-1506) Amerika'dan gelen gemi mürettebatı ile Avrupa'ya taşınmış ve savaşlar sonrasında hızla yayılmıştır. Daha sonra detaylı bir şekilde anlatılacağı üzere, AIDS gibi frengi de yabancı halkları, toplumun sınıflarını ya da belirli grupları dışlamak ve aşağılamak için kullanılmıştır. Burada da "eski" ve "yeni" salgınlar arasında dikkate değer benzerlikler bulunmaktadır.

XIV. SITMA VE DİĞER HASTALIKLAR: PARAZİT ENFEKSİYONLARI

1520 yılının ilkbaharında Alman ressam Albrecht Dürer (1471-1528) Hollanda'yı ziyaret etmişti. Dönüşünde periyodik olarak tekrarlayan ateş, mide bulantısı, yorgunluk ve dalaktaki ağrılardan şikâyetçiydi. Bunlar sıtmanın tipik belirtileridir. Orta Avrupa, 20. yüzyılın ortalarına kadar sıtma-
dan kurtulabilmiş değildi. Aksine, İtalya her zaman "sıtma bölgesi" olmuş ve hastalığın Avrupa dillerindeki adı "kötü hava" anlamına gelen "Malaria" İtalyanca "mala aria" kelimelerinden türemiştir. Hatta İtalya'nın büyük ozanı Dante Alighieri'nin (1265-1321) *İlahi Komedya* adlı eserindeki "Cehennem" bölümünde bu hastalığın verdiği acılardan bahsedilmektedir. Hollanda'nın yanı sıra İngiltere de sıtmanın meskenlerinden biriydi ve İngiliz siyaset adamı Oliver Cromwell (1599-1658) de bu hastalığa yakalanmıştı. Ara ara Almanya'da da görülen sıtma, 1761 yılında, muhtemelen Alman yazar Friedrich Schiller'in de hastalığa yakalandığı Mannheim şehrinde ve 1826 yılında Kuzey Almanya'da yer alan Jeverland bölgesinde görülmüştür.

Ancak günümüzde sıtma tropikal hastalıkların başında gelmektedir. Ilıman iklimlerde neredeyse hiç görülmezken, tropik ülkelerde yılda 300-500 milyon insan *Plasmodium falciparum* patojeni ve aynı familyadan diğer mikroplarla enfekte olmaktadır. Neredeyse 2 milyar insan sıtmaya yakalanma riskiyle yaşamaktadır ve yılda 1,7- 2,5 milyon insan bu enfeksiyon nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Sıtmaya, gerçek hücre çekirdeğine sahip tek hücreli mikroplar, protozoa veya parazitler neden olur. Doğal bir vektör taşıyıcı görevi görür ve bu sıtmada daha önce de bahsedilen Anofel sineğidir. Bu böcek, çoğunlukla nemli yerlerde, bataklıklarda veya küçük göllerde yaşar ve soktuğunda sıtma yayar. Bu nedenle sıtma "bataklık ateşi" ya da "sinek ateşi" olarak da adlandırılmıştır. Diğer önemli tropikal enfeksiyonlar,

bakterilere gerçek bir hücre çekirdeği taşıyan prokaryotların aksine ökaryotik parazitler tarafından tetiklenir. Bu tropikal parazit enfeksiyonları arasında, tripanozomlar tarafından tetiklenen uyku hastalığı (Afrika tripanosomiyazisi) ve Leishmania'nın neden olduğu "Şark ıbanı" yer alır. Her ikisinde de hastalık böceklerden taşınır; ee sineği tripanozomları taşıırken, Leishmania Tatarcık sineğinden bulaşır. Bu bağlamda, bundan başka "gerçek" ok hücreli solucanların da tropik hastalıkların etkeni görevini gördüğünden de bahsetmek gerekir. İpliksi solucanlar, sineklerle taşınan onkoserkiyaz (nehir körlüğü) hastalığına yol açan filaryalar ya da şistozomiyaza neden olan karaciğer kelebeği (emici solucanlar) bunlara örnek verilebilir. Geçmişte, Şistozoma cinsinden solucanların kansere yol açtığı düşünülmüştü. AIDS virüsü, ishal patojenleri ve sarı humma virüsüyle birlikte ökaryotik parazitler, tropikal enfeksiyon ajanlarının en önemli grubunu temsil eder. Bu bağlamda, Almancadaki "parazit" teriminin gerçek bir hücre çekirdeğine sahip protozoa için kullanıldığına dikkat edilmelidir. Anglo-Sakson dillerinde ise bu terim, bakteriler, virüsler ve mantarlar dâhil olmak üzere tüm farklı bulaşıcı etkenleri içerir.

Sıtmaya dönecek olursak; hastalığa neden olan plazmodyumlar, artık gerçek konakları sivrisineklerde çoğaldıkları karmaşık bir yaşam döngüsünden geçerler. İnsanlara bulaştıktan sonra karaciğeri enfekte edebilir, alyuvarlara, eritrositlere nüfuz edip çoğalarak kanda oluşmaya devam edebilirler. Alyuvarlar yok edildikten sonra parazitler tekrar kanda salınır; bu sürece sıtmaya özgü ağır ateş atakları eşlik eder. Diğer patojenler gibi sıtma parazitleri de hücre yüzeylerini bağışıklık sistemi tarafından "görünür" olmayacak şekilde tekrar tekrar değiştirebilirler. Yalnızca plazmodyumların dışa doğru yönlendirilmiş yüzey proteinleri için bile değişkenli olarak aktif 50'den fazla gen vardır. Patojenlerin karaciğerde ve kan hücrelerinde "saklanabildiği" gerçeği, bugüne kadar sıtma için bir aşı geliştirememesine neden olmuştur. Plazmodyum genomlarının deşifre edilmesiyle birlikte durumun biraz daha iyileştiği varsayılabilir. Sıtma araştırmacıları, artık tanımlanmış 5.300 parazit geni arasından bağışıklık koruması sağlayabilen birkaç gen bulmayı umut etmektedirler.

Ancak sıtma aşısının bulunması ekonomik çıkarlara aykırıdır. Sıtma en çok fakir ülkelerde görülmektedir. 10-12 yıllık bir zaman zarfında, sıtmaya ya da başka bir enfeksiyona karşı geliştirilmek istenen aşı çalışmalarının maliyeti yaklaşık 200 milyon avrodur. Sudan, Zaire veya Mozambik'te bir sıtma aşısına ihtiyaç duyulmakla birlikte, bu ülkelerdeki yoksulluk nedeniyle büyük, uluslararası düzeyde çalışan ilaç şirketleri sıtma aşısının geliştirilmesi çalışmalarından büyük ölçüde geri çekildi. Bunun yerine Dünya Sağlık Örgütü ve özel vakıflar bu alanda etkili olmaya çalışmaktadır. Ayrıca finansal yetersizlikler ve bu nedenle büyük şirketlerin çalışmalardan çekilmesi sorunu, sadece sıtma aşısı için değil, tüm tropik hastalıklara karşı olan ilaçların geliştirilmesi ve dağıtılması için geçerlidir. Tüberküloz ve AIDS'e karşı yürütülen mücadele de olsa olsa ancak devlet yardımıyla ve uluslararası programlarla kazanılabilir.

Yine de sıtma parazitleri ilaçlarla tedavi edilebilmektedir. Güney Amerika'daki kınakına bitkisinin kabuğundan elde edilen kinin bileşiminin sıtmaya karşı çok etkili bir ilaç olduğu yüzyıllardır bilinmektedir. Sentetik olarak elde edilen Klorokin de sıtma enfeksiyonunun tedavisinde oldukça etkilidir. Ancak sayısız birçok başka bakteride, virüste ya da mantarda olduğu gibi sıtma patojenlerinde de direnç oluşmuştur. Bu nedenle, çok ivedi olarak yeni ve daha etkili karışımların geliştirilmesi gerekmektedir. Hücrelerinde bir çekirdek içeren organizmalar -ökaryotlar- söz konusu olduğunda mantarlarda olduğu gibi parazitlerde de durum oldukça zordur ve aynı zamanda ilaçlar insan hücrelerine de zarar vermemelidir.

İlginç bir şekilde sıtma parazitleri genomları içinde küçük bir nükleik asit molekülü içerir ve "Apikoplast" olarak tanımlanan bu molekül plazmid olarak 30.000 yapı taşından oluşur. Plazmit genomlarına ilişkin araştırmalar, sıtma parazitlerinin metabolizması için önemli genler içeren apikoplastların, muhtemelen evrim sürecinde parazit genomuna entegre olan ve aslında bakterilerden türetilen bir nükleik asit molekülü olduğunu göstermiştir. Eğer bireysel apikoplast genlerini veya ürünlerini yavaşlatarak durdurmak mümkün olsaydı, "antibakteriyel" bir ilaç belki ileride sıtmayla savaşmak için başarılı bir şekilde kullanılabilirdi.

Ama henüz bu aşamaya gelineemedi. Ondan önce, potansiyel sıtma hastaları ve enfekte olmuş kişilere mevcut ilaçlarla tedavi verilmelidir.

Aslında bakterilere karşı etkili olması gereken ilaçlarla ökaryotik organizmalara karşı savaşmanın genel olarak mümkün olduğu gerçeği, ipliksi solucanların neden olduğu onkoserkiyaz [nehir körlüğü] örneğiyle yakın zamanda kanıtlanmıştır. Bu enfeksiyonlar aslında bakterilerin protein biyosentezini durduran Tetrasiklin antibiyotiği ile tedavi edilebilmektedir. Bu tuhaflığın sebebi ipliksi solucanların -bu bağlamda söz konusu olan endosimbiyozlardır- Wolbachia grubundan bakterilerle yakın bağları olmasıdır. Solucan hücrelerinde yaşayan bu bakteriler filaryanın metabolizması için o kadar önemlidir ki, Tetrasizlini aldıktan sonra solucanlar da artık hayatta kalamazlar.

Sıtma ile savaşmak için geriye kalan seçenek ise konağı olan Anofel sineğine karşı harekete geçmektir. Bu olasılık hakkında daha önce tartışılmış olup, bununla birlikte etkili ve uzun süre kullanılmış DDT'nin toksik etkisinden dolayı artık kullanılamayacağı gerçeğinin yeniden vurgulanması gerekir. Dahası Kuzey Afrika'daki sıtma bölgelerinde DDT dirençli sinek sürülerinin oluşmuş olması vektörlerle mücadelenin de makul sınırlarda olması gerektiğini göstermektedir. Sivrisinek kontrolü, sıtmaya karşı kullanıldığında, tartışmasız hâlâ gerekli ve mantıklıdır, ancak kolayca parçalanabilen böcek öldürücülerin yanı sıra bataklıkların kurutulması veya sıtma taşıyıcısı böceklerin patojeni taşımayan türlerle değiştirilmesi gibi ekolojik önlemlerin kullanılması sağlayan entegre bir çerçevede gerçekleştirilmelidir. Sıtma parazitinin genomuyla birlikte, Anofel sivrisineğinin 280 milyon baz çifti büyüklüğündeki genomunun kodu, 2002 yılının sonunda çözülmüştür. Belki ileride, sıtma konağının önceden bilinmeyen bazı gen ürünlerine yönelik böcek öldürücüler geliştirmek için yeni fırsatlar açılacaktır. Vektör kontrolüne yönelik bu yaklaşımda, mutlaka şimdiye kadar yeterince tutarlı bir şekilde kullanılmamış birçok olasılık vardır.

Sıtmanın en çok Afrika'nın, Asya'nın ve Güney Amerika'nın tropik ülkelerinde görüldüğü belirtilmişti. Ancak

bu hastalık için yürütülen bir gözlem sonucunda ilginç bir bilgiye ulaşılmıştır: Bazı insanlar plazmodyum ile enfekte olması sonrasında ya hiç hasta olmuyor ya da çok hafif atlatıyorlar. Bu da sıtma hastalığı esnasında belirli genlerinde polimorfizm geliştiren insanlar olduğunu ve bu nedenle enfeksiyondan çok fazla etkilenmediklerini açıklamaktadır. Çok benzer bir durum CCR5 polimorfizmi ve buna bağlı olarak AIDS risklerinin azalması konusunda anlatılmıştı. Sıtma bölgelerinde sıklıkla kalıtsal bir hastalığın ortaya çıktığı kanıtlandı. Orak hücreli anemi adı verilen bu hastalık, değişmiş bir hemoglobin molekülü ile kendini gösterir. Hemoglobin, alyuvarlarda oksijen bağlanmasından sorumlu olan proteindir. Yani kolay değişen hemoglobine sahip kişilerin oksijen üretimi kötü olsa da sıtmadan korunmuş olurlar, bu da tropik bölgeler için gerçek bir avantaj elbette. Sıtma ve HIV enfeksiyonuna duyarlılığı azaltan gen polimorfizmlerine ek olarak son yıllarda örneğin koleraya, tüberküloza ve Pseudomonas enfeksiyonuna karşı daha düşük bir duyarlılığa neden olan diğer SNP'ler tanımlanmıştır. Konakçının enfeksiyöz ajanlara duyarlılığının ve bunların gelecekteki olası etkilerinin analizinin ileride enfeksiyon araştırmaları alanında büyük ve önemli bir yer tutacağı bir gerçektir.

Fakat yeniden konumuz olan sıtmaya ve kurbanlarına dönecek olursak; sıtmaya yakalanma riski olanlar sadece bilinen sıtma bölgelerinde yaşayan insanlar değildir. Aynı zamanda tropik bölgelere seyahat eden insanlar da risk altındadır. Daha önce Almanya'da da 20. yüzyılın başına kadar sıtmanın yerleşik olduğu ancak bugünkü durumun böyle olmadığından söz edilmişti. Yine de günümüzde Almanya'da yılda binin üzerinde insanın sıtma olduğu bildirilmekte ve sayılarda bir artış olduğu görülmektedir. Bütün bu vakalar "ithal" enfeksiyonlardır. "İthal" enfeksiyonlar sadece Almanya'da yaşanan bir sorun değil, bu ithal enfeksiyonlarda dünya çapında istikrarlı bir artış gözlemlenmektedir. Hatta giderek artan seyahatler ve hastalıkların -özellikle enfeksiyonların- yayılması arasındaki ilişkiyi inceleyen özel bir alan kurulmuştur: "seyahat tıbbı"

Öyle ki 2000 yılında dünya genelinde 3 milyar uçak seyahati kaydedildi ve bunların 600 milyondan fazlası sınır ötesiydi. 1996 yılında sadece Almanya'dan bile 77 milyon yurt

dışı seyahati kaydedildi ve bunların 4 milyonu tropik ülkelere gerçekleşti. Dünya seyahat şampiyonu olan Almanlar, yılda yaklaşık 50 milyar avroyu seyahat için harcıyorlar. Enfes plajlarda ve egzotik yerlerde alınan hediyelik eşyalar ve hatıraların yanında enfeksiyonların da eve getirildiğini söylemeye gerek yok elbette. Bunların arasında sıtmaya ek olarak en çok Hepatit A, bağırsak hastalıkları ve yılda binden fazla vaka görülen Dang humması yer almaktadır. İnsan kendisini bu hastalıklardan tamamen koruyamasa da uzak ülkelerdeki enfeksiyon tehlikeleri, aşılar, önleyici ilaçlar hakkında bilgilendirme yapılabilirse, seyahatte hastalık kapılar arasına girme ihtimali biraz da olsa azalır. Bilindiği gibi gezmek insana birçok şey öğretir ve koruyucu sağlık önlemleri de bu bilgiler arasında yerini almalıdır.

XV. TROPİK ORMANLARDAN GELEN ENFEKSİYONLAR: HEMORAJİK VİRÜSLER

2000 yılında Almanya'da insanları öfkeliendiren ve trajik bir sonla biten iki Lassa virüsü vakası iki şeyi açıkça ortaya koydu: Birincisi, ağır enfeksiyonlara yol açabilen çok tehlikeli mikropların sadece Afrika'nın yağmur ormanlarında veya savanalarında değil, dünyanın dört bir köşesinde kol gezdiği gözler önüne serildi. İkincisi ise, Almanya'da böyle enfeksiyonları teşhis ve tedavi edebilecek deneyimli doktorlar olsa da bu türde yüksek riskli patojenlerle gerektiği gibi başa çıkılmasını engelleyen alt yapı eksiklikleri vardır.

Lassa ateşi tropik bölgelerde oldukça sık görülmektedir. Yılda 300.000 vaka olduğu ve bunların 5.000'inin ölümle sonuçlandığı düşünülmektedir. Lassa ateşi, kemirgen hayvanlar aracılığıyla yayılan ve genel olarak Güney Afrika'da görülen zoonoz bir hastalıktır. Virüs insan vücuduna geçtikten sonra yayılır ve en sonunda en kötü ihtimalle yüksek ateş ve çoklu organ yetmezliği görülür. Lassa ateşi çok sık görülürken, insanlarda çok nadir enfeksiyona neden olan, ancak olunca da çok hızlı ilerleyen iki virüs vardır: Marburg ve Ebola virüsü. İki hastalık etkeni de birbiriyle akraba olup "klasik" hemorajik virüslerdir. İnsana bulaştıktan sonra damar kanamalarına neden olurlar. Daha sonra kimyasal habercilerin ve sitokinlerin artan ve kontrolden çıkan boşaltımı ve organların çöküşü ile birlikte hastanın ölümü gerçekleşir. Bu iki virüse karşı henüz bir aşı bulunmamasının yanı sıra tedavisi de mümkün değildir.

Almanya'da deneysel amaçlarla şehre getirilen maymunlardan insanlara geçen Marburg virüsü, adını 1967 yılında ilk izole edildiği yer Marburg şehrinden almaktadır. Bu olayda, 31 kişi enfekte olmuş ve içlerinden 7'si hayatını kaybetmiştir. Adını Kongo Nehri'nin bir kolundan alan Ebola virüsü, ilk olarak 1976'da Zaire ve Sudan'da iki salgın meydana geldiğinde tanındı. Bu salgınlarda 600'ün üzerin-

de insan enfekte oldu ve Sudan'da enfekte olanların yarısından fazlası hayatını kaybederken, Zaire'de kayıp oranı %90'a kadar çıktı. Bu iki olaydan sonra çoğunlukla Afrika'da olmak üzere yeniden birçok salgın yaşandı. Örneğin 2003 ilkbaharında, Kongo Brazzaville ile Gabon arasındaki sınır bölgesinde yaklaşık 100 kişinin ölümüne yol açan bir Ebola salgını bildirildi. Bu virüslerin insandan insana bulaş riskinin çok kolay olmaması sayesinde, diğer salgınlarda olduğu gibi bu salgınlarda da bölgesel kontrol sağlanabildi. Ancak hâlâ bu virüslerin nereden kaynaklandığı bilinmemektedir. Maymunlar da hastalığa yakalandılar ancak hastalığın taşıyıcısı değillerdi. Son zamanlarda, yarasaların hemorajik virüslerin konağı olup olamayacağı tartışılmaktadır. Bununla birlikte, Ebola virüsünün bütün türleri insanlar için patojen değildir. Örneğin 1989 yılında, ABD'nin Reston bölgesindeki maymunlarda Ebola salgını çıkmış ancak bu türün insanlar için zararsız olduğu görülmüştür.

Tropik bölgelerde hemorajik hastalıklara yol açabilecek başka virüsler de bulunmaktadır. Avrupa'da da bulunan ve farelerden insanlara geçen Hanta virüsünün tehlikeli olduğu bilinmektedir. Hanta virüsüyle akraba olan ancak Avrupa'da bulunmayan bir virüs ise Rift-Valley [Rift Vadisi Ateşi] virüsüdür. Yine tropik bölgede bulunan bir diğer virüs ise Dang virüsü olup sineklerle taşınır ve yılda 100.000 insanın yakalandığı ve en çok küçük çocuklarda korkunç etkilere yol açan dang hummasına sebep olur.

Tropik ormanlardaki virüslerin, gazetecilerin, yazarların ve film yapımcılarının hayal dünyasını beslemiş olması anlaşılabilir bir şeydir. 1994'te ABD'de yayımlanan ve Peter Preston'un kaleme aldığı roman *Sıcak Bölge* ve başrolünde Dustin Hoffman'ın oynadığı film *Tehdit* bunların örneklerindendir. İkisinin de olay örgüsünde bir Ebola salgını ve buna bağlı olarak gelişen sansasyonel olaylar yer almaktadır. Kitaplarda ve filmlerde anlatılan senaryolar abartılı bulunabilir ya da gerçekçi görünmeyebilir, ancak aslında ciddi bir soruya ışık tutmaktadırlar: Batı Avrupa'da veya Kuzey Amerika'da bizimkiler gibi oldukça uzmanlaşmış ve karmaşık yapılarıdaki toplumların oldukça patojenik, tehlikeli bulaşıcı ajanlarla nasıl başa çıkması gerektiği sorunu. Aynı şekilde Alman toplumu için de kafamızı kuma gömüp pato-

jenlerin Orta Avrupa'nın uzağında kalacağına inanmak da doğru değildir. Ancak yine de uzun bir süre bu konuyla ilgili ülkenin tutumu bu şekildeydi. Bununla birlikte, Almanya'da geçmiş yıllarda toplumu tehdit eden riskler sınıflanarak ifade edildi. Halka açık yapılan tartışmalarda radyasyon gibi fiziksel riskler, yüksek riskli olarak derecelendirilirken, kimyasal maddeler riskli olarak değerlendirildi. Oldukça patojenik ajanlar gibi biyolojik riskler ise sorumsuzca ihmal edildi.

Şimdilerde, Lassa enfeksiyonunun ve biyolojik silah tartışmalarının bir sonucu olarak kısmen de olsa bu hataların düzeltilmesi için çaba gösterilmektedir. Bu bağlamda, oldukça patojenik virüsler, bakteriler, mantarlar ya da parazitler -tehlikeli mikroplarla kastedilen yalnızca hemorajik virüsler değildir- için yapılan işlemler düzenlenmeli ve sıkı bir şekilde yönetmeliğe tabi tutulmalıdır. Bunun için bir kilit sistemiyle çevreden korunan ve yalnızca astronotların uzay kıyafetlerine benzer tulumlar giymiş bilim insanları ve teknisyenlerin girebildiği en yüksek seviye olan "seviye 4" güvenlik laboratuvarları gerekmektedir. Aynı zamanda, personelin yüksek derecede patojenik organizmalarla çalışma konusunda eğitilmesi, taşıma ve transfer için planların bulundurulması ve çok daha fazlası bu zorluğun üstesinden gelmek için gereklidir. Son olarak bu alandaki araştırma faaliyetleri desteklenmelidir. Almanya olarak gelecekte bu hastalıklar bizi de bulduğunda, Atlanta'daki CDC'den veya Lyon'daki yüksek güvenli laboratuvardan gelecek yardımlara güvenemeyiz.

XVI. RAPORLAR VE SORULAR: PRİONLAR

“Patojeni olmayan enfeksiyon var mıdır?” “Çok mu bulaşıcıdır?” “Dana etinden hastalık bulaşır mı?” Bunlar veya benzeri sorular, deli dana hastalığına bağlı olarak insanlarda ya da hayvanlarda sinir sistemi hastalıkları görüldüğünde çok duyulmaktadır. Bu sorun üzerine yapılan bilimsel tartışmaların odak noktasında, gerçekten de “enfekte” bir proteinden kaynaklanan bir bozulma nedeniyle oluşan beyin hastalıkları, diğer bir deyişle ensefalopatilerin olup olmadığı sorusu bulunmaktadır. Prion (“proteinaceous infectious particle”) olarak da tanımlanan bu protein, şimdiye kadar işlevi bilinmeksizin normal haliyle vücutta, özellikle insanların ve birçok hayvanın beyinde mevcut olmuştur. Nasıl ki bir kâğıt, yazmak için temiz ve beyaz bir sayfa olarak kullanılmanın yanında katlanıp uçak oluyorsa, Prion proteininin iki ayrı şekle girmesi de böyle düşünülmelidir: PrPC olarak tanımlanan ilk “normal” halinde ve PrPsc olarak tanımlanan “bozulmuş” halde. Prion proteini “bozulmuş” halde olduğunda, ensefalopati dediğimiz beyin hastalıklarına sebep olabilmektedir. Stanley Prusiner tarafından formüle edilen “protein only hypothesis” e göre yanlış şekillenen proteinin yalnızca kendisi böyle beyin hastalıklarına yol açmaktadır. Çünkü diğer “normal” şekildeki prionlar, bozulmuş yapılara uymak zorunda kalırlar. Prionların neden olduğu hastalıklar, hastanın beyinde süngerimsi birikimlere, “süngerimsi” değişikliklere yol açtığından bunlar üst kavram olarak “Transmissiblen Spongiformen Enzephalopathien” (TSE) [bulaşıcı süngerimsi ensefalopatiler] olarak veya kısaca “prion hastalıkları” şeklinde özetlenir. Bu arada normal şekildeki prionlar ve “bozulmuş” moleküller, bir dizi kimyasal özellik bakımından da farklılık gösterir. Böylelikle PrPsc türleri sıvı içinde çözülmezler ve ısıya karşı dayanıklıdırlar. Üstelik dezenfektan maddelerinin kullanımına dayanabilir ve normal prion proteini de dâhil, diğer proteinlerin çoğunu parçalayan moleküler kesici enzimlere,

proteinazlara karşı koyabilirler. Hatalı şekildeki prionların sağlamlığı, bu PrPSc türlerinin saptanmasında kullanılır; burada proteinaz K tedavisinden sonraki testler, normal formları değil, sadece patolojik proteinleri tespit eder.

Prion hastalıklarına dönecek olursak, insanlarda görülen en önemli TSE hastalığı 1920’den beri tanınan Creutzfeldt-Jakob (CJD) hastalığıdır. Yaşlı insanlarda görülen bu hastalığın semptomları görme bozukluğu, yürümede dengesizlik ve bilinç bulanıklığının yanı sıra davranış bozukluklarından oluşmaktadır. CJD, hastalığın başlangıcından sadece kısa bir süre sonra ölüme sürükler. CJD’den muzdarip hastaların beyinde tipik süngerimsi yapıda “delikler”, yani plaklar görülür. Genel olarak Creutzfeldt-Jakob hastalığı, prion proteinini kodlayan genlerin aniden değişimi sonucu ortaya çıkar. Oldukça nadir görülen bir hastalıktır, yılda yaklaşık 1 milyonda bir kişide görülmektedir. CJD’nin kendiliğinden oluşan haline ek olarak germ hattında değişmiş prion genlerinin meydana geldiği ve bu nedenle bir nesilden diğerine geçtiği kalıtsal hali de uzun süredir bilinmektedir.

TSE’nin bulaşma olasılığı nedir? Kornea nakli gibi göz ameliyatlarından sonra veya nöroşirürji girişimlerinden sonra ortaya çıkan CJD hastalıkları defalarca anlatılmıştır. Büyüme hormonlarının kadavraların hipofiz bezlerinden çıkarılması ve ilaç olarak kullanılması da CJD’nin bulaşmasına yol açmıştır. Ayrıca 1950’lerden beri Papua Yeni Gine’deki Fore halkı arasında ortaya çıkan ve Kuru adı verilen şaşırtıcı bir hastalık bilinmektedir. Hastalığa yakalanan 35.000 kişiden yaklaşık 3.700’ünün hayatını kaybetmesine neden olan Kuru hastalığı, Avrupa ve Kuzey Amerika’dan bilinen Creutzfeldt-Jakob hastalığına benzer semptomlar göstermiştir. 1960’larda Carleton Gajdusek, Kuru hastalığının Fore halkı tarafından 20. yüzyılın ortalarına kadar uygulanan ve ritüelleşmiş bir yamyamlık örneği olarak, ölen en yakın kadın akrabaların ve çocukların beyinlerinin yenilmesiyle ilgili olduğunu kanıtlamıştır. Bu törenler artık uygulanmadığından, daha önce neredeyse sadece kadınlarda ve çocuklarda görülen Kuru hastalığı da azaldı ve artık bu hastalığa hiç rastlanmıyor. Kuru hastalığının seyri ve beyinlerin, yani olası patolojik prion proteinlerinin taşıyıcılarının tüketildiği gerçeği, TSE’nin bulaşıcı olduğu hipotezi için

güçlü bir argümandır. Bulaşıcı süngerimsi ensefalopatilerin (TSE) ortaya çıkması için prion hipotezi lehine başka veriler de vardır ve bunların aslında deli dana hastalığı, "sığırların süngerimsi ensefalopatisi" ("Bovinen Spongiformen Enzephalopathie" kısaca, BSE) ile bir ilgisi bulunmaktadır. 1995 yılında, Büyük Britanya'da bir genç, normalde sadece yaşlılarda görülen Creutzfeldt-Jakob hastalığına yakalandı. Hastanın yaşına ek olarak geleneksel CJD'ye kıyasla belirli klinik semptomlar da değiştiğinden, bu forma "variente", vCJD formu adı verildi. Son zamanlarda İngiltere'de yaklaşık 100 vaka görülürken Fransa'da 3, İrlanda'da ise sadece 1 vaka görülmüştür.

Bununla birlikte şimdi, Büyük Britanya, açık ara en fazla BSE vakasına sahip ülkedir, bu nedenle, doğal olarak vCJD'nin BSE sığırlarından patolojik prionların yaptığı bir enfeksiyondan kaynaklanmış olabileceği tahmin edilmektedir. Şimdiye kadar bu hipotez için doğrudan deneysel bir kanıt bulunamamış olsa da bazı kanıtlar BSE prionlarının insanlara bulaşabileceğini göstermektedir. Bu da vCJD'nin bir "patojen" in -bu durumda enfekte olmuş bir proteinin-hayvandan insana geçmesiyle oluştuğu tam anlamıyla zoonoz bir hastalık olduğu anlamına gelmektedir.

Süngerimsi yapıdaki ensefalopatilerin bulaşıcı formlarının genel olarak hayvanlarda ortaya çıktığı uzun zamandır bilinmektedir. İngiltere'de 1732 yılına kadar giden kayıtlar, koyunlarda "scrapie" denilen hastalığın görüldüğünü bildirmektedir. Hastalanan hayvanlar, korku, atipik bir yürüyüş ve ani saldırganlık belirtilerini göstermekteydi ve istisnasız hepsi öldü. "Scrapie" veteriner hekimlikte de bilinen bir durumdur ve bütün belirtiler bu hastalığın TSE'nin bir türü olduğuna işaret eder. Bugüne kadar 20 hayvan türünde prion hastalığı teşhis edildi ve bunlar arasında en bilineni, 1992 ve 1993 yıllarında Büyük Britanya'da geniş çapta görülen ve "deli dana hastalığı" olarak da anılan, TSE hastalığı olan BSE'dir. BSE ilk kez 1985 yılında tanımlanmış olmakla birlikte belki geçmişte bilinmeyen başka vakalar da vardır.

Büyük Britanya'da kitleler halinde BSE görülmesinin nedeni, -bugüne kadar orada görülen vaka sayısı yaklaşık 200.000 olup, bilinmeyen birçok vaka daha olabilir- sığır-

ların hayvansal unla beslenmesidir. Muhtemelen bu hayvansal yem hazırlanırken içerisinde 1970'li yıllarda Scrapie hastalığı geçiren koyunlardan alınan maddeler de konuldu. Değişmiş prion proteinleri çok sağlam olduklarından, hayvansal un hazırlanırken uygulanan sıcak işlemlerden etkilenmediler ve PrPSc molekülleri hayvansal un içinde çoğalarak sürülerce BSE'nin ortaya çıkmasına neden oldular. 1988 yılında İngiltere'de hayvansal un kullanımının önce sığırlar için sonra genel olarak yasaklanması sayesinde 1993 yılından itibaren BSE vakalarında düşüş gözlemlenmiştir. Aralarında Almanya'nın da olduğu başka birçok ülkede yine BSE vakaları ortaya çıkmış olup 2003 yılı ilkbaharına kadar Almanya'da hafif azalan bir eğilimle yaklaşık 250 vaka bildirilmiştir.

BSE hastalığının ortaya çıkışı ile Creutzfeldt-Jakob hastalığının yeni bir türünün oluşması arasında doğrudan bir bağ henüz bulunamamıştır ancak böyle bir bağ olduğuna dair çok sayıda işaret vardır. Öncelikle, vCJD, BSE vakalarının büyük çoğunluğunun kaydedildiği Büyük Britanya'da meydana gelmiştir. vCJD'de bulunan prion türleri kısmen BSE ile enfekte sığırlarınkine karşılık geldiğinden, bulaşıcı proteinlerin insan gıda döngüsüne PrPSc içeren malzemeler yoluyla girmesi ve daha sonra vCJD hastalığını tetikleme si muhtemeldir. Günümüzde, laboratuvar testlerinden yola çıkılarak TSE'nin tür sınırlarının ötesine geçebileceği de bilinmektedir. Örneğin, TSE semptomları, hamsterlerden elde edilen PrPSc molekülleri kullanılarak farelerde canlandırılabilir.

Peki, Creutzfeldt-Jakob hastalığının yeni türünde daha fazla artış bekleyebilir miyiz? Bu soruyu kesin olarak cevaplamak mümkün değildir çünkü hastalığın kuluçka süresinin ne kadar sürdüğü bilinmemektedir. Eğer 10 yıldan daha uzunsa, 1992 ve 1993 yıllarında çok sayıda BSE görüldüğü sırada, PrPSc proteinlerinin çoğunlukla sığırlardan insanlara geçmiş olduğu düşünüldüğünde, yolumuz uzun demektir.⁶ Ama aynı zamanda, yaklaşık 100 vCJD vakasıyla, hastalık dalgasının zirvesine çoktan ulaşılmış ve biz, kelimenin tam anlamıyla, "paçayı kurtarmış" olabiliriz. Bu varsayımın

6 Yazar bu bilgiyi verdiğinde yıl 2003 olduğundan, bilgi güncelliğini kaybetmiş olabilir. (ç.n.)

lehine pek çok veri bulunmaktadır. Bu arada belirtmekte fayda var, sığır eti yemekten vCJD gelişme olasılığı çok çok düşüktür. Bununla birlikte, şu anda kanda veya diğer vücut sıvılarında bulunan bozulmuş ya da enfekte olmuş prionların güvenilir bir şekilde belirlenebileceği bir test prosedürü yoktur; bu sadece ölü hayvanlardan elde edilen beyin materyalinde veya CJD hastalarının ölümünden sonra mümkün olan bir yöntemdir.

Tüm bu bilgileri ele aldığımızda, geriye tek bir soru kalıyor: “enfekte olmuş proteinler” ile gerçekten virüslere, bakterilere, parazitlere ve mantarlara ek yeni bir tür patojen ortaya çıkmış olabilir mi? Değişmiş yapıdaki bir proteinin yapısını diğer proteinlere empoze edebilmesi ve bir hastalık bulaşması durumunda “klasik” bir patojenin bulunmadığı olgusu kesinlikle sıra dışıdır. Prusiner’ın “protein only hypothesis” hipotezine itiraz edilmesinin nedeni de budur.

Hala, az sayıda bilim adamı, TSE olaylarına virüslerin dâhil olduğu görüşündedir. Prion hastalıklarında şu ana kadar bulaşıcı, viral nükleik asit bulunmamış olmasının güvenilir bir bulgu olmayıp, teknik bir sorundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, prion hastalıklarında bilinen anlamda “enfeksiyonların” olup olmadığı sorusu da cevapsız kalmaktadır. Enfeksiyonlara her zaman çoğalabilen bir patojenin eşlik ettiği düşünülürse, hayır; hastalığın bulaşıcılığı düşünülürse evet olarak cevaplanabilir. Sonuç olarak, prion hastalıklarında hâlâ bazı sorular cevapsız kalmaktadır ve ileride bu alandaki gelişmeler heyecan verici olacaktır.

XVII. BİYOLOJİK SİLAHLAR: ENFEKSİYON ARAŞTIRMALARININ KARANLIK TARAFI

11 Eylül 2001 sabahı iki yolcu uçağı, New York'taki Dünya Ticaret Merkezi'nin ikiz kulelerine çarptı. Bu eşi görülmemiş terör saldırısı neredeyse 4.000 kişinin canına mal oldu. 24 Eylül 2001'de ise Florida'da *The Sun* dergisinde foto muhabiri 63 yaşındaki Bob Stevens'in kendini iyi hissetmediğı ve soğuk algınlığı, ateş, öksürük gibi şikâyetleri olduğu yazıldı. Birkaç gün sonra Anthrax bakterisinden (şarbon) enfeksiyon kaptığı öğrenildi. Ve hastalık hiçbir şekilde Anthrax ya da diğer deyişle şarbon etkeni olan *Bacillus anthracis*'in çok nadir de olsa insanlarda görülen "normal" enfeksiyonu olarak seyretmiyordu. Anthrax basilleri kasıtlı olarak biyolojik savaş amacıyla getirilmişti. Çok ince öğütölerek taşıyıcı bir maddeyle karıştırılmış şarbon sporları, 2001 yılının Eylül ayında dergi editörlerine, televizyon kanallarına ve ABD Senatörleri Thomas Daschle ve Patrick Leahy'e hitaben beş mektupla gönderilmişti. Bu olayda, 18 kişi Anthrax enfeksiyonuna yakalandı ve içlerinde Bob Stevens'in da olduğu 5 kişi hayatını kaybetti.

11 Eylül'ün hemen sonrasında yaşanan ve bilim kurgu filmlerinin sahnelerini aratmayan Anthrax saldırısı, biyolojik terör ve biyolojik silahlar söz konusu olduğunda, işin şakasının olmadığını açıkça ortaya koymuş oldu. Bu tehlikeli ve modern savaş araçları, gerçekten de mevcut ve insanlara korku salmak ve toplumsal hayatı felç etmek için terör saldırılarında kullanıldı. Biyolojik savaş maddelerini tanımlamak gerekirse, yaşayan organizmalardan veya bu organizmaların parçalarından, örneğin toksinlerden oluşurlar. Bu maddeler, uzun süre ya da büyük kitlelere karşı kullanılmamış olsa da tarihte çatışmalarda ve savaşlarda yerini almıştır. Daha önceki bölümlerde bahsedildiğı gibi 1347 yılında Kefe şehrindeki olaylarda vebalı cesetler şehrin surlarına bırakılmıştır. 18. yüzyılın ortasında yaşanan Amerikan Bağım-

sızlık Savaşı'nda da çiçek hastalığı enfeksiyonunu taşıyan cesetlerin kullanılması gibi ilkel biyolojik savaş yöntemleri kullanılmıştır. Birinci Dünya Savaşı esnasında yine Anthrax basilleri kullanılmıştır. İkinci Dünya Savaşı'nda ise bu tür savaş maddeleri savaşan devletlerin cephaneliklerinde yer alıyordu. Uzak Doğu'da yaşanan savaşlarda ise belirli bölgelerle sınırlı kalmak üzere Japonya biyolojik silahlar kullanmıştır. Biyolojik savaş maddeleri Soğuk Savaş süresince de tarafların tehdit potansiyelleri arasında yer almış, ancak geniş çaplı bir kullanım olmamıştır. Konuyla ilgili bilinen bir olay ise, 1979'da şarbon bakterilerinin Rusya'nın Swedlowsk kentindeki bir biyolojik savaş maddesi fabrikasından sızdırılması ve 68 kişinin hayatını kaybetmesidir. 2001 sonbaharında yaşanan olayların gösterdiği gibi biyolojik savaş maddelerinin stokları bugün dahi mevcuttur, ancak bu tür programlar hakkındaki bilgiler tam olmadığından kesin bilgi elde edinmek zordur.

Biyolojik savaş maddesi konusu kapsamında her zaman ismi geçen ve 2001 yılındaki olayda da kullanılan Anthrax bakterisi, *Bacillus anthracis* bir patojendir ve doğada çok yaygındır. Hayvanlarda şarbon enfeksiyonlarına neden olurken insanlarda sporadik şarbon kaynaklı hastalıklara yol açar. Bu şarbon bakterileri savaş maddesi olarak kullanmak açısından oldukça uygundur, çünkü büyümeleri kolaydır ve sporlar oluşturabilirler. Bu kalıcı formlardan daha önce bahsedilmişti, bakterilerin doğada uzun süre hayatta kalmalarını sağlıyorlar ve insanlar ya da hayvanlarla temasa geçtiklerinde yeniden "aktif" hale gelebiliyorlar. Anthrax patojeninin savaş maddesi olarak avantajı tam da budur: Kolay yetiştirme ve iyi depolama. Bunun haricinde, anthrax bakterileri aerosol olarak yayılabilmektedir ve sporlara tutunabilen küçük partiküllerin nefes alıp verme yoluyla insan vücuduna girerek burada tutunması ve ağır enfeksiyonlara yol açması mümkündür. Anthrax bakterilerinin genomunda bir kapsül ve üç toksinin üretilmesinden sorumlu iki plazmid yer almaktadır ve bu bakteriyel maddeler enfeksiyon başlangıcı için de çok önemlidir. Eğer doğru zamanda başlanabilirse, Anthrax antibiyotiklerle tedavi edilebilmektedir. Bazı aşılar da mevcuttur ancak bunlar daha çok veterinerlikte kullanılmaktadır. Neyse ki şarbon bakterileri

özellikle insanlara bulaşıcı değildir, bu nedenle bir enfeksiyonun meydana gelmesi için vücuda daha fazla miktarda mikrop girmelidir.

Anthrax basillerine ek olarak başka olası biyolojik savaş maddeleri de bulunmaktadır. En başta veba bakterisi *Yersinia pestis* gelmektedir. Bu patojen aynı zamanda aerosol olarak da uygulanabilir. Daha önce de söz edildiği gibi veba bakterileri insanlar için oldukça patojeniktir. Ayrıca özellikle tehlikeli savaş maddesi olarak kullanılabilecek antibiyotik dirençli türleri de mevcuttur. Bununla birlikte, veba patojeninin işlenmesi büyük bir uzmanlık gerektirir ve tamamen steril koşullar altında büyük miktarlarda yetiştirilmesi kolay değildir. İnsanlarda bir enfeksiyonu tetiklemek için sadece birkaç veba bakterisi yeterli olduğundan bu patojenlerle uğraşmak, savaş maddelerinin potansiyel kullanıcıları için de çok tehlikelidir. Ek olarak özellikle solunum yolunda enfeksiyonlara yol açabilen tifüs bakterileri, brucella veya tulerami patojeni *Francisella tularensis* gibi diğer yüksek derecede patojenik bakteriyel mikroplar, olası biyolojik silahların temeli olarak kabul edilir. Bu bakteriler aerosol olarak kullanılabilirler. Bakteriyel mikropların bulaştırılması için diğer bir senaryo da kirli su ve enfekte gıda maddelerinin kullanılmasıdır. Bu şekilde kullanmak için prensipte uygun olan bakteriler salmonella gibi bağırsak patojenleri ya da kolera ya da dizanteri bakterileridir.

Biyolojik silahlar söz konusu olduğunda, bakteriyel etkenlerin yanı sıra virüsler de her zaman gündemde olmuştur. Burada ilk akla gelen çiçek hastalığı etkeni *Variola major*'dur. Daha önce de detaylı şekilde anlatıldığı gibi çiçek hastalığına karşı çok etkili aşılar bulunmuş ve 1979 yılında DSÖ tarafından bu hastalığın dünya üzerinden silindiği açıklanmıştır. Buna karşın Atlanta'daki CDC'de ve bir Rus enstitüsünde hâlâ çiçek hastalığı virüsünün stokları bulunmaktadır. Hatta başka devletlerin elinde de çiçek virüsü kültürünün olduğu bilinmektedir. ABD ve Almanya da dâhil olmak üzere, 11 Eylül'den sonra büyük aşı stokları edinebilmiş birçok devletin, çiçek hastalığı virüslerini kullanan biyolojik silahlarla olası bir saldırıyı önlemek için hazırlıklı olmaları, çiçek hastalığının şu anda olası bir risk potansiyeline sahip olduğunu düşündürmektedir.

Bu bağlamda, biyolojik silahların oluşturduğu tehdit açısından, bulaşıcı bir hastalık bastırıldıktan veya tamamen ortadan kaldırıldıktan sonra, aşılarda tamamen durdurulmasının mantıklı olup olmadığı da tartışılmalıdır. Yakın zamanda benzer bir kararı çocuk felci için de vermemiz gerekebilir, çünkü DSÖ bu enfeksiyon hastalığını tamamen ortadan kaldırmayı ve sonrasında aşı yapmamayı hedefliyor. 2002 yazında yapılan ve bu konuya dikkat çeken bir deneyde, ABD’de çalışan Alman Virolog Eckard Wimmer, genomu neredeyse 8.000 yapı taşından oluşan polio virüsünü laboratuvarında sentetik olarak üretmeyi başarmıştır. Bu demek oluyor ki teröristler veya savaş halindeki ülkeler de tamamen ortadan kaldırıldığı düşünülen bir hastalığı yeniden canlandırabilir ve biyolojik silah olarak kullanabilirler ve bu da sonu olmayan bir tehdit oluşturabilir. Bununla birlikte, virüsler söz konusu olduğunda “sentetik biyoloji”nin engellenemez gibi görüldüğü de unutulmamalıdır. Genom araştırmalarının öncüsü Craig Venter, 2002 yılında mümkün olan en kısa sürede bir mikoplazma bakterisini sentetik olarak üretmek istediğini açıkladı. Bu durumda, kavramsal, metodik ve etik anlamda birçok sorunun cevapsız kalmasının yanı sıra yakın gelecekte “yaşam”ın laboratuvarında üretilmesi ihtimaline ilişkin akıllarda da bir soru işareti kalmıştır.

Biyolojik savaş maddeleri hakkındaki tartışmalarda “biyolojik terör” ve “biyolojik savaş” kavramlarını ayırmak da genel olarak önemlidir. 2001 sonbaharında Anthrax bakterileriyle yapılan saldırı kesinlikle biyolojik terördür. Ayrıca 2003 yılında Londra ve Paris’te bulunan risin zehri örnekleri de teröristlerce hazırlanmıştı. Biyolojik terörün en büyük amaçlarından birisi de korku yaratmak, kamusal hayatı felç etmek ve toplumda huzursuzluk çıkarmaktır. Biyolojik savaşta ise amaç, biyolojik savaş maddelerini kullanarak askeri harekâtlar planlamak ve yürütmektir.

Konunun askeri açıdan düşünülmesi gereken kısmı ise biyolojik silahların etkili savaş maddeleri olup olmadığı ya da geniş bir konuşlandırma için bunların uygun görülüp görülmediğidir. Biyolojik silahlar askeri açıdan genel olarak çok da elverişli değildir, çünkü bu silahları kullananlar için de tehlike oluşturabilir. Daha önce de bahsedilen ve yalnız-

ca basit patojenlerden oluşan biyolojik silahlar her zaman güvenli bir şekilde kullanılamaz. Buna karşın, son yıllarda kaydedilen bilimsel ilerlemeler, gelecekte bu “dezavantaj”ı bertaraf edebilecek yeni olanaklar da sağlamıştır. Örneğin, bir biyolojik silahın geliştirilmesiyle eş zamanlı olarak bu silaha karşı ilaç ya da aşı geliştirmek mümkün olsaydı ve bunlara yalnızca görevli personelin erişimi olsaydı, her şey çok farklı olurdu. Teoride, genetik mühendisliği bu tür suç faaliyetleri için olanaklar yaratır. Aynı şey antibiyotik dirençleri için de geçerlidir. Genel olarak savaş maddelerini sadece belirli antibiyotiklerin etkili olacağı ve doğal olarak sadece belirli “kullanıcılar”ın erişebileceği şekilde dirençli hale getirmek mümkündür. Ayrıca yeni özelliklere yol açabilecek genler eklenerek biyolojik savaş maddelerinin tespiti daha da zorlaştırılabilir. Ne yazık ki bilim kötü amaçlara da hizmet etmektedir ve görüldüğü gibi bilim, biyolojik silahlar konusunda da kötüye kullanılmaktadır. Bu sebeple yeni biyolojik silahların geliştirilmesine ve kullanılmasına engel olabilecek tek şey, iyi bir uluslararası denetim aracılığıyla mümkün olan en geniş kamuoyunu oluşturmaktır. Bu bakımdan, henüz gerçekleşmemiş BM Biyolojik Silah Sözleşmesi’nin kabulü, bugün her zamankinden daha elzemdir. Dahası, biyolojik silah olarak kullanılabilecek organizmalara karşı etkili aşılar ve ilaçlar geliştirmek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir. Buna aynı zamanda olası bir saldırı durumunda nasıl tepki verilmesi gerektiğine dair kavramların geliştirilmesini de dâhildir. Bu, gerekli kanıtların ve ilaçların hazır bulundurulmasıyla başlar, afet planlarının oluşturulması ve nüfusa uygun bilgilerin sağlanması kadar devam eder. Bu düşünceler maalesef enfeksiyonlarla mücadelenin karanlık tarafını gösterir. Ancak biyolojik silah konusunu tabulaştırmak, başta silahlardan muhtemelen en çok etkilenecek halk olmak üzere kimseye fayda sağlamayacaktır.

XIII. SALGINLAR, DİL, POLİTİKA: MECAZİ ENFEKSİYONLAR

Enfeksiyonlar ve patojenleri, tarih boyunca her zaman çok önemli bir yer tutmuştur. Daha önceki bölümlerde anlatılan örnekler bunu kanıtlamaktadır. Mikroplar, silah ve biyolojik savaş maddesi olarak bile hayatımıza girmiştir ve girecektir. Peki ya sözlü kavgalar, “söz savaşları” da zaman zaman enfeksiyon araştırmalarındaki argümanlar ve terimlerle sürdürülüyor mu? Her şeyden önce, bulaşıcı hastalıklarla ilgili süreçlerin genellikle savaş ifadeleri yardımıyla anlatıldığı dikkat çekicidir. Rudolf Virchow’un araştırmış olduğu “mikropların hücrelerle savaşı” ile başlar, “öldürücü hücreler” devreye girer ve “savunma sistemleri” oluşturulmaya çabalanır, son olarak “ölüm reseptörleri” de oyuna girer ve en nihayetinde “görünmez düşman yenilir.” *Business Week* dergisi enfeksiyonlarla ilgili bir yazının başlığını “Mikroplara Karşı Savaş” olarak atmıştı. Aslında enfeksiyon biliminin dili, savaşın dilidir.

Burada, özellikle bir nokta dikkate değerdir. *New York Times*’ın başyazarı ve deneme yazarı Susan Sontag, 20 yıl önce hastalıkların genellikle dil bilimsel bir metafor olarak kullanıldığına dikkat çekti. Metafor, belirli ifadelerin yardımıyla sosyal konulara açıklık getirmek için kelimelerin “mecazi anlamda kullanılması” demektir. 1989 yılındaki “Metafor Olarak AIDS” adlı makalesinde Sontag, belirli mesajları yerine ulaştırmak için enfeksiyonların çok uygun olduğunu yazmıştır. Aslında bildiğimiz gibi, Orta Çağ’dan bu yana, metafor olarak enfeksiyon hastalıklarını konu edinmiş bilinen edebi eserler ve başka sanat eserleri bulunmaktadır. Güncel bir örnek, Christa Wolf’un, Doğu Almanya sosyalizminde genç bir kadının çektiği acıları anlatan *Leibhaftig* adlı romanıdır. Bütün hikâye, enfeksiyon kapan birinin başından geçenlerden oluşmaktadır. Hikâye iyi sonla biter ve Christa Wolf sonunda şöyle der: “Bakteriler yola geldi.”

Burada bir enfeksiyon toplumsal süreçlere ayna tutmak için sembolik olarak mecaz anlamda kullanılmıştır.

Enfeksiyonların metafor olarak kullanılması sorunsal başka bir anlam daha kazanabilir ve bu Susan Sontag tarafından şu şekilde açıklanır:

Bir hastalığa karşı verilen savaş, yalnızca halka daha fazla görev üstlenmesi için yapılan bir çağrı ya da daha fazla araştırma yapılması için verilen bir teşvik değildir. Bu metafor, özellikle korkulan bir hastalığın, modern zaman savaşlarının düşmanları gibi “yabancı” ve “başka” bir şey olarak görülmesini sağlar. Ancak daha sonra hastalığı şeytanlaştırmakla hastayı suçlamak arasında alınacak kısa mesafe hastanın bir kurban olarak görülüp görülmediğine bakılmaksızın kaçınılmazdır. Savaş metaforları belirli hastalıkların, doğal olarak da bu hastalıktan muzdarip kişilerin dışlanmasına sebep olur.

Bu tespitler, yalnızca birkaç hastayı da etkileyebilir, büyük toplumları da. Enfeksiyonlar tarihte sıklıkla savaşların ve felaketlerin sebebi oldular ve olmaya da devam edecekler. Enfeksiyonlar aynı zamanda, düşmanı küçük görmek için bir fırsat olarak da görülmüştür.

Bunun örnekleri hastalıklara isim verilirken yaşanmıştır. Cinsel yolla bulaşan ve 15. yüzyılda Avrupa’nın başına dert olan hastalık sifilis (frengi), Fransa’da “Napolitan Hastalığı” (Mal de Naples) olarak tanımlanırken, Napoli’de ise “Fransız hastalığı” olarak anılmıştır. İngiltere’de hem “Morbus Gallicus” hem de “İspanyol Hastalığı” olarak bilinen sifilis, Portekiz’de “Castellanos Laneti”, Polonya’da “Alman Hastalığı” ve Rusya’da ise “Polonya Salgını” olarak tanımlanmıştır. Almanya’da tifüs hastalığı “Fransız” ya da “Leh” hastalığı olarak adlandırılmış ve 1830 yılında Rus Çarı, Fransa’daki Temmuz Devrimi’nin ardından tüm Ruslara “siyasi olarak kirlenmiş ülkeyi terk etmeleri” emrini vermiştir. Buradan da anlaşılacağı üzere, savaş hareketleri ile propaganda birbirini etkilerken, enfeksiyon hastalıkları dış çatışmaları hareketlendirmek için mükemmel bir fırsat vermektedir. Bu konuya ilişkin bir başka örnek, Soğuk Savaş esnasında Doğu Almanya’da (DDR) patates böceklerinin Amerika tarafından gönderildiğinin söylenmesidir. 1980’li yılların başlarında eski Sovyet Birliği’nin KGB’si, bir propaganda kampanyası başlatmış olup AIDS virüsünün ABD

laboratuvarlarında Fort Detrick tarafından geliştirildiğini iddia etmiştir. Ancak bu iddialar asılsızdır.

Enfeksiyon hastalıkları yalnızca dış güçlerle çatışmalar-da kullanılmakla kalmıyor, toplum içindeki sorunlardan da payını alıyor. Azınlıkların dışlanması, belirli grupların aşağılanması ya da toplumsal çatışmaların kızıştırılması için de bu metaforlar kullanılmaktadır. Özellikle, cinsel ilişki yoluyla bulaşan hastalıklar, katı ahlaki kavramları empoze etmek ve toplumdaki belirli grupları küçümsemek için biçilmiş kaftan gibidir. Bunun örnekleri sifilis hastalığı için yüzyıllar boyunca yaşanırken yakın zamanda ise AIDS, 1980'li yıllarda ve 1990'ların başlarında aynı şekilde kullanılmıştır. Bazı politikacılar ve yazarlar, "AIDS, Tanrı'nın emirlerine göre yaşamayanlar için verilmiş bir cezadır," bile demişlerdir. Burada en çok kastedilen eş cinsellerdir. *Le Pen* gazetesi de AIDS'li anlamına gelen "la sida" kelimesini kullanmış ve bir yazıda, "Bugün teröristler ülkemize Marksizm'den daha korkunç bir silah getirmekte: AIDS" cümlesi geçmiştir. Bu bağlamda unutulmamalıdır ki AIDS, Güney Afrika'da da başka şekilde politikaya alet edilmektedir. Güney Afrika Birliği başkanı Mbeki ve danışmanları, AIDS'in sadece bir virüs olarak yayılmadığını, beyazlar tarafından "gönderilen bir hastalık" olduğunu ve daha çok sosyal nedenleri olduğunu düşünmektedir. Bulaşıcı hastalıkların ortaya çıkışının toplumdaki sosyal gelişmelerden ayrı tutulamayacağı elbette bir gerçektir. Bununla birlikte, HIV'in AIDS'in nedeni olduğuna ve virüsle mücadelenin de hastalıkla mücadele demek olduğuna dair tüm kanıtlar mevcuttur.

Bunun yanı sıra Avrupa, Yahudilere yapılanlarla Orta Çağ'dan bu yana enfeksiyon hastalıkları tartışmalarıyla toplumda belirli bir grubun nasıl karalanabileceğini ve sistematik olarak zulme uğrayabileceğini göstermiştir. Daha önceki bölümlerde, 14. yüzyıldaki veba salgınının suçlusu olarak Yahudilerin gösterilmek istendiği anlatılmıştı. Bu bağlamda "haşereler" ve "parazitler" terimleri de Yahudi toplumuyla ilgili olarak ortaya çıkmıştır. "Parazit" kavramı zaman içinde inanılmaz bir değişime uğramıştır. Ulrich Enzensberger bu durumu yeni yayımlanan kitabında açıklığa kavuşturmuştur. 19. yüzyılda parazitlerin bilimsel anlamı öne çıkıyordu. Yani, "canlı bir organizmada yiyecek ve barı-

nak bulan her canlı” anlamında kullanılıyordu. Ancak sonrasında bu kavram hızla değişerek toplumun belirli grupları için kullanılmaya başladı. Berlin’de Protestan Vaiz Adolf Stoecker (1835-1909) ilk kez “Yahudi parazitler” kavramını kullanmıştır. Aynı zamanda tarihçi ve teolog Paul de Lagarde (1827-1891) “trişin [bir tür solucan] ve basillerle konuşulmaz, trişin ve basiller eğitilmez, onlar sadece mümkün olduğunca hızlı ve kökünden temizlenir” ifadesini kullanmıştır. Lagarde burada Yahudileri ima ediyordu ve 19. yüzyıldaki bu akıl tutulması ile toplama kamplarındaki insan deneyleri ve Nazi Almanya’sında Yahudilerin öldürülmesi arasında çok fazla bir fark yoktu.

Eugen Kogon 1946 yılında, Buchenwald Toplama Kampı’nda yaşadıklarını anlatan belgelerde, enfeksiyon patojenlerinin tutuklular, en çok da Yahudiler üzerinde denendiğini belirtmiştir. Bununla birlikte, başta tifüs olmak üzere enfeksiyonların seyriyle ilgili çalışmalar yürütülmüş ve “aşılar” denenmiştir. O zamanki sağlık konseyi toplantısında Gazeteci Ernst Klett tarafından kaydedilen tutanaklarda şöyle belirtilir:

Konuşmacı, haklı olarak Polonya topraklarında görülen tifüsü bir Yahudi hastalığı olarak tanımlıyor. (...) Sonuç olarak, konuşmacı tarafından (...) tifüs sorununun en kolay ve en hızlı çözümünün Yahudi nüfusunun Polonya’dan tamamen uzaklaştırılmasıyla mümkün olacağı kabul edilmektedir.

Burada da görüldüğü gibi, salgın hastalıklar, dil ve sosyalizmin yok etme politikası arasında açıkça bir bağlantı bulunmaktadır.

XIX. ENFEKSİYONSUZ, YENİ VE GÜZEL BİR DÜNYA MÜMKÜN MÜ?

Aldous Huxley'ye ait *Cesur Yeni Dünya* adlı romanda enfeksiyonlara yer yoktur. Takdir edersiniz ki, en nihayetinde insan yeni ve güzel bir dünyayı birkaç mikrobun mahvetmesine izin veremez, öyle değil mi? Vladimir İlyiç Lenin'in (1870-1924) sınıfsız toplumu ve Nazilerin üstün ırkı, enfeksiyonu tanımadılar. "Sosyal parazitler" ile birlikte gerçek basiller, trişinler ve mantarlar da "tarihin çöplüğü"ne atılacaklardı. Enfeksiyonsuz bir dünya mümkün değil ve neyse ki bu fikre dayanan toplum fantezileri 20. yüzyıla hâkim olmuş, sonrasında unutulmuştur. Şimdi geriye bir soru kalıyor: Enfeksiyon biyolojisi, gelecekte neler getirecek?

Burada "enfeksiyonlar" olgusunu evrimsel bir perspektiften ele almak faydalı olacaktır. Daha önce belirtildiği gibi etrafımızda aklımızın almayacağı kadar çok sayıda bakteri ve başka mikroorganizmalar bulunmaktadır. İnsan 10 trilyon hücreden oluşmaktadır ve insan vücudu üzerinde 100 trilyon mikroorganizma yaşamaktadır. Tahminlere göre, dünyamız üzerinde 2-3 milyon mikrop türü bulunmakta ve bunların yaklaşık 200-300'ü hastalık etkeni olarak bilinmektedir. Diğer bir deyişle, mikroorganizmaların çoğunluğu uyum sağladıkları konaklarıyla iyi geçinmektedir. Kommensalizm olarak adlandırılan bu durum, dünya üzerinde farklı biyolojik türler arasında milyonlarca yıldır vardır ve var olmaya da devam edecektir. Buradan yola çıkacak olursak, organizmalar birbirleriyle de çok yakın ilişki kurabilirler ve bu simbiyoz (ortak yaşam) olarak adlandırılmaktadır. Bu şekilde mikroorganizmaların ve konakların birbirinden faydalandıkları sayısız simbiyoz örnekleri mevcuttur. Bu, bitkiler ve nitrojen bağlayıcı bakterilerin yanı sıra, sığır bağırsaklarındaki sindirime yardımcı mikroplar ve önemli metabolik ürünler üreten insan bağırsak bakterileri için geçerlidir.

Çok sayıda mikrobiyologun görüşüne göre enfeksiyon, patogenetik bir formdur, simbiyoz “bozukluğudur”, bu kapsamda mikroorganizmalar konakçı pahasına ve hatta muhtemelen onu öldürecek şekilde burada çoğalır. Ancak evrim açısından bu durum her iki taraf, hem saldırıya uğrayan konak hem de saldıran mikroorganizma için zararlıdır, çünkü varlığının temelinden yoksun kalır. Bu nedenle birçok enfeksiyon gelişirken oldukça bulaşıcı formlardan ortak ve simbiyotik etkileşimlere doğru gelişir. Peki, bu mikrobik “silahsızlanma” biçimi, “enfeksiyon biyolojisi”nin soruları açısından da bir model olarak görülmeli mi?

Muhtemelen evet. Şu anda yeni aşıların ve yeni antibiyotiklerin bulunması için büyük çabalar sarf edilmektedir. Bu yeni ilaçların bir kısmı, mikroorganizmaları “etkisiz hale getirmeyi” amaçlamaktadır. Geniş spektrumlu antibiyotikler yardımıyla tüm mikropları, patojenleri ve patojen olmayanları öldürmeden, “mikroorganizma silahları”nın etkisini, virülans veya patojenite faktörlerini inhibe etmek mümkün olmalıdır. Zaten patojen modülasyonunun yeni tedavi şekli “direnç modülasyonu” ile desteklenmektedir. Patojenleri bu şekilde etkilemenin amacı, direnç faktörlerinin etkisini nötralize edebilmesi ve böylece direncin oluştuğu antibiyotiklerin tekrar devreye girebilmesi ihtimaline dayanmaktadır.

Konak organizmasını etkilemek de mümkündür. Bu, bağışıklık sistemini güçlendirerek veya zararsız ama muhtemelen etkili mikroorganizmaları konağa probiyotik olarak vererek çeşitli şekillerde gerçekleşir. Ayrıca birçok bulaşıcı etkenin hayvanlardan insanlara bulaştığını ve birçok mikrobun ancak vektörler -çoğu zaman böcekler- tehlikeli yükün taşıyıcıları olarak hareket ettiğinde etkili olduğundan söz edilmişti. Sıtma ve vebada, borreliosiste ve kene ısırmasıyla geçen ensefalitte bu durum geçerlidir. Böceklerle karşı verilen başarılı bir savaş, bazı durumlarda kesinlikle büyük miktarlarda alınan antibiyotiklerden ve kemoterapötik ilaçlardan daha etkili ve daha “hafif” olacaktır.

Günümüzde genom araştırması çağında yaşıyoruz ve sürekli çeşitli organizmaların genetik yapıları yayımlanmaktadır. Aralarında birçok patojenin bulunmasıyla birlikte birçok yeni gen dizisi, mikropların birbirleriyle ilişkileri

ve kökeni hakkında bilgi sağlar. Amerikalı bilim insanları bu yeni araştırma alanı için yeni bir kavram buldular bile: "Evolutionary Genomics" [evrimsel genomlar]. Evrimsel genom araştırmalarını kullanarak mikropların genomunda ilaçlar için yeni hedef yapılar bulmak da mümkündür. Patojen olan veya olmayan farklı mikropların hedeflerini karşılaştırmak, mikropların zayıf yönlerinin yaygın olup olmadığına ya da sadece birkaç patojen türünü kapsayıp kapsamadığına dair ipuçları verir.

Ancak çok cazip ve önemli görünse bile farklı genom dizilerini sadece birbirleriyle karşılaştırmak yeterli değildir. Mümkün olduğunca çok genin aktivitesini incelemek için belirli koşullar altında üretilen mRNA miktarını ölçmek gerekir. Bu, DNS dizilerinin kullanıldığı bir işlem aracılığıyla yapılır. Bunlar ya küçük cam parçalarıdır ya da birkaç bin DNA molekülü içerebilen nitroselüloz filtrelerdir. Bu DNA molekülleri, bütün bir genomu bile temsil edebilir. Karşılık gelen mRNA örnekleri, transkriptler, ayrı ayrı genlerin aktivitesi analiz edilerek daha sonra incelenebilir. Bu yöntem ayrıca transkriptom analizi de denir. Üretilen proteinleri tespit etmek de mümkündür; buna proteom incelemesi denir. Bunun haricinde, belirli genlerin işlevlerini uygun testlerde, örneğin enfeksiyon modellerinde incelemek gerekir. Yalnızca çeşitli yöntemlerin bir araya gelmesi, tek tek genler, ürünleri ve olası yeni bir hedef olarak uygunlukları hakkında bir açıklama yapmayı mümkün kılar.

Genom araştırması, son yıllarda sadece mikroplarla ilgilenmekle kalmadı. Şubat 2001'de insan genomunun planı aynı anda iki çalışma grubu tarafından sunuldu. 2002 yılının sonunda, sıtma patojeninin konakçısı Anofel sivrisineğinin ve enfeksiyonları incelemek için model konakçı sistemi olarak bir farenin toplam genom dizileri yayımlandı. Bu bilgilere sahip olunca enfeksiyonları bildiğinizi söyleyebilir misiniz? Mutlaka katkıları olacaktır. İlginç olan, mikroorganizmaların ve konağın evrimsel etkileşimi sırasında direnç oluşabilmesidir. Daha önce, HIV taşıyan insanların %1'inin AIDS hastalığı seyrini göstermediği ya da geç gösterdiği ifade edilmişti. Yüzey yapılarının, konak hücreleri üzerindeki CCR5 reseptörlerinin değişiminden kaynaklanan bu durum, hücrelerin hastalık tarafından saldırıya uğramasına

geçit vermemektedir. Bu örnek, konak organizmaların enfeksiyonlara karşı kendilerini nasıl “savunabileceklerini” etkileyici bir şekilde göstermektedir. Tropik bölgelerde yaşayan insanlarda sıkça görülen orak hücre anemisinin sıtmaya yakalanma eğilimini azaltması da bu duruma örnek gösterilebilir. İnsanın tüm genom dizisi sayesinde bu tür pek çok gen polimorfizminin veya SNP’nin (“single nucleotide polymorphisms”) bulunması eskiden olduğundan daha mümkün olmakla birlikte, insan vücudunun enfeksiyonlara olan duyarlılığı hakkında kesinlikle daha çok bilgi verecektir. Belki de bu süreçte, konakların sahip olduğu bu tür “direnç faktörleri”ni taklit edecek ve böylece hastalıklara etkili şekilde karşı koyabilecek moleküller ve dolayısıyla ilaçlar geliştirilecektir.

Bu bağlamda, geleceğin tedavi şekli olarak yine gen tedavisi gösterilmektedir. Eğer insanlar, tabiri caizse, kendi evrimlerini, örneğin insan genomundaki “hastalıklı” genleri “sağlıklı” olanlarla değiştirerek kontrol edebilselerdi, gerçekten etkileyici olurdu. Yalnız bu tedavi konusunda çok dikkatli olunmalıdır. Teorik olarak gelecek nesillere aktarılmayacak vücut hücrelerini iyileştirmek için kullanılabilir. Burada söz konusu olan “somatik” gen tedavisidir. Bunun haricinde, insan türünün genellikle belirli patojenlere karşı daha dirençli hale gelmesi için germ hattının değiştirilmesi de düşünülebilir.

Günümüz bakış açısıyla gen tedavisi, vücut hücrelerinin CCR5 ve HIV gibi patojenlerin erişimine kapalı olması adına sadece “somatik” hücreleri iyileştirme maksadıyla kullanılabilir. Veya kistik fibroz ve pseudomonas enfeksiyonlarına yol açan CFTR molekülündeki değişiklik durumunda olduğu gibi bir enfeksiyonu tetikleyen nedenler istisna olacaktır. Günün sonunda, yine birçok metodik ve etik soru cevapsız kalmaktadır. Çünkü yakın gelecekte böyle bir tedavinin planlanması mümkün değildir. İnsana ve germ hattına müdahale edilip edilmemesi sorusunun bugünkü cevabı hayırdır. Özellikle etik nedenlerden dolayı bu konuya dikkatli yaklaşmak gerekmektedir.

Peki, enfeksiyonlara karşı savaşmak ve onları mümkün olduğunca azaltmak için son yıllarda verilen çabalar işe ya-

radı mı? Elbette özellikle çocuk hastalıklarında olmak üzere aşıların uygulanması, kanserojenlerin ortaya çıkarılması, gibi başarılar gerçekleştirildi. *Helicobacter pylori* ve papilloma virüslerini düşünün. AIDS'e karşı etkili bir tedavinin geliştirilmesi, HAART tedavisi ve filarya gibi parazitlere karşı geliştirilen tedaviler de bu başarılar arasında yerlerini almaktadır. Bir bakteri zehri olan botulinum toksininin birden ilaç olarak kullanılması da duruma iyimser bir bakış açısı kazandırmaktadır. 1995'e kadar enfeksiyon sayılarında ve antibiyotik direncinde bir artış olsa da 1990'lı yılların ikinci yarısında durum stabil hale geldi. Hatta bağırsak enfeksiyonları gibi çok yüksek seviyelerde seyreden bazı durumlarda az da olsa bir gerileme yaşandı.

En başta belirtildiği gibi enfeksiyon araştırmaları ve enfeksiyonlara karşı mücadele bir yarış gibidir. Mikropların hep yeni baştan geliştirdiği hileleri anlayabilmek için mikrobiyologların durmadan çalıştığı bir yarış. İsveçli bir mikrobiyologun da dediği gibi: "En aptal mikrop bile en zeki mikrobiyologdan daha akıllıdır." Yani enfeksiyon biliminin birçok sorunu hâlâ çözülmeyi beklemektedir: Hâlâ sıtmaya, AIDS'e ve tüberküloza karşı etkili bir aşı bulunamamıştır. Vankomisin dirençli stafilokoklar gibi yeni birçok dirençli bakteri yayılmaktadır. Mantar enfeksiyonları artarken prion sorunu hâlâ çözüme kavuşamamıştır. Fakat içlerinde en önemli olanı Afrika'daki AIDS sorunudur.

Bu nedenle, enfeksiyonlara karşı mücadele, patojenler ve konakçı arasındaki evrimsel biyolojik etkileşimle sınırlı kalamaz. Sosyal alanda da şu anda yaptığımızdan farklı bir şekilde enfeksiyonlarla başa çıkmak gerekmektedir. Yapılması gerekenlerin ilki, bireysel davranışı değiştirmek için enfeksiyonların gerçek tehlikelerine karşı toplumun bilgilendirilmesidir. Sosyal değişimler durduğunda ya da her kıtlık ve savaş olduğunda enfeksiyonlar artmaktadır. Bu kapsamda, enfeksiyon biyolojisi açısından bakıldığında, özellikle üçüncü dünya ülkelerinin sosyal ve politik standartlarının iyileştirilmesi elzemdir. 1848'de Rudolf Virchow, Yukarı Silezya'da bir tifüs salgını üzerine bir rapor yazmış ve belirlenmesi gereken hedeflerle ilgili olarak şunları söylemiştir: "Şu anda Yukarı Silezya'da yaşanan durumun bir daha yaşanmaması için gelecekte ne yapılması gerektiği so-

rusunun cevabı çok basittir: Kızların eğitimi, özgürlük ve refah.” Enfeksiyon hastalıklarının bugünkü durumuna ve sosyal refahın önemine bakıldığında eklenecek yeni bir şey bulunmamaktadır.

KAYNAKÇA

Bastian, Till: *Die Lautlosen Gegner: Seuchen gefährden unsere Zukunft*, Pendo Yayinevi, Zürich, 2001.

Blech, Jörg: *Leben auf dem Menschen: Die Geschichte unserer Besiedler*, Rowohlt Taschenbuch Yayinevi, Reinbek bei Hamburg, 2000.

Enzensberger, Ulrich: *Parasiten: Ein Sachbuch*, Eichborn Yayinevi, Frankfurt am Main, 2001.

Garrett, Laurie: *Die kommenden Plagen: Neue Krankheiten in einer gefährdeten Welt*, S. Fischer Yayinevi, Frankfurt am Main, 1996.

Hacker, Jörg/Heesemann, Jürgen: *Molekulare Infektionsbiologie: Interaktionen zwischen Mikroorganismen und Zellen*, Spektrum Akademischer Yayinevi, Heidelberg, Berlin, 2000.

Klett, Ernst: *Auschwitz, die NS-Medizin und ihre Opfer*, S. Fischer Yayinevi, Frankfurt am Main, 1997.

Köhler, Werner/Eggers, Hans J./Fleischer, Bernhard/Marre, Reinhard/Pfister, Herbert/Pulverer, Gerhard: *Medizinische Mikrobiologie*, 8. basım, Urban ve Fischer, Münih, Jena, 2001.

Köster-Lösche, Kari: *Die großen Seuchen*, Insel Yayinevi, Frankfurt am Main, Leipzig, 1995.

Marre, Reinhard/Mertens, Thomas/Trautmann, Matthias/Vanek, Ernst (yay. haz.): *Klinische Infektologie*, Urban ve Fischer, Münih, Jena, 2000.

Mochmann, Hanspeter/Köhler, Werner: *Meilensteine der Bakteriologie*, Veb Gustav Fischer Yayinevi, Jena, 1984.

Rietschel, Ernst Theodor: "Unsterbliche Musik und todbringende Keime – Tödliche Infektionskrankheiten bedeutender Komponisten", *Darmflora in Symbiose und Pathogenität* içinde, s. 203-217, Hagen, 2001.

Ruffie, Jacques/Sournia, Jean-Charles: *Die Seuchen in der Geschichte der Menschheit*, Deutscher Taschenbuch Yayinevi, Münih, 1992.

Sontag, Susan: *Aids und seine Metaphern*, Hanser Yayinevi, Münih, Viyana, 1989.

Weltsundheitsorganisation: *Der Weltgesundheitsbericht 1998*, Cenevre, Marburg, 1998.

Winkle, Stefan: *Geißen der Menschheit, Kulturgeschichte der Seuchen*, Artemis ve Winkler, Düsseldorf, Zürich, 1997.

Winnacker, Ernst-Ludwig: *Viren: Die heimlichen Herrscher*, Eichborn Yayinevi, Frankfurt am Main, 1999.

Wormer, Holger (yay. haz.): *Vom Infekt zur Seuche: Infektionskrankheiten und ihre Hintergründe*, Günter Olzog Yayinevi, Landsberg am Lech, 1998.

DİZİN

A

Afrika 14, 30, 58, 67, 75, 79, 81, 84, 87,
92, 94, 97, 98, 115, 121

AIDS 9, 11, 13, 14, 23, 31, 48, 50, 59, 64,
81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 92, 93, 95,
113, 114, 115, 119, 121

aktif 41, 52, 54, 64, 85, 92, 108

Albert Camus 75

Alessandro Manzoni 74

Algarve 70

Almanya 9, 14, 21, 27, 29, 30, 36, 40, 41,
44, 45, 48, 59, 60, 62, 63, 65, 66, 70, 78, 79,
81, 91, 95, 97, 99, 104, 109, 113, 114, 116

Alzheimer 21

Amerika 10, 12, 24, 27, 39, 40, 44, 47, 49,
58, 63, 69, 81, 87, 89, 93, 94, 98, 102, 114

Anthrax 107, 108, 109, 110

Aspergillus enfeksiyonu 49

Asya 14, 30, 57, 58, 62, 74, 75, 81, 94

aşı yorgunluğu 14

Avrupa 9, 24, 27, 45, 58, 59, 62, 63, 66,
73, 74, 75, 78, 79, 89, 91, 98, 102, 114, 115

B

Bakteriyel Toksinler 51

BCG 64, 84

biyofilm 41

Borrelia burgdorferi 78

C

Candida 12, 47, 48, 49, 83

Candida albicans 12, 47, 48, 49, 83

CCR5 85, 86, 95, 119, 120

CD4 hücreleri 19

Cesur Yeni Dünya 117

CFTR 61, 120

Craig Venter 65, 110

Creutzfeldt-Jakob hastalığı 102

D

Decameron 73

Die weiße Krankheit 75

dikloro-difenil-trikloroetan 79

DNA 15, 17, 22, 23, 24, 41, 43, 44, 77, 83,
85, 119

Dr. Jekyll ve Mr. Hyde 55

Dünya Bankası 84

Dünya Sağlık Örgütü 9, 13, 24, 61, 67, 93

Dünya Ticaret Merkezi 107

E

E. coli 32, 35, 36, 37, 38, 54, 66

EHEC 13, 31, 32, 33

enfeksiyon 7, 9, 10, 11, 12, 13, 16, 17, 18,
19, 20, 21, 22, 23, 25, 30, 33, 36, 37, 39, 40,
45, 48, 49, 51, 54, 57, 58, 59, 63, 65, 66, 67,
69, 71, 72, 74, 77, 78, 79, 81, 82, 86, 88, 91,
95, 96, 101, 107, 108, 110, 113, 114, 115,
116, 118, 119, 121

Enflüenza 59, 60

Escherich 35, 36

Escherichia coli 18, 32, 35, 36, 37, 38,
40, 66

F

fibroz 61, 120

Fizyoloji Toplumu 63

G

Gen klonlaması 18

Georg Friedrich Wilhelm Hegel 27

Giovanni Boccaccio 73

Guillain-Barre Sendromu 25

H

HAART 85, 121

Haemophilus influenzae 17, 65

HA molekülü 59

hastalık 11, 14, 16, 17, 18, 20, 22, 24, 25, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 40, 44, 48, 50, 51, 55, 62, 63, 65, 66, 67, 73, 74, 76, 77, 78, 82, 83, 88, 92, 95, 96, 97, 101, 102, 103, 104, 105, 107, 110, 114, 115, 117, 119

Hemorajik Virüsler 97

HIV 13, 23, 48, 50, 63, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 95, 115, 119, 120

H. pylori 21, 22

HTLV 23, 82

hücre 11, 15, 16, 19, 28, 33, 38, 42, 43, 46, 50, 53, 54, 63, 64, 70, 78, 91, 92, 120

I

idrar yolları enfeksiyonları 37

İngiltere 70, 91, 103, 104, 114

İsviçre 57

J

Joshua Lederberg 36

K

Kalp Krizi 21

Kanser 21

Karel Capeks 75

kateter takılması 37

kemoterapi 40, 43, 48, 49

Köln 41

L

Lassa 97, 99

LAV 82

Legionella 13, 62, 69, 70, 71, 77

M

Matratzengruft 88

Melbourne Akvaryumu 70

menenjit 17, 65, 66

Mikotik 50

Mikrobik hastalık faktörleri 20

moleküler biyoloji 16, 18, 76

M. tuberculosis 63, 64, 83

muhafazakâr gruplar 88

Münster 41

N

Neisseria meningitidis 65

New York 10, 13, 107, 113

normal florası 49

O

Oliver Cromwell 91

Orta Çağ 10, 46, 62, 74, 113, 115

P

Paris 7, 27, 30, 82, 88, 110

patojenite adaları 17, 22

Patojenler 20, 35

Portekiz 70, 114

proteinler 12, 15, 19, 22, 30, 43, 66, 78, 105

Pseudomonas aeruginosa 37, 40

R

RNA 15, 23, 32, 57, 59, 83, 85

Rudolf Virchow 19, 48, 113, 121

S

salgın 10, 27, 32, 58, 59, 73, 74, 75, 97, 116

Salmonella 11, 25, 31, 32, 33, 45, 51, 54

Salmonella paratyphi 31
Salmonella typhi 11, 31, 51
SARS 9, 10, 14, 31, 57, 58
severe acute respiratory syndrome 57
sexually transmitted diseases 88
Sıtma 9, 77, 91, 92, 93, 94, 95, 118
Soğuk Savaş 108, 114
Stanford 36

T

TCP 28
terapi 85
Ters transkriptaz 23
T hücreleri 19
T-Lenfositler 19
toxicon 51
tüberküloz 10, 11, 13, 18, 62, 63, 83, 84

U

UPEC 37, 38

V

V. cholerae 33
Vibrio cholerae 11, 28, 29, 51
virüs 11, 58, 59, 60, 67, 83, 84, 85, 87, 97, 98, 115
Vladimir İlyiç Lenin 117

Y

Yeni Veba 81
Yersinia 25, 51, 76, 77, 109
Y. pestis 75, 76, 77
Y. Pseudotuberculosis 76

İNSANLAR, SALGINLAR VE MİKROPLAR

ENFEKSİYONLAR VE PATOJENLERİ

JÖRG HACKER

Salgınların yeniden patlak vermesi ve biyolojik silahların kullanılması ihtimaliyle karşı karşıya kaldığımız bugünlerde, ivedilikle cevaplanması gereken ve güncelliğini hiç kaybetmeyen bir soruyla karşı karşıyayız: Bizi hasta eden şey nedir?

Alanında uluslararası bir üne sahip Jörg Hacker, hem bizi hasta eden mikropların hilelerini, bir enfeksiyonun nasıl ilerlediğini, geçmişte görülen ve yeni ortaya çıkan enfeksiyonları hem de bu hastalıklara karşı savunma sistemlerini ve tedavileri anlatıyor. Aynı zamanda siyasal ve toplumsal konularda bazı terimlerin nasıl enfeksiyon biliminden çıkarak gündelik dile yerleştiğine değiniyor. Bu kitapta konunun temeline ilişkin her şey, medyada çıkan “yeni öldürücü virüsler, mikroplar” haberleri arasında boğulmak istemeyenler için akıcı bir dille okuyucuya aktarılıyor.

Mikrobiyolog Profesör Jörg Hacker, Würzburg Üniversitesinde Moleküler Enfeksiyon Biyolojisi Enstitü Başkanı olarak görev yapmaktadır.



**RUNIK
KITAP**



ISBN 978-625-7757-19-5

